



### Belangenvermenging: de Californische zon achterna?

Kan belangenvermenging van medici de patiëntenzorg negatief beïnvloeden? Het begrip belangenvermenging omvat een lange lijst van interacties met producenten van geneesmiddelen, van medische hulpmiddelen en van apparatuur. Het refereert onder andere aan geschenken (zelfs kleine onbelangrijke), maaltijden, vergoedingen voor aanwezigheid bij voordrachten of congressen, ook online, gratis deelname aan navorming, vergoedingen voor vergaderingen, terugbetaling van reiskosten of beurzen voor congresdeelname; vergoedingen voor bijdragen aan een congrescomité, het ter beschikking stellen van 'schrijfdiensten' door 'ghost writers', uitdelen van geneesmiddelenstalen, verlenen van onderzoeksbeurzen, en vergoedingen voor consultancies.

In België worden belangenconflicten verre van systematisch gerapporteerd en bovendien wordt het belang van vermelding in vraag gesteld. Personen die hierover worden ondervraagd, verklaren meestal dat hun klinische oordeel niet wordt beïnvloed door deze contacten of geschenken, in eender welke vorm of omvang. Nochtans is in verschillende studies aangetoond dat belangenconflicten van invloed zijn in situaties die volgens buitenstaanders duidelijk de morele integriteit van de rol als arts in gevaar brengen of zouden kunnen brengen<sup>1</sup>. Financiële belangenconflicten zijn een voorbeeld van beïnvloeding door de industrie. Dit is het geval wanneer een arts door een persoonlijk financieel voordeel in de verleiding wordt gebracht om af te wijken van zijn professionele verplichtingen. Of het geschenk nu groot of klein is, speelt hierbij geen rol. Diverse studies toonden aan dat gedrag niet altijd rationeel is, dat een geschenk iemands objectieve oordeel verstoort en zijn keuze beïnvloedt door beroep te doen op het gevoel iets terug te moeten geven<sup>1</sup>. Zo schrijven medici opvallend vaker een geneesmiddel voor na bezoek van de vertegenwoordiger, ontvangst van stalen, of na deelname aan een door de firma gesponsord symposium. Een systematische review van de literatuur toont aan dat de overgrote meerderheid van deze contacten tussen arts en industrie een negatief effect heeft op de patiëntenzorg<sup>2</sup>. Introductie van deze vorm van 'bias' schaadt de integriteit van het klinische oordeel van de arts tijdens de consultatie.

#### Literatuur

1. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006;295:429-33.
2. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
3. De Meyere M. Is academische geneeskunde te koop? [Editoriaal] *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:264-5.
4. Stanford University School of Medicine. Policy and guidelines for interactions between the Stanford University School

Het compromitteert de wetenschappelijke onderbouwing van zijn beslissingen, maar uiteindelijk schaadt het vooral het belang van de patiënt<sup>1</sup>. Totale transparantie van mogelijke belangenconflicten is dus onontbeerlijk.

Is vermelding van belangenvermenging echter voldoende om het probleem op te lossen? Medewerkers van academische centra over de hele wereld menen van niet om diverse redenen<sup>1</sup>. Het begrip belangenconflict wordt op verschillende manieren geïnterpreteerd, de belangen worden meestal niet geïdentificeerd, en de invloed ervan is moeilijk in te schatten door personen die het domein niet goed kennen. Zij stellen dat het gemakkelijker is belangenconflicten aan te geven en nadien te doen alsof deze niet bestaan, dan moeite te doen om geen belangenconflicten te hebben. Dit probleem speelt vooral in universitaire kringen en is al eerder in *Minerva* besproken<sup>3</sup>. Hoe je hier als academische instelling zorgvuldig mee kan omgaan, toont de universiteit van Stanford in Californië. Hun beleid is een mooi voorbeeld van een poging om de belangenconflicten van personeel, inclusief studenten, in relatie tot bedrijven die medische producten commercialiseren, te voorkomen, te beperken of, zonodig, aan te pakken<sup>4,5</sup>. De universiteit stelde duidelijke richtlijnen op, met onder andere het verbod om in eender welke omstandigheid ook maar enige vorm van persoonlijke geschenken aan te nemen. Zij hebben ook strenge regels voor educatieve en vormingsactiviteiten met betrekking tot transparantie van de belangenconflicten, keuze van het onderwerp en inhoud van presentaties. De universiteit organiseert zelfs een training over belangenvermenging voor studenten, specialisten in opleiding, stagiairs en personeel. Deze opleiding start voordat men in de praktijk stapt en maakt deel uit van de algemene opleiding. Dit lijkt ons een ander essentieel element van een verstandig beheer van potentiële belangenconflicten. Wij dromen al van de Californische zon. Als zij ook kan bijdragen tot het opklaren en aanpakken van belangenconflicten, dromen we nog meer dat haar stralen ook ons kleine landje zullen bereiken.

*P. Chevalier, M. van Driel, M. De Meyere,  
in naam van de ganse redactie*

- of Medicine, the Stanford Hospital and Clinics, and Lucile Packard Children's Hospital with the pharmaceutical, biotech, medical device, and hospital and research equipment and supplies industries ("industry").  
[http://med.stanford.edu/coi/siip/documents/siip\\_policy\\_aug06.pdf](http://med.stanford.edu/coi/siip/documents/siip_policy_aug06.pdf) (geraadpleegd 14 maart 2007- tekst ook beschikbaar via [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be))
5. Cadeaux des firmes: interdits à l'Université Stanford. *Rev Prescr* 2007;27:221-2.

## Pneumokokkenvaccinatie bij COPD-patiënten?

Granger R, Walters J, Poole PJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

Duiding: B. Michiels

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Kan pneumokokkenvaccinatie bij COPD-patiënten acute exacerbaties voorkomen? Wat is de veiligheid van het vaccin?

#### Achtergrond

Het aantal exacerbaties bij COPD-patiënten neemt progressief toe tijdens het verloop van de aandoening. Deze exacerbaties veroorzaken morbiditeit en leiden tot een toename van de uitgaven voor gezondheidszorg. Omdat men tijdens COPD-exacerbaties vooral *S. pneumoniae* en *H. influenzae* uit het sputum isoleerde, zou pneumokokkenvaccinatie in theorie het aantal infectieuze exacerbaties kunnen reduceren. Verschillende COPD-richtlijnen bevelen het pneumokokkenvaccin reeds aan, maar dit steunt vooral op observationeel onderzoek in de algemene populatie.

#### Methode

##### Geraadpleegde bronnen

CENTRAL, MEDLINE, EMBASE en CINAHL, tijdschriften over respiratoire aandoeningen en abstracts van congressen, referentielijsten van gevonden artikels (tot april 2006)

##### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies, waarin minstens één dosis pneumokokkenvaccin werd toegediend aan volwassenen met COPD (voorspelde éénseconde-waarde (ESW) <80% en ESW/geforceerde vitale capaciteit (FVC) <0,7). Uiteindelijk zijn vier studies geïncludeerd.

##### Bestudeerde populatie

Alle studies sluiten COPD-patiënten uit die reeds eerder een pneumokokkenvaccin kregen. In sommige studies zijn astmapatiënten uitgesloten. Het totale aantal deelnemers was 937 en varieerde per studie van 49 tot 600 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 60 tot 70 jaar en 50 tot 96% was man. Het aantal actieve rokers varieerde van 20 tot 50%.

#### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: aantal acute exacerbaties, gedefinieerd als een toename van kortademigheid en/of van de hoeveelheid en/of purulentie van het sputum.

Secundaire uitkomstmaten: aantal episodes van pneumonie, aantal hospitalisaties, aantal dagen bedlegerigheid/werkonbekwaamheid omwille van respiratoire ziekte, verandering van longfunctie, ongewenste effecten, mortaliteit (globaal, respiratoir, andere oorzaken) in de periode van 1 tot 48 maanden na vaccinatie, en kosteneffectiviteit.

#### Resultaten

In twee studies werd een 14-valent, in de twee andere studies een 23-valent pneumokokkenvaccin gebruikt. Slechts één studie vermeldde gegevens over de primaire uitkomst: geen significant verschil in aantal exacerbaties tussen vaccinatie- en placebogroep (zie tabel). Drie studies gaven resultaten over optreden van pneumonie: geen significant verschil tussen vaccinatie- en placebogroep. Ook voor globale mortaliteit en cardiorespiratoire sterfte vond men geen significante verschillen. Er waren geen gegevens voor vier van de acht voorgestelde secundaire uitkomsten: werkonbekwaamheid, verandering in longfunctie, ongewenste effecten en kosteneffectiviteit.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er, op basis van gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, geen evidentie is dat injecteerbare pneumokokkenvaccins bij COPD-patiënten een significante impact hebben op morbiditeit en mortaliteit. Grotere RCT's zijn nodig om de kleine voordelen, gesuggereerd in individuele studies, te bevestigen.

#### Financiering

Niet vermeld

#### Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven

Tabel: Primaire en secundaire uitkomsten voor pneumokokkenvaccinatie bij COPD-patiënten.

Uitkomst	OR	95% BI	Aantal deelnemers
Acute exacerbaties	1,43	0,31 tot 6,69	49
Pneumonie algemeen	0,89	0,58 tot 1,37	748
Globale mortaliteit	0,94	0,67 tot 1,33	888
Sterfte cardiorespiratoir	1,07	0,69 tot 1,66	888

## BESPREKING

### Methodologische opmerkingen

Deze meta-analyse werd uitgevoerd volgens de Cochrane methode, waarbij methodologische kwaliteit, heterogeniteit en publicatiebias van de studies getest worden. Het aantal geïncludeerde studies is echter zeer beperkt. Slechts vier RCT's waren bruikbaar, waardoor het aantal deelnemers onvoldoende groot is om significante verschillen aan te tonen. Bovendien blijkt dat de incidentie van de pneumokokkeninfecties te hoog werd ingeschat, waardoor in de powerberekening het vereiste aantal deelnemers onderschat is. De oproep van de auteurs om grotere studies op te zetten, lijkt niet realistisch. De farmaceutische industrie heeft hierbij niets te winnen en industrie-onafhankelijke sponsors zijn moeilijk te vinden.

In ieder geval dekt de titel van deze review de lading niet: pneumokokkeninfecties zijn geen primaire uitkomstmaat en enkel pneumonie volgens klinische criteria is behouden als secundaire uitkomst.

### Vergelijking met andere onderzoeksgegevens

De Cochrane review bij volwassenen in het algemeen vond evenmin significante resultaten<sup>1</sup>. Case-control studies en retrospectieve cohortstudies, die hier niet worden besproken, tonen wel een significant effect van het pneumokokkenvaccin. In de observationele studies overschat men echter het effect, omdat er onvoldoende gecorrigeerd wordt voor beïnvloedende variabelen. Bovendien blijkt dat hoe minder recent de studie (de oudste is van 1947), hoe groter het gemeten effect is. Waarschijnlijk kwamen pneumokokkeninfecties meer voor in het pre-antibiotictijdperk<sup>1</sup>. In de meeste studies is men het erover eens dat het beschermende effect van het vaccin afneemt met de leeftijd en bij immuunstoornissen. In een grote cohortstudie vond men een beschermend effect tegen ernstige invasieve pneumokokkeninfecties<sup>2</sup>, een uitkomst die in deze

meta-analyse niet aan bod komt, tenzij onrechtstreeks via cardiorespiratoire mortaliteit. In een recentere RCT vond men enkel een significant effect op het optreden van pneumonie bij een subgroep van COPD-patiënten jonger dan 65 jaar en met een FEV<sub>1</sub> <40%<sup>3</sup>.

### Richtlijnen

Ondanks het gebrek aan evidentie bevelen vele klinische richtlijnen het 23-valente polysaccharide pneumokokkenvaccin aan. Zij baseren zich hiervoor op de grote case-control- of cohortstudies en extrapolaties uit RCT's bij gezonde volwassenen. De American Thoracic Society en de European Respiratory Society (juni 2004) bevelen het pneumokokkenvaccin aan voor alle ouderen<sup>4</sup>. NICE<sup>5</sup> en de Belgische Hoge Gezondheidsraad<sup>6</sup> raden het vaccin aan bij alle COPD-patiënten, al dan niet samen met een jaarlijks influenzavaccin. De aanbeveling voor goede medische praktijkvoering<sup>7</sup> en een richtlijn van Australië en Nieuw-Zeeland<sup>8</sup> adviseren om bij COPD-patiënten, naast griepvaccinatie, de mogelijkheid van een pneumokokkenvaccin te overwegen om invasieve infecties te vermijden. De GOLD-richtlijn 2006<sup>9</sup> beveelt het gebruik van het pneumokokkenvaccin aan bij COPD-patiënten ouder dan 65 jaar of bij jongeren met een FEV<sub>1</sub> <40%. Vaccinatie is éénmalig en alleen bij 65-plussers wordt na vijf tot zeven jaar één hervaccinatie aanbevolen. De NHG-Standaard over COPD (mei 2001) spreekt alleen over influenzavaccinatie<sup>10</sup>. De auteurs van een grote Zweedse cohortstudie bij 65-plussers beweren dat een additief effect van influenza- en pneumokokkenvaccinatie waarschijnlijk is, maar zij hebben hiervoor onvoldoende sterke bewijzen<sup>11</sup>. Het influenzavaccin is op zich voldoende werkzaam om het aantal pneumonieën en de sterfte door pneumonie te reduceren, zodat dit het enige preventieve vaccin is dat systematisch bij COPD moet worden gegeven. In ieder geval zijn de meeste richtlijnen aan herziening toe.

## BESLUIT



Deze meta-analyse van vier RCT's toont aan dat er bij volwassenen met COPD geen wetenschappelijke onderbouwing is om systematisch een polysaccharide pneumokokkenvaccin toe te dienen ter preventie van exacerbaties. De aanbevelingen om wel te vaccineren zijn uitsluitend gebaseerd op observationeel onderzoek.

### Literatuur

1. Dear KBG, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4.
2. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55.
3. Alfigeme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
4. Celi BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Management of stable COPD: pharmacological therapy. *Eur Resp J* 2004;23:932-46. <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/respiratory-disease-adults/copdexecsum.html>
5. National Institute of Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE, February 2004.

- www.nice.org.uk/CG012NICEguideline
6. Hoge Gezondheidsraad België. Aanbevelingen betreffende het gebruik van het 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin bij volwassenen: Belgisch consensusrapport (november 2004).  
[https://portal.health.fgov.be/portal/page?\\_pageid=56,512429&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL](https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,512429&_dad=portal&_schema=PORTAL)
  7. Van de Vyver N, Govaerts F, Pilaet A. Preventie van ernstige pneumokokkeninfecties bij volwassenen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2005;34:588-96. [www.wvvh.be/Page.aspx?id=881](http://www.wvvh.be/Page.aspx?id=881)
  8. McKenzie DK, Frith PA, Burdon JGW. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. March 2003. [www.copdx.org.au/guidelines/index.asp](http://www.copdx.org.au/guidelines/index.asp)
  9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, 2006.  
[www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=996](http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=996)
  10. Geijer RMM, van Schayck CP, van Weel C, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:207-19.  
<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M27a/start.htm>
  11. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Örtqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up *Vaccine* 2003;21:3906-11.

## Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines

Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.

Duiding: M. Lemiengre

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van statines op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire aandoening?

#### Achtergrond

Verskillende richtlijnen bevelen statines aan bij patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte op basis van het cardiovasculaire risicoprofiel dat bepaald wordt door aanwezigheid van bekende risicofactoren (geslacht, leeftijd, bloeddruk, diabetes mellitus, totaal cholesterol, HDL/LDL cholesterol en nicotinegebruik). De risicofactoren in de aanbevelingen zijn echter verschillend, evenals de afkappunten voor het starten van therapie. De resultaten van de statinestudies waarop deze aanbevelingen steunen, zijn bovendien inconsistent.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Engelstalige publicaties in MEDLINE (1966-juni 2005), EMBASE (1980-juni 2005), Cochrane Collaboration, ACP Journal Club en literatuurlijsten van gevonden studies

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde studies, waarin statines werden vergeleken met placebo, actieve controle of gewone zorg met follow-up langer dan één jaar en met minstens 100 gerapporteerde cardiovasculaire gebeurtenissen. Minstens 80% van de deelnemers mocht geen bekende

cardiovasculaire ziekte hebben en voor deze subgroep moest minstens één van de vooropgestelde primaire uitkomsten gerapporteerd zijn. Exclusiecriteria: studies met intermediaire eindpunten, vergelijking van lage met hoge doses statines, studies waarin patiënten statines kregen omwille van ziektes die geen verband hebben met klassieke cardiovasculaire risicofactoren (zoals dialyse, posttransplantatie) en studies die de proportie van patiënten in primaire preventie niet vermelden. Uiteindelijk werden zeven studies met een gemiddelde follow-up van 3,2 tot 5,2 jaar geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

De statinegroep bestond uit 21 409 en de controlegroep uit 21 439 patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 55,1 tot 75,4 jaar en het percentage mannen varieerde van 42 tot 100%. Negentig procent van de geïncludeerde patiënten had geen voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden. De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde vóór behandeling was 147 (117-192) mg/dl.

#### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaten: 'belangrijke coronaire gebeurtenis' (fataal en niet-fataal myocardinfarct) en 'belangrijke cerebrovasculaire gebeurtenis' (fataal en niet-fataal CVA). Secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, fataal myocardinfarct, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie en ongewenste effecten (stijging van lever- en spierenzymen, incidentie van kanker). Voor de meta-analyse gebruikte men het fixed effect en het random effects model.





- www.nice.org.uk/CG012NICEguideline
6. Hoge Gezondheidsraad België. Aanbevelingen betreffende het gebruik van het 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin bij volwassenen: Belgisch consensusrapport (november 2004).  
[https://portal.health.fgov.be/portal/page?\\_pageid=56,512429&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL](https://portal.health.fgov.be/portal/page?_pageid=56,512429&_dad=portal&_schema=PORTAL)
  7. Van de Vyver N, Govaerts F, Pilaet A. Preventie van ernstige pneumokokkeninfecties bij volwassenen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2005;34:588-96. [www.wvvh.be/Page.aspx?id=881](http://www.wvvh.be/Page.aspx?id=881)
  8. McKenzie DK, Frith PA, Burdon JGW. The COPD-X Plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. March 2003. [www.copdx.org.au/guidelines/index.asp](http://www.copdx.org.au/guidelines/index.asp)
  9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, 2006.  
[www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=996](http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=996)
  10. Geijer RMM, van Schayck CP, van Weel C, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:207-19.  
<http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M27a/start.htm>
  11. Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Örtqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up *Vaccine* 2003;21:3906-11.

## Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines

Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.

Duiding: M. Lemiengre

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van statines op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire aandoening?

#### Achtergrond

Verskillende richtlijnen bevelen statines aan bij patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte op basis van het cardiovasculaire risicoprofiel dat bepaald wordt door aanwezigheid van bekende risicofactoren (geslacht, leeftijd, bloeddruk, diabetes mellitus, totaal cholesterol, HDL/LDL cholesterol en nicotinegebruik). De risicofactoren in de aanbevelingen zijn echter verschillend, evenals de afkappunten voor het starten van therapie. De resultaten van de statinestudies waarop deze aanbevelingen steunen, zijn bovendien inconsistent.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Engelstalige publicaties in MEDLINE (1966-juni 2005), EMBASE (1980-juni 2005), Cochrane Collaboration, ACP Journal Club en literatuurlijsten van gevonden studies

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde studies, waarin statines werden vergeleken met placebo, actieve controle of gewone zorg met follow-up langer dan één jaar en met minstens 100 gerapporteerde cardiovasculaire gebeurtenissen. Minstens 80% van de deelnemers mocht geen bekende

cardiovasculaire ziekte hebben en voor deze subgroep moest minstens één van de vooropgestelde primaire uitkomsten gerapporteerd zijn. Exclusiecriteria: studies met intermediaire eindpunten, vergelijking van lage met hoge doses statines, studies waarin patiënten statines kregen omwille van ziektes die geen verband hebben met klassieke cardiovasculaire risicofactoren (zoals dialyse, posttransplantatie) en studies die de proportie van patiënten in primaire preventie niet vermelden. Uiteindelijk werden zeven studies met een gemiddelde follow-up van 3,2 tot 5,2 jaar geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

De statinegroep bestond uit 21 409 en de controlegroep uit 21 439 patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 55,1 tot 75,4 jaar en het percentage mannen varieerde van 42 tot 100%. Negentig procent van de geïncludeerde patiënten had geen voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden. De gemiddelde LDL-cholesterolwaarde vóór behandeling was 147 (117-192) mg/dl.

#### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaten: 'belangrijke coronaire gebeurtenis' (fataal en niet-fataal myocardinfarct) en 'belangrijke cerebrovasculaire gebeurtenis' (fataal en niet-fataal CVA). Secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, fataal myocardinfarct, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie en ongewenste effecten (stijging van lever- en spierenzymen, incidentie van kanker). Voor de meta-analyse gebruikte men het fixed effect en het random effects model.



## Resultaten

In de statinegroep daalde de incidentie van fataal en niet-fataal myocardinfarct met 29,2% (RRR 29,2%; 95% BI 16,7 tot 39,8;  $p < 0,01$ ). Voor de uitkomst fataal en niet-fataal CVA was de RRR 14,4% (95% BI 2,8 tot 24,6%;  $p = 0,02$ ).

Voor de secundaire uitkomsten was er geen significante daling van de coronaire en totale mortaliteit, maar een RRR van 31,7% (95% BI 16,9 tot 43,9%;  $p < 0,01$ ) voor niet-fataal myocardinfarct en RRR 33,8% (95% BI 19,6 tot 45,5%,  $p < 0,001$ ) voor het aantal revascularisaties in het voordeel van statines. Er zijn geen klinisch belangrijke stijgingen van lever- of spierenzymes, of van het aantal kwaadaardige aandoeningen gerapporteerd met statines.

Op basis van een multiële regressieanalyse zag men dat de relatieve risicoreductie van fataal en niet-fataal

myocardinfarct significant geassocieerd was met een groter risico van coronaire ziekte bij inclusie ( $p = 0,001$ ), minder mannen in de bestudeerde populatie ( $p = 0,003$ ) en een grotere absolute daling van het LDL-cholesterol één jaar na inclusie ( $p = 0,001$ ).

## Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij patiënten zonder cardiovasculaire ziekte een behandeling met statines de incidentie van majeure coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen reduceert, maar niet de totale mortaliteit of de mortaliteit door coronaire ziekte.

## Financiering

Niet vermeld

## Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

Methodologisch gezien is dit een goede meta-analyse. In- en exclusiecriteria zijn duidelijk omschreven en door enkel studies toe te laten met harde eindpunten, zijn de auteurs bijna automatisch uitgekomen bij de grote statinestudies die onder andere in Minerva zijn besproken<sup>1-4</sup>. Voor extractie van data werd soms gebruik gemaakt van gegevens uit bijkomende publicaties, waarin meer specifieke informatie over de beoogde studiepopulatie te vinden was. De heterogeniteit van de populaties is uitgebreid gecontroleerd, maar de resultaten hiervan vindt men niet terug in het artikel. Vanuit de gepoolde gegevens worden een absoluut risicoverschil (ARV) en voor de statistisch significante uitkomsten ook een NNT berekend, maar zonder betrouwbaarheidsintervallen. Brede intervallen zouden de klinische consequenties van de resultaten zeker relativeren.

### Interpretatie van de resultaten

De zeven geïncludeerde studies maakten gebruik van vier verschillende soorten statines. Het effect op LDL-cholesterol is verschillend voor elke soort statine en voor elke gebruikte dosis, maar de gebruikte doses mag men als equivalent beschouwen<sup>5</sup>. In drie studies was er een beperkte groep van patiënten (10%), die een cardiovasculair incident had doorgemaakt (secundaire preventie). De multiële regressieanalyse toonde echter aan dat het gevonden effect niet kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van deze cardiaal belaste patiënten. De geïncludeerde patiënten uit de verschillende studies werden niet gestratificeerd volgens risicoprofiel, zodat het niet mogelijk is om in te schatten of en in welke mate de aanwezigheid van hoogrisico-patiënten (bijvoorbeeld patiënten met diabetes) de resultaten kon beïnvloeden. De auteurs konden dit niet oplossen met de beschikbare gegevens. In een andere meta-analyse poolde de Cholesterol Trialist Collaboration (CTC) de resultaten van 15

statinestudies (90 056 patiënten)<sup>6</sup>. Zij berekenden voor cardiovasculaire sterfte een RR van 0,81 (95% BI 0,76 tot 0,85;  $p < 0,0001$ ), terwijl men in de meta-analyse van Thavendiranatham uitkwam op een niet-significante RR van 0,77 voor coronaire sterfte. Waarschijnlijk kan het verschil in significantie verklaard worden door het aantal patiënten in de meta-analyse. In de meta-analyse van de CTC worden meer patiënten geïncludeerd waardoor het betrouwbaarheidsinterval smaller en de schatting van het effect nauwkeuriger is.

### Belang van het initiële risico

Globaal kan men stellen dat een daling van LDL-cholesterol met 1 mmol/l als gevolg van een behandeling met een statine een daling van het cardiovasculaire risico van 25% tot gevolg heeft<sup>7</sup>. De omvang van het potentiële absolute risicoverschil van de interventie blijft bepaald door het initiële cardiovasculaire risico: hoe groter dit risico, des te groter het klinische effect van de interventie. De CTC includeerde alle grote statinestudies, waardoor het gewicht van de studies met hoogrisicopatiënten het effect van de interventie heeft uitvergroot. Ook de meta-analyse van Thavendiranatham ondersteunt deze vaststelling. De auteurs ondernamen zelf een poging tot stratificatie van hun studiemateriaal door gebruik te maken van de Framingham score. Zij stelden voor de groepen met laag, intermediair en hoog risico een absoluut risicoverschil vast van respectievelijk 0,75%, 1,63% en 2,51% over een gemiddelde behandelduur van 4,3 jaar. Dit komt neer op een NNT van respectievelijk 133, 61 en 40, wat hoog uitvalt zelfs zonder dat we rekening houden met de eventuele breedte van de betrouwbaarheidsintervallen. De conclusie ligt dus voor de hand en herhaalt alleen wat we reeds eerder in Minerva besloten: het klinische effect van statines wordt bepaald door het initiële cardiovasculaire risico van de patiënt. Patiënten met antecedenten van coronair vaatlijden of perifeer vaatlijden hebben de meeste baat bij een behandeling. Patiënten met een geïsoleerde hyper-

cholesterolemie hebben hierbij nauwelijks baat. Maar dit effect op basis van klinische studies is een effect op populatieniveau en kan niet onmiddellijk worden vertaald naar de individuele patiënt. Aanbevelingen voor

de praktijk dienen een model aan te reiken waarmee het cardiovasculaire risico kan worden bepaald en richtlijnen te geven voor zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies in functie van dit risico.

## BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire ziekte een behandeling met statines wel het risico van coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen kan reduceren, maar niet de mortaliteit. Het effect van statines is afhankelijk van het initiële cardiovasculaire risico. Op basis hiervan zal men al of niet een behandeling met statines opstarten.

## Literatuur

1. Thomas S. Primaire preventie met statines: heeft het zin? *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(9):379-82.
2. Themanummer: Cholesterol en cardiovasculair risico. *Minerva* 2004;3(3):35-50.
3. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Statinen voor alle diabetespatiënten? *Minerva* 2005;4(6):87-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
7. Lemiengre M. Cholesterolverlagende therapie anno 2004. *Minerva* 2004;3(3):41-50.

## Probiotica ter preventie van acute diarree?

Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-82.

Duiding: M. Van Winckel

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van probiotica in vergelijking met placebo ter preventie van acute diarree bij volwassenen en kinderen?

### Achtergrond

Eerdere meta-analyses onderzochten het effect van probiotica ter preventie van antibiotica-geassocieerde diarree of andere vormen van acute diarree bij kinderen.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in PubMed, MEDLINE, EMBASE en Cochrane Controlled Trials Registry (CENTRAL) naar Engels- en Franstalige artikels gepubliceerd vóór februari 2006. Aanvullend werden de literatuurlijsten van reviews nagekeken en experts gecontacteerd.

### Geselecteerde studies

Geblindeerde, gerandomiseerde, placebogecontroleer-

de studies, waarin alleen het gebruik van probiotica verschilde tussen de experimentele en de placebo-arm, en waarin het optreden van acute diarree in beide armen werd geregistreerd. Uiteindelijk zijn in de meta-analyse 34 studies opgenomen met verschillende probiotica (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus GG*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus*). In de meeste studies werd het probioticum als apart supplement (capsule of poeder) toegediend; in negen studies was het verwerkt in een voedingsmiddel. De dosering varieerde van  $10^6$  tot  $10^{11}$  CFU (colony forming units) per dag. Acute diarree werd geklasseerd als: antibiotica-geassocieerde diarree (19 studies), reizigersdiarree (6 studies) en andere vormen van acute diarree (9 studies). De duur van de interventie varieerde van drie dagen tot drie maanden. Slechts één RCT vond plaats in een eerstelijnssetting en wel in een ontwikkelingsland.

### Bestudeerde populatie

Slechts vier van de 34 studies gebeurden in 'the com-



cholesterolemie hebben hierbij nauwelijks baat. Maar dit effect op basis van klinische studies is een effect op populatieniveau en kan niet onmiddellijk worden vertaald naar de individuele patiënt. Aanbevelingen voor

de praktijk dienen een model aan te reiken waarmee het cardiovasculaire risico kan worden bepaald en richtlijnen te geven voor zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies in functie van dit risico.

## BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire ziekte een behandeling met statines wel het risico van coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen kan reduceren, maar niet de mortaliteit. Het effect van statines is afhankelijk van het initiële cardiovasculaire risico. Op basis hiervan zal men al of niet een behandeling met statines opstarten.

## Literatuur

1. Thomas S. Primaire preventie met statines: heeft het zin? *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(9):379-82.
2. Themanummer: Cholesterol en cardiovasculair risico. *Minerva* 2004;3(3):35-50.
3. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Statinen voor alle diabetespatiënten? *Minerva* 2005;4(6):87-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
7. Lemiengre M. Cholesterolverlagende therapie anno 2004. *Minerva* 2004;3(3):41-50.

## Probiotica ter preventie van acute diarree?

Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-82.

Duiding: M. Van Winckel

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van probiotica in vergelijking met placebo ter preventie van acute diarree bij volwassenen en kinderen?

### Achtergrond

Eerdere meta-analyses onderzochten het effect van probiotica ter preventie van antibiotica-geassocieerde diarree of andere vormen van acute diarree bij kinderen.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in PubMed, MEDLINE, EMBASE en Cochrane Controlled Trials Registry (CENTRAL) naar Engels- en Franstalige artikels gepubliceerd vóór februari 2006. Aanvullend werden de literatuurlijsten van reviews nagekeken en experts gecontacteerd.

### Geselecteerde studies

Geblindeerde, gerandomiseerde, placebogecontroleer-

de studies, waarin alleen het gebruik van probiotica verschilde tussen de experimentele en de placebo-arm, en waarin het optreden van acute diarree in beide armen werd geregistreerd. Uiteindelijk zijn in de meta-analyse 34 studies opgenomen met verschillende probiotica (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus GG*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus*). In de meeste studies werd het probioticum als apart supplement (capsule of poeder) toegediend; in negen studies was het verwerkt in een voedingsmiddel. De dosering varieerde van  $10^6$  tot  $10^{11}$  CFU (colony forming units) per dag. Acute diarree werd geklasseerd als: antibiotica-geassocieerde diarree (19 studies), reizigersdiarree (6 studies) en andere vormen van acute diarree (9 studies). De duur van de interventie varieerde van drie dagen tot drie maanden. Slechts één RCT vond plaats in een eerstelijnssetting en wel in een ontwikkelingsland.

### Bestudeerde populatie

Slechts vier van de 34 studies gebeurden in 'the com-





munity', de andere in 'health care facilities'. De totale studiepopulatie bestond uit 4 844 patiënten tussen zes maanden en 71 jaar oud. Twaalf studies (n=1 471) includeerden alleen kinderen en jongeren ( $\leq 18$  jaar).

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: aantal patiënten dat diarree ontwikkelt tijdens het verloop van de studie. Voor de meta-analyse maakte men gebruik van het random effects model. Er werden verschillende subgroepanalyses uitgevoerd afhankelijk van de aard van de diarree, de setting, leeftijd van de patiënten (kinderen versus volwassenen), aard en toedieningswijze van het probioticum.

### Resultaten

In 28 studies werd een beschermend effect van probiotica aangetoond en dit effect was significant in tien studies. Globaal zouden probiotica het optreden van acute diarree verminderen met 35% (95% BI 22 tot 44;  $p < 0,001$ ). Het beschermende effect was het grootst voor antibiotica-geassocieerde diarree (RRR 52%; 95% BI 35 tot 65,  $p < 0,001$ ), minder groot voor andere vormen van acute diarree (RRR 34%; 95% BI 8 tot 53,

$p=0,013$ ) en niet significant voor reizigersdiarree (RRR 8%; 95% BI -6 tot 21,  $p=0,235$ ). Bij kinderen was het effect groter dan bij volwassenen (RRR 57%; 95% BI 35 tot 71% versus 26%; 95% BI 7 tot 41%). Er was geen significant verschil in beschermend effect tussen verschillende stammen en combinaties van probiotica, noch tussen de verschillende settings.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat probiotica een beschermend effect hebben tegen het optreden van acute diarree, vooral antibiotica-geassocieerde diarree en meer bij kinderen dan bij volwassenen. Op basis van deze resultaten kunnen echter geen algemene aanbevelingen geformuleerd worden, onder meer door gebrek aan eerstelijns onderzoek in niet-ontwikkelingslanden.

### Financiering

Johns Hopkins Family Health and Child Survival Cooperative Agreement en United States Agency for International Development (USAID)

### Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven

## BESPREKING

### Methodologie

De kwaliteit van de geïncludeerde studies is wisselend, maar dit is geen inclusiecriteria. Op vier na vonden alle 34 studies plaats in 'health care facilities', wat het extrapoleren naar de huisartspraktijk bemoeilijkt. Naast ziekenhuizen worden hier ook kinderkribbes onder geklasseerd. Waarom de auteurs dit onderscheid maken is niet duidelijk, aangezien dit niet differentieert tussen eerste en tweede lijn. De auteurs nemen de definitie van diarree over zoals deze in elke studie gebruikt wordt. Zij vermelden echter wel dat deze definitie verschilt van studie tot studie (van één dunne ontlasting tot minstens drie dunne ontlastingen per dag). De auteurs vinden argumenten voor publicatiebias, maar berekenen dat 330 ongepubliceerde studies met niet-significante resultaten nodig zijn om de huidige besluiten te ontkrachten.

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs stellen dat dit de eerste meta-analyse is die een gezamenlijke analyse van alle studies met probiotica in de preventie van acute diarree beoogt, onafhankelijk van de aard van de acute diarree (antibiotica-geassocieerd, reizigersdiarree, acute diarree) en onafhankelijk van de leeftijd van de proefpersonen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de heterogeniteit van de geïncludeerde studies groot is en men kan terecht twijfelen of het zinvol is om de resultaten te poolen. In de subgroepanalyse worden de studies opnieuw opgedeeld en toont men aan dat het beschermende effect het meest uitgesproken is voor antibiotica-geassocieerde diarree. Er is geen beschermend effect tegen reizigersdiarree, maar wel

een matige bescherming tegen acute niet-reizigersdiarree. De resultaten zijn echter zeer heterogeen met een breed betrouwbaarheidsinterval. Het is dan ook voorbarig om op basis van deze gegevens routinematig probiotica aan te bevelen ter preventie van acute diarree. Dit betekent immers dat probiotica langdurig gebruikt moeten worden (onbeperkt?), hetgeen praktisch moeilijk realiseerbaar is (tenzij toegevoegd in een dagelijks gebruikt voedingsmiddel zoals melk). Preventie is in de praktijk alleen relevant in een setting met een hoge incidentie van acute diarree (jonge kinderen in ontwikkelingslanden, zuigelingen worden er beschermd door uitsluitend borstvoeding). Juist over deze setting zijn geen gegevens beschikbaar.

### Andere studies

Recent verschenen twee andere meta-analyses over het gebruik van probiotica ter preventie van antibiotica-geassocieerde diarree<sup>1,2</sup>. De eerste bevestigt de resultaten van de subgroepanalyse in deze meta-analyse<sup>1</sup>. De tweede is beperkt tot kinderen en bevestigt eveneens het beschermende effect van probiotica tegen antibiotica-geassocieerde diarree, in het bijzonder van *L. rhamnosus GG* en *S. boulardii*<sup>2</sup>. Hierin onderzocht men ook de invloed van de dosis van het probioticum op het protectieve effect. Het betrouwbaarheidsinterval bleek nauwer te zijn en de heterogeniteit veel kleiner als men zich beperkte tot studies waarin minstens  $5 \times 10^9$  CFU per dag gegeven wordt. In de intention-to-treat analyse waren er geen significante verschillen meer tussen de interventie- en de placebogroep<sup>2</sup>.

**BESLUIT**

Deze meta-analyse met zeer heterogene studies, hoofdzakelijk uitgevoerd in 'health care facilities', toont een gunstig effect van probiotica ter preventie van voornamelijk antibiotica-gerelateerde diarree en in mindere mate van andere vormen van acute diarree. Het effect is groter bij kinderen dan bij volwassenen. Ze beschermen niet tegen reizigersdiarree. Er zijn onvoldoende studies in de eerste lijn. Op basis hiervan zijn er onvoldoende argumenten om probiotica systematisch voor te schrijven ter preventie van acute diarree. Verder onderzoek met de meest beloftevolle probiotica in voldoende hoge dosering is dus aangewezen voordat het routinematige gebruik van probiotica bij een antibioticabehandeling kan aanbevolen worden.

**Literatuur**

1. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-22.
2. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006;175:377-83.

**Manipulatie bij acute lage rugpijn en ischias met discusprotrusie**

Santilli V, Beghi E, Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J* 2006;6:131-7.

Duiding: P. Van Wambeke en K. Peers

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat zijn op korte en lange termijn de effecten van vertebrale manipulaties in vergelijking met gesimuleerde manipulaties bij patiënten met acute lage rugpijn en ischias ten gevolge van discusprotrusie?

**Achtergrond**

Studies over het effect van vertebrale manipulaties in vergelijking met andere behandelingen bij acute lage rugpijn met ischias geven tegenstrijdige resultaten. Over het effect van manipulaties bij acute lage rugpijn en ischias ten gevolge van discusprotrusie zijn er geen gegevens bekend.

**Bestudeerde populatie**

In twee revalidatiecentra in Rome en omgeving rekruteerde men ambulante patiënten tussen 18 en 65 jaar met matige tot ernstige acute lage rugpijn (VAS  $\geq 5/10$ ), uitstralend in één been (VAS  $\geq 5/10$ ), met een discusprotrusie op NMR. Bijkomende inclusiecriteria waren: pijn <10 dagen aanwezig, geen pijn de voorbije drie maanden, pijn uitlokbare met de 'straight leg raising' (proef van Lasègue). Exclusiecriteria waren: BMI >30, scoliose >20°, beenlengteverschil >1,5 cm, voorgeschiedenis van spinale chirurgie, diabetische neuropathie, ernstige osteoporose, osteopenie, letsels die chirurgie vereisen, gecompliceerde discushernia, chronische lage rugpijn, voorgeschiedenis van vertebrale manipulaties. Van de 485 geregistreerde patiënten werden er uiteindelijk 102 (64 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar geïncludeerd. De gemiddelde

pijnintensiteit (VAS) was in beide groepen ongeveer gelijk: 6,4 (SD 0,9) voor rugpijn en 5,3 (SD 1,4) voor uitstralende pijn.

**Onderzoeksopzet**

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie werden de patiënten gedurende 30 dagen behandeld met maximaal 20 sessies vertebrale manipulaties (n=53) of gesimuleerde manipulaties (n=49). Na wekdelenbehandeling werd in de manipulatiegroep met gebruik van een grote hefboom een plotse rotatie uitgevoerd in de pijnvrije richting. Alle patiënten mochten medicatie gebruiken, met uitzondering van opioïden en corticosteroïden. Patiënten registreerden hun pijn en medicatiegebruik in een dagboek. Op dag 15, 30, 45, 90 en 180 werden ze op consultatie verwacht.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaten: het aantal patiënten dat pijnvrij was op het einde van de behandeling en het aantal dat de behandeling stopzette omwille van afwezigheid van pijnreductie. Secundaire uitkomstmaten: aantal dagen zonder pijn, met milde, matige of ernstige pijn, aantal dagen met gebruik van NSAID's, aantal medicatievoorschriften, veranderingen in VAS tijdens follow-up, levenskwaliteit (SF-36) en aantal personen met reductie van discusprotrusie op MRI. Alle resultaten werden geanalyseerd volgens het **intention-to-treat** principe.

**Resultaten**

Op het einde van de follow-up (dag 180) was er een sig-



**BESLUIT**

Deze meta-analyse met zeer heterogene studies, hoofdzakelijk uitgevoerd in 'health care facilities', toont een gunstig effect van probiotica ter preventie van voornamelijk antibiotica-gerelateerde diarree en in mindere mate van andere vormen van acute diarree. Het effect is groter bij kinderen dan bij volwassenen. Ze beschermen niet tegen reizigersdiarree. Er zijn onvoldoende studies in de eerste lijn. Op basis hiervan zijn er onvoldoende argumenten om probiotica systematisch voor te schrijven ter preventie van acute diarree. Verder onderzoek met de meest beloftevolle probiotica in voldoende hoge dosering is dus aangewezen voordat het routinematige gebruik van probiotica bij een antibioticabehandeling kan aanbevolen worden.

**Literatuur**

1. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-22.
2. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006;175:377-83.

**Manipulatie bij acute lage rugpijn en ischias met discusprotrusie**

Santilli V, Beghi E, Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J* 2006;6:131-7.

Duiding: P. Van Wambeke en K. Peers

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat zijn op korte en lange termijn de effecten van vertebrale manipulaties in vergelijking met gesimuleerde manipulaties bij patiënten met acute lage rugpijn en ischias ten gevolge van discusprotrusie?

**Achtergrond**

Studies over het effect van vertebrale manipulaties in vergelijking met andere behandelingen bij acute lage rugpijn met ischias geven tegenstrijdige resultaten. Over het effect van manipulaties bij acute lage rugpijn en ischias ten gevolge van discusprotrusie zijn er geen gegevens bekend.

**Bestudeerde populatie**

In twee revalidatiecentra in Rome en omgeving rekruteerde men ambulante patiënten tussen 18 en 65 jaar met matige tot ernstige acute lage rugpijn (VAS  $\geq 5/10$ ), uitstralend in één been (VAS  $\geq 5/10$ ), met een discusprotrusie op NMR. Bijkomende inclusiecriteria waren: pijn <10 dagen aanwezig, geen pijn de voorbije drie maanden, pijn uitlokbare met de 'straight leg raising' (proef van Lasègue). Exclusiecriteria waren: BMI >30, scoliose >20°, beenlengteverschil >1,5 cm, voorgeschiedenis van spinale chirurgie, diabetische neuropathie, ernstige osteoporose, osteopenie, letsels die chirurgie vereisen, gecompliceerde discushernia, chronische lage rugpijn, voorgeschiedenis van vertebrale manipulaties. Van de 485 geregistreerde patiënten werden er uiteindelijk 102 (64 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar geïncludeerd. De gemiddelde

pijnintensiteit (VAS) was in beide groepen ongeveer gelijk: 6,4 (SD 0,9) voor rugpijn en 5,3 (SD 1,4) voor uitstralende pijn.

**Onderzoeksopzet**

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie werden de patiënten gedurende 30 dagen behandeld met maximaal 20 sessies vertebrale manipulaties (n=53) of gesimuleerde manipulaties (n=49). Na wekdelenbehandeling werd in de manipulatiegroep met gebruik van een grote hefboom een plotse rotatie uitgevoerd in de pijnvrije richting. Alle patiënten mochten medicatie gebruiken, met uitzondering van opioïden en corticosteroïden. Patiënten registreerden hun pijn en medicatiegebruik in een dagboek. Op dag 15, 30, 45, 90 en 180 werden ze op consultatie verwacht.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaten: het aantal patiënten dat pijnvrij was op het einde van de behandeling en het aantal dat de behandeling stopzette omwille van afwezigheid van pijnreductie. Secundaire uitkomstmaten: aantal dagen zonder pijn, met milde, matige of ernstige pijn, aantal dagen met gebruik van NSAID's, aantal medicatievoorschriften, veranderingen in VAS tijdens follow-up, levenskwaliteit (SF-36) en aantal personen met reductie van discusprotrusie op MRI. Alle resultaten werden geanalyseerd volgens het **intention-to-treat** principe.

**Resultaten**

Op het einde van de follow-up (dag 180) was er een sig-



nificant verschil tussen de actieve en de controlegroep voor het percentage pijnvrije patiënten (lokale pijn: 28% versus 6%,  $p < 0,005$ ; uitstralende pijn: 55% versus 20%,  $p < 0,0001$ ). Vijf patiënten in de manipulatiegroep en één in de controlegroep stopten de studie (in elke groep één patiënt wegens ontevredenheid met de behandeling). In de manipulatiegroep hadden de patiënten minder dagen met pijn (23,6 versus 27,4;  $p < 0,005$ ) en minder dagen met matige of ernstige pijn (13,9 versus 17,9;  $p < 0,05$ ). Het verschil in pijnreductie tussen beide groepen werd zichtbaar vanaf dag 15. De patiënten in de manipulatiegroep namen minder dagen NSAID's (1,8 versus 3,7 dagen). Er was geen significant verschil in levenskwaliteit tussen beide groepen.

## BESPREKING

### *Methodologische bedenkingen*

Hoewel deze studie methodologisch goed is opgezet, kunnen we toch enkele bedenkingen formuleren. Uit de gegevens is niet op te maken of er een significant verschil in leeftijd bestaat tussen beide groepen. Een mogelijke klinische heterogeniteit op dit vlak zou gevolgen kunnen hebben voor het resultaat. Het is evenmin duidelijk of de patiënten werkelijk blind waren voor hun therapie. Het succes van de blinding werd immers niet bevraagd. Ten slotte deden slechts twee instellingen en enkel patiënten met 'pijn ten gevolge van aangetoonde discusprotrusie' mee. Dit beperkt de externe validiteit van de studie.

### *Inhoudelijke bedenkingen*

Uit de klinische gegevens blijkt onvoldoende of de vastgestelde discusprotrusie daadwerkelijk de klachten verklaarde en of de ischias wel degelijk te wijten was aan durale prikkeling. Een aantal discusafwijkingen vastgesteld op MRI verlopen immers asymptomatisch ( $>30\%$ )<sup>1</sup>. Daarnaast is een positieve proef van Lasègue niet pathognomonisch voor discusprotrusie of discushernia. Uit onderzoek blijkt dat deze test bij discushernia een sensitiviteit heeft van 91%, maar een specificiteit van slechts 31%<sup>2</sup>. Daarnaast moeten we ons ook afvragen of vertebrale manipulaties eigenlijk wel aangewezen zijn bij symptomatische discusprotrusie. Eén van de grote risico's is immers het ontwikkelen van neurologische uitvalsverschijnselen, waaronder een cauda equinasyndroom. Een systematische review schatte het risico van cauda equinasyndroom op één op 3,7 miljoen manipulaties<sup>3</sup>, maar door methodologische tekortkomingen (subjectieve data-extractie) is dat waarschijnlijk een onderschatting<sup>4</sup>. Bij rotatiemanipulaties met grote hefboom zouden complicaties frequenter kunnen voorkomen<sup>5</sup>. Neurologische uitval of een cauda equinasyndroom is niet gerapporteerd in deze studie. Aangezien er geen groep was zonder behandeling kunnen we niets besluiten over het natuurlijke verloop van de aandoening bij de geïncludeerde patiënten<sup>6</sup>. Op het einde

MRI op dag 45 toonde een onveranderd beeld. Er zijn geen ongewenste effecten gerapporteerd.

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs besluiten dat vertebrale manipulaties bij patiënten met acute lage rugpijn en ischias ten gevolge van discusprotrusie effectiever zijn dan gesimuleerde manipulaties met betrekking tot pijnverlichting.

### **Financiering**

Deelnemende centra en een Romeinse non-profit instelling

### **Belangenvermenging**

Niet vermeld

van de studie was er geen verschil in levenskwaliteit en fysiek functioneren (**SF-36**) tussen beide groepen. Dit zijn belangrijke parameters bij lage rugpijnpatiënten en het is jammer dat men niet beschikt over een basismeting.

### *Andere studies*

De auteurs van de systematische review in Clinical Evidence<sup>4</sup> vonden één RCT (n=207), waarin significant meer patiënten na twee weken subjectieve verbetering rapporteerden met spinale manipulatie versus infrarode warmtetherapie (NNT 8; 95% BI 5 tot 109). In een andere RCT (n=322) was er geen verschil in subjectieve verbetering met spinale manipulatie vergeleken met andere behandelingen (manuele tractie, oefentherapie, korset). In een RCT bij 112 personen met symptomatische discushernia waren er significant meer personen genezen (afwezigheid van lumbale pijn, SLR $>70^\circ$ , werkhervatting) na spinale manipulatie dan na tractie (NNT 5; 95% BI 4 tot 16)<sup>4</sup>.

### *Praktische bedenkingen*

Clinical Evidence<sup>4</sup> en deze studie concluderen dat spinale manipulaties een invloed hebben op pijnreductie, maar niet op andere uitkomsten. Misschien geven vertebrale manipulaties betere resultaten bij specifieke subgroepen. Verder goed onderbouwd onderzoek is echter nodig om dit te evalueren. De NHG-Standaard vermeldt spinale manipulaties niet en benadrukt het gunstige natuurlijke verloop van het lumbosacraal syndroom<sup>7</sup>.

In België zijn er vele verschillende vormen van manuele therapie, zowel qua therapeut en techniek als qua frequentie en aantal behandelingen. Zeker wanneer het aantal behandelingen hoog is (zoals in deze studie) is de vraag naar kosteneffectiviteit relevant. In de Verenigde Staten is de gemiddelde medische kostprijs voor de ambulante behandeling van een patiënt met lage rugpijn bij chiropractici hoger dan bij huisartsen en orthopedische chirurgen<sup>8</sup>.



**BESLUIT**

Deze studie toont aan dat bij patiënten met acute lage rugpijn en ischias met discusprotrusie, vertebrale manipulatie een zinvolle therapie kan zijn ter verlichting van de pijn. Uitgebreid onderzoek met klinisch relevante uitkomsten (levenskwaliiteit, fysiek functioneren, werkhervatting) en correcte rapportering van ongewenste effecten is noodzakelijk om de plaats van spinale manipulaties bij acute lage rugpijn en ischias met discusprotrusie te bepalen.

**Literatuur**

1. Savage RA, Whitehouse GH, Roberts N. The relationship between the magnetic resonance imaging appearance of the lumbar spine and low back pain, age and occupation in males. *Eur Spine J* 1997;6:106-14.
2. Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of sciatica due to disc herniation: a systematic review. *J Neurol* 1999;246:899-906.
3. Oliphant D. Safety of spinal manipulation in the treatment of lumbar disk herniations: a systematic review and risk assessment. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:197-210.
4. Jordan J, Konstantinou K, Shawver Morgan T, Weinstein J. Herniated lumbar disc. *Clin Evid* 2006;16:462-5.
5. Ernst E. Prospective investigations into the safety of spinal manipulation. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:238-42.
6. Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eura Medicophys* 2004;40:9-13.
7. Mens JMA, Chavannes AW, Koes BW, et al. NHG-Standaard Lumbosacraal radiculair syndroom. Eerste herziening. *Huisarts Wet* 2005;48:171-8. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaaden/M55/start.htm>
8. Carey TS, Garrett J, Jackman A, et al. The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopaedic surgeons. *N Engl J Med* 1995;333:913-7.

**Cognitieve gedragstherapie bij paniekstoornis: 2 jaar later**

Addis ME, Hatgis C, Cardemil E, et al. Effectiveness of cognitive-behavioral treatment for panic disorder versus treatment as usual in a managed care setting: 2-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:377-85.

Duiding: P. Luyten

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) versus standaardbehandeling bij patiënten met een paniekstoornis één en twee jaar na het einde van de behandeling?

**Achtergrond**

In een eerdere publicatie rapporteerden dezelfde onderzoekers dat bij patiënten met een paniekstoornis CGT leidt tot een significant sterkere daling van het aantal paniëksymptomen en tot een grotere verbetering van het algemeen welzijn dan een standaardbehandeling<sup>1</sup>.

**Bestudeerde populatie**

Via advertenties of doorverwijzing werden personen met een paniekstoornis met of zonder agorafobie geïncludeerd. Exclusiecriteria: behandeling voor een andere stoornis, onbehandeld middelengebruik in de laatste zes maanden, diagnose van psychose in de afgelopen vijf jaar, verhoogd suïciderisico. Uiteindelijk zijn 80 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 40 (SD 13) jaar (70% vrouw) in de studie opgenomen.

**Onderzoeksopzet**

Tien psychotherapeuten met weinig ervaring in CGT werden opgesplitst in twee groepen. De therapeuten in

de interventiegroep kregen in 12 tot 15 sessies CGT (psycho-educatie betreffende paniekstoornissen, ademhalingsoefeningen, cognitief herstructureren en blootstelling) aangeleerd. De patiënten werden vervolgens gerandomiseerd in een CGT-groep (n=38) en een standaardgroep (n=42). Eén en twee jaar na het einde van de behandeling werden de patiënten ondervraagd via vragenlijsten en interviews.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaten: veranderingen in ernst van paniek- en agorafobische klachten. Secundaire uitkomstmaten: veranderingen in ernst van depressie en algemeen welzijn. De klinische relevantie van verandering werd bepaald door het percentage patiënten te berekenen met een score boven een afkapwaarde, die was gebaseerd op een normale controlegroep. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat** en per protocol.

**Resultaten**

Bij aanvang van de studie namen 80 patiënten deel en na twee jaar waren gegevens bekend van 32 personen. De intention-to-treat-analyse toonde geen significante verschillen voor verandering van paniek- en agorafobische klachten tussen beide groepen, noch na de behan-



**BESLUIT**

Deze studie toont aan dat bij patiënten met acute lage rugpijn en ischias met discusprotrusie, vertebrale manipulatie een zinvolle therapie kan zijn ter verlichting van de pijn. Uitgebreid onderzoek met klinisch relevante uitkomsten (levenskwaliiteit, fysiek functioneren, werkhervatting) en correcte rapportering van ongewenste effecten is noodzakelijk om de plaats van spinale manipulaties bij acute lage rugpijn en ischias met discusprotrusie te bepalen.

**Literatuur**

1. Savage RA, Whitehouse GH, Roberts N. The relationship between the magnetic resonance imaging appearance of the lumbar spine and low back pain, age and occupation in males. *Eur Spine J* 1997;6:106-14.
2. Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of sciatica due to disc herniation: a systematic review. *J Neurol* 1999;246:899-906.
3. Oliphant D. Safety of spinal manipulation in the treatment of lumbar disk herniations: a systematic review and risk assessment. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:197-210.
4. Jordan J, Konstantinou K, Shawver Morgan T, Weinstein J. Herniated lumbar disc. *Clin Evid* 2006;16:462-5.
5. Ernst E. Prospective investigations into the safety of spinal manipulation. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:238-42.
6. Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eura Medicophys* 2004;40:9-13.
7. Mens JMA, Chavannes AW, Koes BW, et al. NHG-Standaard Lumbosacraal radiculair syndroom. Eerste herziening. *Huisarts Wet* 2005;48:171-8. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaaden/M55/start.htm>
8. Carey TS, Garrett J, Jackman A, et al. The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopaedic surgeons. *N Engl J Med* 1995;333:913-7.

**Cognitieve gedragstherapie bij paniekstoornis: 2 jaar later**

Addis ME, Hatgis C, Cardemil E, et al. Effectiveness of cognitive-behavioral treatment for panic disorder versus treatment as usual in a managed care setting: 2-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:377-85.

Duiding: P. Luyten

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) versus standaardbehandeling bij patiënten met een paniekstoornis één en twee jaar na het einde van de behandeling?

**Achtergrond**

In een eerdere publicatie rapporteerden dezelfde onderzoekers dat bij patiënten met een paniekstoornis CGT leidt tot een significant sterkere daling van het aantal panieksymptomen en tot een grotere verbetering van het algemeen welzijn dan een standaardbehandeling<sup>1</sup>.

**Bestudeerde populatie**

Via advertenties of doorverwijzing werden personen met een paniekstoornis met of zonder agorafobie geïncludeerd. Exclusiecriteria: behandeling voor een andere stoornis, onbehandeld middelengebruik in de laatste zes maanden, diagnose van psychose in de afgelopen vijf jaar, verhoogd suïciderisico. Uiteindelijk zijn 80 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 40 (SD 13) jaar (70% vrouw) in de studie opgenomen.

**Onderzoeksopzet**

Tien psychotherapeuten met weinig ervaring in CGT werden opgesplitst in twee groepen. De therapeuten in

de interventiegroep kregen in 12 tot 15 sessies CGT (psycho-educatie betreffende paniekstoornissen, ademhalingsoefeningen, cognitief herstructureren en blootstelling) aangeleerd. De patiënten werden vervolgens gerandomiseerd in een CGT-groep (n=38) en een standaardgroep (n=42). Eén en twee jaar na het einde van de behandeling werden de patiënten ondervraagd via vragenlijsten en interviews.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaten: veranderingen in ernst van paniek- en agorafobische klachten. Secundaire uitkomstmaten: veranderingen in ernst van depressie en algemeen welzijn. De klinische relevantie van verandering werd bepaald door het percentage patiënten te berekenen met een score boven een afkapwaarde, die was gebaseerd op een normale controlegroep. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat** en per protocol.

**Resultaten**

Bij aanvang van de studie namen 80 patiënten deel en na twee jaar waren gegevens bekend van 32 personen. De intention-to-treat-analyse toonde geen significante verschillen voor verandering van paniek- en agorafobische klachten tussen beide groepen, noch na de behan-



deling, noch tijdens de follow-up na één en twee jaar. Per protocol analyse toonde wel een significant grotere daling in panieklachten en fobische klachten na één en twee jaar. Enkel voor panieklachten zag men in de per protocol analyse een klinisch relevante verbetering met CGT. Er waren geen significante verschillen in gebruik van SSRI's, benzodiazepines en bijkomende sessies psychotherapie.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze studie de doeltreffend-

heid op lange termijn van CGT bij paniekstoornissen in een klinische setting ondersteunt. CGT is effectiever dan een standaardbehandeling bij patiënten die minstens acht sessies hebben gevolgd.

#### Financiering

Onderzoekers van National Institute of Mental Health (U.S.A.)

#### Belangenvermenging

Niet vermeld

## BESPREKING

### *Methodologische beschouwingen*

Een aantal methodologische problemen bemoeilijken de interpretatie van deze studie. Weliswaar toonden analyses aan dat de therapeuten in de CGT-groep meer cognitief-gedragsmatige technieken gebruikten dan die in de standaardgroep. Toch blijft de vraag welke processen en technieken verantwoordelijk zijn voor de resultaten. Zo gebruikten therapeuten in de standaardgroep cognitief-gedragsmatige technieken en omgekeerd gebruikten therapeuten in de CGT-groep ook andere technieken. Daardoor is het niet mogelijk om behandelresultaten toe te schrijven aan specifieke of niet-specifieke factoren, een tekort waarmee veel onderzoek naar zogenaamde 'empirisch ondersteunde psychotherapievormen' momenteel kampt<sup>1</sup>. Bovendien was het aantal sessies per patiënt klein en in de CGT-groep aanzienlijk minder dan de in het studieprotocol voorgeschreven 12 tot 15 sessies.

Ondanks deze methodologische problemen is dit een belangrijke studie, aangezien men probeert na te gaan of een evidence-based behandeling met cognitieve gedragstherapie op basis van 'controlled trials' uitgevoerd kan worden in de dagelijkse klinische praktijk. De exclusiecriteria zijn tot een minimum beperkt, wat de generaliseerbaarheid verhoogt<sup>1</sup>, alhoewel suïcidale patiënten zijn geweerd.

### *Interpretatie van de resultaten*

Het is merkwaardig dat, ondanks het kleine aantal contacten, bij een substantieel deel van patiënten toch een langdurige verbetering van panieklachten is bekomen. Psychotherapie en medicatie in de follow-up periode hadden echter geen effect op de uitkomst. Dit contrasteert met andere studies, die wel een beter effect vonden van voortgezette behandeling en vooral van de combinatie van psychotherapie en medicatie<sup>2,3</sup>. Analyse van de gegevens op basis van een klinisch significante verandering geeft aan dat er een plaats is voor kortdurende psychotherapeutische behandeling van panieklachten. De bekomen vooruitgang is aanzienlijk, vooral bij patiënten die minstens acht sessies CGT volgden. Dit effect is ook duidelijk groter dan de langetermijneffecten van zowel psychotherapeutische als medicamenteuze kortdurende behandelingen voor andere courante psychiatrische stoornissen zoals depressie, eetstoornissen en een aantal andere

angststoornissen (obsessief-compulsieve stoornis en posttraumatische stressstoornis). Hierbij vindt men een respons tussen 35 en 40% bij patiënten die de behandeling voltooiden en van 25 tot 30% bij de intention-to-treat-analyse<sup>4,5</sup>. Als we echter naar andere parameters kijken, dient deze conclusie genuanceerd te worden. Zo is er na één en twee jaar nauwelijks verbetering van de depressieve klachten en het algemeen welzijn en blijven de meeste patiënten subklinische panieklachten vertonen. Bovendien vermelden de auteurs dat een aanzienlijk aantal patiënten ook verder psychotherapeutische en medicamenteuze behandeling zocht in de follow-up periode. Dit laatste kan wijzen op ontevredenheid over het behaalde resultaat<sup>1</sup>, maar door gebrek aan exacte cijfers kunnen we hierover geen uitspraken doen. De auteurs schenken nagenoeg geen aandacht aan de grote uitval vóór de behandeling. Initieel werden 155 patiënten gescreeud en 38 daarvan voldeden niet aan de inclusiecriteria. Van de overblijvende patiënten vonden er twee dat de behandeling teveel tijd zou kosten en 29 gaven geen reden om niet deel te nemen. Om onduidelijke redenen valt een grote groep dus reeds uit voor aanvang van de behandeling. Hetzelfde geldt ook voor de therapeuten. Van de 24 aangesproken therapeuten waren er slechts tien bereid om mee te werken. Vooral een hoge 'case-load' en tijdsgebrek waren redenen om niet mee te doen.

### *Voor wie is CGT geschikt?*

Cognitieve gedragstherapie is dus duidelijk niet weggelegd voor alle patiënten (en ook niet voor alle therapeuten). Uit andere studies blijkt dat voor de behandeling van paniekstoornissen in de praktijk gemiddeld 29 CGT-sessies nodig zijn<sup>3</sup>. Dit is aanzienlijk meer dan het aantal sessies in deze studie en wijkt ook af van richtlijnen<sup>3</sup>. Bovendien blijkt dat bij (sub)klinische persoonlijkheidsproblematiek meer CGT-sessies nodig zijn en dat deze minder effectief zijn<sup>1,3</sup>. Op basis van deze en vergelijkbare studies<sup>1</sup> lijkt kortdurende CGT daarom aan te bevelen voor een subgroep van patiënten bij wie het klinische beeld vooral beheerst wordt door panieklachten en die daarbuiten weinig comorbiditeit vertonen en de voorkeur geven aan de actieve CGT-aanpak. Voor andere patiënten lijkt vooral een combinatie van (langdurige)

medicatie en psychotherapie aangewezen<sup>2</sup>. Er zijn aanwijzingen dat kortdurende psychodynamische therapie effectief is bij patiënten met meer comorbiditeit<sup>5</sup>. In België bestaan er momenteel geen structuren waarin

CGT door niet-artsen op systematische wijze kan worden toegepast in de context van terugbetaling door de ziekteverzekering.

## BESLUIT



De auteurs van deze studie besluiten dat cognitieve gedragstherapie (CGT) bij paniekstoornissen op lange termijn effectiever is dan een standaardbehandeling. Dit dient echter genuanceerd te worden. Een klinisch significante verandering wordt immers alleen bereikt bij een beperkte groep patiënten en alleen voor de panieklachten. Door methodologische tekorten en de afwijkende setting zijn de resultaten moeilijk te vertalen naar de klinische praktijk in België.

## Literatuur

1. Westen D, Novotny, CM, Thompson-Brenner H. The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings and reporting in controlled clinical trials. *Psychol Bull* 2004;130:631-63.
2. Furukuwa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
3. Morrison KH, Bradley R, Westen D. The external validity of controlled clinical trials of psychotherapy for depression and anxiety: a naturalistic study. *Psychol Psychother* 2003;76:109-32.
4. Luyten P, Vliegen N. 'Lost in translation': de invloed van de ziektemetafoor op de classificatie en behandeling van psychopathologie. *Tijdschr Klin Psychol* 2005;4:243-53.
5. Milrod B, Leon AC, Busch F, et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:265-72.

## Een telefoontje van de apotheker: levensverlengend?

Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522-7.

Duiding: G. Laekeman

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Heeft herhaaldelijk telefonisch contact door een apotheker effect op de therapietrouw en de mortaliteit bij patiënten met polyfarmacie?

### Achtergrond

Bij patiënten die meerdere geneesmiddelen innemen is de therapietrouw tot 50% lager<sup>1</sup>. Telefonisch en schriftelijk motiveren kan de therapietrouw verhogen, maar de resultaten van studies zijn niet eensluidend<sup>2-4</sup> en het effect op klinische eindpunten is niet onderzocht.

### Bestudeerde populatie

In 22 poliklinieken van één hospitaal in Hong Kong rekruteerde men patiënten die om de twee tot vier maanden op routinebezoek kwamen en minstens vijf chronisch in te nemen geneesmiddelen gebruikten. Exclusiecriteria: taal- of communicatieproblemen (spraakgebrek, doofheid, dementie) of leven in een verpleeginstelling met supervisie van de behandeling. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was ongeveer 71 jaar (SD 10) en er waren ongeveer evenveel mannen als vrouwen. De gemiddelde **compliantiescore** van de controlegroep was 55,5% (SD

26,5) en van de interventiegroep 65,9% (SD 21).

### Onderzoeksopzet

Vóór hun volgend routinebezoek werden de geïncludeerde patiënten geïnterviewd door een apotheker, die peilde naar therapietrouw en informatie gaf over correct gebruik van geneesmiddelen. Niet-therapietrouwe patiënten (n=442) werden 12 tot 16 weken later (ongeveer de helft van hen was ondertussen therapietrouw geworden) verdeeld in een interventiegroep (n=219) en een controlegroep (n=223). De patiënten in de interventiegroep werden tussen twee geplande routinebezoeken opgebeld door dezelfde apotheker. In gesprekken van 10 à 15 minuten kwamen aan bod: huidig medicatieschema, correctie van verkeerde inzichten, uitleg over ongewenste effecten, herinnering aan het volgende routinebezoek, belang van therapietrouw en leefstijladviezen. De apotheker zag alle patiënten na twee jaar terug en peilde dan opnieuw naar hun therapietrouw.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: tijd tussen randomisatie en overlijden. Secundaire uitkomstmaten: aantal opnames





medicatie en psychotherapie aangewezen<sup>2</sup>. Er zijn aanwijzingen dat kortdurende psychodynamische therapie effectief is bij patiënten met meer comorbiditeit<sup>5</sup>. In België bestaan er momenteel geen structuren waarin

CGT door niet-artsen op systematische wijze kan worden toegepast in de context van terugbetaling door de ziekteverzekering.

## BESLUIT



De auteurs van deze studie besluiten dat cognitieve gedragstherapie (CGT) bij paniekstoornissen op lange termijn effectiever is dan een standaardbehandeling. Dit dient echter genuanceerd te worden. Een klinisch significante verandering wordt immers alleen bereikt bij een beperkte groep patiënten en alleen voor de panieklachten. Door methodologische tekorten en de afwijkende setting zijn de resultaten moeilijk te vertalen naar de klinische praktijk in België.

## Literatuur

1. Westen D, Novotny, CM, Thompson-Brenner H. The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings and reporting in controlled clinical trials. *Psychol Bull* 2004;130:631-63.
2. Furukuwa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
3. Morrison KH, Bradley R, Westen D. The external validity of controlled clinical trials of psychotherapy for depression and anxiety: a naturalistic study. *Psychol Psychother* 2003;76:109-32.
4. Luyten P, Vliegen N. 'Lost in translation': de invloed van de ziektemetafoor op de classificatie en behandeling van psychopathologie. *Tijdschr Klin Psychol* 2005;4:243-53.
5. Milrod B, Leon AC, Busch F, et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:265-72.

## Een telefoontje van de apotheker: levensverlengend?

Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:522-7.

Duiding: G. Laekeman

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Heeft herhaaldelijk telefonisch contact door een apotheker effect op de therapietrouw en de mortaliteit bij patiënten met polyfarmacie?

### Achtergrond

Bij patiënten die meerdere geneesmiddelen innemen is de therapietrouw tot 50% lager<sup>1</sup>. Telefonisch en schriftelijk motiveren kan de therapietrouw verhogen, maar de resultaten van studies zijn niet eensluidend<sup>2-4</sup> en het effect op klinische eindpunten is niet onderzocht.

### Bestudeerde populatie

In 22 poliklinieken van één hospitaal in Hong Kong rekruteerde men patiënten die om de twee tot vier maanden op routinebezoek kwamen en minstens vijf chronisch in te nemen geneesmiddelen gebruikten. Exclusiecriteria: taal- of communicatieproblemen (spraakgebrek, doofheid, dementie) of leven in een verpleeginstelling met supervisie van de behandeling. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was ongeveer 71 jaar (SD 10) en er waren ongeveer evenveel mannen als vrouwen. De gemiddelde **compliantiescore** van de controlegroep was 55,5% (SD

26,5) en van de interventiegroep 65,9% (SD 21).

### Onderzoeksopzet

Vóór hun volgend routinebezoek werden de geïncludeerde patiënten geïnterviewd door een apotheker, die peilde naar therapietrouw en informatie gaf over correct gebruik van geneesmiddelen. Niet-therapietrouwe patiënten (n=442) werden 12 tot 16 weken later (ongeveer de helft van hen was ondertussen therapietrouw geworden) verdeeld in een interventiegroep (n=219) en een controlegroep (n=223). De patiënten in de interventiegroep werden tussen twee geplande routinebezoeken opgebeld door dezelfde apotheker. In gesprekken van 10 à 15 minuten kwamen aan bod: huidig medicatieschema, correctie van verkeerde inzichten, uitleg over ongewenste effecten, herinnering aan het volgende routinebezoek, belang van therapietrouw en leefstijladviezen. De apotheker zag alle patiënten na twee jaar terug en peilde dan opnieuw naar hun therapietrouw.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: tijd tussen randomisatie en overlijden. Secundaire uitkomstmaten: aantal opnames



in het ziekenhuis of spoedgevallen en verandering in therapietrouw. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

## Resultaten

### *Interventieonderzoek (n=442)*

In een follow-up periode van gemiddeld 23,2 (SD 4,5) maanden werd elke patiënt in de interventiegroep zes tot acht keer opgebeld. Na twee jaar waren 38 (17%) patiënten overleden in de controle- versus 25 (11%) in de interventiegroep. In de interventiegroep daalde het relatieve risico van overlijden met ongeveer 40% vergeleken met de controlegroep (RR 0,59; 95% BI 0,35 tot 0,97;  $p=0,039$ ). De **NNT** om door herhaaldelijk telefonisch contact één overlijden te voorkomen was 16. In een Cox-regressieanalyse bleek dat, naast telefonisch contact door de apotheker, ook therapietrouw en gebruik van statines bij aanvang van de studie onafhankelijk de mortaliteit significant verlaagden. Leeftijd, alleen leven, aantal in te nemen geneesmiddelen en totale tijd in het ziekenhuis verhoogden de kans op overlijden. Vergeleken met de twee jaren voorafgaand aan het eerste bezoek, was het aantal dagen ziekenhuisopname mediaan met drie dagen verhoogd in de controlegroep; in de interventiegroep bleef dit aantal gelijk ( $p=0,018$ ). Het aantal spoedgevallen was niet significant verschillend tussen de twee groepen. Van de patiënten die bij randomisatie niet therapietrouw waren, bleef op het einde van de studie

in de interventiegroep nog 7% niet therapietrouw en in de controlegroep 18% ( $p<0,001$ ). Van de patiënten die bij randomisatie therapietrouw waren, was op het einde van de studie in de interventiegroep nog 81% therapietrouw en in de controlegroep 58% ( $p=0,038$ ).

### *Volledige cohort (n=1 011)*

Na correctie voor ziekenhuis- en spoedopnames, leeftijd en aantal in te nemen geneesmiddelen was het relatieve risico van overlijden ten opzichte van de groep met goede therapietrouw (>67%): 2,87 (95% BI 1,80 tot 4,57;  $p<0,001$ ) in de groep met 0 tot 33% therapietrouw en 1,61 (95% BI 1,05 tot 2,48;  $p=0,029$ ) in de groep met 34 tot 66% therapietrouw.

## Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met polyfarmacie een lagere therapietrouw geassocieerd is met een hogere mortaliteit. Periodiek telefoneren door een apotheker verhoogde de therapietrouw en verlaagde de mortaliteit.

## Financiering

Hong Kong Government Health Care and Promotion Fund en een gift van MSD

## Belangenvermenging

Twee auteurs werkten mee aan onderzoeksprogramma's gesponsord door MSD.

## BESPREKING

### *Methodologische beschouwingen*

Een sterk punt van deze studie is dat het de eerste studie is met een hard eindpunt, namelijk mortaliteit bij oudere patiënten met diverse aandoeningen. Eerdere studies onderzochten interventies met surrogaateindpunten bij patiënten met ernstige aandoeningen. Het gaat hier bovendien om een multidisciplinaire benadering van de patiënt. Zij krijgen het belang van therapietrouw te horen vanuit verschillende hoeken, hetgeen de boodschap versterkt. Een zwak punt is echter dat de deelnemende patiënten een geselecteerde groep zijn. We mogen daarom het effect van telefonisch contact niet extrapoleren naar een algemene populatie. Bovendien is de mogelijke invloed van het contact met de arts niet in rekening gebracht, zodat we het effect niet volledig aan de apotheker kunnen toeschrijven. Therapietrouw werd geëvalueerd aan de hand van een vragenlijst, terwijl elektronische monitoring de gouden standaard is. De auteurs spreken van bijkomende verificatie ("patients' accounts", "computerised information", "pill samples"), maar het is niet duidelijk wat ze daarmee bedoelen. De patiënten werden blind voor de apotheker gerandomiseerd. Het nut hiervan is twijfelachtig, vermits de apotheker zelf instond voor het eerste gesprek en dus ook wist wie er toen therapietrouw was. De inhoud van de telefoongesprekken met de patiënten werd niet aan de behandelende artsen gecommuniceerd. Een te

snel wisselen van de medische staf zou dat bemoeilijken hebben. De doodsoorzaken zijn niet vermeld. Dit kan van belang zijn, omdat patiënten in de interventiegroep meer anti-aggregerende en cholesterolverlagende medicatie kregen.

### *Situering in de literatuur*

Osteoporosepatiënten namen sneller geneesmiddelen tegen osteoporose, verhoogden hun inname van calcium en lieten beter op hun gewicht, wanneer een verpleegkundige hen geregeld opbelde (driemaal gedurende twaalf maanden)<sup>5</sup>. In een andere studie verbeterde de **Hamilton Depressieschaal** met 50% na tien telefoongesprekken van ongeveer zes minuten door verpleegkundigen<sup>6</sup>. Ook apothekers kunnen via telefonisch contact de therapietrouw van depressieve patiënten verhogen<sup>7</sup>. De telefoon is een gevalideerd middel voor apothekers om het trouw innemen van antihypertensiva met succes aan te moedigen<sup>8</sup>. Telefonisch opvolgen door de apotheker van de aanbevelingen leidt bij 74,2% van de patiënten tot aanzienlijke verbetering van hun symptomen<sup>9</sup>. Ook bij anti-HIV-therapie kan de apotheker telefonisch de therapietrouw verhogen, zonder evenwel een voorspelbare invloed op de virale titer<sup>10</sup>. Het belang van therapietrouw is onlangs nog aangetoond: trouw aan placebo loont bij hartfalen beter dan therapie-ontrouw aan geneesmiddelen<sup>11</sup>.

**BESLUIT**

Uit deze studie blijkt dat de mortaliteit van patiënten met polyfarmacie daalt wanneer ze naast de twee- tot viermaandelijks routinebezoeken bij een arts tussendoor worden opgebeld door een apotheker. In hoeverre dit toepasbaar en kosteneffectief is in ons gezondheidszorgsysteem, dient verder onderzocht te worden.

**Literatuur**

1. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8:278-83.
2. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, et al. A telecommunication system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996;9:285-92.
3. Robinson JG, Conroy C, Wickemeyer WJ. A novel telephone-based system for management of secondary prevention to a low-density lipoprotein cholesterol  $\leq$  100 mg/dl. *Am J Cardiol* 2000;85:305-8.
4. Guthrie RM. The effects of postal and telephone reminders on compliance with pravastatin therapy in a national registry: results of the first myocardial infarction risk reduction program. *Clin Ther* 2001;23:970-80.
5. Schousboe JT, Chen Y, Debold CR, et al. Education and phone follow-up in postmenopausal women at risk for osteoporosis: effects on calcium intake, exercise frequency, and medication use. *Dis Manage Health Outcomes* 2005;13:394-404.
6. Hunkeler EM, Meresman JF, Hargreaves WA, et al. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med* 2000;9:700-8.
7. Rickles NM, Svarstad BL, Statz-Paynter JL, et al. Pharmacist telemonitoring of antidepressant use: effects on pharmacist-patient collaboration. *J Am Pharm Assoc* 2005;45:344-53.
8. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, et al. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1441-51.
9. Westerlund T, Andersson IL, Marklund B. The quality of self-care counselling by pharmacy practitioners, supported by IT-based clinical guidelines. *Pharm World Sci* 2007;29:67-72.
10. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
11. Laekeman G, van Driel M. Door trouw aan placebo leef je langer. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(9):137.

**Etoricoxib en diclofenac: dezelfde gastro-intestinale veiligheid?**

Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-73.

Duiding: P. Chevalier

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Is er een verschil in gastro-intestinale veiligheid tussen etoricoxib (cyclo-oxygenase-2-selectief NSAID of coxib) en diclofenac ('klassiek NSAID')?

**Achtergrond**

Na ibuprofen heeft diclofenac de laagste gastro-intestinale toxiciteit van alle klassieke niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)<sup>1</sup>. De marketingstrategie van de coxibs is gericht op een lagere gastro-intestinale toxiciteit. Dit is echter niet eenduidig bewezen voor ernstige complicaties of voor langdurige behandelingen<sup>2</sup>.

**Bestudeerde populatie**

In totaal werden 34 701 patiënten geïncludeerd, die een langetermijnbehandeling met anti-inflammatoire middelen nodig hadden: 24 913 (72%) met artrose

(knie, heup, handen of wervelkolom) en 9 787 (28%) met reumatoïde artritis. Zij waren  $\geq$ 50 jaar (gemiddelde leeftijd 63,2 jaar), 74% was vrouw en velen namen comedicatie: lage dosis aspirine (35%), corticosteroiden (15% en 16%). Zes à zeven procent van de deelnemers had een bovenste gastro-intestinaal incident in de voorgeschiedenis.

**Onderzoekopzet**

Men voegde drie eerder gepubliceerde dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenterstudies samen<sup>3</sup>. In totaal kregen 17 412 patiënten etoricoxib éénmaal 60 tot 90 mg/dag en 70 289 patiënten diclofenac tweemaal 75 mg/dag. Het gelijktijdige gebruik van aspirine  $<$ 100 mg/dag was toegelaten (33% van de deelnemers gedurende  $\geq$ 75% van de studieduur), evenals zonodig preventief een protonpompinhibitor (PPI) (40% van de deelnemers gedurende  $\geq$ 75% van



**BESLUIT**

Uit deze studie blijkt dat de mortaliteit van patiënten met polyfarmacie daalt wanneer ze naast de twee- tot viermaandelijks routinebezoeken bij een arts tussendoor worden opgebeld door een apotheker. In hoeverre dit toepasbaar en kosteneffectief is in ons gezondheidszorgsysteem, dient verder onderzocht te worden.

**Literatuur**

1. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med* 1993;8:278-83.
2. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, et al. A telecommunication system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996;9:285-92.
3. Robinson JG, Conroy C, Wickemeyer WJ. A novel telephone-based system for management of secondary prevention to a low-density lipoprotein cholesterol  $\leq$  100 mg/dl. *Am J Cardiol* 2000;85:305-8.
4. Guthrie RM. The effects of postal and telephone reminders on compliance with pravastatin therapy in a national registry: results of the first myocardial infarction risk reduction program. *Clin Ther* 2001;23:970-80.
5. Schousboe JT, Chen Y, Debold CR, et al. Education and phone follow-up in postmenopausal women at risk for osteoporosis: effects on calcium intake, exercise frequency, and medication use. *Dis Manage Health Outcomes* 2005;13:394-404.
6. Hunkeler EM, Meresman JF, Hargreaves WA, et al. Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med* 2000;9:700-8.
7. Rickles NM, Svarstad BL, Statz-Paynter JL, et al. Pharmacist telemonitoring of antidepressant use: effects on pharmacist-patient collaboration. *J Am Pharm Assoc* 2005;45:344-53.
8. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, et al. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1441-51.
9. Westerlund T, Andersson IL, Marklund B. The quality of self-care counselling by pharmacy practitioners, supported by IT-based clinical guidelines. *Pharm World Sci* 2007;29:67-72.
10. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
11. Laekeman G, van Driel M. Door trouw aan placebo leef je langer. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(9):137.

**Etoricoxib en diclofenac: dezelfde gastro-intestinale veiligheid?**

Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-73.

Duiding: P. Chevalier

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Is er een verschil in gastro-intestinale veiligheid tussen etoricoxib (cyclo-oxygenase-2-selectief NSAID of coxib) en diclofenac ('klassiek NSAID')?

**Achtergrond**

Na ibuprofen heeft diclofenac de laagste gastro-intestinale toxiciteit van alle klassieke niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)<sup>1</sup>. De marketingstrategie van de coxibs is gericht op een lagere gastro-intestinale toxiciteit. Dit is echter niet eenduidig bewezen voor ernstige complicaties of voor langdurige behandelingen<sup>2</sup>.

**Bestudeerde populatie**

In totaal werden 34 701 patiënten geïncludeerd, die een langetermijnbehandeling met anti-inflammatoire middelen nodig hadden: 24 913 (72%) met artrose

(knie, heup, handen of wervelkolom) en 9 787 (28%) met reumatoïde artritis. Zij waren  $\geq$ 50 jaar (gemiddelde leeftijd 63,2 jaar), 74% was vrouw en velen namen comedicatie: lage dosis aspirine (35%), corticosteroiden (15% en 16%). Zes à zeven procent van de deelnemers had een bovenste gastro-intestinaal incident in de voorgeschiedenis.

**Onderzoeksopzet**

Men voegde drie eerder gepubliceerde dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenterstudies samen<sup>3</sup>. In totaal kregen 17 412 patiënten etoricoxib éénmaal 60 tot 90 mg/dag en 70 289 patiënten diclofenac tweemaal 75 mg/dag. Het gelijktijdige gebruik van aspirine  $<$ 100 mg/dag was toegelaten (33% van de deelnemers gedurende  $\geq$ 75% van de studieduur), evenals zonodig preventief een protonpompinhibitor (PPI) (40% van de deelnemers gedurende  $\geq$ 75% van





de studieduur). De gemiddelde follow-up was 18 maanden (SD 11,8).

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: cardiovasculair risico<sup>4</sup>. Secundaire uitkomstmaten: combinatie van alle bovenste gastro-intestinale incidenten, complicaties en niet-gecompliceerde gebeurtenissen (definities gegeven). De analyse was volgens **intention-to-treat** met subgroepanalyses op basis van inname en regelmaat van inname van aspirine of een PPI.

### Resultaten

De **hazard ratio** voor de uitkomsten bleef gelijk tijdens het verloop van de studie (*zie tabel*). In subgroepanalyses veranderde inname van aspirine of een PPI de resultaten voor de twee groepen niet.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de incidentie van bovenste

gastro-intestinale incidenten lager is met etoricoxib dan met diclofenac, maar dat het verschil berust op een reductie van het aantal niet-gecompliceerde incidenten en niet van het aantal ernstige gecompliceerde incidenten. Inname van een PPI of van aspirine verandert de resultaten niet.

### Financiering

Merck & co financierde de studie en werkte samen met de stuurgroep het protocol uit, controleerde de studie en verzamelde en analyseerde de resultaten.

### Belangenvermenging

Alle auteurs kregen beurzen van talrijke firma's voor het bijwonen van congressen, voor consultancies of onderzoek. Enkele auteurs zijn werknemers bij de firma Merck.

*Tabel: Aantal bovenste gastro-intestinale incidenten per 100 patiëntjaren (met 95% BI) en hazard ratio (HR) voor etoricoxib vergeleken met diclofenac.*

	Etoricoxib (95% BI)	Diclofenac (95% BI)	HR (95% BI)	p-waarde
Totaal gastro-intestinale incidenten*	0,67 (0,57 tot 0,77)	0,97 (0,85 tot 1,10)	0,69 (0,57 tot 0,83)	0,0001
Gecompliceerde gastro-intestinale incidenten**	0,30	0,32	0,91 (0,67 tot 1,24)	0,561
Niet-gecompliceerde gastro-intestinale incidenten***	0,37	0,65	0,57 (0,45 tot 0,74)	niet vermeld

\* bloeding, perforatie, obstructie, klinisch relevant ulcus, gediagnosticeerd ulcus

\*\* perforatie, obstructie, bloedend ulcus, significante bloeding

\*\*\* bloeding zonder complicatie, ulcus zonder complicatie.

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Al eerder werden methodologische bemerkingen gemaakt bij deze studie<sup>4</sup>, die eigenlijk de resultaten samenvoegt van drie studies met hetzelfde protocol. Deze vorm van pooling komt steeds vaker voor en stelt ons voor een probleem. Wie garandeert ons dat *alle* uitgevoerde studies met hetzelfde protocol werden verzameld en niet alleen studies met de gewenste resultaten? Diclofenac wordt toegediend in een vaste dosis van 150 mg/dag: dit is hoog, vooral bij langdurig gebruik. De dosis etoricoxib daarentegen varieert van 60 tot 90 mg per dag. In een correcte vergelijkende analyse zouden de twee doses van etoricoxib afzonderlijk in rekening gebracht moeten worden. De 'bovenste gastro-intestinale incidenten', die in deze publicatie worden gerapporteerd, zijn in feite enkel secundaire eindpunten. Hiervoor was de power van de studie niet berekend. Voor de subgroepanalyses zijn de significantiedrempels van de p-waarden niet aangepast. Dit alles draagt ertoe bij dat we de resultaten van deze studie als zuiver hypothetisch moeten beschouwen. Er is een hoog percentage deelnemers met een gastro-intestinaal risico, gedefinieerd als aanwezigheid van

minstens één risicofactor (>65 jaar, voorgeschiedenis van een bovenste gastro-intestinaal incident, inname van aspirine of systemische corticosteroiden): 66% in de etoricoxib- en 67% in de diclofenacgroep. Van deze risicopatiënten, zowel in de etoricoxib- als in de diclofenacgroep, kreeg 46% een PPI gedurende 75% van de studieduur. Dat betekent tevens dat meer dan de helft van de risicogroep geen PPI kreeg. Dat is verbazingwekkend, zeker bij langdurige toediening van een niet-selectief NSAID. De incidentie van gastro-intestinale gebeurtenissen is echter lager (60%) dan in andere langetermijnstudies, zoals TARGET<sup>5</sup> en CLASS<sup>6</sup>, terwijl de karakteristieken van de patiënten nagenoeg gelijk zijn. Misschien speelt het feit dat meer PPI's werden gebruikt een rol?

Hoewel men niet randomiseerde in functie van aspirine- of PPI-inname, was in de twee groepen noch bij aanvang, noch tijdens het verloop van de studie het gebruik hiervan verschillend. De subgroepanalyses waren gebaseerd op het al dan niet gebruiken van een PPI, maar zonder een link te leggen tussen PPI-inname en het initiële risico. Hierdoor is het zeer moeilijk om de resultaten te interpreteren.

### Interpretatie van de resultaten

In deze studie veroorzaakt etoricoxib, vaak geassocieerd met een PPI, niet minder gecompliceerde bovenste gastro-intestinale incidenten dan diclofenac, eveneens vaak geassocieerd met een PPI. Voor de uitkomst 'alle bovenste gastro-intestinale incidenten' lijkt er wel een voordeel te bestaan voor diclofenac: ARR 0,41% of NNT 244 (95% BI is niet gerapporteerd) over gemiddeld achttien maanden. In subgroepanalyses blijft het voordeel bestaan, onafhankelijk van het gebruik van een PPI. De betrouwbaarheidsintervallen zijn echter breed en wijzen erop dat de schatting van het effect niet erg nauwkeurig is.

Voor de coxibs is nog onvoldoende bewezen dat zij veiliger zijn dan niet-selectieve NSAID's<sup>7</sup>: ofwel ontbreekt de onderbouwing voor een klinisch effect (etoricoxib), ofwel is er enkel bewijs op korte termijn en zijn er twijfels over de veiligheid op lange termijn (celecoxib), ofwel is na één jaar behandeling het risico met een derde tot een kwart gereduceerd (lumiracoxib).

In de twee studies met risicopatiënten (>60 jaar en/of

voorgeschiedenis van ulcus)<sup>8</sup>, was de cumulatieve incidentie van endoscopisch vastgestelde ulcera 16,5% met coxibs en 17,1% met niet-selectieve NSAID's en 6,8% met esomeprazol + niet-selectieve NSAID's. Twee andere studies toonden aan dat bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, celecoxib niet inferieur is aan de combinatie van diclofenac en omeprazol<sup>9,10</sup> en evenmin aan de combinatie van lansoprazol en naproxen<sup>11</sup>. Een vergelijking met de resultaten van deze studie is riskant om twee redenen. Ten eerste zijn het subgroepanalyses met alle statistische beperkingen vandien en ten tweede is het initiële risico van ulcus (of complicatie) verschillend en gebeurt de toediening van een PPI niet uniform.

Het is ook bekend dat een (eventueel) voordeel van coxibs over niet-selectieve NSAID's op vlak van gastro-intestinale ongewenste effecten verdwijnt bij gelijktijdig gebruik van aspirine<sup>5,12</sup>. Met etoricoxib zou het voordeel wel blijven bestaan, ofschoon het verschil wel kleiner wordt en het voordeel niet geldt voor de gecompliceerde gastro-intestinale incidenten.

### BESLUIT



In deze studie treden bij patiënten  $\geq 50$  jaar met reumatoïde artritis of artrose, minder bovenste gastro-intestinale incidenten op met etoricoxib dan met diclofenac. Deze reductie is echter uitsluitend te danken aan een vermindering van het aantal niet-gecompliceerde incidenten. Deze studie heeft veel methodologische en statistische beperkingen: conclusies gebaseerd op secundaire uitkomsten, verschillende doses van etoricoxib tegenover een vaste hoge dosis diclofenac, frequente toediening van een PPI zelfs onder etoricoxib. Het geringe voordeel van etoricoxib, dat bovendien geen nauwkeurige schatting is (NNT 244, maar een betrouwbaarheidsinterval ontbreekt), lijkt dus klinisch weinig relevant. Het eventuele voordeel moet afgewogen worden tegen de bekende cardiovasculaire (en andere) risico's van de coxibs en enkele andere niet-selectieve NSAID's.

### Literatuur

- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
- van Driel M, Chevalier P, Janssens I. COX-2-selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar. *Minerva* 2003;2(8):126-9.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
- Chevalier P. Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico? *Minerva* 2007;6(1):12-1.
- Schnitzer T, Burmester GR, Mysler E, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-74.
- Silverstein FR, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Het doelmatig gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca. Synthese van de beschikbare literatuur. Consensusvergadering RIZIV, 25 november 2004.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-10.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
- Chevalier P. Preventie van NSAID-gerelateerde ulcera: celecoxib is niet beter. *Minerva* 2003;2(8):124-5.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006;119:255-66.



### ARV

Het absolute risicoverschil (ARV) is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (ARR) (absolute risk reduction), bij toename absolute risicotename (ARI) (absolute risk increase).

### Compliantiescore (therapietrouw)

In deze studie is compliantie voor één medicament gelijk aan inname van 80-120% van de dagelijks voorgeschreven dosis. De compliantiescore is gedefinieerd als het percentage geneesmiddelen waarvoor de patiënt volledig therapietrouw was versus het totale aantal voorgeschreven geneesmiddelen.

### Hamilton Depressieschaal

Hiermee wordt de ernst van een op andere wijze gediagnosticeerde depressie gescoord door middel van een semi-structureerd interview. De schaal bevat 17, 21 of 24 items. Op de (originele) 21-item lijst kan men 0 tot maximaal 52 punten scoren. Men hanteert de volgende afkapcriteria: score <7 geen depressie; score 7-17 lichte depressie; score 18-24 matige depressie; score >25 ernstige depressie.

### Hazard Ratio (HR)

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

### Intention-to-treat

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

### NNT

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

### OR

De odds is een verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het *niet* optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

### RRR

Een relatieve maat voor risicodaling is de RRR (relatieve risicoreductie): de verhouding van het (absolute) risicoverschil (ARV) tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep. Deze uitkomstmaat geeft de proportionele reductie weer van het risico van een ongunstige uitkomst door de interventie.

### SF-36

De Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen, waarmee men acht aspecten meet van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit. Scores van 0 (slechtste) tot 100 (beste) zijn mogelijk op elk van de acht aspecten van de vragenlijst.

### VAS

De Visueel Analoge Schaal (VAS) is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ziek/gezond, etc.).