

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Krachtige of nutteloze placebo's? Believers of non-believers? B. Michiels	105
Minerva	Acute bronchiolitis: vernevelen met hypertone zoutoplossing? V. Godding	106
	Maculadegeneratie bij de vrouw: zijn antioxidantia effectief? G. Laekeman, P. Chevalier	108
	Effect van candesartan op diabetische retinopathie P. Chevalier	110
	Prostaatkanker: to screen or not to screen? B. Spinnewijn, A. Van den Bruel	112
	Kan handhygiëne de verspreiding van infecties tegengaan? F. Govaerts	114
	Buflomedil voor cardiovasculaire preventie bij vaatlijden? P. Chevalier	116
	Vervolg op...	
	• Candesartan en retinopathie bij type 1-diabetes	118
	• Gewichtsverlies als behandeling van urine-incontinentie bij overgewicht en obesitas	118
	• Pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen is niet doeltreffend	119
	• Chondroïtine en gonartrose	119
	• Lumbale steun bij subacute lagerugpijn	120
	• Longrevalidatie en COPD	120

Verklarende woordenlijst

Oktober 2009
volume 8 ~ nummer 8



Colofon

Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org

medewerkers

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 ☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
 ✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



met de steun van

oktober 2009

Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- V. Godding, Pneumologie pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL
- F. Govaerts, huisarts, Domus Medica vzw
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven
- B. Spinnewijn, huisarts, Commissie Preventie Domus Medica vzw
- A. Van den Bruel, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Werkt placebo?

Placebobehandelingen werden reeds in de achttiende eeuw doelbewust aangewend als behandeling. Nu worden ze vooral systematisch gebruikt om in klinische studies de resultaten van een interventie tot de juiste proporties te herleiden,

We stelden reeds in een vorig editoriaal dat contextuele effecten bij iedere arts-patiëntinteractie een rol spelen en een positief therapeutisch effect kunnen uitoefenen¹. Contextuele effecten omvatten verschillende aspecten zoals een respectvolle, inlevende arts-patiëntrelatie al of niet gecombineerd met placebobehandelingen. De vraag blijft of placebo's nuttige en effectieve therapeutische alternatieven kunnen zijn.

met name om de ware effectgrootte van de actieve behandeling te vergelijken met placebo². Deze studies zijn echter niet opgezet om de werkzaamheid van placebo-interventies te meten. Het is niet omdat een actieve behandeling niet-superieur is, dat een placebo effectief is. Tal van onderzoekers proberen hieraan te verhelpen door studies uit te voeren waarbij naast de klassieke dubbelblinde vergelijking tussen een actieve behandeling en placebo, ook een niet-behandelde groep wordt gevolgd.

Placebobehandelingen scoren het best bij aandoeningen waar subjectieve parameters de klinische doeltreffendheid bepalen, zoals bij chronische pijn (osteoarthritis, migraine, irritable bowel syndrome, colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), vermoeidheid (chronisch vermoeidheidssyndroom), depressie, astma, refluxoesofagitis, restless legs syndroom en zelfs epilepsie. Voor deze pathologieën zijn er zelfs systematische reviews³ en meta-analyses uitgevoerd om het globale placebo-effect te meten. De systematische review van Zhang et al. is hiervan een voorbeeld⁴. Deze auteurs zochten naar alle RCT's over pijnverlichtende behandelingen (van acupunctuur, chirurgie tot medicatie) voor alle mogelijke locaties van artrose. Om een mogelijk effect van regressie naar het gemiddelde of van natuurlijke ziekteremissie te kunnen uitsluiten, vergeleken ze ook met een niet-behandelde groep. Via een regressie-analyse onderzochten ze welke factoren een gunstig placebo-effect in de hand werkten. De auteurs besloten dat placebobehandelingen wel degelijk een effect hebben op pijn, op zelfgerapporteerde gewrichtsstijfheid en beweeglijkheid. Het pijnstillende effect van placebo verhoogde naarmate het effect van de actieve medicatie, de startpijn en de studie-omvang toenamen en al naargelang de placebobehandeling bestond uit injecties of naaldprikken. Opvallend hierbij was dat de funnel plot een publicatiebias aantoonde waarbij studies met een groter placebo-effect minder kans maakten op publicatie.

Methodologisch stellen er zich echter enkele problemen bij het includeren van een niet-behandelde groep. Zowel in de placebo- en actieve interventiegroep als in de niet-behandelde groep, ondertekenen de deelnemers een informed consent en worden de beoogde uitkomsten gemeten. Deze handelingen kunnen een effect in positieve en negatieve zin uitlokken. Meten is immers beïnvloeden. De studie gebeurt dus niet echt 'blind' voor de niet-behandelde groep en zowel patiënt als arts kunnen hierdoor gebiased zijn. Vervolgens hebben deze studies af te rekenen met selectieve uitval, het switchen naar een andere onderzoeksgroep (cross-over) en gebruik van rescue behandeling⁵. Een ander probleem is het gebruik van subjectieve uitkomstmaten, die meestal een gekleurde interpretatie weergeven van een lichamenlijk ongemak, dus wat de patiënt 'meent' te voelen.

Bij wie werkt placebo?

De vraag of placebo's in wezen iets betekenen blijft dus enigszins onbeantwoord. Wat wel opvalt is de grote variatie in placebo-effecten al naargelang de uitkomst (hoe subjectiever hoe groter het effect), de soort aandoening en de effectgrootte van het actieve bestanddeel (bv. een placebo gegeven na een inlooperperiode met morfine werkt beter tegen pijn dan een placebo gegeven na een inlooperperiode met een kruidenpil)². Je kan zelfs spreken van 'placeboresponders' en 'non-responders'. In essentie gaat het over geloven in een effect dat des te groter wordt naarmate de zorgverlener eveneens in het effect gelooft.

Pure placebobehandelingen zonder contextuele omkadering genereren immers geen groot effect en kunnen de arts-patiëntrelatie zelfs schaden⁶. Zo placebo's geen groot meetbaar effect hebben, leiden ze wel tot neveneffecten zoals simpelweg het onthouden van een effectievere actieve medicatie. Sommige auteurs vinden het gebruik van een placebo onethisch, onnodig en onprofessioneel⁷. De placebobehandeling is een lege doos. Anderen daarentegen zien dan weer wel een plaats voor het gebruik van placebo's voor welbepaalde indicaties, waarvoor evidentie bestaat, op voorwaarde dat aan een aantal ethische criteria (de criteria van Lichtenberg) wordt voldaan⁸.

Niet de placebobehandeling op zich, maar de contextuele suggestie en conditionering via een optimale arts-patiëntrelatie bepalen de effectiviteit van een placebobehandeling. Artsen hoeven dus geen placebo's voor te schrijven om gebruik te maken van deze gunstige placebo-effecten. Uiteraard werken deze factoren ook bij een actieve medicatie even doeltreffend.

1. Michiels B. *Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment*. Minerva 2009;8(3):25.
 2. Vase L, Riley JL 3rd, Price DD. *A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia*. Pain 2002;99:443-52.
 3. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. *Placebo interventions for all clinical conditions*. Cochrane Database Syst Rev 2004, Issue 2.
 4. Zhang W, Robertson J, Jones AC, et al. *The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials*. Ann Rheum Dis 2008;67:1716-23.

5. Hróbjartsson A. *What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects?* J Clin Epidemiol 2002;55:430-5.
 6. Hróbjartsson A, Gøtzsche P. *Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment*. N Engl J Med 2001;344:1594-602.
 7. Hróbjartsson A. *Clinical placebo interventions are unethical, unnecessary, and unprofessional*. J Clin Ethics 2008;19:66-9.
 8. Pittrof R, Rubenstein I. *The thinking doctor's guide to placebos*. BMJ 2008;336:1020.

Acute bronchiolitis: vernevelen met hypertone zoutoplossing?

- **Klinische vraag** Is vernevelen met hypertone zoutoplossing effectiever dan fysiologisch serum bij zuigelingen met bronchiolitis?
- **Achtergrond** Een acute, virale bronchiolitis is de meest frequente aandoening van de lage luchtwegen bij jonge kinderen en leidt vaak tot hospitalisatie. Er is geen specifieke medicamenteuze behandeling met bewezen effectiviteit. Een hypertone zoutoplossing absorbeert het submucosale vocht en kan oedeem ter hoogte van de kleine luchtwegen verminderen. Over het effect van verneveling met hypertone zoutoplossing bij bronchiolitis zijn er slechts vier studies met een gering aantal zuigelingen gepubliceerd. Een meta-analyse was dus welkom.

Analyse
V. Godding

Referentie
Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials incl. de Cochrane Acute Respiratory Infections Group Specialized Register (tot 2007), OLDMEDLINE (1951 tot 1965); MEDLINE (1966 tot november 2007); EMBASE (1974 tot november 2007); LILACS (tot november 2007).

Geselecteerde studies

- gecontroleerde, gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde** studies die het effect evalueren van verneveling met hypertone zoutoplossing in monotherapie of in combinatie met bronchodilatoren
- inclusie van vier dubbelblinde, **parallelgroepen RCT's**: drie studies zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoekers, de vierde is een multicenterstudie; één studie vindt plaats in de ambulante praktijk en drie bij gehospitaliseerde zuigelingen; één studie includeert zuigelingen jonger dan zes maanden
- exclusie: kinderen met recurrentheezing.

Bestudeerde populatie

- 254 zuigelingen (maximum twee jaar oud) met een eerste episode van virale, acute bronchiolitis; gemiddelde leeftijd tussen 2,6 en 12,5 maanden; 69 tot 87% RSV-positief
- verneveling met hypertone zoutoplossing 3% in vergelijking met fysiologisch serum 0,9%; in drie van de vier studies toevoeging van bronchodilatoren (epinefrine 1,5 mg of terbutaline 5 mg) aan de verneveling; in de vierde studie kreeg 60% van de kinderen bronchodilatoren.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: hospitalisatieduur in de ziekenhuissettings; aantal hospitalisaties in de ambulante setting
- secundaire uitkomstmaat: score voor klinische ernst (drie studies gebruiken dezelfde scorelijst).

Resultaten

- drie hospitalisatiestudies (n=189): de hospitalisatieduur vermindert significant bij behandeling met hypertone zoutoplossing in vergelijking met de controlegroep (fysiologisch serum): gemiddeld verschil van -0,94 dagen (95% BI van -1,48 tot -0,40; p=0,0006) wat een vermindering betekent van 25,9% (drie hospitalisatiedagen in plaats van vier)
- één studie in de ambulante praktijk (n=70): geen significante vermindering van het risico van hospitalisatie
- klinische ernstscore (twee hospitalisatiestudies en één studie in de ambulante praktijk): geen significant verschil tussen beide behandelingsgroepen bij aanvang; vermindering van de ernstscore in het voordeel van de hypertone salinegroep op dag één (11%) en dag twee (20%); op dag drie geen significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de huidige beschikbare gegevens suggereren dat verneveling met hypertone zoutoplossing 3% significant de hospitalisatieduur kan verminderen en de klinische ernstscore kan verbeteren bij zuigelingen met acute, virale bronchiolitis.

Financiering: Departamento Materno-Infantil, Universidade Federal do Rio Grande, Brazilië

Belangenvermenging: er is geen belangenvermenging van de auteurs bekend.

1. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007;151:266-70.
2. Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
3. Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr* 2007;151:235-7.
4. Wojnarowski C, Storm Van's Gravesande K, Riedler J, et al. Comparison of bronchial challenge with ultrasonic nebulized distilled water and hypertonic saline in children with mild-to-moderate asthma. *Eur Respir J* 1996;9:1896-901.

5. Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC, et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991;324:1168-73.
6. Mannino F, Sposato B, Ricci A, et al. Induction and recovery phases of methacholine-induced bronchoconstriction using FEV1 according to the degree of bronchial hyperresponsiveness. *Lung* 2001;179:137-45.
7. Sposato B, Mariotta S, Ricci A, et al. The influence of ipratropium bromide in the recovery phase of methacholine induced-bronchospasm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:117-23.
8. Hagan JB, Madaan A, Kim CK. Two puffs of 90 microg albuterol prior to 3% saline sputum induction results in less FEV-1 decline than single concentration 25 mg/ml methacholine challenge. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:397-401.

Methodologische beschouwingen

De definitie van bronchiolitis waarop de studies van deze review zich baseren, is een eerste episode van acute wheezing bij kinderen jonger dan twee jaar, voorafgegaan door symptomen van infectie van de bovenste luchtwegen¹.

Gezien er geen behandeling bestaat met een bewezen effect, kunnen we wel begrijpen waarom men hypertone zoutoplossing in verneveling wetenschappelijk wil evalueren. In de analyse zijn slechts vier studies opgenomen en drie zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoekers. Hiermee moeten we rekening houden, omdat de resultaten van vroegere studies over het effect van ribavirine op bronchiolitis bij zuigelingen, alle afkomstig van hetzelfde centrum, niet bevestigd zijn door later uitgevoerde studies². De vierde studie bevat geen evaluatie van de klinische ernstscore.

Resultaten in perspectief

De gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerde zuigelingen varieert van 2,6 tot 12,5 maanden. Vermoedelijk zijn er leeftijdsgebonden fysiologische verschillen. De structuur van de luchtwegen bij zuigelingen jonger dan zes maanden stelt hen meer bloot aan obstructieve complicaties omdat op dit ogenblik van de pulmonaire ontwikkeling er nog weinig collaterale ventilatie is; oudere kinderen met een virale infectie hebben waarschijnlijk meer last van bronchospasme³.

De resultaten van drie van de vier studies wijzen op een verband tussen behandeling met hypertone zoutoplossing en een significante vermindering van de hospitalisatieduur met ongeveer 25%. Het gaat hier alleszins om een belangrijke vermindering, met een daling van de kosten voor zorg en voor behandeling. Geen enkele behandeling van bronchiolitis bij zuigelingen had tot nu toe een bewezen effect op de hospitalisatieduur.

De vierde studie (ambulante opzet) kon geen significant preventief effect aantonen van hypertone zoutoplossing op hospitalisatie, maar includeerde slechts een gering aantal kinderen.

Drie studies evalueerden de klinische ernst. Ze zijn afkomstig van dezelfde onderzoeksgroep. Bij toediening van hypertone zoutoplossing tonen de gepoolde resultaten een verbetering aan van de klinische score tijdens de twee eerste dagen van de behandeling, maar op de derde dag is het verschil niet meer significant. Dit suggereert dat het effect te wijten is aan een verbetering van de mucociliaire klaring, wat reeds in ander onderzoek aangetoond is³. In alle studies bedraagt de concentratie van hypertone zoutoplossing 3%. Er zijn verschillen waargenomen naargelang de andere kenmerken van de verneveling: type vernevelaar, toedieningsfrequentie, kinetiek en keuze van bronchodilator.

De resultaten van deze studies gaan alleen over de acute fase van bronchiolitis. Het zou interessant zijn om het effect van deze behandeling op langere termijn te kennen, gezien acute bronchiolitis bij zuigelingen vaak leidt tot chronisch respiratoire pathologie op jonge leeftijd en een belangrijk risico inhoudt van astma op de leeftijd van vijf jaar³. Een grote RCT zou deze resultaten moeten bevestigen en ook de veiligheid evalueren van de behandeling.

Ongewenste effecten

Het aantal zuigelingen is te gering om alle mogelijke ongewenste effecten uit te sluiten zoals inductie van ernstig bronchospasme bij zeer jonge zuigelingen.

Verneveling met hypertone zoutoplossing gebruikt men vaak zoals gedistilleerd water of histamine om de bronchiale hyperreactiviteit te meten bij kinderen⁴. Bronchiale hyperreactiviteit komt echter voor vanaf de neonatale periode en komt meer voor bij pasgeborenen van ouders die roken of met familiale voorgeschiedenis van astma⁵ en bij te vroeggeborenen. Bij deze kinderen kan na verneveling met hypertone zoutoplossing een ernstiger bronchospasme optreden. Associëren met een bronchodilator kan bronchospasme voorkomen maar is waarschijnlijk minder succesvol bij kinderen met meer hyperreactieve luchtwegen⁶. Het kleine aantal onderzochte kinderen en het gebrek aan informatie over de risico's van bronchiale hyperreactiviteit laten geen complete zekerheid toe over dit risico. Ook ipratropiumbromide of voorafgaande toediening van een bronchodilator hadden in dit verband kunnen geëvalueerd worden^{7,8}.

Voor de praktijk

De behandeling van acute bronchiolitis blijft symptomatisch (behoud van een correcte zuurstoftoediening, hydratatie en voeding), vermits geen enkele medicamenteuze behandeling een bewezen effect heeft. Deze studie toont aan dat hypertone zoutoplossing (in de meeste gevallen samen met bronchodilatatie) kan gebruikt worden voor de behandeling van acute virale bronchiolitis bij gehospitaliseerde zuigelingen. Het risico van bronchiale hyperreactiviteit en de effectieve manier om deze te vermijden moeten nog onderzocht worden, bv. voorafgaandelijke toediening van ipratropium of salbutamol. Deze behandeling kan (momenteel) niet toegepast worden in de huisartsenpraktijk.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat verneveling met hypertone zoutoplossing eventueel nuttig kan zijn voor het verminderen van de hospitalisatieduur bij zuigelingen met acute bronchiolitis.



Maculadegeneratie bij de vrouw: zijn antioxidantia effectief?

- **Klinische vraag** Kan een vermindering van het homocysteïnegehalte door een combinatiebehandeling met foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ de incidentie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie verminderen bij vrouwen met een hoog cardiovasculair risico?
- **Achtergrond** Epidemiologisch onderzoek wijst op een rechtstreeks verband tussen het homocysteïnegehalte en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AMD - age-related macular disease). Het preventieve effect op maculadegeneratie van een verlaging van het homocysteïnegehalte (door foliumzuur en antioxidantia, zoals pyridoxine - alias vitamine B₆ - en cyanocobalamine - alias vitamine B₁₂) is nog niet onderzocht in een RCT.

Analyse

G. Laekeman
P. Chevalier

Referentie

Christen WC, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.

Bestudeerde populatie

- 5205 vrouwelijke gezondheidswerkers, minstens veertig jaar oud (gemiddelde leeftijd van 63), met voorafgaand cardiovasculair lijden of \geq drie cardiovasculaire risicofactoren, resp. 11 en 12% rokers en 44 en 45% ex-rokers in beide onderzoeksgroepen
- exclusie: AMD bij aanvang van de studie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie; onderdeel van een grotere studie met 2 x 2 x 2 **factorieel opzet** (vitamine E of placebo, bèta-caroteen of placebo, ascorbinezuur of placebo, combinatiebehandeling of placebo) om het preventieve effect op het cardiovasculaire vlak te onderzoeken (*tabel oorspronkelijke studie-opzet: zie website*)
- interventie: combinatiebehandeling van foliumzuur 2,5 mg per dag, pyridoxinehydrochloride (50 mg per dag) en cyanocobalamine (1 mg per dag) (n= 2607) in vergelijking met placebo in de controlegroep (n= 2598)
- gemiddelde duur van behandeling en opvolging: 7,3 jaar.

Uitkomstmeting

- elke door de patiënt gerapporteerde AMD tijdens een jaarlijkse bevraging, met bevestiging in het medische dossier dat de diagnose van AMD is gesteld door een oftalmoloog na de randomisatie
- visusverlies door AMD: gezichtsscherpte \leq 20/30, bevestigd door oftalmoloog, en veroorzaakt door AMD, eveneens bevestigd door oftalmoloog.

Resultaten

- alle AMD: 55 deelnemers in de interventiegroep versus 82 in de placebogroep (gecorrigeerde RR 0,66; 95% BI van 0,47 tot 0,93; p=0,02)
- visusverlies door AMD: 26 deelnemers in de interventiegroep versus 44 in de placebogroep (RR 0,59; 95% BI van 0,36 tot 0,95; p=0,03).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij deze grote cohort vrouwen met hoog cardiovasculair risico een dagelijks supplement van foliumzuur, pyridoxine en cyanocobalamine effectief is voor de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

Financiering: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Eye Institute; supplementen geleverd door firma's die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

Belangenvermenging: drie auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor diverse redenen van verschillende farmaceutische bedrijven.

1. Wiggins MN, Uwaydat SH. Age-related macular degeneration: options for earlier detection and improved treatment. *J Fam Pract* 2006;55:22-7.
2. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older europeans. The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529-35.
3. Albert CM, Cook NR, Gaziano M, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease. *JAMA* 2008;299:2027-36.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
5. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
6. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
7. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:432-5.
8. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-9.
9. Vitamine B6: neuropathies périphériques. *Rev Prescr* 2008;28:907.
10. Nutritional supplements for macular degeneration. *Drug Ther Bull* 2006;44:9-11.

Maculadegeneratie

De huisarts kan de diagnose van maculadegeneratie eenvoudig stellen door middel van de Amslertest¹. AMD komt frequent voor en de prevalentie stijgt met de leeftijd (20 tot 30% van de 75-plussers)¹. In een Europees onderzoek bedroeg de prevalentie bij 65-plussers 48% voor het vroege stadium (geen of minimale morfologische veranderingen) en 3,32% voor een vergevorderd stadium (atrofisch of exsudatief) met visusdaling².

Methodologische beschouwingen

De auteurs corrigeerden de resultaten voor leeftijd en voor co-behandelingen in het kader van deze studie (vitamine C, vitamine E, bèta-caroteen). De meeste vrouwen (84%) bevestigden dat ze tijdens de studie minstens 2/3 van hun supplementen innamen. Deze hoeveelheid beantwoordt niet aan de standaardnorm voor 'goede therapietrouw' (80%), die overigens niet opgenomen was in het protocol. In beide groepen nam 23% van de vrouwen voedingssupplementen met een onduidelijke samenstelling. De auteurs vermelden niet of ze een intention to treat analyse toepasten, noch het aantal vrouwen dat de studie stopzette. De oorsprong van de gebruikte vitaminepreparaten is onduidelijk en sommige auteurs kregen vergoedingen van potentieel belanghebbende firma's, wat de beoordeling van de belangenvermenging bemoeilijkt.

Interpretatie van de resultaten

In de studie onderzoekt men de incidentie van AMD bij vrouwen met een hoog cardiovasculair risico. De resultaten zijn in het voordeel van de interventiegroep, maar de effectgrootte is matig: de NNT over gemiddeld 7,3 jaar bedraagt ongeveer 91 voor alle AMD en 164 voor visusverlies door AMD. Het positieve effect op de incidentie wordt zichtbaar na twee jaar behandeling. Vermits het studieprotocol is opgezet voor de preventie van AMD, kunnen we niets besluiten over een eventuele vertraging van AMD. Het mogelijke verband tussen de incidentie van AMD en een lager homocysteïnegehalte (aangetoond in een substudie met 300 vrouwen), is volgens de auteurs nog onderwerp van discussie. Volgens hen kan het positieve resultaat ook te wijten zijn aan toeval en is bevestiging nodig in studies met ruimere inclusiecriteria. Eerder werd aangenomen dat een verlaging van het homocysteïnegehalte door een dergelijke combinatie van vitaminen, een gunstig cardiovasculair effect zou hebben. In de WAFACS-studie³ en in de HOPE-studie⁴ had een verlaging van het homocysteïnegehalte echter geen enkel gunstig effect op het cardiovasculaire vlak. Vermits in de hier besproken studie het cardiovasculaire risico gelijk verdeeld was in beide onderzoeksgroepen, kan dit risico op zich geen belangrijke verklarende factor zijn voor het verschil in evolutie van AMD tussen beide groepen.

Andere studies

Momenteel worden veel opties voorgesteld als preventie of behandeling van AMD. Volgens observationeel onderzoek vermindert een regelmatige inname van bèta-caroteen, vitamine C en zink via de voeding, substantieel het risico voor het ontwikkelen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁵. In een literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration onderzoeken de auteurs de winst van supplementen met deze verschillende stoffen⁶. Ze besluiten dat antioxidantia en zink mogelijk een matig effect hebben op het remmen van de progressie van AMD. De gunstige resultaten zijn voornamelijk gebaseerd op één Amerikaanse studie. De auteurs wijzen op het hogere risico van longkanker door toediening van bèta-caroteen aan rokers en op het hogere risico van hartinsufficiëntie met vitamine E in het geval van diabetes of vasculaire ziekte.

Ongewenste effecten

De afzonderlijke componenten van de in deze studie gebruikte combinatie kunnen ongewenste effecten veroorzaken. Foliumzuur (1 mg per dag) verhoogt het risico van prostaatkanker⁷, heeft geen preventief effect op recidief van colorectaal adenoom en zou het risico van ernstiger adenomen verhogen⁸. Vergeten we ook niet dat bij gebruik van hoge doses of bij langdurig gebruik van normale doses, vitamine B₆ potentieel toxisch is op het vlak van perifere neuropathie⁹.

Voor de praktijk

Volgens observationeel onderzoek verdubbelt roken het risico van AMD en verlaagt het risico door consumptie van groene groenten. Het is dus verdedigbaar om deze beide stappen aan te bevelen¹⁰. Bovendien heeft een prospectieve Nederlandse cohortstudie aangetoond dat een voedingspatroon rijk aan antioxidantia (fruit, groenten, granen) een protectief effect heeft⁵. In België is er geen enkel geneesmiddel geregistreerd met een samenstelling die overeenkomt met het preparaat van de hier besproken studie. Omwille van de hoeveelheid vitamine B in deze combinatiebehandeling is volgens het Koninklijk Besluit van 25 april 1990 geen registratie als voedingssupplement mogelijk. Deze combinatie is dus alleen beschikbaar onder de vorm van een magistrale bereiding.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij een groep vrouwen met hoog cardiovasculair risico de regelmatige inname van een supplement met foliumzuur, pyridoxine en cyanocobalamine de incidentie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie vermindert.



Effect van candesartan op diabetische retinopathie

- **Klinische vraag** Kan candesartan de progressie vertragen en de regressie bevorderen van type 2-diabetesgerelateerde retinopathie?
- **Achtergrond** Wanneer de diagnose van type 2-diabetes gesteld wordt, heeft 40% van de patiënten reeds een zekere mate van retinopathie en nog eens 22% zal retinopathie ontwikkelen in de loop van de zes volgende jaren. Strikte glykemie- en bloeddrukcontrole en laserfotocoagulatie van bepaalde letsels kunnen de progressie van de aandoening vertragen. In tegenstelling tot hun effect op nefropathie en cardiovasculaire preventie is het effect van remmers van het renine-angiotensinesysteem op retinopathie nog niet gekend.

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Sjøløe AK, Klein R, Porta M, et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93.

Bestudeerde populatie

- 1905 personen van 37 tot 75 jaar met type 2-diabetes sedert één tot twintig jaar
- inclusiecriteria: leeftijd bij ontstaan van diabetes \geq 36 jaar, geen continue insulinebehandeling nodig binnen het jaar na de diagnose, normale bloeddruk of \leq 160/90 mmHg onder antihypertensiva, milde tot matig ernstige retinopathie op basis van de **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Scale (ETDRS)**
- exclusiecriteria: oogaandoeningen die retinafotografie onmogelijk maken, ernstig maculair oedeem of proliferatieve retinopathie, valvulaire aortastenose, recent CVA of recent myocardinfarct, nierinsufficiëntie, zwangerschap, borstvoeding.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter (309), multinationale studie
- derde deel van de drieledige DIRECT-studie (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials): preventie van retinopathie bij type 1-diabetici (DIRECT-Prevent 1), progressie van retinopathie bij type 1-diabetici (DIRECT-Protect 1), progressie van retinopathie bij type 2-diabetici (DIRECT-Protect 2)
- randomisatie: candesartan 16 mg per dag, na één maand 32 mg per dag (ook dosisvermindering tot 8 mg per dag was mogelijk) (n=951) versus placebo (n=954)
- opvolging om de zes maanden (bloeddruk, ongewenste effecten) en eenmaal per jaar (andere onderzoeken) gedurende minstens vier jaar (gemiddelde opvolging van 4,7 jaar)
- bilaterale retinafotografie na zes maanden, na één jaar en vervolgens om het jaar
- analyse volgens **intention to treat**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: progressie (met tijdsinterval) van de retinopathie (= verergering van minstens twee graden op de ETDRS voor beide ogen); verandering in graad van retinopathie (verschil tussen begin en einde van de studie)
- secundaire uitkomstmaten: regressie van de retinopathie (= verbetering van minstens drie graden op de ETDRS voor beide ogen), optreden van proliferatieve retinopathie, klinisch ernstig maculair oedeem.

Resultaten

- 15 en 16% van de patiënten stopte de behandeling
- primaire uitkomstmaat (progressie): 161 patiënten (17%) met candesartan versus 182 (19%) met placebo: **HR 0,87** (95% BI van 0,70 tot 1,08; p=0,20)
- secundaire uitkomstmaat (regressie): 180 patiënten (19%) met candesartan versus 136 (14%) met placebo: **HR 1,34** (95% BI van 1,08 tot 1,68; p=0,009); meer verbetering van retinopathie met candesartan op het einde van de studie: **OR 1,17** (95% BI van 1,05 tot 1,30; p=0,003)
- resultaten wijzigen niet na correctie voor de initiële risicofactoren en de verandering in bloeddrukwaarden tijdens de studie (gemiddeld 4,3 mmHg systolisch en 2,5 mmHg diastolisch minder met candesartan dan met placebo op het einde van de studie)
- geen significant verschil in het optreden van proliferatieve retinopathie of belangrijk maculair oedeem.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat candesartan bij patiënten met type-2 diabetesgerelateerde milde tot matige retinopathie de retinopathie kan verbeteren.

Financiering: AstraZeneca en Takeda die de statistische analyses deden.

Belangenvermenging: van AstraZeneca en Takeda ontvingen alle auteurs vergoedingen voor verplaatsingskosten en 'consultancy', drie eveneens voor hun functie als coördinator en vijf voor wetenschappelijke presentaties.

1. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(5):69.
2. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1631-40.

3. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.
4. Mohamed O, Cillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298:902-16.

Methodologische beschouwingen

Pluspunten van deze studie zijn de centrale randomisatie-procedure en het geheimhouden van de toewijzing aan een onderzoeksgroep ('concealment of allocation'). Retinopathie werd, onafhankelijk van de onderzoekers, zorgvuldig geëvalueerd via fotografie door twee teams van twee experts. Voor de bloeddrukmeting moest eenzelfde type bloeddrukmeter gebruikt worden. Omdat glykemiecontrole de resultaten kon beïnvloeden, analyseerden de onderzoekers de evolutie van deze parameter. Ze stelden vast dat de glykemiecontrole (HbA1c) stabiel bleef en dat de gemiddelde waarde tussen beide groepen niet verschilde.

Deze studie heeft ook enkele minpunten. De evolutie van de graad van retinopathie tijdens de studie (zonder een vastgelegde drempel van drie graden), een uitkomstmaat in het voordeel van candesartan, krijgt het etiket van 'additional prespecified outcome measure'. Strikt genomen gaat het hier noch over een primaire, noch over een secundaire uitkomstmaat. Merkwaardig genoeg excludeert het protocol geen co-behandelingen met remmers van het renine-angiotensinesysteem. Het aantal patiënten dat deze geneesmiddelen neemt verschilt significant: 21% in de candesartan-groep en 28% in de placebogroep ($p < 0,0001$). Ook al was het mogelijk om de dosis van de studiemedicatie te verminderen, toch moeten we rekening houden met het feit dat de associatie van een ACE-inhibitor aan een sartaan een niet verwaarloosbaar risico van bijkomende ongewenste effecten heeft. Tot slot moest de studie een jaar verlengd worden om voldoende power te hebben, aangezien het aantal gebeurtenissen geringer was dan initieel ingeschat.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat candesartan geen effect heeft op de primaire uitkomstmaat (progressie van retinopathie met minstens drie graden). De onderzoekers hadden nochtans voor hun steekproefberekening geschat dat ze met een power van 80% een reductie van 27% zouden kunnen aantonen (zonder evenwel de bron van hun inschatting te vermelden). Voor de regressie van retinopathie is er wel een gunstig effect vastgesteld, maar dit is een secundaire uitkomstmaat met alleen een hypothesevormende waarde¹. Bij hun resultaten geven de auteurs aan dat de initiële HbA1c-waarde en de initiële graad van retinopathie de progressie van retinopathie beïnvloeden. Voor HbA1c worden echter geen cijfers vermeld. Wat de evolutie van retinopathie betreft, is er een significant effect in geval van milde retinopathie (score van 35) met een NNT van 21 over 4,7 jaar (zonder het betrouwbaarheidsinterval te vermelden). Er is echter geen effect in geval van matige tot ernstige retinopathie. Er is evenmin een bewezen effect op het vlak van de preventie van proliferatieve retinopathie of van ernstig maculair oedeem (vastgesteld bij één vijfde van de deelnemers), wat de beperkte relevantie van de winst extra beklemt. Op het vlak van ongewenste effecten is er geen verschil, niettegenstaande candesartan vaak geassocieerd werd met een ACE-inhibitor.

In de UKPDS 69-studie had bloeddrukcontrole geen positief effect na 1,5 jaar op de progressie van retinopathie (drempel van twee graden op de ETDRS-score), maar wel na 4,5 jaar². In de ABCD-studie wou men een daling van de bloeddruk bekomen bij initieel normotensieve patiënten (80-89 mmHg diastolisch)³. De systolische bloeddruk daalde met 11 mmHg (tegenover 4,3 in de DIRECT-Protect 2-studie) en het aantal gevallen van retinopathie (drempel van twee graden op de ETDRS-score) met 12% (tegenover 2% in de DIRECT-Protect 2-studie). Zich vooral basierend op de resultaten van de UKPDS-studie besluiten de auteurs van een systematisch literatuuroverzicht (zonder meta-analyse) dat een strikte bloeddrukcontrole effectief is bij hypertensieve diabetespatiënten, zowel op het vlak van optreden als van progressie van diabetische retinopathie⁴. De resultaten van de DIRECT-studies openen opnieuw de discussie over de plaats van bloeddrukcontrole ten opzichte van andere behandelingen. De auteurs zijn zich hiervan bewust, maar vermelden er meteen bij dat, niettegenstaande er geen verschil is in de resultaten bij correctie voor bloeddrukwaarden, de in rust gemeten bloeddrukwaarden een slechte weergave zijn van de 24-uurswaarden. Het is volgens hen dus niet mogelijk om uit te sluiten dat het antihypertensieve effect van candesartan geen invloed heeft op de retinopathie.

Voor de praktijk

Slechts weinig studies onderzochten het effect van een medicamenteuze behandeling met antihypertensiva om de progressie van retinopathie te vertragen of zelfs om een regressie van de letsels te bekomen bij type 2-diabetici. Een gunstig effect van het verlagen van de bloeddrukwaarden kon hierbij aangetoond worden. De bedoeling van deze studie met candesartan was niet om de bloeddruk te doen dalen. De lichte daling die werd vastgesteld was trouwens geringer dan in de voorgaande studies. Voor de gekozen primaire uitkomstmaat kon deze studie geen winst aantonen (progressie van retinopathie van minstens drie graden op de ETDRS-score), maar wel op het secundaire eindpunt (regressie) wat nog moet bevestigd worden door andere studies. De discussie over de rol van het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva op progressie en regressie van retinopathie (met een bewezen effect voor enkele³ en een potentieel effect voor candesartan) blijft open.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat candesartan 32 mg per dag in vergelijking met placebo niet leidt tot minder progressie van retinopathie bij type 2-diabetes.

Prostaatkanker: to screen or not to screen?

- **Klinische vraag** Kan vierjaarlijkse screening door bepaling van PSA de mortaliteit door prostaatkanker verlagen bij mannen tussen 55 en 69 jaar?
- **Achtergrond** De cumulatieve incidentie van prostaatkanker op de leeftijd van 75 jaar is in België gestegen van 2% in 1990 tot 6% in 1998 en het is de meest voorkomende kanker bij mannen. De cumulatieve prostaatkankersterfte stagneerde daarentegen op 1,1%. Prostaatkanker is slechts verantwoordelijk voor 1% van alle verloren levensjaren door alle vormen van kanker^{1,2}. Er bestaat onvoldoende evidentie over het effect van screening door PSA-bepaling op prostaatkankersterfte.

Analyse

B. Spinnewijn
A. Van den Bruel

Referentie

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ; ESRPC Investigators. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 182 000 mannen tussen 50 en 74 jaar uit de bevolkingsregisters van zeven Europese landen, waaronder België
- vooraf gedefinieerde groep van 162 243 mannen tussen 55 en 69 jaar; gemiddelde leeftijd 60,8 (59,6 tot 63,0) jaar.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT)
- interventiegroep (n=72 890): gemiddeld om de vier jaar uitnodiging voor PSA-screening
- controlegroep (n=89 353): 'gewone medische zorgen' zonder uitnodiging voor screening
- naargelang het studiecentrum: afkappunt van PSA voor biopsie 3,0 ng/ml tot 4,0 ng/ml; bijkomende screeningstesten (PPA, vrije PSA/totale PSA ratio, transrectale echografie) bij PSA-waarde tussen 2,5 en 3,9 ng/ml. Onderzoekscentra pasten screeningsprotocollen aan tijdens de loop van de studie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: overlijden door prostaatkanker
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, levenskwaliteit
- doodsoorzaak gecontroleerd door een geblindeerde, onafhankelijke commissie
- intention to screen analyse.

Resultaten

- gemiddelde follow-up: 8,8 jaar
- in de beoogde groep van mannen tussen 55 en 69 jaar: significant minder overlijden door prostaatkanker in de interventie- versus de controlegroep (**rate ratio** 0,80; 95% BI

van 0,65 tot 0,98); number needed to screen (**NNS**): 1 410 mannen (95% BI van 1 142 tot 1 721) met gemiddeld 1,7 screeningsmomenten gedurende negen jaar; geen verschil in totale mortaliteit (0,99; 95% BI van 0,97 tot 1,02)

- in de volledige groep van mannen tussen 50 en 74 jaar: geen significant verschil van overlijden door prostaatkanker tussen de interventie- en de controlegroep (rate ratio 0,85; 95% BI van 0,73 tot 1,00)
- 82,2% in de interventiegroep liet zich minstens eenmaal screenen; 16,2% (range 11,1% - 22,3%) van de PSA-testen was afwijkend
- 85,8% (range 65,4% - 90,3%) van de PSA-testen \geq afkappunt werd gevolgd door biopsie; 75,9% van de biopsies was negatief (PSA test was vals-positief)
- cumulatieve incidentie van prostaatkanker was 8,2% in de interventiegroep en 4,8% in de controlegroep; Gleasonscoore \leq 6 (weinig agressief) bij 72,2% in de interventiegroep en 54,8% in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat PSA-screening de mortaliteit door prostaatkanker reduceert met 20%. Dat gaat echter gepaard met een groot risico van overdiagnose.

Financiering: Bill and Melinda Gates Foundation, gesponsord door overheidsinstanties en farmaceutische bedrijven zoals Wyeth en Aventis Pasteur

Belangenvermenging: twee auteurs kregen van verschillende farmaceutische bedrijven vergoedingen voor lezingen; één auteur was patenthouder voor een vrij PSA-test.

1. Mambourg F, Van den Bruel A, Devriese S, et al. HealthTechnology Assessment prostate-specific-antigen (PSA) voor prostaatkankerscreening. Brussel, Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE); April 2006. KCE Reports vol. 31A. Ref. D/2006/10.273/17.

2. Deaths and DALYs 2004: Annex Tables A2: Burden Of disease in Dalys by cause, sex and income group in WHO regions, estimates for 2004.

3. PSA et dépistage des cancers localises de la prostate. *Rev Prescr* 2009;308:437-43.

4. Andriole GL, Crubb III RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.

5. Chan EC, Barry MJ, Vernon SW, Ahn C. Brief report: physicians and their personal prostate cancer-screening practices with prostate-specific antigen: a national survey. *J Gen Intern Med* 2006;21:257-9.

6. Bangma C, Roobol MJ, De Koning HJ, et al. Screening vermindert sterfte aan prostaatkanker. *Huisarts Wet* 2009;52:353-60.

7. Screening for prostate cancer. US Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149:185-91.

Methodologische beschouwingen

Deze intermediaire publicatie van de ERSCP-studie geeft de resultaten weer van een groep mannen tussen 55 en 69 jaar. Omdat alle deelnemende landen de leeftijdsgrenzen zelf mochten vastleggen, varieerde de leeftijd van de volledige studiegroep van 50 tot 75 jaar. Daarnaast bestonden er tussen de verschillende onderzoekscentra verschillen in screeningsinterval en afkapwaarde van PSA voor biopsie. Zo werd er in België uiteindelijk maar om de zeven jaar gescreend wegens gebrek aan financiering. In tegenstelling met andere landen werd in België de huisarts specifiek betrokken in het protocol. Deze klinische heterogeniteit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten en maakt het onmogelijk om de beste strategie te bepalen.

Niettegenstaande een onafhankelijke commissie via geijkte protocollen de doodsoorzaak controleerde, kunnen we ons toch afvragen hoe specifiek men kan bepalen of iemand door prostaatkanker gestorven is. Bij de interpretatie van het absolute verschil in prostaatspecifieke mortaliteit moeten we daarmee rekening houden.

Interpretatie van de resultaten

Om bij mannen van 55 tot 69 jaar één extra overlijden door prostaatkanker te vermijden, moesten 1 410 mannen gedurende 9 jaar gemiddeld 1,7 maal gescreend worden. Prostaatkanker is echter een traag groeiende kanker en wordt gekenmerkt door een lange overleving, langer dan de voorlopige duur van deze studie. Het is dus mogelijk dat het effect nog zal groeien na meer jaren van follow-up. Er was onvoldoende power om een uitspraak te doen over de specifieke mortaliteit bij mannen tussen 70 en 74 jaar en tussen 50 en 54 jaar.

Gezien de cumulatieve incidentie van prostaatkanker 8,2% bedroeg in de screeningsgroep versus 4,8% in de controlegroep, resulteerde screening in 48 bijkomende diagnoses en behandelingen van prostaatkanker ten opzichte van de controlegroep. Daartegenover staat dat prostaatkanker slechts verantwoordelijk is voor 1,1% van alle verloren levensjaren door kanker en een beperkte invloed heeft op de DALY's². Veel mannen zullen dus onnodig behandeld worden omwille van prostaatkanker met het risico van impotentie, incontinentie en/of intestinale last na prostatectomie of radiotherapie^{1,3}. Systematische screening zorgde naast een overdiagnose van prostaatkanker ook nog voor 149 bijkomende vals 'afwijkende' PSA-testen. Dit kan naast angst, boosheid, werkverlet door de diagnostische procedures leiden tot hematurie, hemospermie, koorts, pijn, urineretentie en prostatitis na biopsie^{1,3}.

Het is jammer dat QALY's maar een secundair eindpunt waren in de ERSCP-studie. Resultaten daarvan zijn trouwens nog niet beschikbaar. Naast berekening van QALY's zal ook een kosten-batenanalyse nodig zijn om de opportuniteit van screening te bepalen waardoor juiste beleidsbeslissingen kunnen genomen worden.

Andere studies

Deze studie liep gelijktijdig met de Amerikaanse PLCO-studie⁴. Ook in de V.S. wordt PSA-screening vaak uitgevoerd, ondanks een tekort aan wetenschappelijke evidentie. In een recent onderzoek liet 95% van de urologen en 78% van de huisartsen zich screenen⁵. De PLCO-studie vond plaats in tien centra en men vergeleek jaarlijkse screening met PSA + PPA versus een controlegroep gedurende zes jaar. Er werd geen significant verschil tussen beide groepen gevonden. Er bestaan twee mogelijke verklaringen voor de schijnbaar tegengestelde resultaten met de ERSCP-studie. Vooreerst heeft de ERSCP-studie een veel grotere power (meer geïncludeerde patiënten) en is ze in staat om kleinere verschillen aan te tonen. Vervolgens krijgt in de PLCO-studie 50% van de mannen in de controlegroep toch een PSA-test. Deze contaminatie is waarschijnlijk groter dan in de ERSCP-studie (waar de cijfers ontbreken). Contaminatie verdunt het effect van screening.

Voor de praktijk

Moet de huisarts overgaan tot systematische screening voor prostaatkanker door middel van PSA-bepaling? De voorlopige resultaten van de ERSCP-studie kunnen deze vraag nog niet beantwoorden. Een patiënt jonger dan 75 jaar, die vraagt naar PSA-screening moet goed geïnformeerd worden over de lage specificiteit van de PSA-test, de onzekere voordelen op gebied van (prostaatspecifieke) mortaliteit en de gekende nadelen van screening en (over-)behandeling^{3,6,7}. De huisarts komt hiervoor het beste in aanmerking omdat hij de patiënt en zijn levensverwachting zeer goed kent. Er zijn onvoldoende gegevens over screening bij mannen ouder dan 75 jaar. Er bestaat consensus om bij deze leeftijdscategorie screening af te raden⁷.

● Besluit Minerva

Ondanks het feit dat deze studie aantoont dat prostaatkankerscreening leidt tot een significante daling van prostaatkankerspecifieke mortaliteit bij mannen van 55 jaar tot 69 jaar oud, is systematische screening niet aan te bevelen. Het gaat hier immers om intermediaire resultaten en er zijn nog onvoldoende gegevens om de juiste winst in termen van QALY's en de economische kost in te schatten. Het al dan niet screenen voor prostaatkanker is dan ook een individuele keuze van de patiënt, na informed consent over de voor- en nadelen.



Kan handhygiëne de verspreiding van infecties tegengaan?

- **Klinische vraag** Hoe groot is het effect van handhygiëne-interventies op het aantal respiratoire en gastro-intestinale infecties en welke interventies zijn het meeste werkzaam?
- **Achtergrond** Een eerdere meta-analyse toonde aan dat persoonlijke hygiëne en een hygiënische omgeving de verspreiding van infecties vertraagt¹. Heel wat andere studies konden een positief effect aantonen van betere handhygiëne op het risico van gastro-intestinale en respiratoire infecties²⁻⁴. Omdat recent nieuwe, vaak antibiotische producten op de markt kwamen, was het nuttig om een nieuwe uitgebreide meta-analyse uit te voeren.

Analyse
F. Govaerts

Referentie
Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, Larson EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2008;98:1372-81.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed (1960-2007); EMBASE (1974-2007); Web of Science (1960-2007); Cochrane Library (1988-2007)
- literatuurlijsten van alle gevonden reviews
- gegevensbank van de eerste auteur.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gecontroleerde studies uitgevoerd in de gemeenschap; als interventie handhygiëne waaronder educatie (binnen het schoolcurriculum, scholing van personeel, in minder ontwikkelde regio's: liedjes, spreuken, spelletjes, gemeenschapsonderwijs, tekeningen, posters), gebruik van (al dan niet antibacteriële) zeep of watervrije handontsmetting; met als uitkomstmaat gastro-intestinale en/of respiratoire infecties en ziekteverzuim door gastro-intestinale en/of respiratoire infecties
- exclusiecriteria: handhygiëne-interventie als onderdeel van een groter project in het kader van de volksgezondheid of uitgevoerd binnen gezondheidsinstellingen of specifieke leefgroepen (zoals legerkampen); geen effectmeting of onvoldoende gegevens om een effect te berekenen
- van de 602 gevonden studies werden er uiteindelijk 30 geïnccludeerd in de meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- 67% van de studies is uitgevoerd in ontwikkelde landen, 63% in kinderdagverblijven of scholen, 59% bij kinderen van maximum vijf jaar.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: aantal gastro-intestinale infecties, aantal respiratoire infecties, aantal gastro-intestinale en/of respiratoire symptomen
- analyse volgens random effects model.

Resultaten

- zie tabel.

Besluit van de auteurs

Handhygiëne is duidelijk doeltreffend in de preventie van gastro-intestinale infecties en in mindere mate van respiratoire infecties. Er is nood aan studies die het effect evalueren van hygiëne-maatregelen in het kader van respiratoire infecties en van interventies die transmissie via de lucht tegengaan.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: niet vermeld

Tabel. **Rate ratio's met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) van gastro-intestinale, respiratoire infecties en gastro-intestinale + respiratoire symptomen na gebruik van verschillende handhygiëne-interventies.**

Interventie	Gastro-intestinale infectie		Respiratoire infectie		Gastro-intestinale + respiratoire symptomen	
	N	rate ratio (95% BI)	N	rate ratio (95% BI)	N	rate ratio (95% BI)
Educatie versus controle	7	0,69 (0,50 tot 0,95)	4	N.S.	-	-
Niet-antibacteriële zeep met educatie versus controle	6	0,61 (0,43 tot 0,88)	1	0,49 (0,40 tot 0,61)	2	N.S.
Antibacteriële zeep met educatie versus controle	2	N.S.	1	0,50 (0,40 tot 0,61)	-	-
Antibacteriële zeep versus niet-antibacteriële zeep	2	N.S.	2	N.S.	1	N.S.
Handreiniger op basis van alcohol versus controle	-	-	-	-	2	0,74 (0,59 tot 0,93)
Handreiniger op basis van alcohol met educatie versus controle	5	N.S.	6	N.S.	3	0,79 (0,67 tot 0,93)
Handreiniger op basis van benzalkonium versus controle	2	N.S.	2	0,60 (0,45 tot 0,81)	2	0,59 (0,45 tot 0,78)

N: aantal studies; N.S.: niet-significant

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review en meta-analyse voerden een ruime literatuurzoektocht uit. Ze deden een beroep op relevante gegevensbanken en gebruikten maar liefst 241 combinaties van trefwoorden. Deze zijn niet in het artikel opgenomen en zijn bovendien zeer moeilijk via de website te achterhalen. Dat is jammer want op die manier hadden we misschien beter kunnen achterhalen wat bedoeld wordt met de term 'educatie'. Waar mogelijk, begonnen de auteurs te zoeken vanaf 1960. Dit is een te-rechte keuze want handhygiëne met zeep is geen recente uitvinding en het is denkbaar dat men hierover reeds een hele tijd geleden studies uitvoerde.

De auteurs beperkten zich tot studies met als uitkomstmaten infecties van luchtwegen en/of het maag-darmstelsel. Bij deze infecties kan op eenvoudige wijze het effect van de interventie nagegaan worden via registratie van de typische klachten en van afwezigheden op werk of school.

De auteurs zochten voor elke uitkomst naar mogelijke publicatiebias via funnel plots en statistische testen. Alleen voor gastro-intestinale infecties werd publicatiebias vastgesteld. Voor hun meta-analyse hielden de auteurs geen rekening met klinische heterogeniteit. Statistische heterogeniteit werd wel onderzocht met de Q-test en de I²-test. Met een multivariate analyse gingen ze vervolgens na wat de oorzaak was van deze heterogeniteit. Tot slot voerden ze ook een sensitiviteitsanalyse uit.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs namen in hun meta-analyse slechts 30 studies op. Voor sommige interventies waren dan ook maar één of twee studies beschikbaar. Dat maant aan tot voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten.

De meeste studies evalueerden het effectieve gebruik van de onderzochte producten niet. De interventies beperkten zich tot het 'geven' van educatie en het 'beschikbaar stellen' van de producten. De verschillen in het effect van bepaalde interventies tussen de studies zou men dus ook kunnen verklaren door verschillen in de mate waarin de gebruikers de aanbevolen werkwijze effectief toepasten. Andere vormen van scholing of informatie bij de producten kunnen dit laatste beïnvloed hebben.

Uit de forest plots bleek dat handhygiëne-interventies effectiever waren voor de preventie van gastro-intestinale infecties dan van respiratoire infecties (31% daling versus

21% daling). Het is memotechnisch eenvoudiger om de handen te leren wassen na elke stoelgang. Op veel toiletten is het materiaal om de handen te wassen ook onmiddellijk beschikbaar. Misschien kan dat het verschil verklaren. Hoesten, niezen en neussnuiten doen we overal en veel vaker. Het is niet zo eenvoudig om dan telkens de handen te wassen of te ontsmetten.

In hun analyse includeerden de auteurs zowel interventies uitgevoerd in ontwikkelde landen als in ontwikkelingslanden. Uit een multivariate analyse achteraf bleek dat de effecten van de interventies meestal groter waren in ontwikkelingslanden. Mogelijk kan een hogere prevalentie van infecties door verschillen in drinkwatervoorziening, afvoer van afvalwater en cultuurgebonden gezondheidsgedrag dat verklaren. In kortetermijnstudies (<100 dagen) was het effect groter. In studies op langere termijn kan het terugvallen op oude gewoontes hiervoor een verklaring zijn.

Andere studies

In hun discussie vermelden de auteurs drie vroegere systematische reviews over handhygiëne-interventies. Twee meta-analyses onderzochten het effect van handhygiëne in ontwikkelingslanden^{2,3}. Eén daarvan (met zeven interventiestudies) toonde aan dat het risico van diarree afnam met 47% door de handen te wassen². In de andere meta-analyse vonden we ongeveer hetzelfde cijfer terug voor het effect van handhygiëne en/of educatie op reductie van diarree. In deze studie kon men ook een daling van diarree aantonen met betere waterkwaliteit en algemene hygiëne³. De derde meta-analyse (acht studies) toonde aan dat het aantal respiratoire infecties daalde met 16% door gebruik van handhygiëne-interventies⁵. We kunnen ons aansluiten bij de vraag van de auteurs naar meer onderzoek in verband met andere interventies om de verspreiding van respiratoire infecties tegen te gaan.

Voor de praktijk

Educatie en gebruik van gewone zeep is een eenvoudige maatregel die door de huisarts op een laagdrempelige manier kan aangeraden worden. Het is niet aangetoond dat recente producten zoals antibiotische zepen, handreinigers op basis van alcohol of benzalkonium efficiënter zijn.

● Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat educatie en gebruik van gewone zeep doeltreffende manieren zijn om de verspreiding van infecties van het maag-darmstelsel en in mindere mate van respiratoire infecties tegen te gaan.



1. Aiello AE, Larson EL. What is the evidence for a causal link between hygiene and infections? *Lancet Infect Dis* 2002;2:103-10.
 2. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2003;3:275-81.

3. Fewtrell L, Kaufmann RB, Kay D, et al. Water, sanitation and hygiene interventions to reduce diarrhoea in less developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:42-52.
 4. Rabie T, Curtis V. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Trop Med Int Health* 2006;11:258-67.

Buflomedil voor cardiovasculaire preventie bij vaatlijden?

- **Klinische vraag** Vermindert een langdurige behandeling met oraal buflomedil het aantal cardiovasculaire accidenten bij patiënten met claudicatio intermittens?
- **Achtergrond** Obstructief perifeer arterieel vaatlijden is een atherosclerotische aandoening die vaak samengaat met andere arteriële letsels en bijgevolg ook met cardiovasculaire accidenten. Buflomedil is geïndiceerd voor de behandeling van vaatlijden. Heeft buflomedil, naast verbetering van perifeer vaatlijden, ook een preventief effect op andere cardiovasculaire accidenten?

Analyse

P. Chevalier

Referentie

Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group, Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816-22.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 2078 patiënten ouder dan veertig jaar met aangetoond obstructief perifeer vaatlijden, claudicatio intermittens (stadium II van de Fontaine-classificatie) en enkelarmindex tussen 0,31 en 0,80 (inbegrepen); gemiddelde leeftijd 61 jaar, 80% mannen, 55% rokers (+16% ex-rokers), met vaak andere risicofactoren of cardiovasculaire aandoeningen
- exclusiecriteria: o.a. Fontainestadium \geq III, stenose of occlusie van de art. iliaca of femoralis, occlusie door embolie, ziekte van Buerger, niet-atherosclerotische arteriopathie van de onderste ledematen, versturende factoren die kunnen interfereren met de evaluatie van de eindpunten (bv. ernstig restletsel van CVA), myocardinfarct of CVA in de 45 voorafgaande dagen; (endo)vasculaire chirurgie in de 45 voorafgaande dagen of gepland; trombofilie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter (123), internationale studie (vooral Frankrijk, Tsjechië, Hongarije, Rusland); inclusie vanaf 2000 tot 2002
- interventie: buflomedil 2 x 300 mg per dag (150 mg indien creatinineklaring $<$ 40 ml/min) (n=1043) versus placebo (n=1035)
- aspirine (of anticoagulans) aanbevolen aan alle patiënten; perifere vasodilatoren uitgesloten
- gemiddelde behandelingsduur: 33 maanden (van minimum 24 maanden tot vier jaar na randomisatie).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculair accident met inbegrip van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, symptomatische verslechtering van perifeer vaatlijden, amputatie van een been
- secundaire uitkomstmaten: de verschillende elementen van het primaire samengestelde eindpunt, dood door eender welke oorzaak, alle cardiovasculaire accidenten, pijnvrije en maximale wandelafstand, enkelarmindex, kwaliteit van leven
- veiligheid: ongewenste effecten met specifieke aandacht voor myoclonische aanvallen en convulsies
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- 21,3% van de patiënten zet de behandeling stop (weinig verschil tussen beide groepen)
- primaire uitkomstmaat: 9,1% met buflomedil versus 12,4% met placebo (HR 0,742; 95% BI van 0,603 tot 0,915; p=0,0163 en p=0,005 na correctie)
- secundaire uitkomstmaten: gunstig, maar statistisch niet-significant effect voor elk van de afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaat (met inbegrip van symptomatische verslechtering van vaatlijden) en voor globale mortaliteit
- enkelarmindex: + 9,2% met buflomedil versus -3,6% met placebo; p<0,001 voor het verschil
- pijnvrije en maximale wandelafstand: significant verbeterd met buflomedil (p<0,001)
- tolerantie voor de behandeling: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van buflomedil gedurende drie jaar in vergelijking met placebo het aantal cardiovasculaire accidenten reduceert met 26%; in het samengestelde eindpunt is het vooral de vermindering van symptomatische verslechtering van vaatlijden die meest bijdraagt tot dit effect. Zij raden aan om bij patiënten met perifeer vaatlijden en claudicatio intermittens, te overwegen om buflomedil toe te voegen aan de anti-aggregerende behandeling.

Financiering: Firma Cephalon, Frankrijk

Belangenvermenging: één lid van de stuurgroep is werknemer bij Cephalon; de voorzitter en de ondervoorzitter van de stuurgroep, die terzelfdertijd ook voorzitter en ondervoorzitter waren van het redactiecomité, kregen vergoedingen van Cephalon voor 'consultancy'.

Productnamen

buflomedil: Lofty®
naftidrofuryl: Praxilene®

1. Bruyninckx R. Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden? *Minerva* 2006;5(10):159-61.
2. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
3. de Backer TL, Bogaert M, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

4. Aronson JK. Buflomedil. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*. 15th Edition, 2006.
5. de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
6. Chevalier P. Naftidrofuryl voor claudicatio intermittens. *Minerva* 2008; 7(8):124-5.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is correct opgezet, alhoewel we niet zeker weten of de eindpunten wel degelijk vooraf zijn vastgelegd. Het verloop van de studie is overigens niet erg transparant wat betreft de onderzoekers, de deelnemende centra en het aantal patiënten per centrum. Het is merkwaardig dat deze studie gepubliceerd wordt negen jaar na het begin van de randomisatie. Het heeft ongetwijfeld lang geduurd vooraleer de (gunstige) resultaten te voorschijn kwamen.

Om een power van 90% te bereiken, schatten de auteurs voor de steekproefberekening de incidentie van cardiovasculaire accidenten op 20 tot 24% over drie jaar. In de loop van de studie was de incidentie in de placebogroep niet hoger dan 11%. Toch werd de vastgelegde 25% risicoreductie bereikt (om precies te zijn 26%). Alle cardiovasculaire gebeurtenissen werden door een onafhankelijk comité beoordeeld. De auteurs corrigeerden hun resultaten voor verschillende variabelen, nl. leeftijd, geslacht, creatinineklaring, enkelarmindex, eerder myocardinfarct, eerder CVA, diabetes.

Interpretatie van de resultaten

Claudicatio intermittens wordt aanzien als een essentieel symptoom van perifere arterieel vaatlijden, maar veel patiënten met perifere vaatlijden worden niet als dusdanig gediagnosticeerd wegens het ontbreken van de 'klassieke' claudicatioklachten¹. De resultaten van deze studie gelden voor patiënten met perifere vaatlijden én met claudicatio intermittens en met bevestigde vaatletsels.

Op basis van een samengesteld eindpunt wordt een globaal resultaat berekend. Op het niveau van alle afzonderlijke elementen van het samengestelde eindpunt is er echter geen enkel resultaat statistisch significant, zelfs niet voor verergering van de symptomen van perifere vaatlijden (zoals de auteurs suggereren). In Minerva gaven we reeds aan dat de evaluatie van het effect aan de hand van een samengesteld eindpunt niet mag geëxtrapoleerd worden naar alle afzonderlijke elementen, indien voor deze laatste geen significante effecten zijn aangetoond². We moeten dus besluiten dat deze studie onvoldoende power heeft en dat er geen reëel effect is aangetoond. Alleen voor wandelafstand en enkelarmindex is het effect gunstig en statistisch significant. Het gaat hier echter over intermediaire uitkomstmaten en niet over cardiovasculaire gebeurtenissen.

Ook in hun discussie bevestigen de auteurs nogmaals dat buflomedil een gunstig effect had op alle elementen van het samengestelde eindpunt, behalve voor niet-fataal myocardinfarct en CVA en vooral dat de cardiovasculaire mortaliteit

daalde met 30%. Dit is zeer kort door de bocht, omdat zelfs deze gunstige resultaten de drempel van de statische significantie niet haalden. Dit zou erop kunnen wijzen dat men zwaar heeft ingezet op deze studie.

Uit de beschrijving van de co-behandelingen kunnen we afleiden dat de onderhoudsbehandeling verre van optimaal was bij deze populatie (o.a. statines). De auteurs wijten dit aan de tijdsperiode waarin de studie plaatsvond, maar melden tegelijk dat de co-behandelingen een grotere invloed hadden op de daling van de globale incidentie van gebeurtenissen dan voorzien.

Resultaten in perspectief

In een vroegere meta-analyse van de Cochrane Collaboration waren 2 RCT's opgenomen met in het totaal 127 deelnemers³. Deze studies toonden een voordeel aan van buflomedil in vergelijking met placebo op het vlak van pijnvrije en maximale wandelafstand. De betrouwbaarheidsintervallen waren echter zeer ruim, bv. voor de maximale wandelafstand bedroeg het gewogen gemiddelde verschil 80,7 m in de ene en 171,4 m in de andere studie, maar met resp. 95% betrouwbaarheidsintervallen van 9,4 tot 152 m en van 51,3 tot 291,5 m. De auteurs van deze meta-analyse wijzen op de zwakke onderbouwing voor het gebruik van buflomedil, op de exclusie van de meeste studies (4/6) omwille van hun geringe methodologische kwaliteit en op het bestaan van publicatiebias (vier andere studies zonder duidelijk besluit werden niet gepubliceerd). Zij benadrukken ook de toxiciteit van buflomedil die bij een dosis van meer dan zes gram fataal kan zijn (convulsies, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand⁴). Chronische overdosering kan convulsies veroorzaken⁴. Nier- of leverinsufficiëntie verhogen dit risico. Een andere Cochrane review over naftidrofuryl toonde een winst aan op het vlak van pijnvrije wandelafstand op een rollend tapijt⁵. Zoals we in Minerva reeds vermeldden, werd hier niet gezocht naar de winst op het vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen of van kwaliteit van leven⁶.

Voor de praktijk

Deze studie die het effect evalueert van buflomedil op cardiovasculaire gebeurtenissen, includeerde veel meer deelnemers dan vorige studies. Toch krijgt de clinicus onvoldoende argumenten om de resultaten te integreren in zijn beleid.

De aanpak van cardiovasculaire risicofactoren zoals tabak, hypertensie, diabetes en dyslipidemie blijven samen met gezonder eten en meer bewegen essentieel voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

● Besluit Minerva

Deze studie waarbij buflomedil gedurende twee tot vier jaar toegediend wordt aan patiënten met symptomatisch perifere vaatlijden (met claudicatio intermittens) toont een winst aan voor de primaire samengestelde uitkomstmaat. Een gedetailleerde analyse wijst echter op de afwezigheid van een werkelijke klinische winst op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Bij overdosering is het geneesmiddel mogelijk toxisch.

● Candesartan en retinopathie bij type 1-diabetes

P. Chevalier

In dit Minervanummer bespreken we het effect van candesartan op het vertragen van de progressie (primaire uitkomstmaat) en het bevorderen van de regressie (secundaire uitkomstmaat) van retinopathie bij type 2-diabetes (DIRECT-Protect 2-studie)¹. Voor de primaire uitkomstmaat was er geen statistisch significant effect en voor het secundaire eindpunt moet de werkzaamheid nog bevestigd worden door andere studies.

Dezelfde auteurs stelden dezelfde onderzoeksvragen voor type 1-diabetes bij patiënten met een normale bloeddruk en zonder albuminurie². De DIRECT-Prevent 1-studie onderzocht het preventieve effect van candesartan bij 1421 patiënten tussen 18 en 50 jaar met type 1-diabetes zonder retinopathie bij aanvang van de studie. De DIRECT-Protect 1-studie werd uitgevoerd bij 1905 patiënten van 18 tot 55 jaar met retinopathie bij aanvang van de studie. In vergelijking met placebo daalde in beide studies over een gemiddelde duur van vier jaar met candesartan de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk. Ondanks deze bloeddrukdaling kon er geen duidelijk statistisch significant effect aangetoond worden, noch op het vlak van preventie (HR 0,82; 95% BI van 0,67 tot 1,00; p=0,0508), noch op het vlak van het afremmen van de progressie (HR 1,02; 95% BI van 0,80 tot 1,31; p=0,85). De auteurs vermelden wel een winst voor preventie van letsels van minimum drie graden op de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-score. Deze verbetering is volgens de auteurs waarschijnlijk klinisch relevant. Het gaat hier echter om een post hoc uitkomstmaat.

Bij patiënten met type 1-diabetes, een normale bloeddruk en zonder albuminurie is het preventieve effect van candesartan niet echt goed aangetoond, noch op het vlak van de preventie, noch op het vlak van de progressie van diabetische retinopathie.

Referenties

1. Chevalier P. Effect van candesartan op diabetische retinopathie. *Minerva* 2009;8(8):94-5.
2. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-402.

● Gewichtsverlies als behandeling van urine-incontinentie bij overgewicht en obesitas

B. Michiels

De gunstige effecten van gewichtsvermindering bij overgewicht en obesitas kwamen reeds aan bod in verschillende Minervabesprekingen: verbetering van glucose-intolerantie¹, erectiele disfunctie², functionele klachten bij artrose³ en bloeddruk⁴.

Een nieuwe RCT van Subak et al.⁵ toont aan dat na zes maanden een intensief begeleidingsprogramma (gebaseerd op dieet, lichaamsbeweging en leefstijlveranderingen) naast gewichtsreductie (8% versus 1,6%, p<0,001), ook een gunstig effect heeft op klachten van urine-incontinentie bij vrouwen met obesitas. Er waren 47% minder episodes van incontinentie per week in de interventiegroep versus 28% in de controlegroep (p=0,01 voor het verschil). Vooral het aantal episodes te wijten aan stress-incontinentie was significant verminderd. Het aantal deelnemers met meer dan 70% daling van het aantal episodes van zowel urge- als stress-incontinentie was significant groter in de interventiegroep: 41% vs 22%, p<0,001. Volgens de auteurs was de absolute winst niet louter toe te schrijven aan de toegenomen fysieke activiteit. Een derde van de vrouwen deed ook bekkenbodemspieroefeningen tijdens de studie. Omdat dit laatste in beide groepen evenveel gebeurde kunnen we toch stellen dat de combinatie van gewichtsverlies en lichaamsbeweging urine-incontinentie verbetert onafhankelijk van blaas- en bekkenbodemspieroefeningen. Voor de behandeling van urine-incontinentie is het nut van blaas- en bekkenbodemspieroefeningen reeds bewezen⁶. Rest nog te onderzoeken of de combinatie van blaas- en bekkenbodemspieroefeningen met vermageren effectief is.

Deze RCT toont aan dat bij overgewicht en obesitas, gewichtsverlies door een intensief begeleidingsprogramma bestaande uit dieet, verhoogde fysieke activiteit en leefstijlveranderingen, ook een gunstig effect heeft op urine-incontinentie.

De studie van Subak et al. had wel enkele beperkingen. De evaluatie van incontinentieklachten gebeurde op basis van zelfrapportage van incontinentie in een niet-geblindeerd opzet, wat kan leiden tot vertekening. De onderzoekspopulatie was een zeer geselecteerde groep vrouwen zonder belangrijke co-morbiditeit, die zeer therapietrouw was aan de interventie.

Referenties

1. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva* 2002;31(1):45-7.
2. Avonts D. Veranderen van leefstijl verbetert erectiele functie bij obese mannen. *Minerva* 2005;4(4):59-61.
3. Van Royen P. Gewichtsreductie reduceert pijn en verbetert het functioneren van personen met knieartrose? *Minerva* 2008;7(3):44-5.
4. De Cort P. Kan gewichtsverlies de bloeddruk doen dalen? *Minerva* 2003;2(3):47-8.
5. Subak LL, Wing R, West DS, et al; PRIDE Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med*. 2009;360:481-90.
6. Chevalier P. Urine-incontinentie bij vrouwen: niet-chirurgische behandelingen. *Minerva* 2008;7(7):102-3.

Uit vroegere Minerva-besprekingen is reeds gebleken dat er controverse bestaat over de werkzaamheid en vooral over de doeltreffendheid van een systematische pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen of meer specifiek bij ouderen en personen met een chronische pathologie zoals onder andere COPD¹⁻⁴.

Een recente meta-analyse van Huss et al. toont aan dat er nog steeds geen sterke evidentie bestaat over de werkzaamheid van een pneumokokkenvaccinatie op het voorkomen van pneumonie en sterfte (specifiek en algemeen), noch voor alle volwassenen samen, noch voor bepaalde risicogroepen⁵. Naarmate de kwaliteit van de studies verbeterde (dubbelblind, concealment of allocation) verminderde de effectiviteit van het vaccin. Dat verschil kwam vooral tot uiting bij de preventie van vermoedelijke pneumokokkenpneumonie of van pneumonie in het algemeen. Zo varieerde bij vermoedelijke pneumokokkenpneumonie het relatieve risico van 1,20 (95% BI 0,75 tot 1,92) in dubbelblinde studies tot 0,09 (95% BI 0,01 tot 1,64) in open niet-geblindeerde studies. Het effect op de mortaliteit was minder heterogeen en schommelde telkens rond een relatief risico van 1. Deze bevindingen staan in contrast met de resultaten van een systematische review van de Cochrane

Op basis van deze goed uitgevoerde meta-analyse bestaat er geen evidentie over de doeltreffendheid van pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen in het algemeen of bij bepaalde risicogroepen in het bijzonder. Nochtans wordt het pneumokokkenvaccin momenteel aanbevolen voor bepaalde risicogroepen.

Collaboration⁶. Hier stelden de auteurs een grote effectiviteit vast tegen invasieve pneumokokkeninfecties (OR 0,26; 95% BI van 0,15 tot 0,46). Huss et al. wijten dit verschil in resultaten aan de inclusie van twee oudere studies (één uitgevoerd in het hooggebergte van Papua Nieuw Guinea en een andere bij ouderen in New York) in de Cochrane review. Huss et al. excludeerden deze studies omwille van ernstige methodologische tekortkomingen.

Referenties

1. Govaerts F. Pneumokokkenvaccinatie in de huisartspraktijk. *Minerva* 1999;28(6):244-7.
2. van Driel M. Pneumokokkenvaccinatie. *Minerva* 2000;29(8):366-9.
3. Lemiengre M, van Driel M. Vaccineren tegen influenza en pneumokokken bij 65-plussers? *Minerva* 2001;30(8):383-4.
4. Michiels B. Pneumokokkenvaccinatie bij COPD-patiënten? *Minerva* 2007;6(4):53-5.
5. Huss A, Scott P, Stuck AE, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:48-58.
6. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.

Chondroïtine en gonartrose

Minerva besprak reeds herhaaldelijk het nut van chondroïtine (al of niet geassocieerd met glucosamine) voor de behandeling van gonartrose^{1,2} en coxartrose³. In de meta-analyse die alleen het effect van chondroïtine evalueerde was er geen klinisch relevante winst op pijn in de (drie) studies met correcte methodologie en een voldoende aantal patiënten³. Eén van deze drie studies was de GAIT-studie¹. Omwille van publicatiebias en geringe patiëntenaantallen kon er niets geconcludeerd worden over het effect op de evolutie van de gewrichtsruimte. In een latere publicatie van de GAIT-studie (n=1 583) zag men na twee jaar behandeling geen significant effect van chondroïtine op de gewrichtsruimte (minimum 0,2 mm).

In 2009 is een nieuwe RCT⁴ gepubliceerd over het effect van twee jaar behandeling met chondroïtinesulfaat 800 mg per dag (n=309) in vergelijking met placebo (n=313) op de evolutie van de gewrichtsruimte (primaire uitkomstmaat) van de aangetaste knie. De gewrichtsruimte nam af in beide groepen maar significant minder met chondroïtine dan met placebo; het mediane effect bedroeg 0,14 mm (95% BI van 0,06 tot 0,21 mm; p<0,0001). Er was een grote studieuitval (31% met chondroïtine, 33% met placebo). De auteurs vermelden dat alleen de BMI het resultaat van de behandeling beïnvloedde en besluiten hieruit: hoe hoger de BMI, hoe werkzamer de behandeling. We moeten dat enigszins relativeren aangezien in de tabel met vergelijking van de initiële patiëntkenmerken de gemiddelde BMI hoger was in de placebogroep (zonder statistische test). Het zou dus interessant geweest zijn, mocht men de resultaten geanalyseerd hebben met correctie voor deze variabele.

Wanneer we rekening houden met alle literatuur, beschikken we nog steeds niet over betrouwbaar bewijs dat chondroïtine werkzaam is bij gonartrose, onder meer op de evolutie van de gewrichtsruimte en vooral op het vlak van een klinisch relevante effectgrootte.

Referenties

1. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose? *Minerva* 2006;5(9):148-50.
2. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine, en gewrichtsruimte. *Minerva* 2009;8(3):40.
3. Chevalier P. Chondroïtine voor gonartrose of coxartrose. *Minerva* 2007;6(8):130-1.
4. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.

Lumbale steun bij subacute lagerugpijn

P. Chevalier

We spreken over acute lagerugpijn als de rugpijn minder dan vier weken aanhoudt, over subacute bij een duur van vier weken tot drie maanden en chronische bij een duur van meer dan drie maanden. Minerva besprak reeds het nut van lumbale steun (korset, band) bij chronische lagerugpijn¹ maar ook bij lagerugpijn van acute, subacute of chronische aard². We besloten toen dat het dragen van een korset als preventie of als behandeling van elk type lagerugpijn onvoldoende goed geëvalueerd is.

In 2009 verscheen een RCT³ over het effect van een elastische rugband op subacute lagerugpijn in vergelijking met de gewone zorg. De auteurs evalueren het herstel van de functionele capaciteiten, de verandering in pijnintensiteit en het gebruik van pijnstillers, ontstekingsremmers en/of spierrelaxantia. Het is een open-label studie met opvolging gedurende drie maanden. De functionele capaciteiten verbeteren in beide groepen. Statistisch gezien is er een beter effect voor het dragen van een rugband versus de standaardzorg ($7,6 \pm 4,4$ versus $6,1 \pm 4,7$ op een schaal van 24 punten). Het verschil tussen beide groepen is echter kleiner dan de door de auteurs bepaalde drempel voor klinische relevantie (twee punten). Patiënten die een rugband dragen hebben significant minder pijn (gemeten op een VAS-schaal, zonder vermelding van de klinisch relevante drempel) en gebruiken minder geneesmiddelen. Het zeer positieve besluit van de auteurs in het voordeel van een rugband (significante verbetering op het vlak van functionele capaciteiten, van pijn en van minder geneesmiddelengebruik) moeten we enigszins nuanceren, omdat het verschil voor de primaire uitkomstmaat niet klinisch relevant is.

Het dragen van een elastische rugband bij subacute lagerugpijn levert statistisch gezien wel winst op, maar de klinische relevantie is eerder bescheiden.

Referenties

1. Chevalier P. Korset als behandeling van recidiverende lagerugpijn. *Minerva* 2008;7(7):111.
2. Chevalier P. Een korset dragen: effectief bij lagerugpijn? *Minerva* 2009;8(1):10.
3. Calmels P, Queneau P, Hamonet C, et al. Effectiveness of a lumbar belt in subacute low back pain. *Spine* 2009;34:215-20.

Longrevalidatie en COPD

P. Chevalier

In 2007 verscheen een systematisch literatuuroverzicht waarin onder andere het effect van longrevalidatie onderzocht werd bij COPD¹. Minerva besprak deze publicatie en besloot dat longrevalidatie de respiratoire gezondheidsstatus verbetert en de dyspnoe vermindert zonder verlenging van de wandelafstand en zonder winst op het gebied van COPD-complicaties². De gebruikelijke klinische uitkomstmaten (exacerbaties, hospitalisatie) zijn in dit domein zelden onderzocht.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2009 een review over het effect van longrevalidatie bij patiënten met een recente exacerbatie van COPD³. Het besluit van de auteurs is gebaseerd op kleine studies van matige methodologische kwaliteit. Zij suggereren dat longrevalidatie zeer effectief en veilig is in vergelijking met de gewone zorg voor het vermindern van het aantal hospitalisaties (OR 0,13; 95% BI van 0,04 tot 0,35; NNT 3 met 95% BI van 2 tot 4 over 34 weken) en van de mortaliteit (OR 0,29; 95% BI van 0,10 tot 0,84; NTT 6 met 95% BI van 5 tot 30 over 107 weken) en eveneens voor het verbeteren van de kwaliteit van leven (gemiddelde verschil op de **St George's Respiratory Questionnaire** van

De resultaten van deze Cochrane meta-analyse zijn veelbelovend, maar onvoldoende betrouwbaar om het effect te evalueren van longrevalidatie bij COPD op het vlak van preventie van exacerbaties, hospitalisatie of mortaliteit. De patiëntenaantallen in de studies zijn immers te klein. Gezien de hoge prevalentie van deze aandoening is het wenselijk om voor deze klinische vraag grote studies op te zetten van goede methodologische kwaliteit.

-11,14; 95% BI van -17,11 tot -5,47). Bij het aandachtig lezen van deze meta-analyse rijzen toch wel enkele pertinente vragen. Voor de uitkomstmaat 'hospitalisatie' zijn drie studies geïncludeerd met in het totaal 47 patiënten (range 13-20). Voor de uitkomstmaat 'mortaliteit' gaat het eveneens over slechts drie studies met in het totaal 58 patiënten (van 14 tot 24). Voor de evaluatie van de **St George's Respiratory Questionnaire** zijn twee studies opgenomen met resp. 42 en 26 patiënten. Het effect op exacerbaties wordt niet onderzocht. We willen er op wijzen dat andere meta-analyses van de Cochrane Collaboration vaak studies met dergelijke kleine patiëntenaantallen uitsluiten.

Referenties

1. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
2. Chevalier P. COPD: longrevalidatie en zuurstoftherapie. *Minerva* 2008;7(2):32.
3. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

Analyse volgens intention to treat analyse (Eng: intention-to-treat analysis)

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

Betrouwbaarheidsinterval - BI (Eng: Confidence Interval - CI)

Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Scale

Met de ETDRS-score kan men de ernst van retinopathie evalueren. De score bestaat uit elf niveau's.

Factorieel opzet (Eng: factorial design)

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Hazard ratio - HR

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

Number needed to screen - NNS

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden gescreend om één extra geval van een bepaalde ziekte op te sporen.

Number needed to treat - NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen.

Odds ratio - OR

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

Parallelgroepenstudie

De meeste RCT's hebben een parallelgroepenopzet. Dit wil zeggen dat elk van de onderzoeksgroepen gedurende het ganse verloop van de studie slechts één van de onderzochte behandelingen krijgt (bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel versus placebo) (in tegenstelling tot cross-overstudies).

Quasi-randomisatie

Men spreekt van systematische of quasi-randomisatie wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onderzoeksgroepen worden verdeeld. Dit kan bijvoorbeeld alternerend gebeuren, dit wil zeggen 'om en om' op volgorde van binnenkomst of dossieropmaak of op geboortjaar. Deze methode is een goede benadering van randomisatie, maar heeft methodologische bezwaren. Het is in dit geval bijvoorbeeld gemakkelijker te achterhalen aan welke groep een patiënt is toegewezen.

Rate ratio

Dit is de verhouding tussen twee proporties. In de epidemiologie is dit gelijk aan de incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de incidentie in de niet-blootgestelde groep. De rate ratio is vergelijkbaar met het relatieve risico. De rate ratio heeft echter, in tegenstelling tot het relatieve risico, het aantal patiëntjaren of persoonjaren van observatie als eenheid.

St George's Respiratory Questionnaire - SGRQ

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

Visueel analoge schaal - VAS (Eng: visual analogue scale)

Dit 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, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, enzovoort).