



## Rijke promotiebudgetten versus armoede van aids-patiënten

Deze week was er een uitnodiging waarin een farmaceutische firma alle artsen en hun partners trakteerde op een daguitstap in een bekende Vlaamse stad, met bezoeken, eten en drinken: alles erop en eraan. De vraag is wat dit nog met productinformatie te maken heeft. Daarbij kan men ook eens de berekening maken wat dit kost voor alle artsen van België en uiteindelijk voor alle artsen in de wereld: een promotiebudget van honderden miljarden BEF per jaar, waarvan geen mens beter wordt.

In schrijnende tegenstelling: een kartel van farmaceutische firma's daagt de Zuid-Afrikaanse regering voor de rechtbank, omdat deze goedkopere geneesmiddelen wil invoeren voor de aids-patiënten. In Zuid-Afrika schat men het aantal HIV-positieven op vier miljoen: één op vijf volwassenen. De overgrote meerderheid van deze patiënten kan zich de dure geneesmiddelen niet veroorloven, maar de farmaceutische firma's blokkeren de ingediende wet op basis van patentrecht. Ondertussen zijn al 400.000 mensen in Zuid-Afrika gestorven aan aids-gerelateerde ziekten.

Zoals de westerse wereld de schuldenlast kwijtscheldt voor de arme landen, zo is het ook mogelijk dat deze topbedrijven hun prijzen drastisch verminderen in deze landen en de wetgeving niet meer blokkeren. Bij het 'ter perse' gaan vernamen we dat enkele bedrijven reeds gunstig gereageerd hebben.

De redactie steunt hierbij de oproep van Artsen Zonder Grenzen om een petitie te tekenen: surf naar [www.azg.be](http://www.azg.be) en betoon uw solidariteit.

*De redactie*

*Aan dit nummer werkten mee:*

*J. Weyler, Vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, U Antwerpen.*

*J. Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, U Antwerpen.*

*M. Van Winckel, Dienst Pediatrie, UZ Gent.*

*M. E. Numans, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, UMC Utrecht.*

*J. Boeckx, huisarts en medewerker van de WVVH en het ICHO.*

# Prostaatkanker: kan screening de mortaliteit reduceren?

LABRIE F, CANDAS B, DUPONT A, ET AL. SCREENING DECREASES PROSTATE CANCER DEATH: FIRST ANALYSIS OF THE 1998 QUEBEC PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *PROSTATE* 1999;38:83-91.

Duiding: J. WEYLER, Vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, U Antwerpen.

**Klinische vraag** Wat is het effect van screening op mortaliteit door prostaatkanker?

**Achtergrond** Prostaatkanker is de tweede doodsoorzaak bij mannen in de westerse wereld. De behandeling van gevorderde of gemetastaseerde prostaatkanker heeft enorme vooruitgang geboekt. Toch gaat men ervan uit dat alleen (vroeg) behandeling van gelokaliseerde tumoren een significante reductie van het aantal overlijdens kan bewerkstelligen. Het 'Laval University Prostate Cancer Screening program (LUPCSP)' dat in november 1988 van start ging, stelt zich tot doel om het effect van screening op mortaliteit te onderzoeken.

**Bestudeerde populatie** Alle 46.193 mannen tussen 45 en 80 jaar oud die in 1985 op de kieslijst van de stad Québec waren ingeschreven, kwamen in aanmerking voor het onderzoek.

**Onderzoekopzet** Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT). In totaal werden 30.956 mannen per brief uitgenodigd voor jaarlijkse screening in een prostaatkliniek. De andere 15.237 mannen werden toegewezen aan de controlegroep. Screening bestond uit PSA-meting (met 3,0 ng/ml als bovengrens voor normaal) en een digitaal rectaal onderzoek. Transrectale echografie (TRUS) en/of biopsie werden uitgevoerd indien de PSA-waarde en/of toucher afwijkend waren. Patiënten werden opgevolgd tot eind 1996. De controlegroep werd niet gescreend, maar volgens 'current medical practice' opgevolgd (*n.v.d.r.: dit wordt niet omschreven*).

**Uitkomstmeting** Primaire uitkomstmaat was dood door prostaatkanker.

**Resultaten** Tussen 1989 en 1996 werden 137 overlijdens door prostaatkanker geregistreerd in het cohort van 38.056 mannen die niet werden gescreend; in de gescreende groep waren er 5 overlijdens op 8.137 mannen. De **incidentcijfers** voor mortaliteit door prostaatkanker over een periode van acht jaar was 48,7 per 100.000 **manjaren** in de niet-gescreende groep vergeleken met 15 per 100.000 manjaren in de gescreende groep ( $p < 0,01$ ). Dit resulteert in een odds ratio van 3,25 in het voordeel van screening.

De auteurs concluderen dat jaarlijkse of tweejaarlijkse screening met behulp van PSA-metingen vanaf de leeftijd van 50 jaar (en vanaf 45 jaar voor hoogrisicogroepen) zeer **efficiënt** is om mannen met een hoog risico op prostaatkanker te identificeren.

**Belangenvermenging/financiering** Niet vermeld

## B E S P R E K I N G

In hun artikel besluiten LABRIE et al. dat wanneer PSA-screening gestart wordt op de leeftijd van 50 jaar (of 45 jaar bij hogere risicogroepen), jaarlijkse of tweejaarlijkse bepaling van PSA zeer efficiënt is in het identificeren van mannen die een hoog risico hebben om te lijden aan prostaatkanker. Het koppelen van deze aanpak aan een behandeling van de gelocaliseerde ziekte toont voor het eerst dat vroegtijdige diagnose en behandeling een dramatische daling in de prostaatkankersterfte kan bewerkstelligen.

**Screenen tot welke prijs?**

Een belangrijke beperking in deze conclusie is het ontbreken van informatie over de neveneffecten van dit gezondheidszorgaanbod. Wat de prijs is die voor de aangehaalde mortaliteitsreductie moet worden betaald? Uiteraard heeft dit tekort te maken met de beperkte relevantie van de in dit artikel behandelde onderzoeksvragen. Ook hierin wordt geen aandacht besteed aan de eventuele negatieve consequenties van het screeningaanbod. Een veralgemeende prostatectomie bij mannen op hun twintigste kan alleszins de prostaatkankermortaliteit nog drastischer doen dalen dan de door de auteurs verheerlijkte prostaatkankerscreening, maar wie zou daar voorstander van zijn? Eén en ander hoeft natuurlijk niet te verwonderen. Niet voor niets worden de 'evangelisten' voor screening meestal gevonden onder de rangen van de clinici en hebben de professionelen in het domein van de volksgezondheid veeleer de ingesteldheid van 'slakken'. Het is nochtans ook bij clinici de gewoonte bij de rapportering van clinical trials oog te hebben voor de neveneffecten. Zeker wanneer de populatie voor wie het zorgaanbod bedoeld is, vrij is van symptomen, moet het beperken van de neveneffecten een zeer belangrijk aandachtspunt zijn. De ruilwaarde voor deze neveneffecten beperkt zich immers tot het verlagen van een ontastbaar ziekterisico<sup>1</sup>.

**Een gezondheidsprobleem?**

Naast deze zeer fundamentele bemerking over de relevantie van zowel de onderzoeksvraag als de conclusie zijn er ook een aantal methodologische tekortkomingen.

Een eerste bedenking heeft te maken met het kwantificeren van het gezondheidsprobleem. Zonder afbreuk te willen doen aan de vaststelling dat de prostaatkankermortaliteit aanzienlijk is, kan men ze niet zonder meer vergelijken met de borstkankermortaliteit. Prostaatkankersterfte is laattijdige sterfte (de gemiddelde levensverwachting van de sterfgevallen van prostaatkanker is een stuk beter dan die van de gemiddelde man), terwijl borstkankersterfte hoofdzakelijk voorkomt bij jongere vrouwen.

De studie startte in november 1988. Aselect werden 46.193 mannen toegewezen aan een interventiearm en een controlearm op basis van een ratio 2:1. De beschrijving van wat de experimentele interventie betekent, gebeurt accuraat; de inhoud van de 'current medical practice' die wordt toegepast op de controlearm, is totaal onduidelijk.

Het effect van screening op de mortaliteit werd bepaald aan de hand van een vergelijking van de oorzaaksspecifieke mortaliteit in de periode vanaf januari 1989 tot eind 1996. Een effect op mortaliteit is echter niet op dergelijke korte termijn te verwachten. Het lijkt dus zelfs

zeer onwaarschijnlijk dat een eventueel verschil in prostaatankermortaliteit in deze korte periode kan worden verklaard door het verschil in screeningactiviteit in dezelfde periode.

### Zijn de groepen vergelijkbaar?

De auteurs gaan er prat op dat dit de eerste gerandomiseerde prospectieve studie is over prostaatankerscreening en dat de gescreenden een 69% lagere prostaatankersterfte hebben dan de niet-gescreenden. Beide statements hebben echter met elkaar niets te maken. Na de **randomisatie** werd de ene groep uitgenodigd om screening te ondergaan; de andere niet. De eerste stap bij de analyse zou logischerwijze een '**intention to screen**'-analyse zijn. Hierbij worden de eindpunten vergeleken tussen de groepen die bedoeld waren om de experimentele blootstellingalternatieven te ondergaan. Deze analyse leert ons dat op het einde van de observatieperiode in de uitgenodigde groep (n=31.300) 140 en in de niet-uitgenodigde groep (n= 15.432) 73 prostaatankersterfgevallen voorkwamen. Dit betekent een zes procent hogere sterfte bij de niet-gescreenden (niet-significant). In de veronderstelling dat de randomisatie geleid heeft tot twee voor het risico op prostaatankersterfte vergelijkbare subpopulaties, is dit het enige gegeven dat iets zegt over de effectiviteit van prostaatankerscreening. Randomisatie is echter een techniek die wordt toegepast om verschillen in onbekende determinanten door het toeval te beperken. Bekende determinanten (zoals leeftijd) worden het best gecontroleerd door een **stratificatie** van de onderzoeksgroep over de verschillende categorieën van deze determinanten, gevolgd door een randomisatie binnen deze categorieën over de experimentele alternatieven. Dit werd in deze studie niet toegepast. Meer nog, de randomisatie werd toegepast op de bronpopulatie vooraleer hieruit de niet-includeerbare (omwille van aanwezigheid van prostaatanker of sterk vermoeden van aanwezigheid bij de start van de studie) personen werden verwijderd. In de uitgezuiverde studiepopulatie bedraagt de incidentiedichtheid 97 op 202.697 **personenjaren** bij de uitgenodigden en 45 op 110.067 personenjaren bij de niet-uitgenodigden. Het verschil bedraagt hier 17% maar de vergelijkbaarheid wordt nu zelfs niet meer door de randomisatie gegarandeerd.

De auteurs rapporteren echter eerst een andere vergelijking, namelijk die van het deel van de uitgenodigde groep dat echt werd gescreend met het deel van de niet-uitgenodigde groep dat effectief ook niet werd gescreend. Dit levert een mortaliteitsverschil van 67,1% op (ten 'voordele' van de gescreende groep) dat bovendien significant is ( $p=0,02$ ). Dat dit verschil een toevallige vondst zou zijn, lijkt inderdaad weinig waarschijnlijk en dat het verschil het resultaat zou zijn van de screening al evenmin. Het niet vergelijkbaar zijn van participanten en niet-participanten aan screening voor verschillende kenmerken (waaronder socio-economische status en dus ook het risico op ziekte) werd reeds eerder in verschillende studies aangetoond (in ons land reeds door VERMOST in 1978<sup>2</sup>).

### Interpretatie van de resultaten

In de passage na deze vergelijking volgt een opeenstapeling van redeneringen die alle elementaire regels met betrekking tot de data-analyse in de wind slaan. Het niet-significant zijn van het verschil in incidentiedichtheid (door de auteurs een 'annual death rate' genoemd!), respectievelijk 53,0 en 41,6 per 100.000 personenjaren ( $p=0,22$ ), wordt geïnter-

preteerd als 'er is dus geen verschil'. Omdat de associaties (op basis van odds ratio) tussen screening en sterfte voor diegenen die zich gehouden hebben aan de experimentele blootstelling (de uitgenodigde gescreenden en de niet-uitgenodigde niet-gescreenden) en diegenen die zich er niet aan gehouden hebben (de niet-uitgenodigde gescreenden vergeleken met de uitgenodigde niet-gescreenden) niet significant verschillen, wordt gesteld dat de vastgestelde associaties niets met de randomisatie kunnen te maken hebben en dat screening dus de enig mogelijke significante determinant kan zijn (begrijpe wie kan). Uit deze niet steekhoudende redeneringen concluderen de auteurs dat het gerechtvaardigd is om zowel de gescreenden als de niet-gescreenden in één analyse te poolen. Het is dan uiteindelijk deze analyse die een reductie van de prostaatankermortaliteit met 69% oplevert, een reductie die 'dus' het gevolg is van screening.

### Exclusiecriteria

Bijkomende bron van vertekening door selectie is dat de voorgestelde exclusiecriteria (vrij van prostaatanker of van een sterk vermoeden op basis van eerder onderzoek) bij de gescreenden meer van toepassing zullen zijn aangezien de vroegdiagnostiek voor prostaatanker (al dan niet op basis van PSA-testen) op het moment van de start van deze studie reeds deel uitmaakte van de 'current medical practice'. In deze groep verwacht men dus a priori een beperking tot incidente (nieuwe) gevallen in tegenstelling tot bij de niet-gescreenden, waar het aandeel prevalentie (langer aanwezige en dus verder gevorderde) gevallen groter zal zijn.

### Intention to screen

Ongetwijfeld leidt de 'intention to screen'-analyse hier tot een vertekend resultaat ten gevolge van misclassificatie van blootstelling (slechts 23,1% van de uitgenodigden werd gescreend, terwijl bij de niet-uitgenodigden 6,5% werd gescreend). De auteurs misbruiken echter deze analyse om in te schatten wat het verschil in prostaatankersterfte zou kunnen zijn bij 100%-compliance en bij het ontbreken van de contaminatie die ze zelf hebben veroorzaakt door eerst te randomiseren en dan te excluderen. Ze gaan hierbij voorbij aan het feit dat deze compliance gerelateerd kan zijn aan de onderzoeksvraag en dat daardoor bij deze schatting een probleem van validiteit ontstaat. Het feit dat de eerst beschreven vergelijking binnen de marge valt van de schatting op basis van de 'intention to screen'-analyse, doet de auteurs besluiten dat ze het waarschijnlijk dan toch bij het rechte eind hebben. In het relaas van deze studie wordt verder nog aandacht besteed aan de impact van de screening op de levensverwachting. Voor de bruikbaarheid van deze informatie gelden echter dezelfde bedenkingen met betrekking tot de vergelijkbaarheid van gescreenden en niet-gescreenden als hierboven.

### Onvoldoende bewijs voor effect van screening

In deze studie is er dus geen evidentie voor een gunstig effect van screening, niet op basis van de vergelijking tussen de niet-gerandomiseerde gescreenden versus niet-gescreenden en ook niet op basis van de 'intention to screen'-analyse. Dit laatste niet omdat het vastgestelde verschil niet-significant is, maar omwille van het niet-relevante tijds kader waarbinnen



de effecten van screening werden opgemeten. In deze studie is ook geen evidentie voor het ontbreken van een gunstig effect of voor het aanwezig zijn van een ongunstig effect. Er is gewoon geen evidentie aanwezig ten gevolge van een slecht 'study design'.

In de discussie wordt echter met geen woord gerept over de hierboven genoemde methodologische beperkingen van dit onderzoek. Meer nog, de auteurs beweren zonder enige vorm van zelfkritiek dat tien jaar na de start van deze screeningstudie, de voorliggende gegevens duidelijk de **werkzaamheid**, de betrouwbaarheid, de haalbaarheid en de aanvaardbaarheid van de diagnose van gelokaliseerde prostaatkanker in de algemene bevolking aantonen. Er wordt dan ook een oproep gelanceerd om over te gaan tot het veralgemeend toepassen van de prostaatkankerscreening en dit dan op basis van PSA-bepaling (zonder digitaal rectaal onderzoek), waarbij een pleidooi wordt gehouden om de grenswaarde te verlagen naar 3,0 ng/ml en dit enkel gefundeerd op de vaststelling dat hierdoor de **sensitiviteit** toeneemt. Wat de impact hiervan is op de **specificiteit**, wordt door de auteurs niet vermeld.

#### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



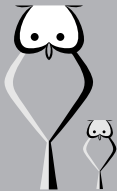
Uit deze studie zou blijken dat jaarlijkse of tweejaarlijkse screening met PSA-metingen bij patiënten vanaf vijftig jaar de mortaliteit door prostaatkanker kan reduceren. Bovenstaande bespreking wijst echter op fundamentele methodologische tekortkomingen in de studie. Er zijn dus nog steeds geen goede studies die systematische screening naar prostaatkanker onderbouwen.

*De redactie*

- Literatuur**
- 1 WEYLER J. Prostate cancer: screening or watchful waiting? *Annals of Oncology* 1998;9:9-11.
  - 2 VERMOST L. Determinanten van gezondheidsgedrag. Participatie aan de preventieve kankeropsporing. Een empirisch onderzoek. Leuven: KU Leuven, Sociologisch Onderzoeksinstituut, 1978.

# minerva

## kort



*Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.*

### Glycemie en vasculaire complicaties bij diabetes type 2: UKPDS 35

**STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.**

**Samenvatting** Deze studie onderzoekt op prospectieve wijze het verband tussen blootstelling aan hyperglycemie over de tijd en het risico op micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2. Details over de studiepopulatie en de opzet van de klinische trial van UKPDS werden eerder reeds gepubliceerd in Minerva<sup>1</sup>. In dit observationeel onderzoek gebruikt men gegevens uit de RCT om complementaire informatie over de risico's op complicaties te verzamelen. Primaire uitkomstmaten zijn enerzijds elk eindpunt of mortaliteit gerelateerd aan diabetes en anderzijds de totale mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten zijn acuut hartinfarct, CVA, amputatie en microvasculaire ziekten (voornamelijk retinale fotocoagulatie). De incidentie van klinische complicaties blijkt sterk gerelateerd aan de glycemiewaarden, berekend als 'updated mean HbA<sub>1c</sub>'. Hierbij wordt de blootstelling aan glycemie eerst berekend bij inclusie als een HbA<sub>1c</sub>-concentratie en later in de tijd als een gemiddelde van de jaarlijkse HbA<sub>1c</sub>-metingen, berekend voor elk individu vanaf de start voor elk jaar follow-up. Na drie jaar is de 'updated mean HbA<sub>1c</sub>' dus het gemiddelde van de basismetings en de gemiddelde waarden van de metingen na één, twee en drie jaar.

Bij een stijging van het HbA<sub>1c</sub> van <6% naar >10% kon een verdrievoudiging van de incidentie van de eindpunten worden berekend. Met toenemende glycemiewaarden was de stijging in incidentie voor microvasculaire eindpunten groter dan de incidentietoename voor hartinfarct. Bij nagenoeg normale concentraties van het HbA<sub>1c</sub> was het risico op een hartinfarct twee- tot driemaal hoger dan voor microvasculaire eindpunten, terwijl in de hoogste categorieën van HbA<sub>1c</sub> (>10%) het risico nagenoeg gelijk was.

De risicoverhoudingen voor de verschillende categorieën 'updated mean HbA<sub>1c</sub>' en gerelateerd aan de laagste categorie, stegen logaritmisches met stijgende HbA<sub>1c</sub>. Mortaliteit (zowel gerelateerd aan diabetes als de globale mortaliteit) bleek zeer sterk gecorreleerd aan de glycemie

( $p < 0,0001$ ). Het risico op elk eindpunt steeg met toenemende HbA<sub>1c</sub>-concentratie, zowel voor als na correctie voor andere bekende risicofactoren.

Elke 1%-reductie in gemiddelde HbA<sub>1c</sub> was geassocieerd met een risicoreductie van 21% (95% BI 17-24;  $p < 0,0001$ ) voor elk eindpunt gerelateerd aan diabetes. Er was eveneens 21%-risicoreductie (95% BI 15-27;  $p < 0,0001$ ) voor mortaliteit gerelateerd aan diabetes, een risicoreductie van 14% (95% BI 8-21;  $p < 0,0001$ ) voor acuut hartinfarct en van 37% (95% BI 33-41;  $p < 0,0001$ ) voor microvasculaire complicaties.

Een drempel waaronder complicaties niet langer verminderen, werd niet waargenomen evenmin als een drempel waarboven het risico op complicaties niet langer toeneemt. Een vast streefdoel waaronder de HbA<sub>1c</sub> dient te blijven, kan met andere woorden niet worden bepaald, maar hoe dicht het HbA<sub>1c</sub> de normaalwaarde benadert, hoe beter.

#### Bespreking

UKPDS 33 toonde een substantiële reductie van het risico op microvasculaire complicaties over een gemiddelde behandelingsduur van tien jaar, wanneer de HbA<sub>1c</sub> kan worden gereduceerd van 7,9% naar 7,0%<sup>2</sup>. Deze studie toonde ook een dalende trend voor het risico op hartinfarct. De meeste prospectieve studies die een verband aantonen tussen glycemie en complicaties onderscheiden de glycemie enkel als hoog of laag. De UKPDS-gegevens laten nu ook toe om op observationele basis het risico op complicaties in te schatten naargelang verschillende niveaus van glycemie.

Dit observationele onderzoek toont significante associaties tussen het ontwikkelen van zowat alle complicaties van diabetes met inbegrip van mortaliteit over een wijde spreiding van blootstelling aan glycemiewaarden. De associatie blijft significant na correctie voor andere bekende risicofactoren, zoals leeftijd op het ogenblik van de diagnose, geslacht, etniciteit, systolische bloeddruk, lipidenconcentratie, roken en albuminurie.

Elke 1%-reductie in HbA<sub>1c</sub> was geassocieerd met een significante daling van het risico op microvasculaire complicaties en diabetesgerelateerde eindpunten. De associatie was minder duidelijk voor CVA en hartfalen. Het is echter bekend dat voor deze laatste vooral de bloeddruk bijdraagt aan het risico<sup>3,4</sup>. Bij de best geregelde diabetespatiënten bleek de incidentie van hartinfarct groter dan deze van microvasculaire complicaties. Dit zou erop kunnen wijzen dat bij deze patiënten het effect van de hyperglycemie zelf minstens gedeeltelijk verantwoordelijk kan zijn voor het toegenomen cardiovasculaire risico bij diabetespatiënten in vergelijking met niet-diabetici, bovenop de conventionele risicofactoren als dyslipidemie, hypertensie en roken. De grotere toename van het relatieve risico op microvasculaire complicaties met toenemende HbA<sub>1c</sub> in vergelijking met dat voor myocardinfarct wijst op de cruciale rol van de hyperglycemie in het ontstaan van microvasculaire pathologie.

De berekende daling van 14% voor de globale mortaliteit per 1%-reductie in HbA<sub>1c</sub> komt perfect overeen met berekeningen uit andere studies met gelijkaardig opzet<sup>5</sup>.

Dit observatieonderzoek levert een schatting voor de risicoreductie die zou kunnen worden bereikt door het therapeutisch verlagen van de HbA<sub>1c</sub>-waarden met 1%. Deze epidemiologische associatie is echter niet direct te vertalen naar de klinische praktijk. Weefselbeschadiging die eerder ontstaat door hyperglycemie, is niet zomaar onmiddellijk hersteld. Toch is er overeenstemming met de resultaten uit de klinische trial<sup>6</sup>. Deze resultaten tonen aan dat vooral een vermindering van glycemie over een periode van gemiddeld tien jaar waarbij het



HbA<sub>1c</sub> daalt van 7,9% naar 7,0% verantwoordelijk is voor het verwachte voordeel. De resultaten uit de voorliggende studie (UKPDS 35) tonen aan dat intensieve behandeling met sulfamiden of insuline geen ander effect heeft dan het verlagen van de bloedsuikerconcentratie. De 16%-risicoreductie voor hartinfarct in de klinische trial bij de intensief behandelde groep (HbA<sub>1c</sub>-daling van 7,9 naar 7,0%) is gelijk aan de 14%-risicoreductie uit de epidemiologische analyse voor 1%-reductie in 'updated mean HbA<sub>1c</sub>'.

**Bestuut** De klinische trial (UKPDS 33) evalueerde het beleid van een intensieve glycemieregeling aan de hand van farmaca om een evaluatie mogelijk te maken van de individuele behandelingen. Tevens in een observationeel onderzoek (UKPDS 35) kon worden aangetoond dat een betere glucosecontrole het risico op complicaties vermindert en dat de behandelingen veilig zijn bij het klinisch gebruik, kan een ruimere reductie van HbA<sub>1c</sub> worden nagestreefd. Dit kan worden bereikt door een meer vroegtijdige combinatie van behandelingen of door het gebruik van nieuwe behandelingen die de volgende jaren ter beschikking zullen komen om zo het risico op myocardinfarct verder te reduceren.

J. Wens

**Belangenvermenging/financiering**

De UKPDS werd gefinancierd door verschillende organisaties, waaronder UK Medical Research Council, British Diabetes Association, UK Department of Health en enkele farmaceutische firma's. De auteurs hebben banden met verschillende farmaceutische firma's.

**Literatuur**

- 1 WENS J, VERMEIRE E, VAN DRIEL M. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: onderzoeksopzet. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:122-4.
- 2 WENS J. Duiding: Intensieve behandeling van diabetes type 2. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:125-6. Bespreking van: UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 3 MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- 4 ADLER AI, STRATTON IM, NEIL HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:421-9.
- 5 GROENEVELD Y, PETRI H, HERMANS J, SPRINGER MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 1999;116:2-13.
- 6 UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

## Bloeddruk en het risico op complicaties bij diabetes type 2: UKPDS 36

**ADLER AI, STRATTON IM, NEIL HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.**

**Samenvatting**

UKPDS toonde in een eerder gepubliceerde trial reeds aan dat een strenge bloeddrukcontrole over gemiddeld 8,4 jaren follow-up, het risico op microvasculaire complicaties, CVA en sterfte ten gevolge van diabetes aanzienlijk kon reduceren<sup>1</sup>. Dit verband kon niet worden aangetoond voor myocardinfarct. Uit observationele analyse van de UKPDS-data kan wel bij-

komende informatie worden verkregen over het risico op complicaties, waaronder myocardinfarct, voor verschillende niveaus van bloeddruk. Op deze wijze kan worden nagegaan of er drempels bestaan waaronder een verdere daling van de bloeddruk een verdere risicoreductie geven.

Deze studie met dezelfde opzet als de UKPDS 35<sup>2</sup> onderzoekt op prospectieve wijze het verband tussen de systolische bloeddruk over de tijd en het risico op micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2. Van de 7.416 nieuw gediagnosticeerde diabetes type 2-patiënten konden er uiteindelijk 3.642 worden behouden voor analyse van relatieve risico's. Net als bij UKPDS 35 zijn de primaire uitkomstmaten enerzijds elke complicatie of overlijden gerelateerd aan diabetes en anderzijds de totale mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten zijn: acuut hartinfarct, CVA, amputatie en microvasculaire complicaties (voornamelijk retinale fotocoagulatie). De incidentie van klinische complicaties blijkt, naast de significante relatie met de glycemiewaarde (UKPDS 35), eveneens sterk gerelateerd te zijn aan de systolische bloeddruk. Voor cataractextractie werd deze relatie echter niet aangetoond. De uitgangswaarde voor de bloeddruk was het gemiddelde van de metingen op maanden twee en negen na de diagnose; vervolgens werd de bloeddruk geëvalueerd als een jaarlijkse 'updated mean systolic blood pressure'. Deze werd voor elke deelnemer berekend vanaf de uitgangswaarde voor elk jaar follow-up (zie bespreking op blz. 132).

De niet-gecorrigeerde **incidentiecijfers** werden berekend voor elke categorie van de jaarlijkse 'updated mean systolic blood pressure'. Correctie gebeurde via een Poisson-regressiemodel voor mannelijk geslacht, blank ras, leeftijd van diagnose 50-54 jaar en duur van diabetes tussen 7,5 en 12,5 jaren. De resultaten worden weergegeven als aantal gebeurtenissen per duizend persoonsjaren follow-up (tabel 1).

	<120 mm Hg	120-129 mm Hg	130-139 mm Hg	140-149 mm Hg	150-159 mm Hg	≥160 mm Hg
Complicaties gerelateerd aan diabetes	36,0	40,4	51,3	58,3	67,1	76,2
Sterfte ten gevolge van diabetes	9,6	10,0	15,7	15,4	21,3	28,7
Globale mortaliteit	14,4	20,3	22,2	23,8	29,1	36,2
Myocardinfarct (totaal)	18,4	17,6	21,9	24,2	28,7	33,1
CVA		2,8	4,4	6,5	8,7	11,9
Microvasculair (totaal)	7,3	8,9	11,9	14,2	15,2	20,8

**Tabel 1: Incidentiecijfers (per duizend persoonsjaren follow-up en gecorrigeerd m.b.v. Poisson-regressiemodel voor mannelijk geslacht, blank ras, leeftijd bij diagnose 50-54 jaar en duur van diabetes tussen 7,5 en 12,5 jaar) van complicaties bij patiënten met diabetes type 2 per categorie van 'updated mean systolic blood pressure' (UKPDS 36).**

Het risico op elk van de geëvalueerde macro- en microvasculaire complicaties bij diabetes type 2 bleek sterk geassocieerd met de bloeddruk. Elke daling van 10 mm Hg in 'updated mean systolic blood pressure' werd geassocieerd met een risicoreductie van 12% (95% BI 10-14; p<0,0001) voor elke complicatie gerelateerd aan diabetes, 15% (95% BI 12-18; p<0,0001) voor

overlijden ten gevolge van diabetes, 11% (95% BI 7-14;  $p < 0,0001$ ) voor myocardinfarct en 13% (95% BI 10-16;  $p < 0,0001$ ) voor microvasculaire complicaties. Er werd geen verband aangetoond tussen bloeddruk en cataractextractie. Per tensiecategorie komen macrovasculaire complicaties nagenoeg twee keer zo veel voor dan microvasculaire. De relatie met de bloeddruk lijkt sterker te zijn in de klinische trial (UKPDS 38) dan in deze observationele studie, maar in de trial zijn de betrouwbaarheidsintervallen breder.

Een drempel waaronder complicaties niet langer verminderen, werd niet waargenomen evenmin als een drempel waarboven het risico op complicaties niet langer toeneemt.

**Bespreking** Deze observationele analyse toont een schatting van de risicoreductie die kan worden bereikt door het therapeutisch reduceren van de bloeddruk. De resultaten komen duidelijk overeen met deze uit de trial, waarbij een gerandomiseerde groep patiënten werd onderworpen aan een strikte bloeddrukcontrole. Na aftrek van de verschillen in bloeddruk tussen de meer en minder strikt geregelde groep uit de trial, is het ogenschijnlijke effect van deze behandeling enkel significant voor sterfte ten gevolge van diabetes, CVA en hartfalen. De afwezigheid van enige significante interactie doet vermoeden dat het effect van de behandeling niet verschillend is naargelang de hoogte van de bloeddruk die wordt behandeld. De HOPE- en MICRO-HOPE-studies tonen eveneens effecten die niet uitsluitend kunnen worden verklaard door een verandering in de bloeddruk<sup>3</sup>. Dit doet vermoeden dat de behandeling met ACE-inhibitoren en  $\beta$ -blokkers hartbeschermende effecten heeft die niet worden verklaard door de bloeddrukreductie. Zo zijn beide ook heilzaam bij hartfalen. Het gereduceerde risico op hartfalen kan onrechtstreeks ook het risico op CVA hebben verminderd, maar hiervan is er geen bewijs.

Het verband tussen bloeddruk en cardiovasculaire ziekte is mogelijk verschillend voor diabetes en niet-diabetes. Dit kon natuurlijk niet worden onderzocht in deze studie die uitsluitend diabetes includeerde. De MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) echter toont aan dat het verband tussen bloeddruk en cardiovasculaire sterfte kleiner is bij diabetespatiënten dan bij niet-diabetes<sup>4</sup>. Een verhoogde bloeddruk heeft wel een groter pathogenetisch belang voor CVA en hartfalen.

Net zoals bij  $HbA_{1c}$  is er ook geen bloeddrukwaarde die dient te worden nagestreefd als optimaal doel, maar hoe meer de bloeddruk de 'normale waarde' benadert, hoe beter. Of waarden lager dan 130 mm Hg kunnen worden bereikt, hangt af van de initiële bloeddruk en de bereidheid om de levensstijl te veranderen of medicijnen in te nemen<sup>5</sup>. Waar behandeling van de glycemie bij diabetespatiënten erg moeilijk is door de progressief oplopende hyperglycemie, is het gemakkelijker om de bloeddruk onder controle te houden, hoewel met de tijd verschillende bloeddrukverlagende geneesmiddelen nodig zullen zijn. Als het risico op complicaties stijgt met de bloeddruk, dan zouden wijzigingen in de levensstijl die de bloeddruk doen dalen bij normotensieven of mensen zonder verhoogd risico op diabetes, ook doeltreffend moeten zijn bij diabetespatiënten. Het opsporen en behandelen van patiënten met de hoogste bloeddrukwaarden levert individueel het grootste voordeel op, maar opsporen en behandelen van patiënten met een matig verhoogde bloeddruk zal het risico verlagen bij een groter aantal mensen.



**Besluit** De resultaten van UKPDS 36 tonen dat diabetespatiënten met een hoge kans op complicaties herkend kunnen worden door slechts twee bloeddrukmetingen binnen het jaar na diagnose. Deze metingen zijn immers geassocieerd aan een risico op complicaties dat even groot is als de 'updated mean systolic blood pressure' gemeten over jaren. Het belang voor een vroegtijdige behandeling van hypertensie bij diabetespatiënten wordt hiermee onderstreept.

J. Wens

**Belangenvermenging/financiering** De UKPDS werd gefinancierd door verschillende organisaties, waaronder UK Medical Research Council, British Diabetes Association, UK Department of Health en enkele farmaceutische firma's. De auteurs hebben banden met verschillende farmaceutische firma's.

- Literatuur**
- 1 VERMEIRE E. Duiding: Strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2 patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:129-30. Bespreking van: UKPDS GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
  - 2 STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
  - 3 HEART OUTCOME PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-60.
  - 4 STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
  - 5 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(suppl 1):23-31.

## Voorkomt Lactobacillus GG diarree bij antibioticagebruik?

VANDERHOOF JA, WHITNEY DB, ANTONSON DL, et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135:564-8.

**Samenvatting** In dit gerandomiseerde, dubbelblinde placebocontroleerde onderzoek werd een antwoord gezocht op de vraag of toediening van Lactobacillus GG de incidentie van diarree tijdens een tiendaagse orale antibioticumkuur vermindert. Lactobacillus GG is een probioticum dat in België niet commercieel verkrijgbaar is. De onderzoekspopulatie bestond uit 202 kinderen met een leeftijd tussen zes maanden en tien jaar aan wie een oraal antibioticum werd voorgeschreven. De kinderen werden gerekruteerd in een private eerstelijnskinderartsenpraktijk in de Verenigde Staten, waar zij consulteren met otitis media, faryngitis, bronchitis, sinusitis of een huidinfectie. De twee onderzoeksgroepen zijn vergelijkbaar wat betreft de leeftijd en het geslacht van de kinderen, de aard van de infecties en de aard van de gebruikte antibiotica. Gedurende de antibioticumbehandeling werden de verzorgers van de kinderen om de drie dagen telefonisch gecontacteerd en werden stoelgangfrequentie en -consistentie van het kind bevroegd. De consistentie werd met behulp van een achtpuntenschaal van waterig tot droog-hard beschreven. Door non-compliance met de antibioticumbehandeling vielen 14 kinderen uit, zodat 188 kinderen het studieprotocol voltooiden. 'Diarree' wordt gedefinieerd als twee of meer waterige tot slappe stoelgangen per dag gedurende minstens twee dagen in de studieperiode. Op deze manier gedefinieerd, kregen 25/95 kinderen in de placebogroep versus 7/93 kinderen in de Lactobacillus GG-groep diarree. Op het einde van

de tiendaagse antibioticumkuur was de stoelgangfrequentie lager en de stoelgangconsistentie droger in de groep die *Lactobacillus GG* kreeg.

**Bespreking** Er bestaat momenteel een toenemende belangstelling voor het medische gebruik van pro- en prebiotica. Onder probiotica verstaat men levende micro-organismen waaraan een gunstige invloed op de gezondheid wordt toegeschreven. Prebiotica zijn stoffen in de voeding, zoals sommige oligosacchariden, die de ontwikkeling van een gunstige darmflora bevorderen. Effecten die met één probioticum worden beschreven, mogen niet worden gegeneraliseerd naar andere probiotica, ook niet binnen één genus.

Eén van de bijwerkingen van een antibioticumbehandeling is het verstoren van de intestinale flora. Van probiotica wordt verwacht dat zij dit versturende effect tegengaan. In de studie van VANDERHOOF et al. worden antibiotica voornamelijk aan kinderen met een bovenste luchtweginfectie voorgeschreven. Vraag is of hier wel antibiotica geïndiceerd zijn en of het wel nodig is het risico op verstoring van de darmflora te lopen. Hun studie toont dat diarree, gedefinieerd als minstens twee slappe stoelgangen per dag, minder vaak voorkwam in de behandelde groep. Ernstige diarree werd niet gezien. Er moeten zes kinderen met *Lactobacillus GG* worden behandeld om bij één kind zeer milde diarree te vermijden. Hoewel dit een duidelijk effect is, kan het bezwaarlijk klinisch relevant worden genoemd. Men kan zich bovendien afvragen of de arbitraire definitie van diarree als minstens twee slappe stoelgangen per dag gedurende twee dagen, niet werd gekozen in functie van het bekomen van een significant verschil tussen de behandelde en de placebogroep.

**Besluit** **Aangezien *Lactobacillus GG* in België niet commercieel verkrijgbaar is en zijn effecten niet mogen worden gegeneraliseerd naar *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®), zijn de resultaten van deze studie op dit moment voor de Belgische arts weinig relevant.**

*M. Van Winckel*

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door CAG-Nutrition, een afdeling van de firma ConAgra, waaraan de eerste auteur als consultant verbonden is.

## De diagnostische waarde van hematurie

**BOVE P, KAPLAN D, DALRYMPLE N, et al. Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain. *J Urol* 1999;162:685-7.**

**Samenvatting** In dit onderzoek gaat men na wat de kracht is van het symptoom 'hematurie' bij acute flankpijn om ureterolithiase aan te tonen of uit te sluiten. Vroeger gebruikte men als gouden standaard de intraveneuze urografie (IVU). In dit onderzoek gebruikt men de spiraal-CT zonder toediening van contrast, wat een accurater, sneller en veiliger (maar ook veel duurder) onderzoek is dan de IVU.

In deze case-control studie werden retrospectief de dossiers van 267 patiënten bekeken die zijn verwezen voor spiraal-CT omwille van acute flankpijn en onzekerheid omtrent de diagnose.



Bij 195 patiënten werd een microscopisch urineonderzoek uitgevoerd, alsook een dipstick. Hieruit werden de **sensitiviteit** en **specificiteit** van hematurie berekend voor de diagnose van ureterolithiasis. De urine werd bekeken na centrifugering gedurende tien minuten aan 1.800 t/min met vergroting 400x.

Omdat er in de internationale literatuur geen eensgezindheid bestaat over het begrip 'significante hematurie' kozen de auteurs om verschillende afkappunten te hanteren, namelijk:

- dipstick positief of negatief
- vijf rode bloedcellen (RBC) of meer per veld (aanwezig of afwezig)
- meer dan één en minder dan vijf RBC /veld (aanwezig of afwezig)
- één RBC/veld (aanwezig of afwezig)
- dipstick positief én meer dan één RBC/veld (aanwezig of afwezig)

De resultaten zijn weergegeven in *tabel 1*.

	sensitiviteit	specificiteit	PPV	NPV
Dipstick positief	80%	35%	54%	66%
> 5 RBC/veld	67%	66%	65%	68%
1-5 RBC/veld	81%	49%	60%	73%
1 RBC/veld	89%	29%	54%	74%
dipstick pos of >1 RBC/veld	86%	29%	54%	69%

PPV: 'positive predictive value' = voorspellende waarde van een positieve test

NPV: 'negative predictive value' = voorspellende waarde van een negatieve test

**Tabel 1: Sensitiviteit en specificiteit van hematurie voor de diagnose van ureterolithiasis vastgesteld met behulp van spiraal-CT (gouden standaard) volgens verschillende afkappunten.**

De auteurs concluderen dat afwezigheid van hematurie bij acute flankpijn de diagnose van ureterolithiasis niet uitsluit. Aanwezigheid van hematurie bij acute flankpijn (zelfs sterk positief) is onvoldoende om het vermoeden op ureterolithiasis belangrijk te doen stijgen.

**Bespreking** De gegevens uit tabel 1 kunnen we ook op een andere manier weergegeven, zoals in *tabel 2*.

	fout-negatief	fout-positief	aantonende kracht	uitsluitende kracht
Dipstick positief	20%	65%	1,2	1,75
> 5 RBC/veld	33%	33%	2	2
1-5 RBC/veld	19%	51%	1,6	2,7
1 RBC/veld	11%	71%	1,2	2,6
dipstick pos of >1 RBC/veld	14%	71%	1,2	2

**Tabel 2: Fout-negatieve en fout-positieve resultaten, aantonende en uitsluitende kracht bij hematurie en ureterolithiasis.**

Een *fout-negatief* resultaat betekent dat op spiraal-CT een ureterolithiasis is aangetoond, maar dat hematurie afwezig is volgens het gebruikte criterium (bijvoorbeeld dipstick negatief). Een *fout-positief* resultaat wil zeggen dat er geen ureterolithiasis is, maar wel aanwezigheid van hematurie.

Een *aantonende kracht* van één betekent dat op twee positieve resultaten er één terecht positief is en één fout-positief (dus 50%! ). Een aantonende kracht van twee betekent dat op drie positieve resultaten er twee terecht positief zijn en één fout-positief (dus 30%). Een uitsluitende kracht van één wil zeggen dat er op twee negatieve resultaten één terecht negatief en één fout-negatief is (dus ook 50%). Een *uitsluitende kracht* van twee betekent dat er op drie negatieve resultaten twee terecht negatief en één fout-negatief zijn (dus ook 30%).

Door het opsporen van hematurie (welk criterium we hiervoor ook hanteren) worden we niet veel wijzer. Bij een positief resultaat is het aantal fout-positieven zo groot dat we hieruit geen conclusie kunnen trekken en bij een negatief resultaat is het aantal fout-negatieven zo groot dat dit evenmin zoden aan de dijk brengt.

#### **Beperkingen**

Het betreft hier natuurlijk een retrospectief onderzoek en de auteurs realiseren zich deze beperking. Ze proberen dit te verantwoorden, maar met weinig overtuigende argumenten. Het betreft ook een populatie van patiënten met acute flankpijn geselecteerd op een spoedgevallendienst, dus geen doorsnee huisartsenpopulatie! Bovendien zijn enkel de patiënten onderzocht bij wie de kliniek onduidelijk was en die verwezen werden voor spiraal-CT! Wat we dus eigenlijk niet kennen, is de kracht van het argument 'hematurie' bij patiënten met een meer typische kliniek van ureterolithiase in een doorsnee huisartsenpopulatie die niet werden verwezen voor spiraal-CT. Dit vraagt alleszins verder onderzoek of literatuurstudie.

**Besluit** Dit onderzoek geeft een (nog beperkte) aanwijzing dat afwezigheid van hematurie bij een patiënt met acute flankpijn slechts een zeer zwak argument vormt om de diagnose van ureterolithiase uit te sluiten. Als de kliniek al niet duidelijk genoeg is (bijvoorbeeld: bekende niersteenproblematiek, typische zich herhalende nierkolieken, een manifeste acute pyelonefritis), dienen we ons te verlaten op bijkomende onderzoeken om een steen uit te sluiten.

Als een patiënt zich presenteert met acute flankpijn en aanwezigheid van hematurie, dan is ook dit, bij een atypische kliniek (cfr. supra), een zeer zwak argument om de diagnose van een ureterolithiase te bevestigen.

*J. Boeckx*

**Belangenvermenging/financiering** Niet vermeld

## **Helicobacter pylori: screenen en eradiceren of afwachten?**

MOAYYEDI P, FELTBOWER R, BROWN J, MASON S, MASON J, NATHAN J, et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1665-9.

**Samenvatting** Ruim 2.300 aselect gekozen *H. pylori*-positieve individuen van 40-49 jaar oud werden gerandomiseerd over *H. pylori*-eradicatie en placebo. Het effect van de behandeling werd

vastgesteld aan de hand van de reductie in dyspeptische klachten en verbetering van de kwaliteit van leven, beide gemeten met gevalideerde vragenlijsten. Na twee jaar was ruim twee derde van de populatie klachtenvrij en werd in de interventiegroep een reductie van 5% in dyspepsie gevonden ten opzichte van de placebogroep. Dit verschil had geen effect op de gemeten kwaliteit van leven in de populatie. De auteurs concluderen dat screening en eradicatie van *H. pylori* niet moet worden uitgevoerd als die is gericht op reductie van dyspeptische klachten en verbetering van de kwaliteit van leven.

**Bespreking** Over de effectiviteit van behandeling van *H. pylori*-infectie is de laatste tijd steeds meer bekend geworden. Dit onderzoek is het eerste waarbij de effectiviteit van een 'test & treat'-strategie systematisch wordt bestudeerd in een populatie die niet op basis van klachten, maar zonder voorselectie louter op basis van *H. pylori*-infectie aan interventie wordt blootgesteld. In deze populatie had ongeveer 45% van de geïncludeerden bij aanvang van de interventie dyspeptische klachten; na twee jaar was dat met een gering verschil ten gunste van de interventie nog ongeveer 30%. De effectiviteit van behandeling van *H. pylori* neemt toe naarmate de kans op aanwezigheid van een door *H. pylori* veroorzaakt peptisch ulcus groter is. Korte tijd na dit onderzoek verscheen van dezelfde groep een 'systematische review' van de effectiviteit van behandeling van *H. pylori* bij 'functionele dyspepsie' (klachten zonder aantoonbare oorzaak), waarin werd geconcludeerd dat voor iedere klachtenvrije patiënt er vijftien moesten worden behandeld. Hier werd uitgegaan van een ulcusprevalentie van ongeveer 5%<sup>1</sup>. Andere onderzoekers achtten een 'test & treat'-strategie even zinvol als directe endoscopie in een populatie met een ulcusprevalentie van ongeveer 20%<sup>2</sup>.

**Besluit** **Op basis van de hier besproken studie in combinatie met andere recente publicaties moet ongericht onderzoek naar *H. pylori* en behandeling daarvan andermaal worden afgeraden. Als zonder gastroscopie wordt gezocht naar *H. pylori*-infectie (door serologie of ademtest) met het oog op behandeling ervan bij personen met dyspepsie, dan zou dat uitsluitend in het kader van een gecontroleerd experiment of in een geselecteerde subpopulatie met een hoge kans op een peptisch ulcus moeten gebeuren. Derhalve moet routinematige behandeling van *H. pylori* zeker in de huisartsenpraktijk nog steeds uitsluitend zinvol worden geacht als behandeling van een (ooit) aangetoond peptisch ulcus.**

M.E. Numans

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door 'Northern and Yorkshire Grant' en door de firma Astra Hassle.

- Literatuur**
- 1 MOAYYEDI P, SOO S, DEEKS J, et al. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;321:659-64.
  - 2 LASSEN AT, PEDERSEN FM, BYTZER P, SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL OB. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.