

# Triptanen in de behandeling van migraine

Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.

Duiding: J. Heyrman



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Hoe effectief en veilig zijn de verschillende orale triptanen in de behandeling van een migraineaanval?

### Achtergrond

Vroeger waren ergotaminederivaten de enige specifieke medicatie voor de behandeling van migraineaanvallen. Betere inzichten in de neurobiologie van migraine leidde tot de ontwikkeling van de selectieve 5-HT (5-hydroxytryptamine serotonine) agonisten. In vergelijking met ergotaminederivaten zouden er naast een kleiner aantal nevenwerkingen meer bewijzen zijn van hun effectiviteit en veiligheid. Slechts enkele van de zeven triptanen werden ooit onderling vergeleken in een RCT. Aangezien de meeste RCT's met triptanen vergelijkbaar zijn qua studiemethode en populatie, is het mogelijk om ze op te nemen in een meta-analyse. In meer dan 80% van de gevallen wordt de orale vorm van triptanen voorgeschreven zodat de meta-analyse zich richt op studies met deze galenische vorm.

### Bestudeerde populatie

Enkel gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde (met placebo of met actief product) studies waarbij migrainepatiënten tussen 18 en 65 jaar een oraal triptaan binnen de acht uur na een migraineaanval innamen, zijn geïnccludeerd. Migraine is gedefinieerd volgens de 'International Headache Society'-criteria en de pijn werd gemeten op een vierpuntenschaal (0=geen pijn; 1=milde pijn; 2=matige pijn; 3=ernstige pijn). In totaal zijn 24.089 patiënten uit 53 RCT's in de meta-analyse opgenomen.

### Onderzoekopzet

Eerst werd een systematische review van Engelstalige RCT's gemaakt. Aan de farmaceutische firma's en de onafhankelijke onderzoekers werden de ruwe patiëntengegevens opgevraagd. Voor de analyse gebruikte men een **random effects model**. Verschillen in studiedesign en inclusiecriteria werden opgevangen door de placeborespons af te trekken van de actieve respons (*therapeutische winst*) en door de nevenwerkingen in de placebogroep af te trekken van de nevenwerkingen in de groep behandeld met het actieve product (*therapeutische schade*).

### Uitkomstmeting

De eindpunten voor effect waren *hoofdpijnrespons* (evolutie van matige tot ernstige hoofdpijn naar milde pijn binnen twee uur na inname), *pijnvrije respons* (pijnvrij binnen twee uur na inname), *recidiefkans* (terugkeren van pijn binnen 24 uur), *aanhoudende pijnvrije respons* (pijnvrij binnen twee uur na inname zonder recidief van matige tot ernstige pijn en zonder de noodzaak tot gebruik van noodmedicatie binnen 2 tot 24 uur na de initiële inname) en *consistent effect* (hoofdpijnrespons of pijnvrije respons in minstens twee van drie op elkaar volgende migraineaanvallen). Veiligheid en tolerantie werden beoordeeld door de vergelijking van het aantal nevenwerkingen. Het optreden van *neurologische nevenwerkingen* (asthenie, nachtmerries, agitatie, afasie, ataxie, verwardheid, duizeligheid, slaperigheid, spraakstoornissen, denkstoornissen, tremor, vertigo en andere focale verschijnselen) en *'cardiale' nevenwerkingen* (druk of pijn op de borst, uitstralende pijn in de arm, kortademigheid, hartkloppingen en angst) werden afzonderlijk bekeken.

### Resultaten

Sumatriptan 100 mg werd als referentie gekozen (zie tabel 1). De *hoofdpijnrespons* van sumatriptan 100 mg bedroeg 59% (95% BI 57-60) met een therapeutische winst van 29% (95% BI 26-34). Enkel voor eletriptan 80 mg was de therapeutische winst significant groter en voor frovatriptan 2,5 mg significant kleiner. Met sumatriptan 100 mg bereikte men een *pijnvrije respons* van 29% (95% BI 27-30) met een therapeutische winst van 19% (95% BI 17-22). Voor rizatriptan 10 mg en eletriptan 80 mg was deze significant hoger. Bij patiënten behandeld met sumatriptan 100 mg traden bij 30% *recidieven* op (95% BI 27-33). Dit was lager bij eletriptan 40 mg of 80 mg en hoger bij rizatriptan 5 mg of 10 mg. De *aanhoudende pijnvrije respons* voor sumatriptan 100 mg was 20% (95% BI 18-21). Deze respons was beter voor rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg en almotriptan 12,5 mg en slechter voor sumatriptan 25 mg, naratriptan 2,5 mg en eletriptan 20 mg. Het *effect* was het meest *consistent* voor rizatriptan 10 mg, gevolgd door almotriptan 12,5 mg en sumatriptan 100 mg. Bij 13% (95% BI 8-18) van de patiënten behandeld met sumatriptan 100 mg traden nevenwerkingen op. Er waren significant minder nevenwerkingen op.

gen bij gebruik van naratriptan 2,5 mg en almotriptan 12,5 mg. *Neurologische nevenwerkingen* werden bij sumatriptan 100 mg in 6% (95% BI 3-9) van de gevallen gezien, significant meer in geval van behandeling met eletriptan 80 mg en significant minder in geval van behandeling met almotriptan 12,5 mg. *Cardiale nevenwerkingen* traden op in 1,9% van de gevallen bij

sumatriptan 100 mg en significant minder bij alleen almotriptan 12,5 mg.

De auteurs concluderen dat bij de aanbevolen dosis alle orale triptanen effectief zijn en goed verdragen worden. Rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg en almotriptan 12,5 mg bleken het meest consistent in hun effect.

Tabel 1: Effectiviteit van de verschillende triptanen ten opzichte van 100 mg sumatriptan.

	Hoofdpijn-respons**	Pijnvrije respons**	Aanhoudende pijnvrije respons	Recidieven
Sumatriptan 25 mg	=	=	↓*	=
Sumatriptan 50 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 2,5 mg	=	=	=	=
Zolmitriptan 5 mg	=	=	=	=
Naratriptan 2,5 mg	=	=	↓*	=
Rizatriptan 5 mg	=	=	=	↑*
Rizatriptan 10 mg	=	↑*	↑*	↑*
Eletriptan 20 mg	=	=	↓*	=
Eletriptan 40 mg	=	=	=	↓*
Eletriptan 80 mg	↑*	↑*	↑*	↓*
Almotriptan 12,5 mg	=	=	↑*	=
Frovatriptan 2,5 mg	↓*	=	=	=

\* Significant meer (↑) of minder (↓) respons/ recidieven ten opzichte van sumatriptan 100 mg.

\*\* Voor hoofdpijnrespons en pijnvrije respons wordt de therapeutische winst vergeleken.

### Belangenvermenging/financiering

De auteurs zijn financieel gesteund door verschillende farmaceutische firma's, die ook de patiëntengegevens voor de meta-analyse leverden.

## BESPREKING

Deze meta-analyse mag gelezen worden als "de boodschap vanuit het bestaande wetenschappelijk onderzoek" over de vergelijkende waarde van een medicatiegroep voor de aanvalsbehandeling van een belangrijke aandoening. Eigenlijk is het juist te stellen dat de auteurs een vergelijking maken van de triptanen ten opzichte van sumatriptan, het oudste en meest gedi- versifieerde van de triptanen. De perorale vorm vertegenwoordigt meer dan 80% van de toedieningswijzen en is voor elk van de triptanen beschikbaar. Het is dus goed vooraf duidelijk te stellen wat de studie niet doet: ze onderzoekt *niet* de plaats van de triptanen ten opzichte van de andere farmaca die voor deze indicatie worden gebruikt, noch ten opzichte van onderhoudsbehandelingen. Ze vertelt niets over kinderen, werkt met gepoolde gegevens en aanvaardt dat voor individuele patiënten meer gedifferentieerde keuzes kunnen worden verantwoord.

### Sterkte van de meta-analyse

De auteurs pretenderen dat ze alles hebben verzameld wat er aan degelijk onderzoek momenteel beschikbaar

is en alles volgens de regels hebben gepoold. Van de 76 RCT's die ze hebben gevonden, konden er 53 worden gebruikt, omdat ze geblindeerd en placebo- of met actieve medicatie gecontroleerd waren. Hiervan zijn twaalf nog niet gepubliceerde studies mede geïntegreerd. Deze meta-analyse betreft in totaal zowat 25.000 patiënten. De auteurs hebben dit kunnen uitwerken tot een hoogwaardige meta-analyse om verschillende redenen. In eerste instantie konden ze een beroep doen op degelijk onderzoeksmateriaal met duidelijk controleerbare klinische eindpunten die bijna in alle studies op dezelfde manier werden geregistreerd. Dit zegt iets over de actuele accuraatheid van de RCT's. In tweede instantie hebben ze de studie tweemaal gedaan. Het huidige rapport vat alleen de globale deelstudie samen van alle interventies versus placebo. Daarnaast – en deze gegevens stellen ze in een geaffilieerde website voor de lezer ter beschikking – hebben ze de comparatieve studies samengevat die één triptaan vergelijken met een ander. Ze hadden dan enig meeval dat de resultaten in de meeste studies hoogst gelijklopend uitvielen, wat geruststelling geeft

en de boodschap naar de clinicus versterkt. In derde instantie hebben ze een aantal boeiende en voor de clinicus nuttige technieken toegepast, zoals 'placebo-aftrek' van het effect. Men beschouwt als effect alleen wat de medicatie meer oplevert dan placebo. Er kan hierover gediscussieerd worden maar de clinicus gaat er intuïtief zeker van uit dat het placebo-effect ook en zelfs additief speelt bij de groep die de echte medicatie krijgt. Verder hebben ze verschillende eindpunten aanvaard en uitgewerkt die voor de clinicus betekenis hebben: van 'aanvaardbare pijnvermindering' tot 'pijn-vrij zonder herval'. En ten slotte hebben ze de massa gegevens samengevat in overzichtelijke schemata.

In hun bespreking gaan ze erg genuanceerd en voorzichtig te werk. Zo hebben ze een vergelijking gemaakt van alle placebopatiënten en hun resultaten en neveneffecten over de verschillende oorspronkelijke deelstudies heen. Ze gebruiken dit als maat voor de consistentie van hun uitspraken. De meeste placebo-groepen bleken goed vergelijkbaar op enkele uitzonderingen na: deze studies vertoonden meer uitgesproken effecten van de interventies. Die waren ook terug te vinden bij de placebogroep en vertegenwoordigen waarschijnlijk een zekere bias in de populatiekeuze. Wanneer almotriptan, één van de nieuwe moleculen, betere scores vertoonden, zijn de auteurs kritisch gaan kijken naar de comparatieve studies van deze molecuule versus sumatriptan 100 mg als standaard. Zo bleek dat sumatriptan om onherkenbaar te zijn in de studie geëncapsuleerd was terwijl de allereerste farmacokinetische studies bij encapsulering een tragere beschikbaarheid van het product hadden gemeten. In de commentaren die na publicatie in de Lancet verschenen werden de onderzoekers erop aangesproken dat ze ondanks deze kritische reflecties de gegevens toch in hun totaalstudie hebben opgenomen. Maar de auteurs rechtvaardigen hun daad en stellen dat de juiste betekenis van de bias niet duidelijk te achterhalen is. Ook zonder deze gegevens toont een herberekening aan dat de conclusies niet verschillend zijn.

#### Resultaten van de meta-analyse

Globaal toont de studie aan dat de werkzaamheid van alle triptanen behoorlijk en onderling in grote mate vergelijkbaar is. Er zijn kleine verschillen naargelang de criteria die men als clinicus voor zichzelf stelt. Neemt men aanvaardbare pijnstilling als criterium – gedefinieerd als het binnen de twee uur verminderen van de pijn tot ten hoogste een milde graad – dan kan men gemiddeld een 60%-effect verwachten, zowat 30% meer dan placebo. Neemt men een eerder streng criterium – het pijnvrij geraken en in de komende 24 uur geen bijkomende dosis behoeven – dan is de werkzaamheid amper 20%. Er treedt nogal wat herval op: in gemiddeld 30% is een nieuwe dosis triptanen nodig om de pijnstilling te vervolledigen. Voor aanvaardbare pijnstilling scoren rizatriptan 10 g en

eletriptan 80 mg wellicht iets beter dan 100 mg sumatriptan. Naratriptan werkt misschien en eletriptan 80 mg zeker langer dan de anderen vermits het herval lager lijkt. En op het strengste criterium – de aanhoudende pijnvrije respons – halen rizatriptan 10 mg, eletriptan 80 mg en almotriptan 12,5 mg waarschijnlijk 25% blijvend succes in plaats van 20% gemiddeld voor de anderen.

#### Neveneffecten

De neveneffecten vallen in vergelijking met placebo nogal mee. Neveneffecten zijn natuurlijk dosisgebonden maar aan de optimaal gestelde dosis van elk van de producten kan men in gemiddeld 13% neveneffecten verwachten. Meer specifiek 6% ongemakken in het centraal zenuwstelsel (overprikkelijkheid, verwardheid, neurologische symptomen) en 1% precordiale last, soms met angst, uitstraling en ademnood. De auteurs benadrukken dat deze laatste neveneffecten het meest worden gevreesd en dat het mechanisme ervan niet bekend is maar dat nooit myocardischemie als oorzaak werd aangetoond.

#### Werken de triptanen altijd?

Een moeilijk onderdeel van de studie tracht uitspraken te doen over de consistentie van de resultaten bij de individuele patiënt: werken de producten altijd en bij elke aanval? Hiervoor worden gegevens gebruikt uit de studies waar drie opeenvolgende aanvallen werden geregistreerd. Zo is er bijvoorbeeld gemiddeld bij ten minste één aanval van de drie een aanvaardbare pijnvermindering vastgesteld in 84% en in 55% is de patiënt volledig pijnvrij. Ook de placebogroep scoort hoog, respectievelijk 50% en 25%. Voor aanvaardbare pijnvermindering bij de drie aanvallen kan men met triptanen gemiddeld 30% verwachten, maar ook met placebo bereikt men 10%. Rizatriptan 10 mg haalt iets betere resultaten, maar dit is moeilijk te interpreteren. We weten dat heel wat migrainepatiënten ook andere types van hoofdpijn hebben, die zich door elkaar kunnen voordoen. Een 'hoofdpijnlijder' centraliseert heel wat klachten in het hoofd en brengt die tot uitdrukking. In deze registraties was enkel het aanvalsgewijze karakter en de ernst een criterium, niet de etiologie of de typologie.

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat de karakteristieken en de voorkeuren van elke patiënt verschillend zijn en dat de individuele reactie op een triptaan niet kan worden voorspeld. De beste therapie zal nog steeds met gissen en missen moeten worden uitgezocht. Het is verdedigbaar om bij het falen van één triptaan een ander te proberen. Maar de basisboodschap is toch dat de meest vertrouwde molecuule, sumatriptan 50 en 100 mg, goede werkzaamheid en verdraagbaarheid combineert met de langste klinische ervaring en dus nog steeds de voorkeur wegdraagt.

### Terzijde: de kostprijs

Het grootste probleem van dergelijke studies is dat geen rekening wordt gehouden met de kostprijs van de medicatie. Slechts terzijde wordt er iets over vermeld, mede omdat in de meeste landen de prijs van elk van de tabletten ongeveer even hoog is. Voor de lagere doseringen is dit bij ons (en in Nederland) ongeveer € 5 per tablet. Voor de in deze studie als referentiedosering voorgestelde 100 mg sumatriptan betaalt de patiënt bij ons dan weer ongeveer € 10 per tablet. En dat blijft veel geld voor een symptomatische aanvalstherapie die geen enkele duidelijke invloed heeft op het normale verloop van de aandoening op lange termijn. Dan worden de vragen naar alternatieven en richtlijnen en de kwestie wanneer triptanen te gebruiken, weer brandend actueel.

Als epidemiologische studies ervan uitgaan dat 18% van de vrouwen en 6% van de mannen migraine hebben met een gemiddelde van 37 en 34 aanvallen per jaar, dan praten we in België met onze doelgroep van 18 tot 65 jaar over een jaarlijkse aanvalsfrequentie van 600.000 migraineleden (450.000 vrouwen en 150.000 mannen)<sup>1</sup>. Deze hebben samen op jaarbasis circa 20 miljoen migraineaanvallen te doorstaan. Er bestaat nog steeds een goedkoop alternatief dat wetenschappelijk de vergelijking met perorale sumatriptan 100 mg lijkt te doorstaan voor een prijs van ongeveer € 1 per toediening<sup>2</sup>. De keuze tussen het pijnvrij krijgen van de meeste aanvallen met oraal lysine acetylsalicylzuur al dan niet gecombineerd met metoclopramide en/of caféïne of over te stappen naar triptanen in een optimale aanvalstherapie met 100 mg sumatriptan, heeft een budgettaire consequentie die kan variëren van € 20 miljoen tot € 2 miljard. Als vele enthousiaste studies ervan uitgaan dat we nog steeds onder-

diagnosticeren en onderbehandelen, dan zou de realiteit zelfs nog dramatischer kunnen zijn.

### Stapsgewijze opbouw

Keuzes en aanbevelingen zijn op basis van bovenstaande overwegingen belangrijk. De Nederlandse standaard opteert nog steeds voor een stapsgewijze opbouw: eerst al of niet gecombineerde salicylaten of paracetamol, bij onvoldoende effect een NSAID en slechts als het niet anders kan een triptaan of ergotamine<sup>3</sup>. Maar een Amerikaanse beweging pleit dan weer om over te gaan naar wat zij een gestratificeerde zorg noemen. Daar is de stelling dat als de patiënt afziet, je niet moet wachten en onmiddellijk starten met triptanen. In een methodologisch erg zwakke studie menen Lipton et al. te kunnen aantonen dat gestratificeerde zorg beter is voor de patiënt en dichter staat bij wat de clinicus gewoon is te doen<sup>4</sup>. Via een circulaire redenering toont hij aan dat de twee-uur-pijnrespons globaal over zes opeenvolgende migraineaanvallen beter is als men sneller met zwaardere therapie start. Voor een symptomatische therapie van een aandoening die nog gemiddeld twintig jaar met 35 aanvallen per jaar zal doorgaan, lijkt dit een vrij zwakke argumentatie. Hij wordt hierin bijgetreden in een editoriaal dat de indruk geeft in naam van zeven professionele organisaties, inclusief de 'American Academy of Family Physicians', te spreken<sup>5</sup>. De auteur stelt dat Lipton hiermee eindelijk de aanbevelingen van de 'US Headache Consortium' wetenschappelijk heeft aangetoond. Die bepalen niet met triptanen te wachten op een eventueel resultaat van salicylaten of NSAID's. Bovendien stelt hij dat het tijd wordt dit nu maar eens klinisch in de praktijk toe te passen. Geen van de Amerikaanse auteurs verwijst naar enig kostenplaatje.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Bij de aanpak van migraineaanvallen is een stapsgewijze opbouw te verkiezen. Hierbij zijn in eerste instantie salicylaten of paracetamol, in tweede instantie een NSAID en pas in derde instantie een triptaan of ergotamine aangewezen<sup>3</sup>. Indien een triptaan aangewezen is, kan op basis van deze meta-analyse sumatriptan 50 en 100 mg als eerstekeusbehandeling van patiënten met migraineaanvallen worden aanbevolen.

De redactie

### Literatuur

1. Lipton RB, Goadsby P, Silberstein SD. Classification and epidemiology of headache. *Clin Cornerstone* 1999;1:1-10.
2. Morillo L. Migraine headache. *Clinical Evidence* 2002;7:1179-94.
3. Bartelink ML, Van Duijn MP, Knuistingh Neven A, et al. NHG standaard Migraine (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:511-8.
4. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine. The disability in strategies of care (DISC) study: a randomized trial. *JAMA* 2000;284:2599-605.
5. Matchar DB, McCrory DC, Gray RN. Toward evidence-based management of migraine. *JAMA* 2000;284:2640-1.

### Gebruikte productnamen

Sumatriptan: Imitrex®  
Zomitriptan: Zomig®

Naratriptan: Naramig®  
Rizatriptan: Maxalt®

Eletriptan: Relert®  
Almotriptan: Almogran®



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.

### Preoperatief stoppen met roken voorkomt complicaties

Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;359:114-7.

Duiding: J. Gailly

#### Samenvatting

Kan een preoperatieve rookstopinterventie vergeleken met een gewone preoperatieve begeleiding de postoperatieve complicaties beïnvloeden bij patiënten, die een artroplastiek van de knie of de heup ondergaan? Deze onderzoeksvraag vormde de basis van een gerandomiseerd onderzoek bij 120 patiënten (verdeeld in een interventiegroep en een controlegroep) in drie ziekenhuizen in Denemarken.

De interventie werd uitgevoerd door een team verpleegkundigen en vond plaats zes tot acht weken vóór de artroplastiek. Men streefde naar hetzij een volledige rookstop, hetzij tenminste een 50%-reductie op het verbruik. De postoperatieve complicaties uitgedrukt in mortaliteit en morbiditeit werden geregistreerd tot de vierde week. In de interventiegroep treden bij 18%

van de patiënten en in de controlegroep bij 52% ( $p < 0,0003$ ) postoperatieve complicaties op. De meest significante effecten werden genoteerd voor de complicaties in verband met wondgenezing (5% versus 31%;  $p = 0,001$ ). Het effect op cardiovasculaire complicaties (0% versus 10%;  $p = 0,08$ ) en de kans op een vervolgooperatie (4% versus 15%,  $p = 0,07$ ) zijn niet significant.

De auteurs concluderen dat een interventieprogramma gericht op rookstop uitgevoerd zes tot acht weken vóór een chirurgische ingreep, de postoperatieve morbiditeit vermindert met meer dan 50%. Zij raden aan om op basis van deze resultaten dit programma toe te passen.

#### Bespreking

Het gaat om een gerandomiseerde studie. De resultaten worden verzameld door een externe observator die niets afweet van de interventie. De methodologie is goed gedocumenteerd. De mogelijkheden voor bias worden geanalyseerd. De interventie is uitgevoerd door een opgeleid team en vindt niet plaats op de eerste lijn maar in hospitaalmilieu.

De gestelde onderzoeksvraag is belangrijk: 30% van de patiënten zijn rokers. Zij lopen het hoogste risico op postoperatieve cardiopulmonaire verwikkelingen en wondcomplicaties. Een correlatie tussen het percentage postoperatieve pulmonaire verwikkelingen en het al of niet gestopt zijn met roken vóór coronaire bypassoperatie werd reeds bestudeerd in 1989: het aantal verwikkelingen was 11% bij de niet-rokers (of een rookstop binnen de zes maanden vóór de interventie) tegenover 1/3 verwikkelingen bij de rokers<sup>1</sup>.

Deze studie wil de impact van een gestructureerde interventie voor rookstop onderzoeken: wekelijkse follow-up met deskundig advies door een verpleegster die verbonden is aan de studie, en geïndividualiseerde nicotinesubstitutie. Het percentage personen dat stopt met roken in deze studie is gestegen: 36/56 patiënten in de interventiegroep (64%) tegenover 4/52 in de controlegroep (7,6%). Is dit te danken aan de bijzondere competentie van de verpleegkundige? Aan de preoperatieve toestand? Aan de korte duur die nodig is om te stoppen met roken? De klinische studies die deskundig advies en medicamenteuze behandeling combineren tonen een percentage rookstop van 40% tot 60% en van 25% tot 30% na één jaar<sup>2</sup>.

De Number Needed to Treat (NNT) in deze studie is 3. Dit is bijzonder laag. Indien men bij drie rokers een interventie voor rookstop uitvoert zes tot acht weken vóór een artroplastiek, wordt één postoperatieve verwikkeling vermeden. Andere studies zijn echter nodig om te weten of de resultaten reproduceerbaar zijn naar abdominale en thoracale heelkunde.

Deze rookstopinterventie past in het takenpakket van de huisarts en komt overeen met de actuele aanbevelingen inzake tabaksbeleid ook al zijn de omstandigheden van deze studie niet direct vergelijkbaar met de eerste lijn: universitair milieu, beschikbaar personeel, gratis voor de patiënt...<sup>3</sup>.

#### BESLUIT

Stoppen met roken of minder gaan roken vóór een knie- of heupartroplastiek vermindert het risico van postoperatieve complicaties. In afwachting van studies die deze resultaten voor andere chirurgische ingrepen bevestigen, kan deze studie argumenten aandragen voor de huisarts om rookgedrag ter discussie te stellen bij patiënten die een operatieve ingreep moeten ondergaan.

#### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door overheidssubsidies. De nicotinesubstitutie werd geleverd door een firma. Belangenvermenging wordt niet vermeld.

#### Literatuur

1. Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative smoking cessation and others factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary bypass patients. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:609-16.
2. Rigotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
3. Fiore MC, Baily VC, Cohen SJ, et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US Public Health Service Report. *JAMA* 2000;283:3244-54.

## Verlengde therapie met bupropion na rookstop?

Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-Release Bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;423-33.

Duiding: A. De Sutter

#### Samenvatting

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie werd bestudeerd of het mogelijk is om herval na rookstop te voorkomen door de therapie met bupropion te verlengen tot twaalf maanden. De studiepopulatie bestond uit een groep mensen die reeds met een kuur van zeven weken met bupropion succesvol gestopt waren. Inclusiecriteria waren niet gerookt hebben (en dit werd biochemisch bevestigd met een CO-bepaling) in de laatste week van deze kuur (met andere woorden de week voorafgaand aan de inclusie). Men slaagde erin om 429 mensen te includeren. De interventie bestond uit hetzij bupropion 300 mg/dag, hetzij placebo. De participanten werden niet alleen gevolgd gedurende de twaalf maanden van de interventie maar ook nog het jaar daarop. Bij elke controle (in totaal 19) kregen zij 10 à 15 minuten counseling.

Tot 1,5 jaar na het begin van de studie (dus tot zes maanden na de interventie) waren er op de controlemomenten telkens minder rokers in de bupropiongroep ten opzichte van de placebogroep. Een 'niet-roker' was iemand die zelf verklaarde dat hij de laatste

week niet had gerookt en bij wie de CO-test negatief was. Op het einde van de studie (na 24 maanden) was het verschil verdwenen. Bij de laatste controle telde de bupropiongroep 41,6% niet-rokers, de placebogroep 40%. Dit zijn puntprevalenties die enkel iets zeggen over de rookprevalentie gedurende de week vóór de controle. Wanneer we kijken naar hoelang het gemiddeld duurde vooraleer de ex-rokers opnieuw begonnen te roken, dan is er een duidelijk verschil: 156 dagen in de bupropiongroep en 65 dagen in de placebogroep. Maar hervallen deden ze uiteindelijk allemaal. Op het einde van de interventie (na twaalf maanden) is 64,5% van de participanten hervallen met bupropion en 67,9% met placebo. Op het einde van de studie (na 24 maanden) is dit 71% versus 74%. Deze verschillen zijn niet statistisch significant. Eén voordeel van bupropion kon wel worden genoteerd: met bupropion was de gewichtstoename beperkt. Maar ook hier werd met de tijd het verschil kleiner. Participanten die gedurende het eerste jaar van de studie (de interventieperiode) helemaal niet gerookt hadden, namen in de placebogroep gemiddeld 7,9 kg toe,

Deze rookstopinterventie past in het takenpakket van de huisarts en komt overeen met de actuele aanbevelingen inzake tabaksbeleid ook al zijn de omstandigheden van deze studie niet direct vergelijkbaar met de eerste lijn: universitair milieu, beschikbaar personeel, gratis voor de patiënt...<sup>3</sup>

## BESLUIT

Stoppen met roken of minder gaan roken vóór een knie- of heupartroplastiek vermindert het risico van postoperatieve verwikkelingen. In afwachting van studies die deze resultaten voor andere chirurgische ingrepen bevestigen, kan deze studie argumenten aandragen voor de huisarts om rookgedrag ter discussie te stellen bij patiënten die een operatieve ingreep moeten ondergaan.

## Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door overheidssubsidies. De nicotinesubstitutie werd geleverd door een firma. Belangenvermenging wordt niet vermeld.

## Literatuur

1. Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative smoking cessation and others factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary bypass patients. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:609-16.
2. Riggotti NA. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
3. Fiore MC, Baily VC, Cohen SJ, et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US Public Health Service Report. *JAMA* 2000;283:3244-54.

## Verlengde therapie met bupropion na rookstop?

Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-Release Bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;423-33.

Duiding: A. De Sutter

## Samenvatting

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie werd bestudeerd of het mogelijk is om herval na rookstop te voorkomen door de therapie met bupropion te verlengen tot twaalf maanden. De studiepopulatie bestond uit een groep mensen die reeds met een kuur van zeven weken met bupropion succesvol gestopt waren. Inclusiecriteria was niet gerookt hebben (en dit werd biochemisch bevestigd met een CO-bepaling) in de laatste week van deze kuur (met andere woorden de week voorafgaand aan de inclusie). Men slaagde erin om 429 mensen te includeren. De interventie bestond uit hetzij bupropion 300 mg/dag, hetzij placebo. De participanten werden niet alleen gevolgd gedurende de twaalf maanden van de interventie maar ook nog het jaar daarop. Bij elke controle (in totaal 19) kregen zij 10 à 15 minuten counseling.

Tot 1,5 jaar na het begin van de studie (dus tot zes maanden na de interventie) waren er op de controlemomenten telkens minder rokers in de bupropiongroep ten opzichte van de placebogroep. Een 'niet-roker' was iemand die zelf verklaarde dat hij de laatste

week niet had gerookt en bij wie de CO-test negatief was. Op het einde van de studie (na 24 maanden) was het verschil verdwenen. Bij de laatste controle telde de bupropiongroep 41,6% niet-rokers, de placebogroep 40%. Dit zijn puntprevalenties die enkel iets zeggen over de rookprevalentie gedurende de week vóór de controle. Wanneer we kijken naar hoelang het gemiddeld duurde vooraleer de ex-rokers opnieuw begonnen te roken, dan is er een duidelijk verschil: 156 dagen in de bupropiongroep en 65 dagen in de placebogroep. Maar hervallen deden ze uiteindelijk allemaal. Op het einde van de interventie (na twaalf maanden) is 64,5% van de participanten hervallen met bupropion en 67,9% met placebo. Op het einde van de studie (na 24 maanden) is dit 71% versus 74%. Deze verschillen zijn niet statistisch significant. Een voordeel van bupropion kon wel worden genoteerd: met bupropion was de gewichtstoename beperkt. Maar ook hier werd met de tijd het verschil kleiner. Participanten die gedurende het eerste jaar van de studie (de interventieperiode) helemaal niet gerookt hadden, namen in de placebogroep gemiddeld 7,9 kg toe,

in de bupropiongroep 4,7 kg ( $p < 0,001$ ). Bij participanten die het de volle twee jaar uithielden, was dit verschil teruggelopen tot 1,7 kg (8,6 kg versus 6,9 kg;  $p = 0,012$ ).

De auteurs concluderen dat een behandeling van twaalf maanden met bupropion rookherval vertraagt en resulteert in minder gewichtstoename.

### Bespreking

Op dit ogenblik erkent iedereen de plaats van farmacologische hulpmiddelen bij het stoppen met roken. Globaal zijn er drie actieve producten: de nicotinesubstitutie, bupropion en nortriptyline<sup>1,2</sup>. Hun effectiviteit is vergelijkbaar: alle drie verdubbelen ze min of meer de kans dat iemand na één jaar nog steeds gestopt is met roken ten opzichte van een behandeling met placebo. Jammer genoeg lukt het zelfs na deze verdubbeling nauwelijks bij 30% van de rokers om blijvend te stoppen. Het doel van deze studie om naar een middel te zoeken om herval te beperken, was dus zonder twijfel zeer zinvol. Methodologisch is op deze studie weinig aan te merken: toewijzing aan de groepen gebeurde **aselect** en de **blinding** was adequaat. Er was een vrij grote uitval, maar dit is in een dergelijke studie ook te verwachten: mensen verliezen hun motivatie of vinden het vervelend om te melden dat ze hervallen zijn en missen dus hun afspraken. Uiteindelijk heeft men follow-up gegevens over ongeveer drie vierde van de patiënten na twee jaar. De analyses gebeurden met **intention-to-treat**: iedereen die twee opeenvolgende afspraken miste, werd beschouwd als hervallen en aldus geanalyseerd in de groep waaraan hij/zij oorspronkelijk was toegewezen.

Het aantal ex-rokers dat uiteindelijk hervalt, is dus niet significant kleiner met bupropion dan met placebo. Het feit dat de tijdsperiode tot het herval wordt verlengd, kan niet beschouwd worden als een klinisch relevant effect: alleen blijvend stoppen zal de schadelijke gevolgen van roken op lange termijn verminderen. Bovendien kan het kleine verschil in gewichtstoename niet opwegen tegen het innemen van medicatie gedurende twaalf maanden. De resultaten van deze studie zijn van dezelfde grootteorde als de resultaten van hervalpreventie door middel van gedragstherapie<sup>3</sup>. Voor de andere farmaca die worden gebruikt in rookstop is dit type onderzoek nog niet gebeurd.

### BESLUIT

Ondanks het feit dat deze studie aantoont dat rookherval vertraagd wordt, moeten we concluderen dat het verlengen met één jaar van de behandeling met bupropion *niet* helpt ter preventie van rookherval. Stoppen met roken is en blijft erg moeilijk. Ook in deze groep van gemotiveerde mensen zijn er na twee jaar minder dan 30% blijvend gestopt. Het vormt voor de huisarts een continue uitdaging om te zoeken naar andere manieren om patiënten te motiveren om te stoppen met roken.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd onder andere gefinancierd door de firma Glaxo Wellcome.

### Literatuur

1. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
2. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
3. Irvin JE, Bowers CA, Dunn ME, Wang MC. Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:563-70.



## Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME?

Rovers M, Van de Lisdonk E, Hartman M, et al. Screening en behandeling met trommelvliesbuisjes van jonge kinderen met OME. *Huisarts Wet* 2001;44:243-7.

Duiding: P. Chevalier

### Samenvatting

In dit onderzoek wordt nagegaan of systematische opsporing van middenoorontsteking met effusie (seromukeuze otitis of OME) zonodig gevolgd door een plaatsing van trommelvliesbuisjes, nuttig is?

Dit gerandomiseerd onderzoek werd uitgevoerd bij jonge kinderen (negen maanden bij het begin van de studie met twaalf maanden follow-up). Middenoorontsteking met effusie (OME) werd gediagnosticeerd tijdens een systematische opsporing en niet naar aanleiding van een klacht (1.081 gevallen op een populatie van 30.199 kinderen). De kinderen bij wie de NKO-arts een bilaterale OME vond, werden mits toestemming van de ouders willekeurig verdeeld in twee groepen: een interventiegroep met plaatsing van trommelvliesbuisjes (93 kinderen) en een groep die continu zou worden gevolgd (94 kinderen). De resul-

taten werden geanalyseerd volgens het **intention-to-treat** principe maar apart gecontroleerd voor mogelijke vertekende factoren.

In de interventiegroep werd een verbetering van het gehoor vastgesteld, na zes maanden (+10,2 dB tegenover +4,6dB in de observatiegroep), maar minder na twaalf maanden (+13,1 dB tegenover +8,5 dB). In de interventiegroep werd een snellere verbetering van taalbegrip genoteerd, maar niet van taalproductie dat beneden de norm bleef in beide groepen. Er werd geen enkel verschil in levenskwaliteit (vitaliteit, eetlust, communicatie, beweging, sociaal gedrag, angst, agressief gedrag, voedingsproblemen, slaap) vastgesteld tussen de twee groepen. Een snellere genezing van 4,5 OME's door de interventie kostte € 300,40.

### Bespreking

Het nut van screening naar OME en eventuele behandeling met trommelvliesbuisjes werd niet aangetoond in literatuuroverzichten omwille van de zwakke methodologische kwaliteit en tegenstrijdige resultaten van de studies <sup>1</sup>. De plaatsing van trommelvliesbuisjes is dus over het algemeen niet vereist <sup>2</sup>. De studie van Rovers et al. die methodologisch van goede kwaliteit is, toont evenmin een voordeel van systematische opsporing gecombineerd met eventuele behandeling bij jonge kinderen. Anderzijds moet men vermelden dat in de groep behandeld met trommelvliesbuisjes een significant hoger percentage acute otitis media (OMA) voorkomt met meer medische contacten en meer antibioticakuren. Sommigen bekritiseerden de schaal die in deze studie werd gebruikt om de levenskwaliteit te evalueren <sup>3</sup>. Deze schaal is nochtans gevalideerd en volgens de auteurs getoetst op mogelijke vertekende factoren.

De auteurs benadrukken dat hun conclusies niet gelden voor oudere kinderen, noch voor kinderen met klachten.

### BESLUIT

Een systematische opsporing van OME en, in geval van positief resultaat, gevolgd door plaatsing van trommelvliesbuisjes is niet gerechtvaardigd bij kinderen van één tot twee jaar met OME.

### Belangenvermenging/financiering:

Er wordt geen belangenvermenging vermeld. De studie werd gefinancierd door het Fonds voor Ontwikkelingsgeneeskunde van de Ziekenfondsraad.

### Literatuur

1. Daly K, Hunter L, Giebink G. Chronic otitis media with effusion. *Pediatrics in Review* 1999;20:85-94.
2. Van de Lisdonk E, Van Balen F, Van Weert, et al. NHG-Standaard Otitis Media met Effusie bij kinderen. *Huisarts Wet* 2000;43:171-7.
3. Aldous M. Commentary on "Ventilation tubes did not improve quality of life in persistent otitis media with effusion". *Evidence-Based Medicine* 2001;6:121. Comment on: Rovers M, Krabbe PF, Straatman H, et al. Randomised controlled trial of the effect of ventilation tubes (grommets) on quality of life at age 1-2 years. *Arch Dis Child* 2001;84:45-9.

## Eradicatie van *Helicobacter* vóór NSAID-gebruik?

Chan FKL, To KF, Wu JCY, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:9-13.

Duiding: L. Ferrant

### Samenvatting

De laatste jaren zijn er stemmen opgegaan om ter preventie van ulcuslijden een eradicator voor te stellen bij patiënten die positief zijn voor *Helicobacter pylori* (Hp) en NSAID's moeten gebruiken. Omwille van de tegenstrijdige resultaten uit het verleden, hebben Chan et al. een RCT opgezet waarbij de onderzoekspopulatie werd beperkt tot Hp-positieve artrosepatiënten, die nieuwe gebruikers waren van NSAID's, matige dyspepsie vertoonden of een voorgeschiedenis hadden van bewezen peptisch ulcus. Deze 102 patiënten namen gedurende één week omeprazol gecombineerd met een antibioticum of een placebo. Vanaf het begin van de studie werd gedurende zes maanden aan alle deelnemers ook diclofenac 100 mg (in retardvorm) per dag gegeven.

De kans om tijdens of aan het einde van deze zes maanden bij endoscopie een ulcus te hebben, was in de eradicatorgroep 12% en in de placebogroep 34% ( $p=0,0085$ ). Een gecompliceerd ulcus (symptomatisch of bloedend) trad op bij 4% in de eradicatorgroep en 27% in de placebogroep ( $p=0,0026$ ).

Deze studie toont aan dat bij Hp-positieve artrosepatiënten met dyspepsie of met ulcusantecedenten, het risico van endoscopisch aangetoonde en ook verwikkelde ulcera verminderd wordt als bij het opstarten van een langdurige behandeling met NSAID's een behandeling ter eradicator van *Helicobacter pylori* wordt gegeven.

### Bespreking

Het gaat hier om een methodologisch goed uitgevoerde studie (gerandomiseerd en dubbelblind) bij patiënten (weliswaar met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar) met een duidelijk risico op ulcuslijden en die omwille van gewrichtsklachten voor het eerst NSAID's innamen. Het besluit van deze studie lijkt duidelijk en toch blijft er een terechte aarzeling om dit ook in de praktijk toe te passen. In eerste instantie is het moeilijk om deze risicogroep te onderkennen via een nauwkeurige anamnese of een Hp-serologie. In deze studie werd de ureum-ademtest gebruikt, maar die is bij ons moeilijker uit te voeren en duurder dan een Hp-serologie. Ten tweede kan men zich de vraag stellen wat de feitelijke rol zou kunnen zijn van enerzijds *Helicobacter pylori* en anderzijds NSAID's in het ulcuslijden, zonder te vergeten dat het maagzuur nog altijd de belangrijkste en onontbeerlijke factor blijft in de ulcerogenese. Om op deze vraag een antwoord te vinden, publiceerde een groep Canadese onderzoekers een meta-analyse<sup>1</sup>. Van de 463 geïdentificeerde artikels werd 95% niet in aanmerking genomen. Bijgevolg stoelt hun meta-analyse op 25 aanvaardbare studies. Zij kwamen tot de vaststelling dat het peptisch ulcus bij NSAID-gebruikers meer voorkwam bij Hp-positieve (42%) dan bij Hp-negatieve (26%) personen. Vervolgens ontdekten zij dat in case-controlstudies NSAID-gebruikers met een Hp-infectie 61 maal meer kans hadden op een ulcus dan personen die Hp-negatief waren en geen NSAID's gebruikten. Er blijkt inderdaad niet alleen sprake van een onafhankelijk mechanisme waarbij de twee factoren afzonderlijk het risico van een peptisch ulcus en een bloeding kunnen verhogen. Deze factoren hebben ook een additief effect bij het ontstaan van al dan niet verwikkeld ulcuslijden.

Een Europees onderzoek kwam tot de conclusie dat voor chronische gebruikers van NSAID's de relatie tussen *Helicobacter pylori*, NSAID's en ulcus niet kon bewezen worden<sup>2</sup>. Volgens Chan gaat het hier derhalve over twee verschillende risicogroepen (nieuwe versus chronische gebruikers). De reden voor dit risicoverschil is echter nog niet duidelijk. Hier stuiten we evenwel op een fundamenteel probleem: men constateert een aantal verbanden, maar men kan nog geen verklaring geven voor de uitzonderingen op die verbanden.

De kritische lezer blijft dus op zijn honger zitten en de huisarts zit nog steeds met de vraag: beantwoordt mijn patiënt aan het risicoprofiel? De aangehaalde meta-analyse geeft ons daarentegen toch wat meer zekerheid in verband met de synergie tussen *Helicobacter*-infectie en NSAID's in het ontstaan van het peptisch ulcus en bevestigt een vroegere aanbeveling om bij patiënten met antecedenten van peptisch ulcus een eradicator van *Helicobacter* voor te stellen<sup>3</sup>. Indien een langdurige behandeling met NSAID's moet worden gestart, geldt deze aanbeveling zeker.

**BESLUIT**

Bij elke patiënt met een verleden van ulcuslijden of met een matige dyspepsie moet bij het toedienen van NSAID's een balans worden opgemaakt van de risico's op ulcuslijden die deze patiënt vertoont. Een factor die dat risico gevoelig doet stijgen, is de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* in de maag. Het eradiceren ervan vermijdt echter niet alle ulcera. Men kan bijgevolg nog niet spreken van een consensus om een eradicatie uit te voeren bij alle NSAID-gebruikers, wel van een therapeutische mogelijkheid die door verder onderzoek moet worden bevestigd.

Daarom is het aan te bevelen om bij alle artrosepatiënten (en niet alleen bij artrosepatiënten met verhoogd risico op een ulcus) eerst behandeling met paracetamol en oefentherapie toe te passen alvorens NSAID's voor te schrijven.

**Belangenvermenging/financiering:**

Dit onderzoek werd gefinancierd door de universiteit van Hongkong. Belangenvermenging is niet vermeld.

**Literatuur**

1. Huang J, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
2. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter eradication for lesion prevention. Lancet* 1998;352:1016-21.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1-2.

**Seksuele disfunctie na transurethrale resectie (TUR)**

Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, et al. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1059-61.

Duiding: W. Oosterlinck

**Samenvatting**

Deze studie behandelt de seksuele disfunctie na transurethrale resectie (TUR) en één van deze minimale invasieve technieken, namelijk visuele laserevaporisatie van de prostaat. Van nieuwe, zogezegd minimaal invasieve technieken ter behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH), werd nogal eens gesteld dat ze, zonet beter dan transurethrale resectie (TUR), minder bijwerkingen zouden geven.

In een multicenter, prospectieve studie werden 320 mannen tussen 48 en 90 jaar met lage urinewegsymptomen (International Prostate Symptom Score IPSS  $\geq 8$ ) gerandomiseerd in drie groepen: TUR, laserevaporisatie of conservatieve behandeling (algemeen advies en 'blaastraining'). In elke groep werden ongeveer 100 patiënten geïncludeerd die gedurende gemiddeld 7,5 maanden werden opgevolgd aan de hand van een vragenlijst omtrent hun seksueel leven. De TUR, nog steeds de gouden standaard in de

behandeling van de BPH, kwam er goed uit. Bij 15% van de patiënten was de erectiele disfunctie hersteld. Slechts vier patiënten hielden aan de TUR een erectiele disfunctie over. Ook pijn en ongemak bij ejaculatie verdwenen na TUR in 19% van de gevallen. Vergeleken met TUR zien significant minder patiënten na laserbehandeling hun ongemakken en pijn bij ejaculatie verminderen terwijl het aantal patiënten dat nadien impotent wordt, niet significant groter is. Met conservatieve therapie is er geen verbetering van erectie- en ejaculatiestoornissen. Zoals verwacht treedt retrograde ejaculatie vaak op na TUR en laserbehandeling. Dit wordt evenwel door de patiënt niet als probleem ervaren.

De auteurs besluiten dat TUR vergeleken met laserevaporisatie, één van de minimale invasieve technieken is die betere resultaten geeft op het gebied van seksuele functies.

**BESLUIT**

Bij elke patiënt met een verleden van ulcuslijden of met een matige dyspepsie moet bij het toedienen van NSAID's een balans worden opgemaakt van de risico's op ulcuslijden die deze patiënt vertoont. Een factor die dat risico gevoelig doet stijgen, is de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* in de maag. Het eradiceren ervan vermijdt echter niet alle ulcera. Men kan bijgevolg nog niet spreken van een consensus om een eradicatie uit te voeren bij alle NSAID-gebruikers, wel van een therapeutische mogelijkheid die door verder onderzoek moet worden bevestigd.

Daarom is het aan te bevelen om bij alle artrosepatiënten (en niet alleen bij artrosepatiënten met verhoogd risico op een ulcus) eerst behandeling met paracetamol en oefentherapie toe te passen alvorens NSAID's voor te schrijven.

**Belangenvermenging/financiering:**

Dit onderzoek werd gefinancierd door de universiteit van Hongkong. Belangenvermenging is niet vermeld.

**Literatuur**

1. Huang J, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
2. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter eradication for lesion prevention. Lancet* 1998;352:1016-21.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter pylori* study group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1-2.

**Seksuele disfunctie na transurethrale resectie (TUR)**

Brookes ST, Donovan JL, Peters TJ, et al. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1059-61.

Duiding: W. Oosterlinck

**Samenvatting**

Deze studie behandelt de seksuele disfunctie na transurethrale resectie (TUR) en één van deze minimale invasieve technieken, namelijk visuele laserevaporisatie van de prostaat. Van nieuwe, zogezegd minimaal invasieve technieken ter behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH), werd nogal eens gesteld dat ze, zoniet beter dan transurethrale resectie (TUR), minder bijwerkingen zouden geven.

In een multicenter, prospectieve studie werden 320 mannen tussen 48 en 90 jaar met lage urinewegsymptomen (International Prostate Symptom Score IPSS  $\geq 8$ ) gerandomiseerd in drie groepen: TUR, laserevaporisatie of conservatieve behandeling (algemeen advies en 'blaastraining'). In elke groep werden ongeveer 100 patiënten geïncludeerd die gedurende gemiddeld 7,5 maanden werden opgevolgd aan de hand van een vragenlijst omtrent hun seksueel leven. De TUR, nog steeds de gouden standaard in de

behandeling van de BPH, kwam er goed uit. Bij 15% van de patiënten was de erectiele disfunctie hersteld. Slechts vier patiënten hielden aan de TUR een erectiele disfunctie over. Ook pijn en ongemak bij ejaculatie verdwenen na TUR in 19% van de gevallen. Vergeleken met TUR zien significant minder patiënten na laserbehandeling hun ongemakken en pijn bij ejaculatie verminderen terwijl het aantal patiënten dat nadien impotent wordt, niet significant groter is. Met conservatieve therapie is er geen verbetering van erectie- en ejaculatiestoornissen. Zoals verwacht treedt retrograde ejaculatie vaak op na TUR en laserbehandeling. Dit wordt evenwel door de patiënt niet als probleem ervaren.

De auteurs besluiten dat TUR vergeleken met laserevaporisatie, één van de minimale invasieve technieken is die betere resultaten geeft op het gebied van seksuele functies.

Tabel: De prevalentie van seksuele disfunctie vóór en na de interventie per interventiegroep, uitgedrukt in %.

	Transurethrale resectie			Laserevaporisatie			Conservatieve therapie		
	Voor	Na	verschil	Voor	Na	verschil	Voor	Na	verschil
Erectiele disfunctie	70	55	-15*	71	66	-5	67	72	+5
Ejaculatoire disfunctie	70	83	+13*	76	86	+10*	64	73	+9*
Pijn/ ongemak bij ejaculatie	17	2	-15*	18	20	+2	19	27	+8
Seksueel leven verstoord door symptomen	43	46	+3*	33	44	+11	42	51	+9

\* Het verschil in prevalentie van seksuele disfunctie vóór en na de interventie is significant.

### Bespreking

Erectiele disfunctie en pijn en ongemakken bij ejaculatie komen frequent voor in de patiëntengroep die een indicatie vormt voor chirurgische behandeling van BPH. Bij een aantal patiënten is de seksuele functie duidelijk verbeterd na een heekkundige ingreep omdat ze eindelijk van hun mictieklacht verlost zijn en opnieuw een behoorlijke nachtrust kennen. Dit was ook reeds eerder en in ongeveer gelijke mate beschreven in vroegere studies<sup>1</sup>. De slechte reputatie van TUR is hoofdzakelijk gebaseerd op oude resultaten waarbij zowel de indicatie als operatietechniek en postoperatieve verzorging verschillen met de actuele situatie.

Ook ziet men impotentie optreden na TUR. Het is evenwel onduidelijk of dit gerelateerd is aan de techniek zelf dan wel aan het feit dat men opereert in een oude bevolkingsgroep bij wie erectiele disfunctie in frequentie toeneemt. Tientallen jaren terug stelde men vast dat erectiele disfunctie evenveel voorkwam bij mannen die aan hun maag waren geopereerd, als bij hen die voor prostaat werden geopereerd. Dit suggereert sterk een algemene oorzaak eerder dan een lokale.

De nieuwe zogenaamd minimale invasieve technieken ter behandeling van BPH lossen hun verwachtingen niet in. De enthousiaste berichten van bij het begin werden beïnvloed door commerciële belangen. Het gaat immers om zeer dure apparaten. Nooit werd met deze behandelingen dezelfde efficiëntie als bij TUR bereikt. Hun bijwerkingen waren niet overtuigend minder, tenzij het per- en postoperatieve bloedverlies<sup>2,3</sup>.

Het besproken artikel handelt over seksuele functie maar recente literatuur illustreert duidelijk dat de urinaire incontinentie die geassocieerd wordt aan TUR eveneens veel minder is. Conservatieve therapie gaat inderdaad met evenveel incontinentie gepaard als TUR. De reden hiertoe zijn blaasdisfuncties die zich samen met de BHP ontwikkelen<sup>4</sup>.

### BESLUIT

De kernboodschap voor de huisarts: de vrees dat transurethrale resectie (TUR) in de behandeling van benigne prostaathypertrofie (BHP) erectiele disfunctie veroorzaakt is ongegrond. Integendeel zullen, door verbetering van de algemene levenskwaliteit, een aantal patiënten opnieuw deze functie terugwinnen. De patiënt dient wel goed ingelicht te worden dat retrograde ejaculatie zeer vaak voorkomt na een dergelijke ingreep. Minimale invasieve technieken geven op dit gebied geen betere resultaten.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd financieel ondersteund door een regionale 'NHS Research and Development Directorates'. Eén van de auteurs werd door Sanofi-Synthelabo gehonoreerd voor zijn bijdrage op een symposium.

### Literatuur

1. Emberton M, Neal DE, Black N, et al. The effect of prostatectomy on symptom severity and quality of life. *Br J Urol* 1996;77:233-47.
2. Wheelahan J, Scott NA, Cartmill R, et al. Minimally invasive laser techniques for prostatectomy: a systematic review. *BJU Int* 2000;86:805-15.
3. Wheelahan J, Scott NA, Cartmill R, et al. Minimally invasive non-laser thermal techniques for prostatectomy: a systematic review. *NJU Int* 2000;86:977-88.
4. Flanigan RC, Reda DC, Wasson JH, et al. Five year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans' Affairs cooperative study. *J Urol* 1998; 160:12-7.

**Aselect**

Uitsluitend door toeval geselecteerd.

**Bias (Nederlands: vertekening)**

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek; zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

**Blinding**

In experimenteel onderzoek spreekt men van blinding wanneer de betrokkenen niet op de hoogte zijn van de toegewezen behandeling(en). Deze procedure wordt onder meer toegepast bij interventiestudies (RCT's) om te voorkomen dat de uitkomst van het onderzoek wordt beïnvloed. In een **dubbelblind onderzoek** zijn noch de onderzoekers of behandelaars, noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegewezen behandelingsvorm.

**Heterogeniteit**

Studies zijn **homogeen** wanneer ze onderling goed overeenkomen wat onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn **heterogeen** wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden, door het plotten van de resultaten van de verschillende studies of met behulp van een statistische toets (Q-toets).

Indien er geen statistische heterogeniteit kan worden aangetoond, kan men bij meta-analyse gebruikmaken van het **fixed effects model**. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden, zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies kan men niet poolen of bij analyse gebruikmaken van het **random effects model**. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden naast toevalsvariatie ook berusten op werkelijke variatie tussen de studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

**Intention-to-treat**

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

**International Headache Society criteria**

Deze schaal kent vijf categorieën van hoofdpijn.

A: Minstens 5 aanvallen, die voldoen aan de criteria beschreven bij B, C, D en E.

B: Aanvallen van hoofdpijn die 4 tot 72 uur duren, indien niet behandeld of inadequaat behandeld wordt.

C: Hoofdpijn met minstens twee van de volgende karakteristieken:

- unilateraal,
- pulserend,
- middelmatige tot ernstige intensiteit,
- toenemend bij trappenlopen of routine activiteiten.

D: Tijdens de aanvallen komt minstens één van de volgende symptomen voor:

- nausea of braken of beide,
- fotofobie of fonofobie.

E: Afwezigheid van een andere organische ziekte.

**Number Needed to Treat (NNT)**

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.  $NNT = 1/ARR * 100$ .

**Random effects model**

Zie heterogeniteit.