

Hormonale substitutie en het risico op borstkanker

GAPSTUR SM, MORROW M, SELLERS TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. Results of the Iowa women's health study. *JAMA* 1999;281:2091-97.

Duiding: R. VAN DEN BROECKE

Klinische vraag Is er een verband tussen het gebruik van hormonale substitutietherapie en het voorkomen van verschillende soorten borsttumoren (ductaal carcinoma in situ, invasieve carcinomen met gunstige histologie, invasieve ductale en/of lobulaire carcinomen)?

Achtergrond Verschillende studies hebben een geringe toename van het risico op borstkanker aangetoond bij langdurig (> 5 jaar) gebruik van hormonale substitutietherapie (HST). Het is echter niet bekend of het effect van HST verschillend is voor de afzonderlijke histologische vormen.

Bestudeerde populatie Het onderzoekscohort bestond uit 98.029 vrouwen tussen 55 en 69 jaar, die voorkwamen op de lijst van rijbewijshouders in de staat Iowa. Allen kregen een vragenlijst toegestuurd en 42,7% (n = 41.837) van de aangeschreven vrouwen stuurde de vragenlijst terug. Na exclusie van premenopauzale vrouwen, vrouwen die een totale of partiële mastectomie hadden ondergaan of die een oncologische voorgeschiedenis hadden, werd de studie in 1986 met 37.105 vrouwen gestart.

Onderzoekopzet Dit prospectief **cohortonderzoek** liep van januari 1986 tot december 1996 (elf jaar). Bij het begin van de studie werd gevraagd naar het gebruik en de duur van gebruik van vrouwelijke hormonen (contraceptie werd uitgesloten), familieanamnese van borstkanker, menstruele voorgeschiedenis, pariteit en leeftijd van de eerste partus, type van menopauze (spontaan, medisch of chirurgisch geïnduceerd), huidige BMI, BMI op 18-jarige leeftijd, alcoholgebruik en nicotineabusus. De vrouwen kregen in 1987, 1989, 1992 en 1997 een volgende vragenlijst toegestuurd om te informeren naar ziekte en wijzigingen in hun algemene gezondheidsstatus. In 1989 werd gevraagd wanneer ze voor het laatst een mammografie lieten uitvoeren. Gevallen van borstkanker werden opgespoord via het gezondheidsregister van Iowa en geclassificeerd in vier groepen: ductaal carcinoma in situ (DCIS), invasief carcinoma met een gunstige histologie, invasief ductaal en lobulair carcinoma en 'andere'. De groep 'andere' (lobulair carcinoma in situ, niet-epitheliale en zeldzame tumoren) werd uitgesloten voor analyse.

Uitkomstmeting Het verband tussen het voorkomen van de verschillende types van borstkanker en het gebruik van hormonale substitutietherapie (ooit, huidig of in het verleden) wordt weergegeven als een gecorrigeerd relatief risico ten opzichte van vrouwen die nooit HST gebruikten.

Resultaten Gedurende 371.477 **persoonjaren** follow-up werden 1.520 borstkankers geregistreerd: 11,5 % DCIS, 5,4 % invasieve carcinomen met een gunstige histologie en 76,6 % invasieve ductale en lobulaire carcinomen. Enkel voor het invasief carcinoom met gunstige histologie bestond een significant verband tussen het voorkomen van dit type tumor en het gebruik (in het verleden of huidig gebruik) van hormonale substitutie: voor gebruik minder of gelijk aan vijf jaar RR=1,81 (95% BI 1,07-3,07), voor gebruik gedurende meer dan vijf jaar RR=2,65 (95% BI 1,34-5,23). In *tabel 1* zijn de gecorrigeerde relatieve risico's weergegeven, opgesplitst naar huidig gebruik of gebruik in het verleden.

De auteurs concluderen dat blootstelling aan HST geassocieerd is met een verhoogd risico op invasief borstcarcinoom met een gunstige histologie.

	Ductaal carcinoma in situ RR (95% BI)	Invasief ca met gunstige histologie RR (95% BI)	Invasief ductaal/lobulair carcinoom RR (95% BI)
Nooit HST	1,0	1,0	1,0
HST in verleden			
≤5 jaar	0,91 (0,61-1,34)	1,44 (0,80-2,58)	1,01 (0,87-1,18)
>5 jaar	0,29 (0,07-1,18)	2,68 (1,08-6,69)	0,92 (0,65-1,28)
Huidig gebruik			
≤5 jaar	0,94 (0,41-2,16)	4,42 (2,00-9,76)	1,38 (1,03-1,85)
>5 jaar	1,35 (0,77-2,36)	2,63 (1,18-5,89)	1,16 (0,90-1,49)

Tabel 1: Relatief risico op borstkanker per type carcinoom, gecorrigeerd voor leeftijd, BMI, BMI op 18-jarige leeftijd, taille-heupverhouding, leeftijd bij menarche, leeftijd bij menopauze, leeftijd bij geboorte eerste kind, borstkanker bij eerstegraadsverwante, type menopauze en alcoholgebruik (m.b.v. Cox-model).

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door het National Cancer Institute (VS).

BESPREKING

Een eerder gepubliceerde meta-analyse

Na enkele decaden van klinisch onderzoek is de vraag of hormonale substitutietherapie (HST) al dan niet het risico op borstkanker verhoogt, nog steeds niet definitief beantwoord. Als reden wordt doorgaans de uitgesproken heterogeniteit van de verschillende studies aangehaald, bijvoorbeeld het vergelijken van verschillende patiëntenpopulaties met verschillende controlegroepen of studies waarin niet altijd vaststaat welk preparaat werd gebruikt en gedurende welke periodes. Ten slotte bestaat ook nog geen consensus over de definitie van 'users', 'ever users', 'longterm users' en 'past users'.

Om de methodologische beperkingen van elke kleinere studie te omzeilen nam men zijn toevlucht tot de meta-analyse. Meta-analyse is een statistische techniek met stijgende populariteit. Nochtans is deze techniek op zijn best wanneer het gaat om de re-analyse van kleine studies met gelijklopend resultaat teneinde de statistische bewijskracht te vergroten. Meta-analyse is anderzijds nogal zwak wanneer het gaat om de combinatie van kleine studies met tegengestelde resultaten zoals in het geval van de invloed van HST op borstkankerrisico. Niettemin slaagde de Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer erin een indrukwekkende reeks van 51 studies betreffende 52.705 borstkankerpatiënten en 108.411 vrouwen te re-analyseren volgens de techniek van de meta-analyse¹.

Zij vonden een toename van het risico op borstkanker van 2,3% voor elk jaar van gebruik voor vrouwen die vijf jaar of meer HST gebruikt hadden in vergelijking met niet-gebruikers. Bij vrouwen die vijf jaar of langer waren gestopt met HST, onafhankelijk van de duur van gebruik of dosering, kon geen toegenomen risico meer gedetecteerd worden. Ondanks de toename van het risico op borstkanker onder HST kon bij gebruiksters geen toename van de mortaliteit aan borstkanker worden geregistreerd². Dit effect wordt enerzijds toegeschreven aan een vroegere detectie, maar anderzijds ook aan verschillende tumorkarakteristieken zoals betere differentiatiegraad en een lagere mitotische index bij tumoren die ontstaan zijn onder HST³.

Verhoogd risico

De studie van GAPSTUR et al. bevestigt deze vaststellingen. Als belangrijkste resultaat concludeerden de auteurs dat HST geassocieerd is met een verhoogd risico op borstkanker met gunstige prognose (tubulaire, mucineuze en medullaire carcinomen). Bovendien was de toename van het risico op invasieve carcinomen met gunstige prognose positief gecorreleerd met de duur van HST-gebruik. Dit is op zichzelf uiteraard een belangrijk gegeven in de discussie tussen arts en patiënt. Misschien nog belangrijker is het feit dat HST-gebruik en duur van HST-gebruik niet gecorreleerd waren aan een toename van het risico op ductaal carcinoma in situ en invasief ductaal en lobulair carcinoma, die toch 95% van de gedetecteerde tumoren uitmaken. Het toegenomen risico op goed gededifferentieerde tumoren blijft dus beperkt tot 5% van de studiepopulatie.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Hoewel deze studie bijdraagt tot de kennis van de mogelijke neveneffecten van hormonale substitutietherapie (HST), lijken de gegevens toch te bevestigen dat indien er een toename van het risico op borstkanker onder HST bestaat, deze toch zeer beperkt is. Uit ander onderzoek blijkt dat dit niet gepaard gaat met verhoogde mortaliteit.

De redactie

- Literatuur**
- 1 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997;350:1047-59.
 - 2 HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
 - 3 HOLLI K, ISOLA J, CUZICH J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3115-20.

Hormonale substitutie en het risico op borstkanker: de rol van progestagenen

SHAIRER C, LUBIN J, TROISI R, ET AL. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.

Duiding: R. VAN DEN BROECKE

Klinische vraag Is het risico op borstkanker groter bij gebruik van een combinatietherapie met oestrogenen en progestagenen vergeleken met enkel oestrogenen?

Achtergrond De Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer heeft in een re-analyse van beschikbare epidemiologische data aangetoond dat er een verband bestaat tussen hormonale substitutietherapie (HST) en borstkanker (zie bespreking van de studie van GAPSTUR et al. op blz. 415). Het is echter niet bekend of het combineren van oestrogenen met een progestageen een groter risico op borstkanker met zich meebrengt.

Bestudeerde populatie Een cohort van 59.907 vrouwen die deel uitmaakten van een screeningsprogramma voor borstkanker, werden gevolgd. Exclusiecriteria waren: vrouwen die niet menopauzaal waren voor de start van de follow-up en niet menopauzaal werden tijdens de follow-up, vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker, vrouwen die een profylactische bilaterale mastectomie hadden laten uitvoeren, gebruiksters van menopauzale hormonen in de vorm van injecties, pleisters of crèmes. Er werden 46.355 postmenopauzale vrouwen in de studie opgenomen.

Onderzoekopzet In dit **cohortonderzoek** verliep de follow-up in drie fasen. In de eerste fase (tussen 1980 en 1986) werd onder andere gevraagd naar risicofactoren voor borstkanker, op welke leeftijd voor het eerst en hoelang vrouwelijke hormonen werden gebruikt (crèmes en contraceptie werden uitgesloten). In de tweede fase (tussen 1987 en 1989) werd ook gevraagd naar orale therapie, evenals naar injecties, crèmes en pleisters. Tevens vroeg men of oestrogenen en progestagenen in dezelfde maand werden gebruikt, hoelang dit gecombineerd gebruik bestond en hoeveel dagen in de maand progestagenen werden gebruikt. In de derde fase werden de gegevens over het gebruik van oestrogenen en progestagenen aangevuld.

Uitkomstmeting Het verband tussen hormonale substitutie (oestrogenen alleen of in combinatie met progestagenen) en het risico op borstkanker wordt uitgedrukt in een relatief risico. De diagnose van borstkanker werd ofwel gerapporteerd door de betrokkene zelf ofwel bekomen uit overlijdenscertificaten.

Resultaten Gedurende 473.687 patiëntjaren follow-up werden 2.082 borstkankers geregistreerd. In 42% van de patiëntjaren werden geen hormonen gebruikt, in 38% enkel oestrogenen, in 4% een combinatie met progestagenen. In de andere gevallen werden ofwel beide therapieën gebruikt ofwel was men niet zeker van de gevolgde therapie. Enkel indien in de laatste vier jaar voor de diagnose van borstkanker alleen oestrogenen of een combinatietherapie werd gegeven, was er een significante risicotoename: respectievelijk RR 1,2 (95% BI 1,0-1,4) voor oestrogenen alleen en RR 1,4 (95% BI 1,1-1,8) voor de combinatie. Het relatieve risico steeg met 0,01 (95% BI 0,002-0,03) per jaar door gebruik van oestrogenen alleen en met 0,08 (95% BI 0,02-0,16) per jaar door gebruik van de combinatietherapie. Er waren te weinig vrouwen die meer dan vijftien dagen per week progestagenen namen om een vergelijking te kunnen maken met vrouwen die minder dan vijftien dagen per week progestagenen namen. De auteurs concluderen dat bij combinatie van oestrogenen met progestagenen het risico op borstkanker toeneemt in vergelijking met gebruik van oestrogenen alleen.

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld

BESPREKING

Het cyclisch of continu toevoegen van een gestageen aan een oestrogeen (hormonale substitutietherapie = HST) is in staat het verhoogde risico op de ontwikkeling van een endometriumcarcinoom teniet te doen. Deze bevinding sluit aan bij resultaten van in-vitro onderzoek waar de toevoeging van progesteron aan oestradiol het mitogene effect van het oestrogeen op endometriumcellen antagoniseert. Naar analogie met het endometrium had men ook gehoopt een gelijkaardig effect te kunnen waarnemen ter hoogte van de mamma. Dit optimisme werd trouwens nog gevoed door de publicatie in de tachtiger jaren van een studie die inderdaad een protectief effect van het toegevoegde oestrogeen kon aantonen^{1,2}. De resultaten van deze studie werden echter afgewezen op methodologische gronden.

Sindsdien hebben meerdere studies aangetoond dat toevoeging van een gestageen aan een oestrogeen het risico op borstkanker niet reduceert, doch eerder suggereren ze een toename van het risico onder HST. Deze resultaten worden bevestigd door een interim-analyse van de Nurses Health Study, een belangrijke prospectieve **cohortstudie**. Hieruit blijkt dat voor elk jaar van gebruik het risico op borstkanker toeneemt met 9% voor HST en met 3,3% voor substitutie met uitsluitend oestrogenen (EST)³.

In de studie van SCHAIRER et al. werd een analyse uitgevoerd van het hormoongebruik onder 46.355 postmenopauzale vrouwen die deelnamen aan het Breast Cancer Detection Demonstration Project, een nationaal borstkankerscreeningsproject verdeeld over 29 screeningscentra in de Verenigde Staten. Op basis van 2.082 geïdentificeerde gevallen van mammacarcinoom besloten de auteurs tot een verhoogd risico op borstkanker bij HST-gebruiksters in vergelijking tot oestrogeensubstitutiegebruiksters (EST). Het toenemende risico bij EST- en HST-gebruik bleef weliswaar beperkt tot vier jaar na het stopzetten van de therapie: RR 1,2 (95% BI 1,0-1,4) voor EST-gebruik en RR 1,4 (95% BI 1,1-1,8) voor HST-gebruik. Het relatieve risico nam toe met factor 0,01 (95% BI 0,002-0,03) voor elk jaar oestrogeengebruik en met factor 0,08 (95% BI 0,02-0,16) voor elk jaar HST-gebruik.

Deze resultaten impliceren dat na tien jaar HST-gebruik het risico op borstkanker toeneemt met 80% tegenover 10% bij EST-gebruiksters.

Het betreft hier echter een prospectieve cohortstudie en men moet daarom ook rekening houden met mogelijke statistische beperkingen. Hoewel de BCDPP-studie werd opgezet als een prospectieve studie, werd de informatie over het hormoongebruik retrospectief achterhaald. Het is niet onzinnig aan te nemen dat vrouwen, bij wie een mammacarcinoom werd vastgesteld, meer aandacht hebben besteed aan hun vroeger gebruik van hormonale therapie en bijgevolg exactere informatie hebben meegedeeld dan vrouwen die geen carcinoom hebben ontwikkeld (**reporting bias**). Desondanks draagt deze studie bij tot de kennis van de mogelijke nadelige effecten van substitutietherapie. Dit is echter geen reden om volledig af te zien van een gecombineerde oestrogeen-gestageentherapie. Zoals blijkt uit de studie, is het percentage HST-gebruiksters nogal laag in vergelijking met het percentage EST-gebruiksters (38% EST, 4% HST, 6% HST na EST en 5% bij wie niet precies kon worden uitgemaakt of een gestageen al dan niet werd gebruikt, 1% gestageengebruik alleen met mogelijk een oestrogeen en ten slotte 5% bij wie het gebruikte hormoon totaal onduidelijk was). Bovendien blijkt dat bij 11% van de patiënten de gebruikte hormonale therapie onduidelijk bleef. Dit heeft uiteraard een invloed op de betrouwbaarheid van de resultaten.

De laatste jaren werd bovendien een duidelijke trend waargenomen in de richting van een continue laaggedoseerde combinatietherapie van oestrogeen en gestageen. Hiervan bestaan tot nu toe geen gegevens over het risico op borstkanker. Evenmin bestaan gegevens over het risico bij patiënten onder EST bij wie om de drie of om de zes maanden een doorbraakbloeding wordt geïnduceerd.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Indien bij postmenopauzale vrouwen hormonale substitutie is gewenst, dan heeft een behandeling met oestrogenen (EST) de voorkeur. Combinatie met progestagenen geeft een groter risico op borstkanker.

De redactie

- Literatuur**
- 1 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997;350:1047-59. Gambrell RD, Maier RC, Sanders BT. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983;62:435-43.
 - 2 GAMBRELL RD. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Maturitas* 1987;9:123-33.
 - 3 COLDITZ GA, ROSNER B, for the Nurses' Health Study Research Group. Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol* 1998;147 (suppl):645.

Gebruikte afkortingen

HST: hormonale substitutietherapie (oestrogeen + progestageen)

EST: oestrogene substitutietherapie

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.

Hormonale substitutie en het risico op ovariumcarcinoom

RODRIGUEZ C, PATEL AV, CALLE EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study in US women. JAMA 2001;285:1460-5.

Duiding M. Lemiengre

Samenvatting Men weet dat het gebruik van oestrogenen als substitutietherapie na de menopauze gepaard gaat met een stijging van het risico op borst- en endometriumkanker. Het effect van het gebruik van oestrogenen op ovariumcarcinomen was tot dusver niet aangetoond.

De gegevens voor deze publicatie werden verzameld via de American Cancer Society's Prevention Study II, een prospectieve **cohortstudie** die loopt in de Verenigde Staten met een opvolging van de mortaliteit van 1892 tot 1996. Deze studie beschikt over gegevens van 676.526 vrouwen. Bij het afsluiten van de studie kon men van 0,3% van de oorspronkelijke deelnemers geen spoor terugvinden en slechts 1,6% van de sterfteoorzaken kon men voor classificatie niet gebruiken.

Voor deze publicatie werd een strenge selectie van de populatie doorgevoerd om **confounding** en **bias** te vermijden. De analyse gebeurde uiteindelijk bij een groep van 211.581 vrouwen waarbij 944 overlijdens ten gevolge van ovariumcarcinoom werden vastgesteld. Hierbij werd ook rekening gehouden met andere confounders zoals de duur van het gebruik van contraceptie, het aantal bevallingen, leeftijd bij menarche en menopauze, sterilisatie, BMI, beweging, opleidingsniveau, roken, acetaminofengebruik (paracetamol) en een geschiedenis van familiale borst- of ovariumcarcinomen. Vrouwen bij wie een hysterectomie was uitgevoerd, werden uitgesloten.

Vrouwen die ooit gebruikmaakten van oestrogensubstitutie, waren in vergelijking met de niet-gebruiksters eerder blank, hadden voordien hormonale contraceptie gebruikt, rookten of hadden gerookt, waren gesteriliseerd, beter opgeleid, magerder en hadden minder kinderen. De actieve gebruiksters bij de start van de studie waren jonger en hadden reeds een

langduriger gebruik achter de rug in vergelijking met de vrouwen die nooit oestrogenen gebruikten of dit ooit hadden gedaan.

Gedurende de veertien jaren van de studie overleden er 944 vrouwen als gevolg van een ovariumcarcinoom. De **mortaliteitsratio** (RR) bij vrouwen die oestrogeensubstitutie therapie gebruikten bij inclusie, bedroeg 1,51 (95% BI 1,16-1,96). De verhoging die werd vastgesteld bij vrouwen die voordien oestrogeensubstitutie hadden gebruikt, is niet significant. Bij vrouwen die gedurende meer dan tien jaar oestrogeensubstitutie hadden gebruikt, was de sterfte ten gevolge van ovariumkanker verhoogd, zowel bij de huidige gebruiksters (RR=2,2; 95% BI 1,53-3,17) als bij vrouwen die in het verleden gebruikten (RR=1,59; 95% BI 1,13-2,25). Dit komt neer op een voor de leeftijd gecorrigeerde jaarlijkse mortaliteit van 64,4 per 100.000 vrouwen die oestrogenen gebruikten bij inclusie en dit voor een periode van meer dan tien jaar. Voor de groep die voor inclusie in de studie gedurende tien jaar of langer oestrogenen gebruikte, was dit 38,3 per 100.000 vrouwen, voor vrouwen die nooit oestrogenen gebruikten, was dit 26. Men mag dus besluiten dat voor deze populatie een gebruik van oestrogeensubstitutie therapie over een periode van tien jaar of meer gepaard gaat met een verhoogd risico op ovariumkanker.

Oestrogeengebruik	Mortaliteit (aantal)	Aantal persoonjaren	Mortaliteitsratio* (95% BI)	Mortaliteitsratio° (95% BI)
Nooit	689	2.185.876	1	1
Ooit	255	625.984	1,21 (1,05-1,41)	1,23 (1,06-1,43)
<i>Start gebruik</i>				
<i>Bij inclusie</i>	62	151.880	1,45 (1,11-1,88)	1,51 (1,16-1,96)
<i>Voor inclusie</i>	193	474.103	1,15 (0,98-136)	1,16 (0,99-137)
<i>Aantal jaar gebruik bij huidige gebruiksters</i>				
<i><10 jaar</i>	31	110.379	1,07 (0,74-1,54)	1,14 (0,79-1,65)
<i>≥10 jaar</i>	31	41.396	2,13 (1,48-3,06)	2,20 (1,53-3,17)
<i>Aantal jaar gebruik bij vroegere gebruiksters</i>				
<i><10 jaar</i>	158	416.823	1,09 (0,92-1,30)	1,10 (0,92-1,31)
<i>≥10 jaar</i>	35	57.281	1,55 (1,10-2,18)	1,59 (1,13-2,25)

* Mortaliteitsratio (RR) gecorrigeerd voor leeftijd en ras.

° Mortaliteitsratio (RR) gecorrigeerd voor leeftijd bij inclusie, ras, duur gebruik contraceptie, aantal bevallingen, leeftijd van menopauze en menarche, BMI, sterilisatie.

Tabel: Mortaliteit ten gevolge van ovariumcarcinoom en oestrogeensubstitutie (Cancer Prevention Study II 1982-1996).

Bespreking

Dit is een kwalitatief zeer goede prospectieve cohortstudie waar de onderzoekers zich alle moeite hebben getroost om bias en confounding te vermijden of op te sporen. Het is tevens een goed voorbeeld van hoe epidemiologische bewijsvoering wordt opgebouwd. Er zijn pathofysiologische argumenten die aangeven dat de groei van ovariumtumoren kan worden beïnvloed door zowel ovariële als hypofysaire geslachtshormonen. Case-control studies hadden eveneens dit verband aangetoond, zij het niet altijd even eenduidig¹. De studie geeft niet alleen het verband aan, maar geeft ook aan dat een korte blootstelling een kleiner risico met zich meebrengt in vergelijking met een langdurige blootstelling en dat het risico vermindert wanneer de blootstelling langer geleden is. Hysterectomie was een exclusie criterium, maar

toch zijn de onderzoekers er niet in geslaagd om een **stratificatie** door te voeren voor blootstelling aan oestrogeen of blootstelling aan de combinatie van oestrogeen met progestageen.

Besluit Oestrogenen verhogen het risico op endometriumcarcinoom, borstcarcinoom en tromboembolieën. Deze studie voegt ovariumcarcinomen toe aan het lijstje. Hoewel het risico op ovariumkanker laag is, mag men het zeker opnemen in de overweging bij het voorschrijven van oestrogenen. Men kan zich terecht de vraag stellen welke plaats er nog is voor hormonale substitutie bij de behandeling van de menopauze. Vermoedelijk enkel nog voor een korte periode om ernstige vasomotorische stoornissen te ondervangen.

Belangenvermenging/financiering De Cancer Prevention Study II werd gefinancierd door de American Cancer Society.

Literatuur 1 Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.

Risico van gastro-intestinale bloedingen bij langdurig aspirinegebruik

DERRY S, LOKE YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.

Duiding J. Lannoy

Samenvatting Het gebruik van aspirine in de preventie van hartinfarcten en 'cerebrovasculaire accidenten' heeft de laatste decennia veel opgang gemaakt. Inname van aspirine wordt, al of niet terecht, zowel in primaire als in secundaire preventie verdedigd. De gastro-intestinale bloedingen zijn echter een bekend en gevreesd gegeven. Om de incidentie ervan in te dijken vermindert men de dosis of worden slow-release toedieningsvormen gebruikt. Deze studie onderzoekt de incidentie van gastro-intestinale bloedingen bij langdurig gebruik van aspirine en gaat na of lagere doseringen en andere releasevormen deze incidentie kunnen verlagen.

In deze meta-analyse werden 66.000 patiënten opgenomen, verdeeld over 24 RCT's. De onderzochte populatie bestond voor 74% uit mannen van middelbare leeftijd. Zwangere vrouwen, kinderen en patiënten met plaatjesaggregatieproblemen werden niet in de studie opgenomen evenals patiënten met een voorgeschiedenis van maagulcus, gastro-intestinale bloedingen of tegenaanwijzing voor het gebruik van aspirine.

Van de meer dan tweehonderd beschikbare studies werden enkel 24 RCT's geïncludeerd die aan de volgende criteria voldeden: gerandomiseerd, dubbelblind met een follow-up van minimum twaalf maanden met minstens vijftig patiënten in elke arm. De voorgeschreven doses aspirine lagen tussen de 50 en de 1.500 mg per dag voor een gemiddelde periode van 28 maanden. Het ging zowel om primaire preventie bij 'gezonde' patiënten als secundaire preventie na een cerebrovasculair accident.

Symptomatische gastro-intestinale bloedingen ('hematemesis' of 'meleana') kwamen significant meer voor bij patiënten die aspirine innamen: 2,47% tegen 1,42% in de placebogroep

(odds ratio 1,68 met 95% BI 1,51 tot 1,88). De **Number Needed to Harm (NNH)** voor een behandeling van 28 maanden was 106. Op jaarbasis betekent dit dat voor iedere 248 met aspirine behandelde patiënten er één gastro-intestinale bloeding optreedt. Bij inname van aspirine aan een dosis lager dan 163 mg/dag kwamen gastro-intestinale bloedingen voor bij 2,3% van de patiënten ten opzichte van 1,45% onder placebo. Vermindering van de dosis heeft dus geen invloed op het aantal bloedingen. Het gebruik van aspirine met gewijzigde afgifte heeft evenmin invloed op de frequentie van gastro-intestinale bloedingen (odds ratio niet significant verschillend).

Bespreking De opzet van deze meta-analyse biedt voldoende waarborgen voor de betrouwbaarheid van de resultaten. Het gaat immers over een grote groep patiënten (66.000) onder langdurige behandeling (28 maanden) die representatief is voor de huisartspraktijk (overwegend mannen van middelbare leeftijd). Ook het eindpunt is duidelijk: alle symptomatische gastro-intestinale bloedingen. Er is echter geen informatie over mortaliteit. De keuze van de RCT's lijkt klinisch relevant: voldoende grote populatie (meer dan vijftig patiënten per studie-arm) en vergelijking met placebo of afwezigheid van behandeling.

Omwille van een aantal redenen is dit artikel ook inhoudelijk relevant voor de huisarts. Ten eerste krijgt het begrip 'NNH' een onderbouwde plaats in de beslissing om de patiënt al of niet op aspirine te plaatsen. Met voorkennis van het **NNT** van een specifieke patiënt kunnen we deze op een wetenschappelijk verantwoorde manier op de hoogte brengen van de voor- en nadelen van de voorgestelde behandelingen. Wil men als huisarts elke mannelijke 50-plusser op aspirine zetten, dan zal men zeker, gezien de geringe winst, moeten rekening houden met het belangrijke risico op gastro-intestinale bloedingen. Deze bloedingen worden uitgelokt door de remming van het prostaglandinesysteem eigen aan aspirine. Dit kan aanleiding geven tot perforatie en overlijden. Verder veroorzaakt aspirine een verlenging van de stollingstijd met meer kans op bloedingen met ernstige gevolgen¹.

Voor secundaire preventie van een CVA is de **NNT** 106; dit wil zeggen dat 106 patiënten gedurende twaalf maanden met aspirine behandeld moeten worden om één recidief te vermijden. Voor TIA ligt de **NNT** op 80 om één vasculaire complicatie op jaarbasis te voorkomen². In geval van primaire preventie van myocardinfarct is de **NNT** 555 (in de VS) en bij hypertensieve patiënten 794. Het gaat telkens om het voorkomen van niet-fatale infarcten. De preventie met aspirine heeft immers geen invloed op het globale sterftecijfer. Deze voordelen moeten oordeelkundig worden afgewogen met onder andere de **NNH** van 248 over twaalf maanden in verband met gastro-intestinale bloedingen. In de secundaire preventie van CVA wint men op jaarbasis twee CVA's ten nadele van één gastro-intestinale bloeding. Dezelfde gunstige cijfers vindt men ook terug voor recidiverende TIA's, maar niet voor primaire preventie van ischemisch hartlijden. Eén (niet-fataal) myocardinfarct wordt vermeden ten koste van twee tot drie maagbloedingen.

Een tweede opvallende en tevens relevante vaststelling is het feit dat lagere doses (minder dan 163 mg/dag) hetzelfde risico op gastro-intestinale bloedingen inhouden. Subjectieve maagklachten zouden met lagere dosissen minder frequent voorkomen, maar werden in deze studie niet opgenomen als eindpunt. De gegevens uit deze studie verschillen sterk van wat tot

heden beschikbaar was uit een meta-analyse³. De verschillen liggen in de gekozen eindpunten. Levensbedreigende gastro-intestinale bloedingen zouden wel onderhevig zijn aan dosisaanpassingen. Bij toediening van 325 mg aspirine om de dag gedurende 60 maanden is de incidentie ervan 0,3%; bij dagelijkse toediening van 1 g aspirine loopt de incidentie op tot 0,6% na 36 maanden en met dosissen van 2,5 tot 5,2 g per dag tot 0,9% na 2 maanden reeds¹. Opvallend in deze studie is tevens dat er niet minder gastro-intestinale bloedingen optreden bij het gebruik van producten met vertraagde afgifte. De keuze voor slow-release aspirine, met de bedoeling de bijwerkingen te beperken, vervalt als argument. Men kan zich dus in de keuze van aspirine enkel laten leiden door de kostprijs.

Besluit **De duurdere aspirines met vertraagde afgifte bieden in vergelijking met de 'gewone' aspirines geen bescherming tegen gastro-intestinale bloedingen. Het gebruik van deze laatste verdienen dus de voorkeur in de preventie van vasculaire aandoeningen. Doseringen van minder dan 163 mg/dag zijn niet minder schadelijk.**

"There is no gain without pain"¹. Voor elke patiënt dient de NNT te worden afgewogen tegen de NNH. Met andere woorden: hoe wegen de baten in de vorm van preventie van cardiovasculaire aandoeningen op tegen de kosten in de vorm van gastro-intestinale bloedingen?

Bij het starten van elke behandeling maar nog meer bij preventieve behandelingen moet worden gepeild naar de weerstanden van de patiënt tegen de inname van geneesmiddelen en zijn/haar veranderde gezondheidsbeleving bij de inname ervan. Deze beleving kan een bepalende rol spelen in de afweging van het NNH ten opzichte van het NNT⁴. Dit is evidence-based medicine in de praktijk.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd ondersteund door de Sir Jules Thorne Trust.

- Literatuur**
- 1 TRAMER MR. Aspirin, like all other drugs, is a poison. *BMJ* 2000;321:11.
 - 2 *Geneesmiddelenbulletin* 1998;32:55-60.
 - 3 Steering Committee of the Physician Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physician health study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
 - 4 Evidence based medicine: betekenis voor de farmacotherapie. *Geneesmiddelenbulletin* 1999 nr. 7 (juli). <http://www.geneesmiddelenbulletin.nl>

CABG is efficiënter dan PTCA bij diabetespatiënten met coronaire problemen

DETRE KM, LOMBARDERO MS, MORI BROOKS M, et al., for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. The effect of previous coronary-artery bypass surgery on the prognosis of patients with diabetes who have acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 342:989-97.

Duiding E. Vermeire

Samenvatting In twee eerder uitgevoerde RCT's vond men bij behandelde diabetespatiënten een 50% betere vijfjaarsoverleving na coronaire overbruggingschirurgie (CABG) dan na transluminale

angioplastie (PTCA)^{1,2}. Dit verschil werd niet opgemerkt bij niet-diabeten. Ook andere bevindingen gaven de aanzet tot dit onderzoek, met name dat CABG in het algemeen betere resultaten geeft dan conservatieve medicamenteuze therapie na acuut myocardinfarct (AMI) en de vaststelling dat de mortaliteit na AMI in belangrijke mate hoger ligt bij diabetespatiënten. De hoofdonderzoeksvraag van deze studie was of bij diabeten met een coronaire meertaksziekte in vergelijking met niet-diabeten een CABG na AMI de kans op overlijden sterker vermindert dan PTCA.

De onderzoekers maakten een subanalyse van de data van de BARI-studie¹ door de resultaten van diabeten te analyseren versus niet-diabeten. In deze Noord-Amerikaanse (Verenigde Staten en Canada) multicenterstudie werden 4.107 patiënten opgenomen met angiografisch bewezen coronaire meertaksziekte die geschikt waren om een eerste PTCA of CABG te ondergaan. Van deze groep stemden 1.829 personen toe om aselekt te worden behandeld met één van beide procedures, 2.010 patiënten ondergingen CABG op aanraden van hun arts en 268 personen weigerden verdere deelname aan de studie. De data van de gerandomiseerde en de niet-gerandomiseerde groep werden gescheiden gehouden en na de follow-upperiode van 5,5 jaar waren er gegevens van 98% van de deelnemende patiënten.

Voor deze studie werden de gegevens geanalyseerd van de patiënten die de ingreep ondergingen binnen de drie maanden na inclusie in de studie (totaal 3.603 patiënten van wie 641 diabeten). De follow-up gebeurde door een jaarlijks ECG of zo nodig bij vermoeden van klachten van coronaire oorsprong. Het primaire eindpunt was de globale mortaliteit. Het secundaire eindpunt was de cumulatieve verhouding van het aantal CABG's en het aantal spontane Q-golf AMI's incidentie. De analyse gebeurde afzonderlijk voor diabeten en niet-diabeten.

In de groep van 641 diabeten was de totale mortaliteit (ten gevolge van de procedure en daarna) over vijf jaar 20% versus 8% bij de niet-diabeten ($p < 0,001$). De cumulatieve incidenties van Q-golfinfarcten was 8% vergeleken met 5% bij niet-diabeten ($p < 0,001$). Binnen de groep diabeten kan CABG het risico op overlijden na spontaan Q-golfinfarct reduceren (RR 0,09; 95% BI 0,03-0,29 en $p < 0,001$). Bij diabeten die CABG ondergingen maar geen Q-golfinfarct kregen, is het relatieve risico op overlijden 0,65 (95% BI 0,45-0,94 en $p = 0,02$). Het beschermend effect van CABG op overlijden uitgedrukt als verhouding van de relatieve risico's is voor diabeten met en zonder een spontaan Q-golfinfarct 0,14 (95% BI 0,04-0,48; $p = 0,002$) en voor niet-diabeten 0,65 (95% BI 0,32-1,32; $p = 0,23$). De risicoverhouding voor diabeten versus niet-diabeten was 0,21 (95% BI 0,05-0,89; $p = 0,04$). De auteurs besluiten dat diabeten die een CABG ondergingen, door deze ingreep beschermd worden tegen overlijden bij het optreden van een AMI.

Bespreking De analyse van de studieresultaten geeft een statistisch significant protectief effect aan van CABG bij meertaks coronair lijden bij diabetespatiënten. Het resultaat is ook klinisch relevant en kan een aanbeveling inhouden om voor CABG te kiezen eerder dan voor PTCA in geval van diabetes. Volgens de onderzoeksgroep is er een fysiopathologische verklaring voor de meerwaarde van CABG op PTCA bij diabeten. Bij deze patiënten zijn de coronaire letsels meestal veel diffuser, zodat een focale dilatatie, zoals bij PTCA, minder aarde aan de dijk brengt dan de 'bredere' aanpak van een bypass.

Er zijn echter enkele methodologische problemen die misschien de resultaten hebben vertekend. Ten eerste zijn de resultaten van de groep die aselect aan een behandeling werd toegewezen, samen met de andere groep geanalyseerd. De auteurs hadden de twee analyses apart moeten uitvoeren en ze maar mogen poolen bij homogeen resultaat. Ten tweede is er variatie van het resultaat naar gelang welke heelkundige techniek werd uitgevoerd. Het gebruik van één of twee interne thoracale arteriën gaf een veel mooier resultaat dan de toepassing van venogreppen. Deze subanalyses worden niet getoond in het artikel.

Besluit **Hoewel deze studie suggereert dat bij diabetes met meertaks coronair lijden CABG de voorkeur heeft boven PTCA, is er nood aan aanvullende gegevens alvorens een evidence-based aanbeveling te kunnen maken.**

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld

- Literatuur**
- 1 The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1997;335:217-25 [Erratum, *N Engl J Med* 1997;336:147].
 - 2 KING SB III, KOSINSKI AS, GUYTON RA, et al. Eight year mortality in the Emory Angioplasty vs Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-21.

De rol van amiodaron bij voorkamerfibrillatie

ROY D, TALAJIC M, DORIAN P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.

Duiding J. Matthys, I. Moncarey

Samenvatting Een doelstelling bij het behandelen van patiënten met voorkamerfibrillatie is het herstel en behoud van het sinusritme. Het voorkomen van recidieven kan immers de hartfunctie verbeteren en de symptomen verminderen. Ongecontroleerde studies suggereerden reeds dat amiodaron in lage dosis effectiever en veiliger zou zijn dan andere preparaten ter preventie van herval. Amiodaron zelf werd nog niet getest in een grote, gerandomiseerde trial. Deze prospectieve multicenterstudie toetste de hypothese dat een lage dosis amiodaron (namelijk 10 mg/kg dagelijks gedurende veertien dagen, daarna 300 mg/d gedurende vier weken, vervolgens 200 mg dagelijkse onderhoudsdosering) effectiever zou zijn ter preventie van herval van atriumfibrillatie dan de gebruikelijke therapie met sotalol of propafenon. Vierhonderdendrie patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar (\pm 11 jaar) die minstens één episode van atriumfibrillatie doormaakten in de afgelopen zes maanden, werden aselect verdeeld in twee groepen: een groep kreeg amiodaron (n=201) en de andere sotalol of propafenon (n=203). Dit gebeurde niet dubbelblind. De patiënten in de sotalolgroep of propafenongroep ondergingen een tweede randomisatie om uit te maken of zij eerst sotalol dan wel propafenon dienden te krijgen. Indien het eerste middel niet succesvol bleek, werd het tweede middel voorgeschreven. De ladingsdosis van deze medicaties werd geregistreerd en elektrische cardioversie werd uitgevoerd (indien nodig) binnen de 21 dagen na randomisatie van alle patiënten in de beide groepen. De follow-up periode startte 21 dagen na

randomisatie. Het primaire eindpunt was de tijdsduur waarop een eerste herhal van atriumfibrillatie optrad.

Na een gemiddelde follow-up van 16 maanden hervielen 71 van de patiënten van de amiodarongroep (35%) en 127 patiënten (63%) van de sotalol- of propafenongroep ($p < 0,001$). Bijwerkingen die verdere toediening verhinderden, traden op bij 18% van de patiënten die amiodaron kregen, vergeleken met 11% van diegenen die behandeld werden met sotalol of propafenon ($p = 0,06$).

Bespreking De plaats van amiodaron bij voorkamerfibrillatie kadert in een besliskundige benadering van voorkamerfibrillatie en dit zowel diagnostisch als therapeutisch.

Diagnostisch komt het er voor de eerstelijnsarts vooral op aan om een hyperthyreose uit te sluiten bij voorkamerfibrillatie. Andere uitlokkende factoren kunnen soms eerder voor de hand liggen, maar soms ook niet: bijvoorbeeld koorts, pneumonie, alcoholintoxicatie, longembool, hartfalen of pericarditis. Is een dergelijke aandoening aanwezig, dan dient de behandeling gericht te zijn tegen de primaire abnormaliteit.

Therapeutisch heeft amiodaron een bijzondere plaats in de cardiologie. Dit product heeft verschillende indicaties (voorkamerfibrillatie, hartfalen, sommige vormen van maligne ritmestoornissen). Voor één en dezelfde indicatie wordt het zelden in monotherapie gegeven: bij voorkamerfibrillatie vaak met anticoagulantia, bij hartfalen met ACE-inhibitoren, bij maligne ritmestoornissen met een defibrillator of pacemaker. Bij een 'verse' voorkamerfibrillatie is een anti-aritmicum zelfs niet altijd de eerste keus.

Er zijn verschillende redenen om terughoudend te zijn met anti-aritmica. Alle anti-aritmica kunnen aanleiding geven tot depressie van de A-V-geleiding en van de contractiekracht van het hart. Daarnaast bestaan voor de meeste anti-aritmica nog andere subjectieve en objectieve ongewenste effecten die vooral bij chronische behandeling kunnen optreden. Belangrijk is dat de meeste anti-aritmica ook aritmogeen kunnen zijn (met onder andere levensbedreigende torsades de pointes tot gevolg).

Het risicoprofiel van amiodaron omvat pulmonaire toxiciteit (pulmonaire alveolitis en pneumonitis) met soms een dodelijke afloop, die niet dosisgebonden hoeft te zijn^{1,2}. Daarnaast is amiodaron bekend wegens schildklierafwijkingen (hypo- of hyperthyreoïdisme), cornea-neerslag, bradycardie, levertoxiciteit, neuritis, fotosensibilisatie en pigmentatie³.

Alhoewel deze studie aangeeft dat amiodaron effectiever is dan sotalol, zien we in de praktijk dat nog andere bètalytica worden aangewend bij een dergelijke ritmestoornis.

Deze 'open label'-studie heeft een risico op vertekening. Daarnaast zijn de conclusies alleen van toepassing op een oudere populatie (gemiddeld 65 jaar oud). Deze studie kan ook niet los worden gezien van een discussie over de plaats van anticoagulantia bij recidiverende of resistente voorkamerfibrillatie^{4,5}.

Besluit Bij patiënten met recidiverend voorkamerfibrillatie is amiodaron effectiever dan sotalol of propafenon ter voorkoming van recidieven, maar het geeft frequenter ongewenste effecten. De arts zal bij iedere patiënt deze afweging moeten maken.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd ondersteund door de Medical Research Council of Canada.

Literatuur

- 1 Meyler's side effects of drugs; 14th edition p 537.
- 2 Martindale; 32nd edition p 820-2.
- 3 VORPERIAN VR, HAVIGHURST TC, MILLER S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-8.
- 4 Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *Clinical Evidence* 2000, Issue 4:91-2.
- 5 Anti-aggregantia of anticoagulantia bij recidiverende of resistente voorkamerfibrillatie? *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;61-3.

Gebruikte productnamen

Amiodaron: Amiodarone®, Cordarone®

Sotalol: Sotalol®, Sotalex®

Propafenon: Rytmonorm®

Obstipatie bij ouderen: hoe te behandelen?

PETTICREW M, WATT I, BRAND M. What's the 'best buy' for treatment of constipation? Results of a systematic review of the efficacy and comparative efficacy of laxatives in the elderly. *Br J Gen Pract* 1999;49:387-93.

Duiding T. Declercq

Samenvatting Obstipatie is een veel voorkomend probleem in de algemene populatie. De prevalentie bij de bejaarde thuiswonende populatie bedraagt ongeveer 20%. Bij de residentiële groep van bejaarden ligt deze prevalentie waarschijnlijk nog een stuk hoger. Bovendien heeft obstipatie in vele gevallen een belangrijke impact op de levenskwaliteit van deze bevolkingsgroep. Het gebruik van laxeermiddelen neemt toe met de leeftijd en vertegenwoordigt in Engeland ondertussen een kost die hoger ligt dan de uitgaven voor antihypertensiva. Dit kostenplaatje neemt trouwens alsmaar toe, enerzijds wegens het toenemend gebruik, anderzijds wegens het vaker voorschrijven van nieuwe en duurere laxeermiddelen.

Deze review tracht aan de hand van een systematisch overzicht van alle gerandomiseerde klinische studies (RCT's) over de effectiviteit van laxeermiddelen bij de bejaarde populatie een aanbeveling te formuleren over de 'beste koop' in de behandeling van obstipatie bij deze bevolkingsgroep.

De auteurs selecteerden een twintigtal studies die elk op hun methodologische kwaliteit werden gescoord. Inclusiecriteria gingen over leeftijd (ouder dan 55 jaar) en uitkomst (defecatiefrequentie, stoelgangconsistentie en pijn). Een tiental studies vergeleek een laxeermiddel met placebo of gewone voeding. Een ander tiental vergeleek laxeermiddelen onderling. In een tweetal studies werden voornamelijk de kosten en baten geanalyseerd.

Deze review vond slechts beperkte evidentie voor de veronderstelling dat laxeermiddelen ook effectief obstipatie verbeteren bij de bejaarde populatie. Er was weinig of geen evidentie wat een mogelijk verschil in werkzaamheid tussen de verschillende laxeermiddelen onderling betreft. Enige onderbouwing voor de toenemende trend van voorschrijven van duurere (contact)laxativa werd niet teruggevonden.

Aan de hand van het beschikbare materiaal kunnen de auteurs bijgevolg geen aanbeveling over een 'beste koop' formuleren.

Bespreking Het ontbreken van een bruikbare eindconclusie is ongetwijfeld mee het gevolg van ernstige methodologische tekortkomingen van de meeste trials die in deze review zijn opgenomen. Vele zijn niet dubbelblind in opzet, bespreken niet op gestandaardiseerde wijze mogelijke bijwerkingen en zijn zo klein in opzet dat ze gebrek hebben aan statistische kracht (power). Bovendien kunnen ernstige vragen worden gesteld over de klinische relevantie van de gehanteerde 'outcome'-variabelen, zoals stoelgangfrequentie. De plaats van niet-medicamenteuze maatregelen, zoals toename in vochtinname, wordt helaas in deze review niet besproken.

Over de aanpak van obstipatie bij patiënten in een andere setting, namelijk palliatieve patiënten, verrichtte de werkgroep Huisartsenformularium van het OCMW Gent recent een literatuurstudie¹. Zij komen tot de conclusie dat bij voorkeur een osmotisch laxativum als onderhoudsbehandeling wordt gegeven (sorbitol omwille van de zeer gunstige prijs en het gebruiksgemak). Indien dit onvoldoende is, kan in de volgende stap van de behandeling intermitterend een contactlaxativum (type bisacodyl) worden toegevoegd, waarbij de kostprijs een richtlijn is voor de specifieke productkeuze.

Deze resultaten mogen echter niet geëxtrapoleerd worden naar de bejaarde populatie. In afwachting van beter en meer studiemateriaal breken de auteurs van de review bij de bejaarde populatie een lans voor een empirische, stapsgewijze aanpak van obstipatie. Op de eerste plaats moet daarbij de aandacht gaan naar de niet-medicamenteuze aanpak en het voorschrift van voornamelijk goedkope middelen. Het blijft evenwel verbazend dat over zo'n veel voorkomend probleem zo weinig evidentie beschikbaar is en dat een aanbeveling over keuzes niet kan worden geformuleerd.

Besluit **Wegens gebrek aan goed onderbouwde studies kan er geen wetenschappelijk gefundeerde keuze worden gemaakt in de aanpak van obstipatie bij bejaarden. Bovenstaande studie adviseert daarom een empirische aanpak waarbij niet-medicamenteuze middelen en de voorkeur voor goedkope producten centraal staan.**

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld

Literatuur 1 http://www.farmaka.be/gb_ne.htm



Verklarende woordenlijst

Bias 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.

Cohortonderzoek (Engels: cohort study) In een *prospectief cohortonderzoek* worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor), gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

Confounding Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

Bijvoorbeeld, een geobserveerd verband tussen het drinken van koffie en een verhoogd risico op myocardinfarct kan in werkelijkheid veroorzaakt zijn door het effect van roken op deze relatie. Rokers drinken wellicht meer koffie dan niet-rokers en rokers hebben meer kans op een myocardinfarct.

Mortaliteitsratio In deze studie is de mortaliteitsratio een relatief risico op overlijden.

In een cohortonderzoek waar men het verband onderzoekt tussen blootstelling aan een bepaalde risicofactor en een uitkomst zoals overlijden, kan men het risico op deze uitkomst berekenen voor de personen in de blootgestelde groep en voor de personen die niet aan deze risicofactor waren blootgesteld (zie vierveldentabel). Het risico op overlijden in de groep blootgesteld aan de risicofactor is $R_i = a/a+b$. Het risico in de niet-blootgestelde groep is $R_c = c/c+d$.

Het quotiënt van deze twee (absolute) risico's noemt men het relatieve risico RR (R_i/R_c). In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal malen dat de kans op een uitkomst bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. RR heeft geen dimensie.

Number Needed to Harm (NNH) Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie.
 $NNH = 1/ARR$ van de negatieve uitkomst * 100.

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.
 $NNT = 1/ARR * 100$.

Odds ratio De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan.
 Bijvoorbeeld, als er in een groep van 100 rokers er 10 longkanker ontwikkelen en 90 niet, dan is de odds voor het ontwikkelen van longkanker in de groep rokers 10/90. In de vierveldentabel komt dit overeen met a/b. Op dezelfde wijze kan de odds voor het optreden van longkanker bij niet-rokers worden berekend. Wanneer in een groep van 100 niet-rokers één geval van longkanker voorkomt, is de odds voor het optreden van longkanker in de groep niet-rokers 1/99. In de vierveldentabel komt dit overeen met c/d.

De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds, namelijk (a/b)/(c/d), ofwel ad/bc.
 In het voorbeeld van het optreden van longkanker bij rokers ten opzichte van niet-rokers is de odds ratio de odds voor rokers gedeeld door de odds voor niet-rokers, ofwel (10/90)/(1/99)=11. Dit betekent dat de kans dat rokers longkanker ontwikkelen 11-maal groter is dan die voor niet-rokers.

Patiëntjaren/Persoonjaren Wanneer bij een cohortonderzoek alle personen in de onderzoeksgroep gedurende dezelfde periode geobserveerd zijn, kunnen de incidentiecijfers gemakkelijk berekend worden. Bij cohortonderzoeken met een langdurige follow-up periode kunnen echter meestal niet alle onderzochte personen even lang worden geobserveerd. Om rekening te houden met de variërende observatieperioden wordt gebruikgemaakt van patiëntjaren of persoonjaren bij het berekenen van incidentiecijfers. Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Stratificatie Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status, enzovoort. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of versturende variabelen op te vangen. Zie ook confounding.

Vierveldentabel	Ziek/dood	Niet ziek/niet dood	
Blootgesteld	a	b	a+b
Niet blootgesteld	c	d	c+d
	a+c	b+d	