

Een vuiltje aan de lucht

Naar aanleiding van de vijftigste verjaardag van de smogepisode die Londen in 1952 teisterde en een oversterfte van 4 000 doden tot gevolg had, kwam de problematiek van de relatie tussen luchtvervuiling en volksgezondheid in de medische literatuur uitgebreid aan bod. De media berichten op hete zomerdagen of de drempel voor ozonpollutie is overschreden. Er bestaat veel onderzoek over het effect van schommelingen in luchtpolluenten en het voorkomen van ademhalingsproblemen. In dit nummer wordt een onderzoek besproken over ozon als uitlokkende factor voor astma bij kinderen. Minstens even belangrijk is de langdurige blootstelling aan luchtvervuiling. De verbranding van fossiele brandstoffen door het alsmaar toenemend autoverkeer en het stijgend energieverbruik in de industrie zorgen voor een toegenomen productie van stikstofoxides, vluchtige koolwaterstoffen, koolmonoxide en kleine inhaleerbare deeltjes (Particulate Mass met een diameter <math><10 \mu\text{m}</math>) die op hun beurt onder invloed van klimatologische factoren een secundaire vorm van fotochemische luchtvervuiling veroorzaken. Langdurige blootstelling hieraan is nefast voor de gezondheid.

Zeer recente studies onderbouwen met harde empirische gegevens dat de langdurige blootstelling aan luchtvervuiling, vooral veroorzaakt door de verbranding van fossiele brandstoffen, belangrijke gevolgen heeft voor de cardiale en pulmonaire mortaliteit en morbiditeit. Deze studies hebben rekening gehouden met de methodologische kritiek waarmee de resultaten van vroeger onderzoek in vraag werden gesteld. De resultaten van deze verschillende studies bevestigen dat er een samenhang is. Juist omdat deze problematiek vooral dichtbevolkte stedelijke gebieden treft, is een geringe toename van het risico voldoende om een belangrijk absoluut aantal slachtoffers te maken. In Dublin daalde dankzij het verbod van de verkoop van kolen, de door zwarte rook veroorzaakte luchtvervuiling met 70% en gemiddeld waren er de daaropvolgende jaren 116 doden minder door respiratoire pathologie en 243 doden minder ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen¹. In andere regio's stelde men een analoge terugval vast bij daling van de luchtvervuiling over een langere periode¹⁻³. Voor Nederland schat men dat er jaarlijks 2 100 overlijdens zijn ten gevolge van luchtvervuiling. Dit is het dubbele van het aantal verkeersslachtoffers. Eenzelfde berekening werd gemaakt voor Oostenrijk, Zwitserland en Frankrijk; daar kwam men aan een raming van 40 000 overlijdens door luchtvervuiling, waarvan de helft het gevolg zou zijn van uitstoot van verbrandingsgassen door het autoverkeer.

Maar net als in het debat over de nadelen van roken voor de volksgezondheid, loopt ook hier de wetenschapper de beleidsverantwoordelijken enkele jaren voor. De financiële en economische belangen verbonden aan het opstoken van fossiele brandstof eisen nu eenmaal slachtoffers (zoenoffers?). Als samenleving kan men dit blijkbaar zonder al te veel gewetensproblemen rechtvaardigen en vertikt men het om te investeren in mens- en milieuvriendelijke methoden om energie te produceren. De Kyoto-akkoorden worden door de grootste vervuilers niet geratificeerd en men beseft duidelijk niet dat het opkopen en op deze wijze conserveren van Siberische wouden goed is voor de lokale bevolking, flora en fauna. Echter het effect hiervan op de kwaliteit van de lucht in België is verwaarloosbaar. Huisartsen zetten zich in om individuele patiënten zo gezond mogelijk te houden. Daarom kan men als arts niet ongevoelig blijven voor dit cijfermateriaal. Inzet voor de gezondheid van het individu is enkel zinvol wanneer dit individu kan leven en bewegen in een sociaal en ecologisch gezond milieu. Daarom mag dit laatste niet aan onze aandacht ontsnappen.

M. Lemiengre

Literatuur

1. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, et al. Effect of air pollution and death rates in Dublin Ireland: an intervention study. *Lancet* 2002;360:1210-4.
2. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure of fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-42.
3. Hedley AJ, Wong CM, Thach TQ, et al. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulphur content of fuel in Hong Kong: an intervention study. *Lancet* 2002;360:1646-52.
4. Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002;360:1203-9.
5. Künzli N, Kaiser R, Medina S, et al. Public-health impact of outdoor and traffic related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000;356:795-801.

De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie

The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil tussen enerzijds amlodipine en chloortalidon en anderzijds lisinopril en chloortalidon in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

De voorbije decennia toonden placebogecontroleerde studies aan dat ACE-inhibitoren (ACE-I) en calciumantagonisten het risico van cardiovasculaire aandoeningen bij personen met hypertensie konden reduceren. De werkzaamheid van deze producten vergeleken met oudere en goedkopere producten zoals diuretica, blijft onduidelijk.

Bestudeerde populatie

In deze studie includeerde men 33 357 personen ouder dan 55 jaar met hypertensie (bloeddruk $\geq 140/90$ mm Hg) en minstens één bijkomende risicofactor voor coronaire hartziekte (voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA, electrocardiografisch of echografisch bevestigde linkerventrikelhypertrofie, diabetes mellitus type 2, roken van sigaretten en laag HDL-cholesterol). Personen met een voorgeschiedenis van symptomatisch hartfalen en/of een ventriculaire ejectiefraction van minder dan 35% werden uitgesloten. De deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 67 jaar, 47% was vrouw, 35% was Afro-Amerikaan en 19% Spaans-Amerikaans. De bloeddruk bij het begin van de studie was gemiddeld systolisch 146 mm Hg (SD 16) en diastolisch 84 mm Hg (SD 10). Van de patiënten werd reeds 90% voor hypertensie behandeld. Atherosclerose was de belangrijkste risicofactor (51%), gevolgd door diabetes type 2 (36%) en het roken van sigaretten (22%).

Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie werd uitgevoerd in 623 centra in de Verenigde Staten en Canada. De randomisatie werd per centrum gestratificeerd. Er waren drie studiemethoden die bestonden uit een behandeling met chloortalidon (n=15 255), amlodipine (n=9 048) of lisinopril (n=9 054). De

bedoeling was om de medicatie te titreren tot een systolische bloeddruk van minder dan 140 mm Hg en een diastolische bloeddruk van minder dan 90 mm Hg werd bereikt. Als *eerste stap* gebruikte men de studiemedicatie: 12,5 of 25 mg chloortalidon; 2,5 of 5 of 10 mg amlodipine; 10 of 20 of 40 mg lisinopril per dag. Bereikte men met de maximaal toegelaten dosering dit doel niet, dan voegde men met *open-label stap 2* (atenolol, reserpine, clonidine) en indien nodig *stap 3* (hydralazine) toe. De follow-up gebeurde gedurende het eerste jaar driemaandelijks, gedurende de volgende jaren elke vier maanden.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het optreden van fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. De vier secundaire eindpunten waren: globale mortaliteit, CVA, coronaire hartziekte (het primaire eindpunt samen met revascularisatie en angor waarvoor hospitalisatie) en cardiovasculaire ziekte (coronaire hartziekte, CVA, angor zonder hospitalisatie, hartfalen en perifere arterieel lijden). De resultaten werden geanalyseerd volgens het intention-to-treat principe.

Resultaten

In alle groepen was de gemiddelde follow-up 4,9 jaar (SD 1,4). Op het einde van de follow-up periode werd de studiemedicatie nog genomen door 80,5% van de patiënten in de chloortalidongroep, door 80,4% in de amlodipinegroep en door 72,6% in de lisinoprilgroep. Een maximale dosering van de studiemedicatie was nodig bij 56,9% van de deelnemers in de chloortalidongroep, bij 65,7% in de amlodipinegroep en bij 60,3% in de lisinoprilgroep. In de chloortalidongroep nam 13,2% van de geïnccludeerden naast een diureticum ook een calciumantagonist of een ACE-Inhibitor. In de amlodipine- en de lisinoprilgroep werd door respectievelijk 16,6% en 15,7% van de patiënten een diureticum bijgenomen. Additionele medicatie was nodig in 40,7% van de gevallen in de chloortalidongroep, in 39,5% van de gevallen in de amlodipinegroep en in 43% van de gevallen in de lisinoprilgroep.

Er was geen significant verschil in coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct tussen de amlodipine- en de chloortalidongroep (RR=0,98; 95% BI 0,90-1,07), noch tussen de lisinopril- en de chloortalidongroep (RR=0,99; 95% BI 0,91-1,08). Evenmin was er een significant verschil in totale sterfte tussen de drie groepen.

In de amlodipinegroep vond men een 38% hoger risico van hartfalen ($p < 0,001$). In de lisinoprilgroep was er een 15% hoger risico van CVA ($p = 0,02$) en een 10% hoger risico van cardiovasculaire ziekte ($p < 0,001$). Wanneer men cardiovasculaire ziekte opsplijste, was er in de lisinoprilgroep een 19% hoger risico van hartfalen ($p < 0,001$), een 11% hoger risico van angor ($p = 0,01$) en een 10% hoger risico van coronaire revascularisatie ($p = 0,05$) (zie tabel 1 en 2).

De systolische bloeddrukken waren over een periode van vijf jaar vergeleken met de chloortalidongroep significant 0,8 mm Hg hoger in de amlodipinegroep ($p = 0,03$) en 2 mm Hg hoger in de lisinoprilgroep ($p < 0,001$). De diastolische bloeddruk was 0,8 mm Hg lager in de amlodipinegroep ($p < 0,001$) dan in de chloortalidongroep. Echter, na correctie voor deze variatie in bloeddrukcontrole bleven de significante verschillen in secundaire uitkomsten tussen de chloortalidongroep en de andere groepen bestaan.

De onderzoekers besluiten dat een thiazidediureticum eerste keus is in de behandeling van hypertensie omdat het superieur is in de preventie van één of meerdere cardiovasculaire ziekten en omdat het goedkoper is dan de andere antihypertensiva.

Tabel 1: Resultaten van de ALLHAT studie: Amlodipine versus chloortalidon.

Eindpunt	Chloortalidon (n=15 255)	Amlodipine (n=9 048)	Relatief Risico (95% BI)	p-waarde
Coronaire sterfte en niet-fataal MI	1 362	798	0,98 (0,90-1,07)	0,65
Globale mortaliteit	2 203	1 256	0,96 (0,89-1,02)	0,20
Coronaire ziekte	2 451	1 466	1,00 (0,94-1,07)	0,97
CVA	675	377	0,93 (0,82-1,06)	0,28
Cardiovasculaire ziekte	3 941	2 432	1,04 (0,99-1,09)	0,12
Congestief hartfalen	870	706	1,38 (1,25-1,52)	<0,001*
Coronaire revascularisatie	1 113	725	1,09 (1,00-1,20)	0,06
Angor	1 567	950	1,02 (0,94-1,10)	0,42
Perifere arteriële ziekte	510	265	0,87 (0,75-1,01)	0,06

*: Statistisch significant

Tabel 2: Resultaten van de ALLHAT studie: Lisinopril versus chloortalidon.

Eindpunt	Chloortalidon (n=15 255)	Lisinopril (n=9 054)	Relatief Risico (95% BI)	p-waarde
Coronaire sterfte en niet-fataal MI	1 362	796	0,99 (0,91-1,08)	0,81
Globale mortaliteit	2 203	1 314	1,00 (0,94-1,08)	0,90
Coronaire ziekte	2 451	1 505	1,05 (0,98-1,11)	0,18
CVA	675	457	1,15 (1,02-1,30)	0,02*
Cardiovasculaire ziekte	3 941	2 514	1,10 (1,05-1,16)	<0,001*
Congestief hartfalen	870	612	1,19 (1,07-1,31)	<0,001*
Coronaire revascularisatie	1 113	718	1,10 (1,00-1,21)	0,05*
Angor	1 567	1 019	1,11 (1,03-1,20)	0,01*
Perifere arteriële ziekte	510	311	1,04 (0,90-1,19)	0,63

*: Statistisch significant

Belangenvermenging/financiering

De ALLHAT-studie werd gesponsord door de 'National Heart, Lung and Blood Institute' (V.S.) en de firma Pfizer. De studiemedicatie werd geleverd door de firma's Pfizer, AstraZeneca en Bristol-Myers Squibb. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

BESPREKING

Bevestiging van eerder onderzoek: thiazidediuretica eerste keus

Wegens haar omvang (n=33 357) en methodologie wordt deze RCT door meerdere commentatoren bestempeld als een 'mijlpaal' in de behandeling van hypertensie in de eerste lijn¹⁻³. Inderdaad, het aantal geïncludeerde patiënten benadert de aantallen in de meest recente meta-analysen over dit onderwerp⁴⁻⁶. Het studieprotocol garandeert de homogeniteit van de eigenschappen van de geïncludeerde patiënten, hetgeen van een meta-analyse, waar toch altijd onvermijdelijke (kleine) verschillen bestaan tussen de geselecteerde studiepopulaties, niet kan gezegd worden. Dus zouden de resultaten van de ALLHAT-studie alle vorige conclusies kunnen overschaduwen.

Wij laten deze conclusie voor wat ze is, temeer daar de belangrijkste resultaten van ALLHAT een bevestiging zijn van vroegere gevolgtrekkingen: de lage dosissen thiazidediuretica, in casu chloortalidon (12,5 mg tot max. 50 mg/d), zijn een eerstekeusbehandeling voor ongecompliceerde essentiële hypertensie. Maar ALLHAT gaat verder en bewijst de superioriteit van het thiazidediureticum ingeval van hypertensiepatiënten met minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, zelfs in subgroepen van patiënten met diabetes mellitus (36% van de studiepopulatie), linkerventrikelhypertrofie (16%) en een atherosclerotische cardiovasculaire voorgeschiedenis (52%). Meer nog, de ACE-inhibitor lisinopril blijkt geen bijkomende voordelen te bieden ten opzichte van chloortalidon in de belangrijke groep diabetici (n=12 063). De studiepopulatie (gemiddelde leeftijd 67 jaar) is voor sommige aspecten typisch 'Amerikaans' te noemen: 35% zwarte mensen, voor wie bewezen is dat ACE-inhibitoren minder werkzaam zijn, en een gemiddelde BMI van 30. Dit zijn beperkingen voor extrapolatie naar onze bevolking.

Thiazidediureticum versus ACE-inhibitor

In vergelijking met de calciumantagonisten realiseert chloortalidon een significant betere bescherming (38%) tegen hartfalen. Amlodipine scoort iets beter ingeval van preventie tegen beroerte (7%), maar dit is niet significant. Maar nog meer verwonderlijk is dat chloortalidon, in vergelijking met de ACE-inhibitor, ook significant beter beschermt tegen beroerte (15%) en zelfs tegen hartfalen (20%). Deze laatste opmerkelijke uitkomst is niet veroorzaakt door een iets minder goede bloeddrukcontrole in de lisinopril-groep (2 mm Hg gemiddeld en zelfs 4 mm Hg bij de zwarte patiënten), want ze blijft bestaan na correctie voor dit bloeddrukverschil. Dus zelfs in de optiek van preventie (en behandeling) van hartfalen bij hypertensiepatiënten blijven de diuretica een hoofdrol spelen. We zijn benieuwd of deze bevindingen

ook hun weerklank zullen vinden in de aanbevelingen voor behandeling van hartfalen⁷.

Een andere recente publicatie, de ANBPS2-studie (n=6 083), vergelijkt eveneens een ACE-inhibitor (enalapril) met een thiazidediureticum (hydrochloorthiazide)⁸. Hier worden geen significante verschillen gevonden tussen beide geneesmiddelen (RR 0,89; 95% BI 0,79-1). Enkel in een post hoc analyse (naar 'believen' van de auteurs) wordt voor de som van alle cardiovasculaire accidenten en totale sterfte een klinisch weinig relevant (NNT=270 over 4 jaar) maar statistisch significant verschil gezien bij de mannelijke deelnemers, ten voordele van enalapril. Het betreft hier echter een **open-label** studie, waarvan 40% van de deelnemers vroegtijdig de studiemedicatie stopte en waarbij de dosissen van de toe te dienen geneesmiddelen niet is vermeld. De wetenschappelijke waarde van dergelijke studies is uiteraard beperkt.

Thiazidediureticum versus calciumantagonist

Voor de calciumantagonisten (amlodipine) kunnen eerder gerapporteerde voordelen ingeval van beroertepreventie¹⁻⁵ slechts gedeeltelijk bevestigd worden in ALLHAT: er is slechts een tendens tot betere uitkomst (zie supra). Anderzijds kunnen de vroegere waarschuwingen voor verhoogde kans op myocardinfarct en gecombineerd cardiovasculair overlijden door behandeling met calciumantagonisten in de ALLHAT niet bevestigd worden.

De slechte resultaten betreffende de incidentie van hartfalen in de amlodipinearm van de studie is opvallend, maar misschien gedeeltelijk te verklaren door het studiedesign zelf. De **Kaplan-Meier curve** toont namelijk een initiële forse stijging van hartfalen in de amlodipinegroep, een stijging die na één jaar behandeling afvlakt en dan bijna evenwijdig loopt met de chloortalidongroep, zij het op een hoger niveau. Dit zou kunnen worden verklaard door het feit dat 90% van de deelnemers aan ALLHAT net voor de studie reeds behandeld werden voor hypertensie. De behandeling zelf wordt niet gerapporteerd, maar ongetwijfeld kregen velen een diureticum. Als deze patiënten van de ene dag op de andere hun diureticum moeten inruilen voor een calciumantagonist (of een ACE-inhibitor) kan dit vochtretentie veroorzaken en dus hartfalen induceren. Vandaar dat het verschil in de incidentie van hartfalen onmiddellijk na de randomisatie zichtbaar wordt, maar de jaren daarop stabiliseert. Deze redenering zou ook gedeeltelijk het slechtere beginresultaat van lisinopril kunnen verklaren.

De ALLHAT-studie kan geen uitspraken doen over de bèta-blokkers, alhoewel ze wel als tweede keuze worden gebruikt. Nergens worden de toege-

diende dosissen vermeld, noch wordt ermee rekening gehouden in de analyses.

Beschikbaarheid op de markt

Deze studie is weliswaar verricht met chloortalidon, maar het getuigt van wetenschappelijk puritanisme als men eraan twijfelt of andere thiaziden (indapamide en hydrochloorthiazide) niet even goed zouden zijn. De huisarts ondervindt bij het voorschrijven van de meeste van deze producten echter grote problemen: hydrochloorthiazide bestaat niet meer op de Belgische markt in monotherapie en de aanbevolen kleine initiële dosis (12,5 mg) van chloortalidon is moeilijk realiseerbaar. Er bestaan enkel generische tabletten van 100 mg en Hygroton® van 50 mg. Het delen van deze tabletten in 8 (!) of 4 is bijzonder moeilijk voor de meeste bejaarde patiënten, zeker wanneer daarenboven de nodige deelmarkeringen in de tabletten niet voorzien zijn.

Alfa-blokkerarm voortijdig gestopt

Wij willen er ten slotte aan herinneren dat deze studie al eerder onderwerp van bespreking was. Een interimanalyse in 1999 had tot gevolg dat de doxazosine-arm (een alfa-blokker) om ethische redenen vroegtijdig werd gestopt⁹. Patiënten die onthouden werden van thiazide en behandeld werden met de alfa-blokker bleken significant meer kans te hebben op angor en vooral hartfalen. Dit is zeer relevant voor de huisartspraktijk, waar men dacht dat mannen met prostaathypertrofie en hypertensie een gecumuleerd gunstig effect zouden ondervinden van een behandeling met een alfa-blokker. Echter, juist in deze groep zullen diuretica vermeden worden omwille van urinair obstructiegevaar! Deze bevindingen worden bevestigd in het vervolgonderzoek, waarbij voldoende antihypertensiva bijgetitreerd worden, zodat de bloeddruk in de doxazosinegroep gelijk is aan deze in de diureticagroep¹⁰. Hierdoor neemt het verschil tussen de groepen af, maar de significantie ervan blijft bestaan.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze belangrijke RCT onderbouwt de uitzonderlijke waarde van een diureticum in de behandeling van hypertensie. Een diureticum is de hoeksteen van de behandeling bij elke hypertensiepatiënt, ook al zijn er bijkomende cardiovasculaire risicofactoren of complicaties aanwezig.

De redactie

Gebruikte productnamen

Amlodipine: Amlodipine generisch, Amlor®

Atenolol: Atenolol generisch, Tenormin®

Chloortalidon: Chlortalidone generisch, Hygroton®

Clonidin: Catapressan®

Enalapril: Enalapril generisch, Renitec®

Indapamide: Indapamide generisch, Fludex®

Lisinopril: Lisinopril generisch, Novatec®, Zestril®

Literatuur

- Appel L. The verdict from ALLHAT - Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002;288:3039-42.
- Fagard R. The ALLHAT trial: strengths and limitations. *J Hypertens* 2003;21:229-32.
- Kaplan N. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003;21:233-4.
- De Cort P. Calciumantagonisten bij hypertensie: een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):328-30.
- De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7): 324-7.
- De Cort P. Bloeddrukdaling: de kern van cardiovasculaire risicoreductie. *Minerva* 2003;2(1):14-5.
- Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:11-22.
- Wing LM, Reid CM, Ruan P, et al. for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A Comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:639-41.
- De Cort P. Doxazosine, een alfa-blokker, versus chloortalidon bij hypertensie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4): 201-4.
- Davis B, Cutler J, Furger C, et al. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlortalidone: Further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Ann Intern Med* 2002;137:313-20.



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.

'Pre-validatie' en valpreventie bij kwetsbare bejaarden

Duiding: P. Chevalier

Heel wat studies zijn gewijd aan valpreventie bij bejaarden of revalidatie van deze personen na een val of CVA. Tegenwoordig besteedt men vanuit een breder perspectief meer aandacht aan de 'pre-validatie' of het voorkomen van achteruitgang in functionaliteit van kwetsbare bejaarden. Twee recente studies in dat domein worden hieronder geanalyseerd.

1. Day L, Fildes B, Gordon I, et al. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ* 2002;325:128-33.

Samenvatting

De patiëntenpopulatie van deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie bestaat uit 1 090 Australische thuiswonende bejaarden van ten minste 70 jaar (gemiddelde leeftijd 76,1 jaar). Ze werden op vrijwillige basis gerekruteerd van verkiezingslijsten en moesten in goede gezondheid verkeren. De studie met een follow-up van achttien maanden evalueerde het uitstel van de eerste val, evenals de verandering in risicofactoren om te vallen: kracht in de quadriceps, evenwicht, zicht en risicofactoren in de woonomgeving. De drie mogelijke interventies bestonden uit oefeningen in groep, correctie van de risicofactoren in de woonomgeving en verbetering van de visuele capaciteiten. Een combinatie of afwezigheid van deze drie interventies liet toe om de deelnemers in acht groepen te verdelen. Het doel van de studie was om de veranderingen in de verschillende uitkomst-

maten tussen de interventiegroepen te vergelijken teneinde de effectiviteit van de drie interventies ten opzichte van elkaar te evalueren. De interventies met oefeningen, alleen of in combinatie, bleken effectiever te zijn dan andere interventies ($p < 0,05$). De combinatie van de drie interventies toonde een reductie in valfrequentie (**rate ratio** van 0,67 vergeleken met 1,00 voor de groep zonder interventie, met 95% BI 0,51-0,88; $p = 0,004$). Dit kwam overeen met een jaarlijkse reductie in vallen van 14% en een **NNT** van 7. De oefeningen alleen gaven een rate ratio van 0,82 (95% BI 0,70-0,97) met **NNT** van 14. Een aanpassing van alleen de omgevingsrisicofactoren toonde een rate ratio van 0,92 (95% BI 0,78-1,08), dus niet significant. Een interventie beperkt tot de correctie van slecht zicht gaf een rate ratio van 0,81 (95% BI 0,65-1,02), evenmin significant.

Belangenvermenging/financiering:

De studie werd gesponsord door publieksfondsen van de Rotary en geen enkele belangenvermenging werd vermeld.

2. Gill T, Baker D, Gottschalk M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002;347:1068-74.

Samenvatting

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie inclusieerde 188 personen van 75 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 83 jaar) die nog thuis woonden. Hun kwetsbaarheid werd gekwalificeerd als matig tot ernstig volgens hun onvermogen om respectievelijk één of twee testen afgeleid van 'step up and go' (lopen over drie meter en binnen minstens tien seconden terugkeren, opstaan uit een zetel zonder gebruik van de armen) uit te voeren. Verschillende exclusiecriteria zijn beschreven, waaronder een score van minder dan

20 op de **Mini Mental State Examination** (MMSE). De interventie bestond uit een oefenprogramma en een programma voor aanpassing van de woonomgeving uitgevoerd na evaluatie door een kinesitherapeut. Deze onderrichtte de oefeningen tijdens huisbezoeken (16 voorzien, maar $14,9 \pm 2,4$ werkelijk uitgevoerd tijdens de zes maanden durende interventie). De bezoeken werden verdergezet tot men er zeker van was dat de oefeningen door de patiënten autonoom konden worden uitgevoerd. Na de eerste zes maanden

zette men de follow-up verder met maandelijks telefonisch contact over nog eens zes maanden. De controlegroep kreeg gedurende zes maanden maandelijks een bezoek waarin raadgevingen over levenshygiëne (voeding, medicatie, fysieke activiteiten, slaaphygiëne) werden gegeven met een maandelijks telefonisch contact in de zes daaropvolgende maanden. Men evalueerde na drie, zeven en twaalf maanden. De primaire uitkomstmaat was een score die belemmering in acht lichamelijke activiteiten evalueerde op een schaal van 0 tot 2 (voor elke activiteit: 0=geen moeilijkheden;

1=moeilijkheden maar geen hulp nodig; 2=hulp nodig) met een maximale totaalscore van 16. De secundaire uitkomstmaat was plaatsing in een bejaardentehuis. De interventie was effectief in het afremmen van functioneel verval: score voor de interventie en de controlegroep van 2,3 en 2,8 bij het begin; van 2,0 en 3,6 na zeven maanden ($p=0,008$ wanneer we de verandering ten opzichte van het begin vergelijken); van 2,7 en 4,2 na twaalf maanden ($p=0,02$). Men vond geen enkel verschil in aantal verwijzingen naar het rusthuis.

Belangenvermenging/financiering:

De studie werd gefinancierd door het 'National Institute on Aging' en het 'Gaylord Rehabilitation Research Institute'. Er werd geen belangenvermenging vermeld.

Bespreking

Deze studies illustreren twee complementaire invalshoeken van eenzelfde gezondheidsprobleem: de functionele belemmeringen van de bejaarde. Deze zijn gecorreleerd aan een stijging in mortaliteit, een verhoogd valrisico, meer kans op hospitalisatie en plaatsing in een tehuis en met een belangrijker wordende vraag naar hulpverlening.

Valpreventie

De studie van Day handelt over valpreventie, evalueert de belangrijkste risicofactoren van vallen en de relatieve effectiviteit van drie verschillende interventies. De oefeningen werden één uur per week in groep uitgevoerd gedurende vijftien weken en werkten voornamelijk op het evenwicht. Enkel 74% van de aan deze interventie toegewezen personen zijn begonnen met hun oefeningen. Er werd gevraagd om de oefeningen éénmaal per dag uit te voeren gedurende twaalf maanden, maar de helft van de personen kwam aan amper twee uitvoeringen per week. Registratie van het vallen werd door de deelnemers zelf gedaan en de incidentie is daardoor mogelijk onderschat. De analyse van de interventiegerelateerde veranderingen in risicofactoren voor vallen lijkt de cijfers voor vallen te bevestigen. Het zijn dus duidelijk de oefeningen, alleen of in associatie, die het valrisico veranderen. De start van dit programma werd evenwel door een kwart van de geïncludeerde deelnemers geweigerd. In zijn literatuuroverzicht noteerde Gillespie als mogelijk efficiënte interventies in de preventie van vallen ¹:

- een programma voor spierversterking en evenwichtsoefeningen;
- een tai-chi groepsinterventie;
- een evaluatie en wijziging van de risicofactoren in de omgevings- en secundaire preventie (na val);
- het stoppen van psychotrope farmaca;
- screening en multidisciplinaire, multifactoriële behandeling.

Het is deze laatste vorm van interventie die op internationaal niveau aanbevolen wordt ^{2,3}.

Preventie van functionele achteruitgang

De studie van Gill richt zich op de preventie van functionele achteruitgang. In feite behandelt zijn onderzoek enkel de fysieke aspecten ervan. De interventie bestond uit een fysiek oefenprogramma en een gedeeltelijke herinrichting van de leefruimte, aangepast in functie van een individuele evaluatie. Zoals in de meeste studies werden de personen die zich aanmeldden met belangrijke cognitieve problemen (MMSE <20), uitgesloten. De bestudeerde populatie was relatief oud (gemiddeld 83 jaar). De geïncludeerde personen die een MMSE van minder dan 24 hadden, toonden minder goede resultaten. Op basis van één enkele fysieke test (step up and go), klasserden de onderzoekers de kwetsbaarheid als matig of ernstig. Dit onderscheid correleerde met de invaliditeitscore (op acht verschillende fysieke activiteiten). Er is evenwel een hogere invaliditeitscore in de controlegroep van deelnemers met ernstige kwetsbaarheid. De interventie liep over twaalf maanden: zes maanden de eigenlijke 'fysieke interventie' en daarna zes maanden regelmatige telefonische aanmoediging en follow-up. Ondanks deze verlengde interventie toonden de invaliditeitscores een vergelijkbare evolutie in de verschillende groepen (interventie en controle) en binnen de groepen (matig en ernstig kwetsbaar). Er was een vermindering van de invaliditeit over drie maanden (behalve in de controlegroep met matige kwetsbaarheid!), daarna opnieuw een stijging op zeven en twaalf maanden met slechtere scores in vergelijking met het begin van de studie (behalve in de interventiegroep met matige kwetsbaarheid). De interventie toonde dus enkel een lichte afname van de invaliditeit in de groep patiënten met matige kwetsbaarheid, een afname die vervaagde met de verdere maanden van observatie. Een evaluatie op langere termijn (>12 maanden) zou hier toegelaten hebben om te preciseren of enerzijds de bejaarden hun oefeningen verderzetten en anderzijds of de bereikte winst standhield tegenover een controlegroep.

Geen enkel betrouwbaarheidsinterval werd gegeven. Ze worden nochtans afgebeeld in een grafische analyse van de resultaten van de subgroepen op zeven en twaalf maanden. Maar de resultaten in deze grafiek komen niet overeen met deze van de tekst (voor het geslacht en de scores in MMSE). Men moet vaststellen dat enkel 65% van de deelnemers het complete programma gevolgd heeft (voor de uitval van 21% is geen reden vermeld) tegenover 83% in de controlegroep. Geen enkel ongewenst effect werd vermeld voor de interventie. Er was geen vermindering van valfrequentie; in de tekst wordt een tendens tot vermindering van vallen met fractuur geciteerd zonder cijfers. De power van de studie is onvoldoende om deze uitkomstmaat te evalueren.

Belang van een multidimensionele interventie

Recent werd een meta-analyse gepubliceerd over thuisinterventies met inbegrip van medische aspecten, functionele, psychosociale en omgevingsaspecten ⁴. De analyse van de subgroepen (met het verondersteld risico van bias ⁵) toont een meerwaarde van dit type multidimensionele interventies indien zij minstens negen vervolgebzoeken inhouden. In dit geval ziet men een vermindering van het aantal opnames in verzorgingstehuizen, een verbetering van de functionele status (in de groep met laag risico van overlijden) en een vermindering in de mortaliteit (enkel in de groep van 72,7 tot 77,5 jaar).

In tegenstelling tot andere preventieve interventies, moet men ongetwijfeld besluiten dat op dit terrein de effectiviteit het grootst is indien het risico kleiner is (jongere personen, minder kwetsbaar, met betere levensverwachting, niet-gehospitaliseerde patiënten).

Belangrijke rol voor de huisarts

Welke rol kunnen de actoren op de eerste lijn op dit terrein spelen? Hirsch bevestigt dat de modellen van GEM (Geriatric Evaluation and Management) niet uitgevoerd kunnen worden door practici op de eerste lijn en geïmplementeerd moeten worden door getrainde geriatrie ploegen (met of zonder geriater) ⁵. Deze zienswijze wordt niet gedeeld door de huisartsen die aanbevelingen voor goede praktijkvoering over dit onderwerp hebben gemaakt ^{6,7} en komt ook niet terug in de analyse van andere studies over valpreventie, bijvoorbeeld in secundaire preventie ⁸. De rol van de huisarts is essentieel: lichamelijk en psychisch onderzoek, herevaluatie van medicamenteuze behandelingen in functie van het risico en indien nodig in samenwerking met andere gezondheidswerkers, onderzoek en voorstellen van verbetering van de omgeving, zo ook oppuntstelling van een specifiek programma voor fysieke oefeningen. Ter herinnering, valpreventie is een onmiskenbaar element in het onderzoek naar het probleem van leeftijdsgebonden osteoporotische fracturen ⁹.

BESLUIT

Om de progressie in functionele achteruitgang van bejaarden te vertragen is een interventie ter verbetering van de fysieke capaciteiten op korte en middellange termijn nuttig. Het gebruik van fysieke oefeningen om vallen te voorkomen is effectief. Andere studies hebben het nut van multidimensionele interventies aangetoond, met inbegrip van staken van psychotrope medicamenten (benzodiazepinen en andere). Al deze interventies lijken meer effectief bij personen die bij het begin van de interventie de beste fysieke capaciteiten vertoonden.

Valpreventie bij bejaarden: belangrijkste aanbevelingen ^{6,7}

Evaluatie van het risico:

- Lichamelijk onderzoek ter opsporing van intrinsieke risicofactoren: evenwichtsstoornissen, verlies van spierkracht, visusstoornissen, loopstoornissen of problemen met verplaatsen ('get up and go test').
- Indien eerste screening positief, aanvullende onderzoeken: verwijzing, functie onderzoek door kinesitherapeut, evaluatie van de autonomie (ADL-schaal) door de arts of medewerker.
- Evaluatie van de risicofactoren in de leefomgeving van de bejaarde.

Interventie:

- Medisch: indien mogelijk correctie van de intrinsieke risicofactoren.
- Eventueel aanpassen van de medicamenteuze behandeling in functie van het valrisico.
- Hygiënisch advies: roken, alcohol, voeding, slaap.
- Specifieke programma's in functie van het niveau van preventie (primair of secundair) in samenwerking met kinesitherapeuten, ergotherapeuten, verpleegkundigen en gezinshulp. Werkzame interventies zijn interventies die het opsporen van individuele risicofactoren combineren met een interventie die deze risicofactoren corrigeert met een aanpassing van de leefomgeving.

Literatuur

1. Gillespie L, Gillespie W, Robertson M, et al. Interventions for preventing falls in elderly people (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
2. OMS. Vieillir en restant actif. Cadre d'orientation. OMS 2002. WHO/NMH/NPH/028.
3. Comité Scientifique de Kiné. Québec. L'activité physique, déterminant de la qualité de vie des personnes de 65 ans et plus. Québec.
4. Stuck A, Egger M, Hammer A, et al. Home visit to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002;287:1022-8.
5. Hirsch C. Review: Home visiting with multidimensional assessment and multiple visits is effective in low risk elderly people. Comment on: Stuck A, Egger M, Hammer A, Minder C, Beck J. Home visit to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002;287:1022-8 in *Evidence-Based Medicine* 2002;7:148.
6. Société scientifique de médecine générale. Prévention des chutes chez les personnes âgées. Recommandation de Bonne Pratique. SSMG 2001.
7. Wertelaers A, Govaerts F. Preventie van letsels ten gevolge van vallen bij 65-plussers. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2001;30:434-52.
8. Goemaere S. Een interdisciplinaire interventie voorkomt opnieuw vallen bij bejaarden. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:338-40.
9. Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:88-93.

Verband tussen astma en ozon bij sportende kinderen

McConnel R, Berhane K, Gilliland F et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.

Duiding: M. Lemiengre en M. B. Lemiengre

Samenvatting

Er is weinig bekend over het effect van blootstelling aan luchtvervuiling tijdens sportbeoefening of de tijd buitenshuis doorgebracht op de ontwikkeling van astma. In deze studie onderzocht men de relatie tussen nieuw gediagnosticeerd astma en teamsporten in een cohort van kinderen blootgesteld aan verschillende concentraties en mengsels van luchtvervuilers. Hiertoe werden 3 535 kinderen (tussen 9 en 16 jaar oud) zonder voorgeschiedenis van astma gerekruteerd uit scholen in twaalf gemeenschappen van Zuid-Californië en vijf jaar opgevolgd. De selectie en opvolging gebeurde aan de hand van vragenlijsten. Astma was een belangrijk exclusiecriteria. Daarnaast werd gevraagd naar voorgeschiedenis van piepen, lid zijn van een sportteam in het voorbije jaar (met onderscheid in hoge en lage activiteitssporten), geslacht, leeftijd, ras, etnische origine, voorgeschiedenis van allergieën, tijd buitenshuis doorgebracht, huidig roken van de moeder, anamnese van astma bij één van beide ouders, lidmaatschap van een gezondheidsverzekeringplan en het familiaal inkomen. Stations die de luchtvervuiling meten werden in de twaalf gemeenschappen gevestigd. De gemiddelde concentraties over vier jaar (1994-'97) werden in elke gemeenschap berekend voor elke pollutant. Omdat de variatie tussen de jaren te klein was, werden gemiddelden over vier jaar gebruikt om de gemeenschappen te rangschikken. Bovendien laat dit toe stabielere schattingen te maken van de blootstelling in vergelijking met de jaarlijkse gemiddelden. Voor elke pollutant werden de twaalf gemeenschappen gegroepeerd in zes met hoge concentraties

en zes met lage concentraties. Voor sommige analyses werden de gemeenschappen gestratificeerd in **tertielen** van geselecteerde pollutanten.

Bij 265 kinderen werd gedurende de follow-up een nieuwe diagnose van astma gesteld. Het risico van het ontwikkelen van astma was globaal niet groter bij kinderen die leven in de zes gemeenschappen met hoge vervuiling dan bij kinderen die leven in deze met lage vervuiling. Zowel in gemeenschappen met hoge PM (Particulate Matter) als met lage PM (en andere pollutanten) is er een kleine stijging van het risico van astma bij kinderen die teamsporten beoefenen. De stijging was slechts significant bij kinderen uit gemeenschappen met hoge PM die drie of meer sporten beoefenden (RR 2,0; 95% BI 1,1-3,6). In gemeenschappen met hoge ozonconcentraties, was het relatief risico van het ontwikkelen van astma bij kinderen die drie of meer sporten beoefenden 3,3 (95% BI 1,9-5,8), vergeleken met kinderen die geen sport beoefenden. In deze gemeenschappen was er tevens een stijgende trend in het voorkomen van astma met het aantal beoefende teamsporten (RR 1,3 per sport; 95% BI 1,1-1,6). Het risico van astma was gestegen bij kinderen die ten minste één hoge activiteitssport beoefenen, vergeleken met het niet-beoefenen van sport (RR 1,6; 95% BI 1,1-2,5). De tijd buitenshuis doorgebracht werd geassocieerd met een hogere incidentie van astma op plaatsen met een hoge ozonconcentratie (RR 1,4; 95% BI 1,0-2,1). De auteurs besluiten dat luchtvervuiling en activiteiten buitenshuis kunnen bijdragen tot het ontwikkelen van astma bij kinderen.

Literatuur

1. Gillespie L, Gillespie W, Robertson M, et al. Interventions for preventing falls in elderly people (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
2. OMS. Vieillir en restant actif. Cadre d'orientation. OMS 2002. WHO/NMH/NPH/028.
3. Comité Scientifique de Kiné. Québec. L'activité physique, déterminant de la qualité de vie des personnes de 65 ans et plus. Québec.
4. Stuck A, Egger M, Hammer A, et al. Home visit to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002;287:1022-8.
5. Hirsch C. Review: Home visiting with multidimensional assessment and multiple visits is effective in low risk elderly people. Comment on: Stuck A, Egger M, Hammer A, Minder C, Beck J. Home visit to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002;287:1022-8 in *Evidence-Based Medicine* 2002;7:148.
6. Société scientifique de médecine générale. Prévention des chutes chez les personnes âgées. Recommandation de Bonne Pratique. SSMG 2001.
7. Wertelaers A, Govaerts F. Preventie van letsels ten gevolge van vallen bij 65-plussers. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2001;30:434-52.
8. Goemaere S. Een interdisciplinaire interventie voorkomt opnieuw vallen bij bejaarden. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:338-40.
9. Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:88-93.

Verband tussen astma en ozon bij sportende kinderen

McConnel R, Berhane K, Gilliland F et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.

Duiding: M. Lemiengre en M. B. Lemiengre

Samenvatting

Er is weinig bekend over het effect van blootstelling aan luchtvervuiling tijdens sportbeoefening of de tijd buitenshuis doorgebracht op de ontwikkeling van astma. In deze studie onderzocht men de relatie tussen nieuw gediagnosticeerd astma en teamsporten in een cohort van kinderen blootgesteld aan verschillende concentraties en mengsels van luchtvervuilers. Hiertoe werden 3 535 kinderen (tussen 9 en 16 jaar oud) zonder voorgeschiedenis van astma gerekruteerd uit scholen in twaalf gemeenschappen van Zuid-Californië en vijf jaar opgevolgd. De selectie en opvolging gebeurde aan de hand van vragenlijsten. Astma was een belangrijk exclusiecriteria. Daarnaast werd gevraagd naar voorgeschiedenis van piepen, lid zijn van een sportteam in het voorbije jaar (met onderscheid in hoge en lage activiteitssporten), geslacht, leeftijd, ras, etnische origine, voorgeschiedenis van allergieën, tijd buitenshuis doorgebracht, huidig roken van de moeder, anamnese van astma bij één van beide ouders, lidmaatschap van een gezondheidsverzekeringplan en het familiaal inkomen. Stations die de luchtvervuiling meten werden in de twaalf gemeenschappen gevestigd. De gemiddelde concentraties over vier jaar (1994-'97) werden in elke gemeenschap berekend voor elke pollutant. Omdat de variatie tussen de jaren te klein was, werden gemiddelden over vier jaar gebruikt om de gemeenschappen te rangschikken. Bovendien laat dit toe stabielere schattingen te maken van de blootstelling in vergelijking met de jaarlijkse gemiddelden. Voor elke pollutant werden de twaalf gemeenschappen gegroepeerd in zes met hoge concentraties

en zes met lage concentraties. Voor sommige analyses werden de gemeenschappen gestratificeerd in **tertielen** van geselecteerde pollutanten.

Bij 265 kinderen werd gedurende de follow-up een nieuwe diagnose van astma gesteld. Het risico van het ontwikkelen van astma was globaal niet groter bij kinderen die leven in de zes gemeenschappen met hoge vervuiling dan bij kinderen die leven in deze met lage vervuiling. Zowel in gemeenschappen met hoge PM (Particulate Matter) als met lage PM (en andere pollutanten) is er een kleine stijging van het risico van astma bij kinderen die teamsporten beoefenen. De stijging was slechts significant bij kinderen uit gemeenschappen met hoge PM die drie of meer sporten beoefenden (RR 2,0; 95% BI 1,1-3,6). In gemeenschappen met hoge ozonconcentraties, was het relatief risico van het ontwikkelen van astma bij kinderen die drie of meer sporten beoefenden 3,3 (95% BI 1,9-5,8), vergeleken met kinderen die geen sport beoefenden. In deze gemeenschappen was er tevens een stijgende trend in het voorkomen van astma met het aantal beoefende teamsporten (RR 1,3 per sport; 95% BI 1,1-1,6). Het risico van astma was gestegen bij kinderen die ten minste één hoge activiteitssport beoefenen, vergeleken met het niet-beoefenen van sport (RR 1,6; 95% BI 1,1-2,5). De tijd buitenshuis doorgebracht werd geassocieerd met een hogere incidentie van astma op plaatsen met een hoge ozonconcentratie (RR 1,4; 95% BI 1,0-2,1). De auteurs besluiten dat luchtvervuiling en activiteiten buitenshuis kunnen bijdragen tot het ontwikkelen van astma bij kinderen.

Bespreking

Deze studie wilde vooral de hypothese toetsen of blootstelling aan ozon bij niet-astmatische kinderen astma zou uitlokken. Het antwoord is enkel positief bij langdurige en intensieve blootstelling. Het is een zorgvuldige studie waarbij zeer veel aandacht werd besteed aan een goede registratie van de graad van luchtvervuiling in de bestudeerde regio's. Zowel de inclusie als de uitkomstmeting gebeurde door gebruik te maken van vragenlijsten. Deze methode wordt in epidemiologisch onderzoek naar de prevalentie van astma nog gebruikt en is gevalideerd door onderzoeksgegevens waarnaar de auteurs verwijzen.

Valkuilen van ecologisch onderzoek

Dit artikel toonde aan dat de incidentie van nieuwe astmadiagnoses geassocieerd is met intensieve sportbeoefening in gemeenschappen met hoge ozonconcentraties. Onder deze voorwaarden kan luchtvervuiling en sportbeoefening buitenshuis bijdragen tot de ontwikkeling van astma bij kinderen. Hoe langer men buitenshuis blootgesteld wordt aan ozon en hoe intenser men sport in een regio met hoge ozonconcentraties, hoe groter de kans om astma te ontwikkelen.

Bij 10 à 20% van de normale populatie wordt na experimentele ozonblootstelling een reductie in longfunctie vastgesteld. Deze reductie kan men registreren aan de hand van klinische symptomen, longfunctieparameters en biochemische markers^{1,2}. **Ecologisch onderzoek** bevestigde het bestaan van een significante relatie tussen het aantal hospitalisaties wegens acute respiratoire aandoeningen en het dagelijkse maximale uurgemiddelde van ozonconcentratie, de temperatuur en concentratie van sulfaten³.

Deze studie noopt tot een aantal bedenkingen: is het verband tussen luchtvervuiling en astma dan minder evident dan we dachten, ecologische studies kunnen flink in de war worden gestuurd door onbekende variabelen en 'luchtvervuiling' door verbrandingsgassen blijft buiten de ozonproblematiek een bedreiging voor de volksgezondheid.

In 1952 werd Londen gedurende maanden geteisterd door smog. De huisarts John Fry was verrast door gebrek aan effect bij astmatische kinderen⁴. Tijdens de smogperiode die Europa in 1985 teisterde, stelde men in de getroffen gebieden een toegenomen mortaliteit en morbiditeit vast door CVA's, cardiovasculaire aandoeningen en chronisch longlijden maar niet door astma⁵. Een Nederlands onderzoek kon ook enkel aantonen dat bij kinderen met hoge IgE-spiegels en bronchiale hyperreactiviteit, luchtvervuiling de symptomen deed toenemen⁶. De PEACE-studie kon evenmin een consistente relatie aantonen tussen de concentratie aan verschillende luchtvervuilende partikels en ademhalingsstoornissen bij kinderen⁷.

Door tekortkomingen in de opzet van de studies, stoorzenders zoals virale infecties, tekortkomingen bij de metingen van de luchtvervuiling of het nog onbekend zijn van de 'vervuiler' die juist verantwoordelijk is voor de ademhalingsproblematiek, kunnen al deze studies geen correlatie aantonen⁸. Dat epidemiologisch cohortonderzoek specifieke valkuilen heeft, wordt mooi geïllustreerd door studies die 'astma-epidemieën' in Barcelona onderzochten. Ook hier dacht men in eerste instantie dat dit het gevolg was van verhoogde ozonconcentraties. Tot men ontdekte dat deze episodes zich enkel voordeden bij hoge ozonconcentraties wanneer terzelfdertijd schepen met sojabonen in de haven werden gelost. Dit laatste zorgde voor een sterk verhoogde concentratie sojaboonallergeen dat op zijn beurt de astma-epidemie veroorzaakte⁹.

BESLUIT

Ozon veroorzaakt enkel astma bij gezonde kinderen wanneer ze langdurig intensief sporten bij hoge ozonconcentraties. De combinatie van zon en luchtvervuiling die verantwoordelijk is voor de vorming van ozon, zal in Californië veel frequenter voorkomen dan in België. Bij patiënten met astma en COPD, ook in België, kan blootstelling aan pieken in de ozonconcentratie wel een toename van de respiratoire morbiditeit veroorzaken.

Literatuur

1. von Nutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
2. Linn WS, Shamoo DA, Anderson KR, et al. Effects of prolonged, repeated exposure to ozone, sulfuric acid and their combination in healthy and asthmatic volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:431-40.
3. Depuydt P, Joos G, Pauwels R. Respiratoire effecten van ozon. State of the art. *Tijdschr Geneeskunde* 1997;53:781-8.
4. Fry J. Effects of severe smog on a general practice *Lancet*;i:235-6.
5. Wichmann HE, Mueller W, Allhof P, et al. Health effects during a smog episode in West Germany in 1985. *Environ Health Perspec* 1989;79:89-99.
6. Boezen MH, van der Zee SC, Postma DS, et al. Effects of ambient air pollution on upper and lower respiratory symptoms and peak expiratory flow in children. *Lancet* 1999;353:874-9.
7. Roemer W, Hoek G, Brunekreef B, et al. The PEACE project: general discussion. *Eur Respir Rev* 1998;8:125-30.
8. Burney P. Air pollution and asthma: the dog that doesn't always bark. *Lancet* 1999;353:859-60.
9. Anto J, Sunyer J, Rodrigo-Roisin R, et al. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989;320:1097-1102.

Homeopathische immunotherapie voor astma?

Lewith GT, Watkins AD, Hyland ME, et al. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomised controlled clinical trial. *BMJ* 2002;324:520-4.

Duiding: B. Aertgeerts

Samenvatting

Recent zijn er enkele studies gepubliceerd die een positief effect (groter dan placebo) aantonen van homeopathische producten¹. Dit zou ook gelden bij patiënten met astma of allergie. Nochtans betreft het meestal studies met kleinere aantallen patiënten en is de uitkomst vaak onduidelijk zoals blijkt uit een systematische review².

De auteurs van deze studie proberen in een goed uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblinde en placebocontroleerde studie na te gaan of bij astmatische patiënten die allergisch zijn aan huisstofmijt, een homeopathisch vaccin een effect heeft op enkele klinische parameters en het goed voelen van de patiënt. Deze studie werd uitgevoerd met de hulp van 38 Engelse huisartspraktijken waaruit patiënten werden gerekruteerd. Patiënten krijgen het label van astma opgekleefd als ze hetzij een verbetering hebben van 15% van hun FEV₁ 15 minuten na het inhaleren van 200 microgram salbutamol voor randomisatie én twee van drie criteria van een dagelijkse astmasymptoomscorelijst, hetzij een dag-

variatie van een piekstroommeting van >15%, hetzij nood hebben aan salbutamol gedurende ten minste zeven dagen van de twee weken van de inloophase. Mensen met een positieve huidreactie (>3 mm groter dan de controle) werden als positief voor huisstof bestempeld.

In de studie werden 242 patiënten met astma en allergisch aan huisstof gerandomiseerd en verdeeld over twee groepen. Aan het einde van de rit bleven er in elke groep 101 patiënten over die geanalyseerd werden. De ene groep kreeg een homeopathisch vaccin, de andere groep een placebo. Als primaire uitkomstmaten werden de FEV₁ en de kwaliteit van leven beoordeeld. Dit gebeurde telkens om de vier weken tot en met week zestien. Er werd geen enkel verschil vastgesteld in uitkomsten tussen de beide groepen. De auteurs concluderen dan ook dat deze studie ten opzichte van placebo geen positief effect aantoonde voor deze homeopathische behandeling bij aan huisstof allergische patiënten met astma.

Bespreking

Deze studie is uitgevoerd volgens de regels van de kunst. Een **wash-out periode** van vier weken werd gerespecteerd en patiënten werden geanalyseerd volgens de intention-to-treat methode. Enkel patiënten met astma die allergisch waren aan huisstofmijt, werden geïncludeerd. De definities die gehanteerd werden, zijn duidelijk beschreven. Patiënten werden gerandomiseerd, alhoewel het niet echt duidelijk is hoe dit precies gebeurde. Zo werden de eerste tien patiënten gerandomiseerd via een systeem met gesloten omslagen en de rest van de patiënten werd toegewezen naargelang leeftijd, geslacht, roken, ernst van astma enzovoort. (**quasi-randomisatie**). De behandeling gebeurde dubbelblind; er werd zelfs nagegaan in hoeverre arts en patiënt correct voorspelden welke behandeling ze kregen (placebo of homeopathie). Secundaire uitkomsten toonden een verslechtering ten opzichte van placebo (op een visuele analoge schaal voor astma en humeur) tijdens de eerste weken van de behandeling met het homeopathisch product, maar dit verdween telkens in de loop van de studie. Dit leidde tot de discussie dat er een **type-I fout** zou gemaakt worden (het ontbreken van een verschil bestaat tussen de twee interventies). Tot zover de klassieke onderzoeksopzet. De reacties op dit artikel benadrukken nogmaals de grote kloof tussen homeopathische en 'klassieke' geneeskunde. Er werd geen rekening gehouden met de individuele patiënt (men had 242 verschillende therapieën moeten geven), het onderzoek werd gevoerd in een huisartspraktijk en niet in een homeopathische setting, de gebruikte definities zijn niet correct enzovoort. Een zoektocht in de literatuur levert geen verdere nieuwe informatie op. Daarmee is eigenlijk alles gezegd, en blijven alle andere vragen open. De discussie tussen 'believers' en 'non-believers' blijft actueel. Klassieke epidemiologen hebben een vorm ontwikkeld om goede klinische studies op te zetten voor klassieke geneeskunde, maar dit is volgens homeopaten niet extrapolerebaar naar hun terrein. Als medici dienen we onszelf en onze therapie in vraag te stellen, ongeacht of we 'klassiek' of 'alternatief' geschoold zijn. Het bewijs leveren of een therapie werkt of niet en of dit klinisch relevant is, behoort tot goede medische praktijkvoering, ook voor homeopaten³.

BESLUIT

Deze studie kan geen positief effect aantonen van een homeopathische behandeling bij allergische patiënten met astma.

Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gesponsord door de 'Smith's Charity' en het 'Maurice Laing Foundation'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

Literatuur

1. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
2. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
3. Feder G, Katz T. Randomised controlled trials for homeopathy. Who wants to know the results? *BMJ* 2002;324:498-9.

Intranasaal cromoglycaat niet zinvol bij verkouden kinderen

Butler C, Robling M, Prout H, et al. Management of suspected acute viral upper respiratory tract infection in children with intranasal sodium cromoglycate: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:2153-8.

Duiding: A. De Sutter

Samenvatting

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie in de huisartspraktijk ging men na of bij kinderen intranasaal toegediend natriumcromoglycaat de duur van een verkoudheid kan verkorten. Hiertoe werden 290 kinderen tussen één en twaalf jaar (gemiddeld 5,2 jaar) en waarbij de huisarts de diagnose 'virale bovenste luchtweginfectie' stelde, in de studie opgenomen. De infectie mocht niet langer dan één week tevoren begonnen zijn. Honderddrieënvijftig kinderen kregen cromoglycaat en 137 een neusspray met zoutoplossing. De eerste twee dagen van de behandeling moest de medicatie om de twee uren worden toegediend, behalve als het kind sliep en de volgende drie dagen om de vier uur. Follow-up gebeurde via een dagboek en via telefonisch contact na zeven en na veertien dagen. Als uitkomstmaat gebruikte men de CARIFS (Canadian

Acute Respiratory Illness and Flu Scale), een gevalideerde score voor beoordeling van de ernst en weerslag op het dagelijkse leven van een acute luchtweginfectie bij kinderen. Men ging na of de score sneller daalde met actieve therapie dan met placebo. Dit was niet het geval: in beide behandelingsgroepen verminderden de symptomen even snel. Ook het aantal nevenwerkingen of reconsultaties was nagenoeg gelijk: 17% (43) kinderen kwam nog een keer terug op raadpleging wegens langer durende klachten, van wie er 26 antibiotica kregen (11% van de totale groep). Slechts drie kinderen (1%) boden zich tijdens de follow-up aan op spoedopname omwille van een vermoede complicatie, van wie twee werden opgenomen en goed genazen. De auteurs besluiten dat intranasaal natriumcromoglycaat geen nuttige behandeling is voor deze infecties bij kinderen.

Bespreking*Wat werkt bij verkoudheid?*

Kinderen worden érg vaak verkouden. Kinderen onder de vier jaar krijgen gemiddeld zes tot tien verkoudheden per jaar en dit aantal kan verdubbelen als zij naar een crèche of kleuterschool gaan. Meer dan 90% van deze verkoudheden wordt veroorzaakt door een virale infectie en verloopt goedaardig. Toch consulteren deze kinderen vaak de huisarts en krijgen dan (te) vaak antibiotica voorgeschreven. Andere nadelige gevolgen van deze 'banale' infecties zijn: frequente afwezigheid van school, verstoring van de gezinsroutine, bij kleine kinderen leidt een verkoudheid vaak tot otitis media, en astmatische kinderen kunnen een opstoot krijgen als gevolg van de virale infectie. Het zou dus wel een aanwinst betekenen indien er een werkzame behandeling voor deze verkoudheden zou worden gevonden. Tot nu toe werden al heel wat producten geprobeerd: neusspoelingen¹, warme damp², antihistaminica³, decongestiva⁴, zink⁵, vitamine C⁶, antibiotica⁷. Maar niets

BESLUIT

Deze studie kan geen positief effect aantonen van een homeopathische behandeling bij allergische patiënten met astma.

Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gesponsord door de 'Smith's Charity' en het 'Maurice Laing Foundation'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

Literatuur

1. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
2. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
3. Feder G, Katz T. Randomised controlled trials for homeopathy. Who wants to know the results? *BMJ* 2002;324:498-9.

Intranasaal cromoglycaat niet zinvol bij verkouden kinderen

Butler C, Robling M, Prout H, et al. Management of suspected acute viral upper respiratory tract infection in children with intranasal sodium cromoglycate: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:2153-8.

Duiding: A. De Sutter

Samenvatting

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie in de huisartspraktijk ging men na of bij kinderen intranasaal toegediend natriumcromoglycaat de duur van een verkoudheid kan verkorten. Hiertoe werden 290 kinderen tussen één en twaalf jaar (gemiddeld 5,2 jaar) en waarbij de huisarts de diagnose 'virale bovenste luchtweginfectie' stelde, in de studie opgenomen. De infectie mocht niet langer dan één week tevoren begonnen zijn. Honderddrieënvijftig kinderen kregen cromoglycaat en 137 een neusspray met zoutoplossing. De eerste twee dagen van de behandeling moest de medicatie om de twee uren worden toegediend, behalve als het kind sliep en de volgende drie dagen om de vier uur. Follow-up gebeurde via een dagboek en via telefonisch contact na zeven en na veertien dagen. Als uitkomstmaat gebruikte men de CARIFS (Canadian

Acute Respiratory Illness and Flu Scale), een gevalideerde score voor beoordeling van de ernst en weerslag op het dagelijkse leven van een acute luchtweginfectie bij kinderen. Men ging na of de score sneller daalde met actieve therapie dan met placebo. Dit was niet het geval: in beide behandelingsgroepen verminderden de symptomen even snel. Ook het aantal nevenwerkingen of reconsultaties was nagenoeg gelijk: 17% (43) kinderen kwam nog een keer terug op raadpleging wegens langer durende klachten, van wie er 26 antibiotica kregen (11% van de totale groep). Slechts drie kinderen (1%) boden zich tijdens de follow-up aan op spoedopname omwille van een vermoede complicatie, van wie twee werden opgenomen en goed genazen. De auteurs besluiten dat intranasaal natriumcromoglycaat geen nuttige behandeling is voor deze infecties bij kinderen.

Bespreking**Wat werkt bij verkoudheid?**

Kinderen worden érg vaak verkouden. Kinderen onder de vier jaar krijgen gemiddeld zes tot tien verkoudheden per jaar en dit aantal kan verdubbelen als zij naar een crèche of kleuterschool gaan. Meer dan 90% van deze verkoudheden wordt veroorzaakt door een virale infectie en verloopt goedaardig. Toch consulteren deze kinderen vaak de huisarts en krijgen dan (te) vaak antibiotica voorgeschreven. Andere nadelige gevolgen van deze 'banale' infecties zijn: frequente afwezigheid van school, verstoring van de gezinsroutine, bij kleine kinderen leidt een verkoudheid vaak tot otitis media, en astmatische kinderen kunnen een opstoot krijgen als gevolg van de virale infectie. Het zou dus wel een aanwinst betekenen indien er een werkzame behandeling voor deze verkoudheden zou worden gevonden. Tot nu toe werden al heel wat producten geprobeerd: neusspoelingen¹, warme damp², antihistaminica³, decongestiva⁴, zink⁵, vitamine C⁶, antibiotica⁷. Maar niets

schijnt echt te helpen. In deze studie bestudeerde men natriumcromoglycaat, een product bekend uit de behandeling van astma en allergische rhinitis. Er waren verschillende argumenten om te hopen dat het iets zou doen: in experimentele omstandigheden blokkeert het product de expressie van intracellulaire aanhechtingspunten voor rhinovirussen⁸ en voorkomt de verspreiding van de virussen tussen cellen⁹; kinderen die regelmatig cromoglycaat gebruiken omwille van astma lijken kortere verkoudheden te hebben¹⁰; wanneer cromoglycaat wordt toegediend vóór een experimentele infectie met rhinovirus bij volwassenen¹¹ of wanneer de therapie binnen de 24 uur na het begin van de verkoudheid wordt gestart¹², dan is het verloop korter. Wat nog ontbrak was het bewijs dat het ook werkt in de dagelijkse praktijk, hetgeen in deze studie wordt getest.

Pragmatische trial

Methodologisch gaat het om een goed uitgevoerde pragmatische dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie. 'Pragmatisch' omdat de kinderen in de studie werden opgenomen op dezelfde manier als waarop een behandeling in de praktijk wordt ingesteld: de diagnose werd zuiver klinisch gesteld en ook als de klachten al enkele dagen bestonden, mocht de behandeling nog gestart worden. Dit had tot gevolg dat ook patiëntjes met andere dan rhinovirusinfecties werden geïncludeerd, dat de behandeling ook nog werd gestart na de eerste dagen (waarin het virus zich het meest repliceert en verspreidt) en dat de therapietrouw misschien niet altijd optimaal was. Het verklaart vermoedelijk waarom geen effect werd gevonden en het illustreert meteen het verschil tussen 'efficacy' (de werkzaamheid in ideale gecontroleerde (labo)omstandigheden) en 'effectiveness' (werkzaamheid in de dagelijkse praktijk).

Deze studie bevestigt het goedaardige verloop van deze infecties bij kinderen: meer dan vier op vijf (83%) van de kinderen herstelde vlot na het eerste bezoek, en negen op tien (89%) herstelde zonder antibiotica.

BESLUIT

Deze studie toont aan dat bij kinderen bij wie de huisarts de diagnose van een virale bovenste luchtweginfectie stelde, intranasaal toegediend natriumcromoglycaat niet beter werkt dan zoutwater. Daarnaast demonstreert de studie duidelijk het goedaardig en zelflimiterend verloop van deze aandoening. In afwachting van een werkzame behandeling blijft het aanbevolen om bij kinderen met een verkoudheid zo weinig mogelijk voor te schrijven (cave: potentieel gevaarlijke nevenwerkingen), de ouders goed voor te lichten over de spontane evolutie en alarmtekens en waakzaam af te wachten.

Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gesponsord door de 'UK Medical Research Council'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

Literatuur

1. Adam P, Stiffman M, Blake R. Clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;7:39-43.
2. Singh M. Heated, humidified air for the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4 2002. Oxford: Update Software.
3. De Sutter A, Lemiengre M, Campbell H, McKinnon H. Antihistamines in common cold (Cochrane Review). In press.
4. Taverner D, Bickford L, Draper M. Nasal decongestants for the common cold (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
5. Marshall I. Zinc for the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
6. Douglas R, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
7. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics versus placebo in the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
8. Hoshino M, Nakamura Y. The effect on inhaled sodium cromoglycate on cellular infiltration into the bronchial mucosa and the expression of adhesion molecules in asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:858-65.
9. Penttinen K, Aarnio A, Hovi T. Disodium cromoglycate can inhibit virus-induced cytopathic effects in vitro. *BMJ* 1977;1:82.
10. König P, Eigen H, Ellis MH. The effect of nedocromil sodium on viral upper respiratory tract infections in human volunteers. *Resp Crit Care* 1995;1879-86.
11. Barrow GI, Higgins W, Al-Nakib W, et al. The effect of intranasal nedocromil sodium on viral upper respiratory tract infections in human volunteers. *Clin Exp Allergy* 1990;20:45-51.
12. Aberg N, Aberg B, Alestig K. The effect of inhaled and intranasal sodium cromoglycate on symptoms of upper respiratory tract infections. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1045-50.

Lokale behandeling van wratten

Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Rosemary S. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ* 2002;325:461

Duiding: T. Poelman

Samenvatting

Virale wratten (*verruca vulgaris*) zijn veelvoorkomende, goedaardige en meestal zelflimiterende huidletsels die hoofdzakelijk voorkomen aan handen en voeten. De incidentie van patiënten die hiervoor een arts raadplegen wordt geschat op 25 tot 30 per 1 000 patiënten per jaar. De aandoening komt het meest voor bij adolescenten¹. De onderzoeksvraag van deze systematische review is de waarde van verschillende lokale behandelingen.

In Medline (1966 tot mei 2000), Embase (1980 tot augustus 2000) en Cochrane database (vanaf maart 1999) ging men op zoek naar RCT's waarin verschillende lokale interventies voor wratten werden vergeleken. Ook de referenties werden manueel nagekeken.

Vijftig studies werden geselecteerd en een beperkt aantal werd in een meta-analyse gepoold (*tabel 1*) met als primaire uitkomst volledige verdwijning van de wratten. In vergelijking met placebo vond men een significant effect voor salicylzuur en dinitrochlorobenzeen. Cryotherapie was niet beter dan

placebo. Er was geen significant verschil tussen salicylzuur en cryotherapie. Enkele studies met salicylzuur rapporteerden milde huidirritatie. Uit één studie bleek agressieve cryotherapie meer pijn en blaarvorming te veroorzaken dan zachte cryotherapie (OR 2,26; 95% BI 1,28-3,99). Drie studies vonden geen verschil in effect tussen een behandelingsinterval van twee, drie en vier weken en één studie toonde geen bijkomende winst wanneer de driewekelijkse cryotherapie langer dan drie maanden duurde. Behandeling met dinitrochlorobenzeen kon gepaard gaan met ernstige lokale inflammatie. De studies met intralesioneel bleomycine, interferon, fluorouracil, fotodynamische therapie en lasertherapie leverden onvolledige en tegenstrijdige gegevens op over effectiviteit en nevenwerkingen. De auteurs besluiten dat een lokale behandeling van wratten met salicylzuur goed onderbouwd is. Dit geldt in mindere mate voor behandeling met dinitrochlorobenzeen. Alle andere lokale behandelingen, inclusief cryotherapie, zijn onvoldoende onderbouwd.

Tabel 1: Gepoolde resultaten voor de lokale behandeling van virale wratten.

	Aantal studies	Aantal patiënten	Aantal genezen* patiënten	Odds ratio (95% BI)
Salicylzuur vs placebo	6	191 vs 185	144 vs 89	3,19 (2,40-6,36)
Cryotherapie vs placebo	2	31 vs 38	11 vs 13	0,82 (0,16-4,24)
Salicylzuur vs cryotherapie bij handwratten	2	139 vs 133	92 vs 87	1,04 (0,63-1,71)
Salicylzuur vs cryotherapie bij voetzoolwratten	1	26 vs 22	15 vs 9	1,97 (0,62-6,23)
Agressieve vs zachte cryotherapie	4	304 vs 288	159 vs 89	3,69 (1,45-9,41)
Dinitrochlorobenzeen vs placebo	2	40 vs 40	32 vs 15	6,67 (2,44-18,23)

*Genezing: Volledige verdwijning van de wratten.

Bespreking

De auteurs van deze systematische review beschrijven duidelijk hoe is gezocht naar RCT's, die vervolgens individueel werden beoordeeld op methodologie (blinding van randomisatie en uitkomstmeting; intention-to-treat analyse), studiegrootte, uniformiteit van de studiegroepen en rapportering van de gegevens². Van de 50 studies zijn er volgens de auteurs 41 van lage, zeven van middelmatige en slechts twee van hoge kwaliteit. Deze studies zijn bovendien sterk heterogeen, maar bij het poolen van studies met dezelfde opzet houden de auteurs geen rekening met de heterogene patiëntenpopulaties. Zo poolde men RCT's die zowel hand- als voetzoolwratten bij alle leeftijdsgroepen includeerden, met studies die systematisch voetzoolwratten en therapieresistente wratten excludeerden³. Deze vaststelling, samen met de slechte kwaliteit van de studies zelf, noodzaken ons om de gepoolde resultaten voorzichtig te interpreteren^{2,3}. Daarbij werden slechts acht van de 50 geïncludeerde studies uitgevoerd op de eerste lijn, waardoor het merendeel van de resultaten

minder relevant is voor de huisartspraktijk, zeker omdat sinds de jaren '80 in het ziekenhuis vooral therapie-resistente wratten behandeld worden ³.

Werkt cryotherapie?

De meeste studies vergeleken verschillende behandelingswijzen van cryotherapie. Zo zag men met agressieve cryotherapie betere resultaten dan met zachte cryotherapie (tabel 1). De definities van agressieve cryotherapie varieerden van 'tweemaal in plaats van éénmaal aanstippen met een in vloeibare stikstof gedipt wattenstokje' tot '10 seconden lang contact met een cryogun'. Dit verschil tussen agressieve en zachte cryotherapie werd niet opgenomen in vergelijkend onderzoek tussen cryotherapie en placebo of salicylzuur. We weten dus niet of een gestandaardiseerde 'agressievere' vorm van cryotherapie bij een bepaalde patiëntenpopulatie meer succes biedt dan placebocrème, geen behandeling of behandeling met salicylzuur. Waar we wel zeker van zijn is dat cryotherapie in het algemeen pijn doet. Vooral bij kinderen kan dit schadelijk zijn voor de arts-patiëntrelatie. Vooraf aanbrengen van een verdovende crème zou hier een oplossing kunnen bieden, maar dit neemt de vaak invaliderende pijn na behandeling (vooral bij voetzoolwratten) niet weg.

Werkt salicylzuur?

In Clinical Evidence berekende men een NNT van 4 (95% BI 3 tot 6) om met lokaal salicylzuur meer succes te boeken dan met placebo. De definitie van succes varieerde echter van 'vrij van wratten' tot 'minder wratten' tot 'meer succes' zonder duidelijke definitie ³. Daarnaast was de gebruikte dosis salicylzuur zeer heterogeen (variërend van 15% tot 60%) en werd het vaak gemengd met andere zuren, bijvoorbeeld melkzuur. Wat is nu de meest effectieve standaardformule? Zeker is wel dat een lokale behandeling met salicylzuur een veilige behandeling is. Dit is niet onbelangrijk aangezien wratten uiteindelijk goedaardige en meestal zelflimiterende letsels zijn, zoals ook blijkt uit het hoog percentage genezingen met placebo. In de zeventien placebogroepen van alle geïncludeerde studies was er immers gemiddeld 30% genezing na tien weken. De goede tolerantie en het feit dat een magistrale bereiding met salicylzuur niet duur is, maakt gebruik op de eerste lijn zeer geschikt. Nadeel zijn wel de lange therapieduur (enkele weken tot maanden) en de vaak ingewikkelde instructies die moeten worden gevolgd. Zo raadt men aan om dagelijks de huid tien minuten te laten weken, de dode huid te verwijderen alvorens het product aan te brengen ⁴.

Clinical Evidence plaatst naast cryotherapie en lokaal salicylzuur ook lokaal dinitrochlorobenzeen op hetzelfde niveau van effect. Dinitrochlorobenzeenzalf kan magistraal bereid worden, is niet duur, maar wordt volgens de auteurs best voorbehouden aan specialistische centra omwille van de vaak ernstige nevenwerkingen. Over de effectiviteit van intralesioneel bleomycine bestaat geen evidentie. Er is evenmin duidelijkheid over de nevenwerkingen van deze dure tweedelijksbehandelingen.

BESLUIT

Salicylzuur lijkt het meest aangewezen voor de lokale behandeling van virale wratten in de huisartspraktijk. De effectiviteit van lokaal aangebracht salicylzuur is goed onderbouwd en de nevenwerkingen zijn mild.

Belangenvermenging/financiering:

Deze systematische review werd gedeeltelijk gefinancierd door de 'Norfolk Health Authority'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

Literatuur

1. van de Lisdonk EH, van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.
2. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999;282:1054-60.
3. Bigby M, Gibbs S, Harvey I, Sterling J. Non-genital warts. *Clinical Evidence* 2002;8:1731-44.
4. Stulberg DL, Hutchinson AG. Molluscum contagiosum and warts. *Am Fam Physician* 2003;67:1233-48.

Ecologisch onderzoek

Ecologisch onderzoek is een vorm van observationeel onderzoek, waarbij de analyse-eenheden populaties of groepen personen zijn in plaats van individuele personen. Men kan bijvoorbeeld de gemiddelde inname van voedingsvezels vergelijken met de mortaliteit door coloncarcinoom in verschillende populaties. De resultaten van dergelijk onderzoek dienen met enige reserve te worden geïnterpreteerd, aangezien de correlaties op populatieniveau niet noodzakelijkerwijs gelden op individueel niveau.

Kaplan-Meier curve

Deze methode van analyse houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen covariabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in tegenstelling tot het Cox-model dat een vorm van multivariate analyse is.

MMSE (Mini Mental State Examination)

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen of vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

NNT (Number Needed to Treat)

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

Open-label

Bij een open (-label) onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Quasi-randomisatie

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

Rate ratio

De rate ratio is de verhouding tussen twee proporties. In de epidemiologie is dit gelijk aan de incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de incidentie in de niet-blootgestelde groep.

Tertielen

Wanneer men alle waarnemingen in een studie rangschikt en verdeelt in drie delen, verkrijgt men tertielen (33,3% van de waarnemingen ligt binnen één tertiael).

Type-I fout

Dit is het onterecht verwerpen van de nulhypothese (dit wil zeggen: aannemen dat er een verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid niet het geval is). De kans op een type-I fout (α) wordt door de onderzoeker gekozen. Meestal hanteert men een $\alpha=0,05$; met andere woorden: men accepteert 5% kans dat men een gevonden verschil onterecht 'significant' noemt. De type-I fout hangt dus samen met het gekozen significantieniveau (p-waarde).

Wash-out periode

Wanneer men in een studie een geneesmiddel wil onderzoeken zal men eerst een ander vergelijkbaar geneesmiddel staken zodat er geen interferentie kan optreden met het nieuw te onderzoeken geneesmiddel. De periode tussen het staken van het 'oude' en het starten van behandeling met het te onderzoeken geneesmiddel noemt men de wash-out periode.