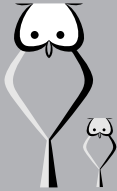


minerva

kort



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

Glycemie en vasculaire complicaties bij diabetes type 2: UKPDS 35

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

Samenvatting Deze studie onderzoekt op prospectieve wijze het verband tussen blootstelling aan hyperglycemie over de tijd en het risico op micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2. Details over de studiepopulatie en de opzet van de klinische trial van UKPDS werden eerder reeds gepubliceerd in Minerva¹. In dit observationeel onderzoek gebruikt men gegevens uit de RCT om complementaire informatie over de risico's op complicaties te verzamelen. Primaire uitkomstmaten zijn enerzijds elk eindpunt of mortaliteit gerelateerd aan diabetes en anderzijds de totale mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten zijn acuut hartinfarct, CVA, amputatie en microvasculaire ziekten (voornamelijk retinale fotocoagulatie). De incidentie van klinische complicaties blijkt sterk gerelateerd aan de glycemiewaarden, berekend als 'updated mean HbA_{1c}'. Hierbij wordt de blootstelling aan glycemie eerst berekend bij inclusie als een HbA_{1c}-concentratie en later in de tijd als een gemiddelde van de jaarlijkse HbA_{1c}-metingen, berekend voor elk individu vanaf de start voor elk jaar follow-up. Na drie jaar is de 'updated mean HbA_{1c}' dus het gemiddelde van de basismetings en de gemiddelde waarden van de metingen na één, twee en drie jaar.

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

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

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

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

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

Bespreking

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

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

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

De berekende daling van 14% voor de globale mortaliteit per 1%-reductie in HbA_{1c} komt perfect overeen met berekeningen uit andere studies met gelijkaardig opzet⁵.

Dit observatieonderzoek levert een schatting voor de risicoreductie die zou kunnen worden bereikt door het therapeutisch verlagen van de HbA_{1c}-waarden met 1%. Deze epidemiologische associatie is echter niet direct te vertalen naar de klinische praktijk. Weefselbeschadiging die eerder ontstaat door hyperglycemie, is niet zomaar onmiddellijk hersteld. Toch is er overeenstemming met de resultaten uit de klinische trial⁶. Deze resultaten tonen aan dat vooral een vermindering van glycemie over een periode van gemiddeld tien jaar waarbij het

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

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

J. Wens

Belangenvermenging/financiering

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

Literatuur

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

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

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

Samenvatting

UKPDS toonde in een eerder gepubliceerde trial reeds aan dat een strenge bloeddrukcontrole over gemiddeld 8,4 jaren follow-up, het risico op microvasculaire complicaties, CVA en sterfte ten gevolge van diabetes aanzienlijk kon reduceren¹. Dit verband kon niet worden aangetoond voor myocardinfarct. Uit observationele analyse van de UKPDS-data kan wel bij-

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

Deze studie met dezelfde opzet als de UKPDS 35² onderzoekt op prospectieve wijze het verband tussen de systolische bloeddruk over de tijd en het risico op micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2. Van de 7.416 nieuw gediagnosticeerde diabetes type 2-patiënten konden er uiteindelijk 3.642 worden behouden voor analyse van relatieve risico's. Net als bij UKPDS 35 zijn de primaire uitkomstmaten enerzijds elke complicatie of overlijden gerelateerd aan diabetes en anderzijds de totale mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten zijn: acuut hartinfarct, CVA, amputatie en microvasculaire complicaties (voornamelijk retinale fotocoagulatie). De incidentie van klinische complicaties blijkt, naast de significante relatie met de glycemiewaarde (UKPDS 35), eveneens sterk gerelateerd te zijn aan de systolische bloeddruk. Voor cataractextractie werd deze relatie echter niet aangetoond. De uitgangswaarde voor de bloeddruk was het gemiddelde van de metingen op maanden twee en negen na de diagnose; vervolgens werd de bloeddruk geëvalueerd als een jaarlijkse 'updated mean systolic blood pressure'. Deze werd voor elke deelnemer berekend vanaf de uitgangswaarde voor elk jaar follow-up (zie bespreking op blz. 132).

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

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

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

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

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

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

Bespreking Deze observationele analyse toont een schatting van de risicoreductie die kan worden bereikt door het therapeutisch reduceren van de bloeddruk. De resultaten komen duidelijk overeen met deze uit de trial, waarbij een gerandomiseerde groep patiënten werd onderworpen aan een strikte bloeddrukcontrole. Na aftrek van de verschillen in bloeddruk tussen de meer en minder strikt geregelde groep uit de trial, is het ogenschijnlijke effect van deze behandeling enkel significant voor sterfte ten gevolge van diabetes, CVA en hartfalen. De afwezigheid van enige significante interactie doet vermoeden dat het effect van de behandeling niet verschillend is naargelang de hoogte van de bloeddruk die wordt behandeld. De HOPE- en MICRO-HOPE-studies tonen eveneens effecten die niet uitsluitend kunnen worden verklaard door een verandering in de bloeddruk³. Dit doet vermoeden dat de behandeling met ACE-inhibitoren en β -blokkers hartbeschermende effecten heeft die niet worden verklaard door de bloeddrukreductie. Zo zijn beide ook heilzaam bij hartfalen. Het gereduceerde risico op hartfalen kan onrechtstreeks ook het risico op CVA hebben verminderd, maar hiervan is er geen bewijs.

Het verband tussen bloeddruk en cardiovasculaire ziekte is mogelijk verschillend voor diabetes en niet-diabetes. Dit kon natuurlijk niet worden onderzocht in deze studie die uitsluitend diabetes includeerde. De MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) echter toont aan dat het verband tussen bloeddruk en cardiovasculaire sterfte kleiner is bij diabetespatiënten dan bij niet-diabetes⁴. Een verhoogde bloeddruk heeft wel een groter pathogenetisch belang voor CVA en hartfalen.

Net zoals bij HbA_{1c} is er ook geen bloeddrukwaarde die dient te worden nagestreefd als optimaal doel, maar hoe meer de bloeddruk de 'normale waarde' benadert, hoe beter. Of waarden lager dan 130 mm Hg kunnen worden bereikt, hangt af van de initiële bloeddruk en de bereidheid om de levensstijl te veranderen of medicijnen in te nemen⁵. Waar behandeling van de glycemie bij diabetespatiënten erg moeilijk is door de progressief oplopende hyperglycemie, is het gemakkelijker om de bloeddruk onder controle te houden, hoewel met de tijd verschillende bloeddrukverlagende geneesmiddelen nodig zullen zijn. Als het risico op complicaties stijgt met de bloeddruk, dan zouden wijzigingen in de levensstijl die de bloeddruk doen dalen bij normotensieven of mensen zonder verhoogd risico op diabetes, ook doeltreffend moeten zijn bij diabetespatiënten. Het opsporen en behandelen van patiënten met de hoogste bloeddrukwaarden levert individueel het grootste voordeel op, maar opsporen en behandelen van patiënten met een matig verhoogde bloeddruk zal het risico verlagen bij een groter aantal mensen.

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

J. Wens

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

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

Voorkomt Lactobacillus GG diarree bij antibioticagebruik?

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

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

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

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

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

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

M. Van Winckel

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

De diagnostische waarde van hematurie

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

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

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

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

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

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

De resultaten zijn weergegeven in *tabel 1*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beperkingen

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

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

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

J. Boeckx

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld

Helicobacter pylori: screenen en eradiceren of afwachten?

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

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

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

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

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

M.E. Numans

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

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