

Literatuur

1. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, et al. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2547-52.
2. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor of a calcium channel blocker versus a diuretic: report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46.
3. Wright JT Jr, Agodoa L, Contreras G, et al; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:1636-43.
4. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. For the AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
5. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;137:299.
6. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
7. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:487-97.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.

Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden?

Wang J, Criqui M, Denenberg J, et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112:3501-3508.

Duiding: R. Bruyninckx

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen tussen personen met en personen zonder perifeer arterieel vaatlijden (PAV)? Is er een verband tussen diabetes, CVA, hartinfarct, hoge BMI, roken en inspanningsgebonden pijn bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden?

Achtergrond

Claudicatio intermittens wordt beschouwd als het klassieke teken van perifeer arterieel vaatlijden. In de PARTNER-studie zag men echter dat slechts 10% van de personen met PAV typische claudicatioklachten had. Een derde had geen pijn in de benen en de overige 55% vertoonde atypische symptomen¹. Enerzijds kan inspanningsgebonden pijn door perifeer arterieel vaatlijden verkeerd geïnterpreteerd worden als gewichtspijn of ischialgische pijn; anderzijds kan verminderde fysieke activiteit (door bijvoorbeeld comorbiditeit) inspanningsgebonden pijn maskeren.

Bestudeerde populatie

De populaties van drie studies werden geïncludeerd.

- De *San Diego Veterans Administration Study* rekruteerde 508 personen die in de voorbije tien jaar de vasculaire dienst bezochten. De gemiddelde leeftijd was 69 jaar (SD 9), 88% was man, 30% rookte, 66% had PAV en 31% diabetes, 18% had een CVA en 27% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.
- De *Chicago Study* rekruteerde 740 personen in een vasculaire dienst en een huisartspraktijk. De gemid-

delde leeftijd was 71 jaar (SD 8), 56% was man, 16% rookte, 62% had perifeer arterieel vaatlijden, 28% diabetes, 10% had een CVA en 23% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.

- De *San Diego Population Study* includeerde aselect 2 401 voormalige bedienden van de universiteit van Californië met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar (SD 11). Slechts 4% had perifeer arterieel vaatlijden, 6% rookte, 5% had diabetes, 1% had een CVA en 2% een acuut myocardinfarct doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In een dwarsdoorsnedeonderzoek is het verband gezocht tussen het type inspanningsgebonden pijn (geen pijn, pijn met en zonder inspanning, geen kuitpijn, atypische kuitpijn en klassieke claudicatio in de kuit). Perifeer arterieel vaatlijden werd gedefinieerd bij een enkelarmindex (EAI) <0,91 of een vaatoperatie in de voorgeschiedenis.

Uitkomstmeting

Men berekende het verband tussen de EAI en het pijntype. Tevens werd de invloed van een aantal risicofactoren op inspanningsgebonden pijn onderzocht.

Resultaten

Van de totale populatie had 24% perifeer arterieel vaatlijden in een of beide benen. Er was een significante vermindering van de gemiddelde EAI naargelang van de soort pijn (geen pijn, pijn met en zonder inspanning, geen kuitpijn, atypische kuitpijn en klas-



sieke claudicatio in de kuit; $p=0,002$). Na stratificatie volgens aanwezigheid van perifere arterieel vaatlijden was de correlatie niet langer significant. Personen met een EAI $>0,90$ en een vaatoperatie in de voorgeschiedenis hadden in 15% van de gevallen claudicatioklachten. Bij een EAI 1,00 tot 1,39 had ongeveer 2% claudicatioklachten en met EAI $<0,91$ had 30% claudicatio. In die laatste groep had 40% atypische inspanningsgebonden pijn en 30% geen pijn in de onderste ledematen. Benen met een laag normale EAI (0,91 tot 0,99) en een hoge EAI ($>1,39$) hadden meer claudicatio (respectievelijk 8 en 10%) dan normale benen (EAI 1,00 tot 1,39). Onafhankelijk van de EAI waren leeftijd, mannelijk geslacht, diabetes, roken, hoge BMI, acuut myocardinfarct en vaatoperaties significant gecorreleerd met inspanningsgebonden pijn.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Het gebruik van data van drie eerder uitgevoerde studies is aanvaardbaar, omdat de registraties met dezelfde vragenlijst uitgevoerd zijn en de enkelarmindex (EAI) volgens strikte protocollen is gemeten. Twee groepen bestaan uit mensen met een verhoogd risico op een vaatziekte; de derde groep met een laag ziekterisico kan als controlegroep worden beschouwd. We merken wel op dat de controlegroep meer jongere personen en meer vrouwen bevat. Daarvoor werden de frequentietabellen aangepast. Tevens zijn er in de controlegroep minder mensen met diabetes, CVA en acuut myocardinfarct, en minder rokers, zodat de comorbiditeit duidelijk lager ligt. De enkelarmindex als referentietest met een drempel van $<0,91$ om perifere arterieel vaatlijden aan te tonen, wordt ook in andere studies gebruikt. De EAI heeft een **sensitiviteit** van 95% en een **specificiteit** van 99% ten opzichte van een angiografisch bevestigd perifere arterieel vaatlijden ². Door een eerder uitgevoerde vaatoperatie toe te voegen als referentietest worden meer patiënten geklasseerd als terecht positieven. De vragenlijst (de San Diego Claudicatio Questionary) werd ook in andere studies gebruikt. De methodesectie bevat een samenvatting van de vragen, maar de expliciete vragenlijst ontbreekt in het artikel ¹. Een ander tekort is het niet vermelden van de 95% betrouwbaarheidsintervallen, noch in de frequentietabellen, noch bij de odds ratio's van de logistische regressieanalyse. Daardoor kan de nauwkeurigheid van de gevonden verschillen niet goed worden ingeschat.

Betere diagnosestelling

Uit deze studie blijkt dat klassieke claudicatioklachten slechts voorkomen bij ongeveer 30% van de patiënten met perifere arterieel vaatlijden. Als we dus alleen bij klassieke claudicatioklachten aan perifere arterieel vaatlijden denken, wordt ongeveer 70% van patiënten niet herkend. Die resultaten bevestigen dat perifere arterieel vaatlijden in vroeger onderzoek ondergediagnosticeerd werd ³. De volgende vragen zijn dus relevant: is de EAI een betere test voor de diagnose van perifere arterieel

Conclusies van de auteurs

De auteurs besluiten dat geen enkel pijntype voldoende sensitief of specifiek was om perifere arterieel vaatlijden te bevestigen of uit te sluiten. Benen met een laag normale enkelarmindex (EAI 0,91 tot 0,99) en een hoog normale EAI ($>1,39$) hebben waarschijnlijk ook ischemische pijn. De normale EAI ligt dus tussen 1,00 en 1,39. Buiten de EAI waren verschillende risicofactoren onafhankelijk gecorreleerd met inspanningsgebonden pijn.

Financiering

National Institutes of Health, General Clinical Research Center Program en National Center for Research Sources (V.S.)

Belangenvermenging

Niet vermeld

vaatlijden? Wat is de meerwaarde van de diagnose? Voor welke patiënten is een EAI nuttig? Is screening zinvol? In de huisartspraktijk kan een EAI bepaald worden met een geschikte bloeddrukmeter en een Doppler ^{4,6}. De meerwaarde van een juiste diagnose van perifere arterieel vaatlijden is dat men enerzijds foute diagnoses (ischialgie of gewrichtspijn) en dus de bijbehorende foute behandeling (paracetamol of NSAID) vermijdt, en anderzijds een geschikte therapie kan starten. Een geschikte therapie bestaat vooral uit het verminderen van de risicofactoren (roken, hypertensie, diabetes en lipidenafwijkingen). Ook voor asymptomatische patiënten met perifere arterieel vaatlijden is dat zinvol. Het nut van medicatie tegen plaatjesaggregatie is onduidelijk. Minstens driemaal per week wandelen vermindert het functionele verlies. Doorverwijzing naar een vasculaire chirurg is nodig bij beperking van de levenskwaliteit door de claudicatio of bij tekens van ernstige ischemie (rustpijn, ulceraties of gangreen) ^{4,8}. De studie toont aan dat een EAI-meting zeker nuttig is voor alle patiënten met inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen. Over andere patiëntengroepen kan geen uitspraak worden gedaan.

Waarde van de EAI

De EAI heeft een zeer sterke aantonende kracht (LR+) van 95 en een sterke uitsluitende kracht van 20 (LR- is 0,05). De prevalentie wordt geschat op 25 per 1 000 ⁴. Bij een positieve testuitslag is de **nakans** 72% (de positieve **voorspellende waarde**). Bij een negatieve testuitslag is de nakans 0,1% (een negatieve voorspellende waarde van 99,9%). Door de goede testkenmerken, de geringe belasting voor de patiënt en de lage kostprijs is de EAI een geschikt instrument voor screening, indien het verlagen van het risico niet al wordt toegepast in het kader van een globaal cardiovasculaire risicobeheer. Op dit ogenblik biedt screening van perifere arterieel vaatlijden met behulp van de EAI dus geen meerwaarde. Indien evenwel zou blijken dat de EAI waardevol is bij het opstellen van een cardiovasculair risicoprofiel, kan zij daarin worden opgenomen.

BESLUIT

Deze diagnostische studie toont aan dat geen enkele soort inspanningsgebonden pijn voldoende sensitief of specifiek is om perifeer arterieel vaatlijden te bevestigen of uit te sluiten. Tevens worden veel patiënten met perifeer arterieel vaatlijden niet gediagnosticeerd wegens de afwezigheid van de klassieke claudicatielasten. Perifeer arterieel vaatlijden kan door de huisarts vastgesteld worden met behulp van de enkelarmindex (EAI). Een normale EAI ligt tussen 1,00 en 1,39. Het meten van de EAI is zinvol bij patiënten met inspanningsgebonden pijn in de onderste ledematen. Daarnaast moeten andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals rookgedrag, hypertensie, diabetes en lipidenafwijkingen, aangepakt worden. Op basis van de huidige beschikbare evidentie kunnen we screening van alle patiënten door middel van een EAI niet aanraden.

Literatuur

1. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
2. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause cardiovascular disease mortality: The Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
3. McDermott MM, Kerwin DR, Liu K, et al. Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J Gen Intern Med* 2001;16:384-90.
4. Bartelink ML, Stoffers HEJH, Boutens EJ, et al. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M13/start.htm>.
5. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
6. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:443-50.
7. Hooij, Stoffers H, Kester A, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial disease. The Limburg PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:177-82.
8. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, et al. Physical performance in peripheral arterial disease: a slower rate of decline in patients who walk more. *Ann Intern Med* 2006;144:10-20.

Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico

Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

Duiding: P. Chevalier, M. van Driel

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (coxibs) en klassieke niet-selectieve anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) op het optreden van vasculaire incidenten?

Achtergrond

De VIGOR-studie, waarin rofecoxib werd vergeleken met naproxen, toonde een verhoogd risico van myocardinfarct bij patiënten die werden behandeld met rofecoxib¹. Twee recente studies bevestigden dit voor de coxibs rofecoxib² en celecoxib³. Het wordt daarom beschouwd als een klasse-effect. Hoewel de bewijzen zich opstapelen, blijven een aantal vragen onbeantwoord: hoe groot is het risico? Is het risico dosisgebonden? En is er ook bij gebruik van klassieke niet-selectieve NSAID's een verhoogd risico?

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs namen contact op met de fabrikanten van alle coxibs en consulteerden de website van de FDA-adviesraad, MEDLINE en EMBASE (1966 tot april 2005).

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde studies die gedurende ten minste vier weken het effect onderzochten van een coxib versus een placebo of versus een klassiek NSAID, en die ernstige cardiovasculaire incidenten rapporteerden (hospitalisatie, overlijden), kwamen in aanmerking.

Onderzochte populatie

In totaal werden 138 RCT's gevonden met in totaal 145 373 deelnemers. De karakteristieken van de geïnccludeerde patiënten zijn niet vermeld. De onderzochte coxibs zijn rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en valdecoxib. De klassieke NSAID's zijn naproxen (42 studies), ibuprofen (24 studies), diclofenac (26 studies), nabumeton, indomethacine, loxoprofen en ketoprofen (7 studies).

