

### Huisarts en verpleegkundige: partners in de opvolging van chronische patiënten?

Een aantal recente studies onderzocht de meerwaarde van opvolging van patiënten met een stabiele chronische hartinsufficiëntie door verpleegkundigen, die waren opgeleid om deze patiënten te begeleiden. Het merendeel van de studies toont een gunstig effect op therapietrouw en uitkomst (bijvoorbeeld minder heropnames in het ziekenhuis) <sup>1-3</sup>. Andere studies nuanceren dit voordeel echter, onder andere bij personen met een laag risico <sup>4,5</sup>. De meest recente publicatie toont een gunstig effect van een telefonische opvolging door verpleegkundigen <sup>1</sup>. In de afgelopen tien jaar zijn verschillende studies gepubliceerd die goede klinische resultaten rapporteren van een dergelijke opvolging van chronische patiënten, in het bijzonder diabetici type 2 <sup>6</sup>. Maar al deze beloftevolle ervaringen kunnen alleen bestaan en ontwikkeld worden als een interdisciplinaire samenwerking dit mogelijk maakt, zowel bij de voorbereidende stappen, als bij de opvolging van patiënten, met de nadruk op educatieve begeleiding <sup>7</sup>.

Alle gezondheidswerkers die zorg dragen voor patiënten zijn betrokken bij deze educatieve begeleiding gericht op een optimale opvolging. Dit vraagt op zijn minst overleg tussen gezondheidswerkers onderling en idealiter een partnership met de patiënt. Teamwerk waarbij de deelnemers elkaar kennen en gezamenlijk gezondheidsprojecten ontwikkelen, vergemakkelijkt de verschillende educatieve stappen. Welke plaats kan dit type interventie hebben in België? Zijn de artsen, in het bijzonder de huisartsen, klaar om te aanvaarden dat adviezen (waaronder ook medicamenteuze) gegeven worden door verpleegkundigen (telefonisch of rechtstreeks) of apothekers? Hoe ervaart de patiënt in de eerste lijn dit? De geslaagde interdisciplinaire samenwerking in de palliatieve thuiszorg is een voorbeeld dat optimisme oproept.

Het gaat hier echter om een educatieve benadering, die ook een specifieke opleiding vereist. En deze benadering is maar zinvol en volledig als meerdere partners erbij betrokken zijn. De thuisverpleegkundige, de behandelende arts of de specialist kunnen zich ook toeleggen op educatieve begeleiding van de patiënt, op voorwaarde dat zij zich hierin vormen en er de nodige prioriteiten aan toekennen (onder andere door hieraan tijd te besteden). In de opleiding voor therapeutische educatie is bewustwording van het belang van luisteren en het ontwikkelen van empathie belangrijk <sup>8,9</sup>. Dit is bekend terrein voor de huisarts die vertrouwd is met een globale benadering van de patiënt in zijn context. Kennis van de fasen van het motivationele interview is een voordeel. We moeten rekening houden met de ideeën van de patiënt over zijn gezondheid en ziektes, zijn levensdoelen, de rol van de omgeving, zijn stappen in de aanvaarding van zijn ziekte of zijn rouw om verlies van gezondheid. Met andere woorden, we moeten onze relationele vaardigheden ontwikkelen voor wederzijds overleg en respect voor de patiënt met zijn waarden en keuzes.

Een nieuw gegeven waarmee we rekening moeten houden is de ongelijke verdeling van huisartsen in ons land. Ver van de steden en in achtergestelde stadswijken zijn minder huisartsen gevestigd, waardoor de taakverdeling mogelijk minder efficiënt is. De veroudering van de populatie met een groter aantal chronisch zieken is evenmin een realiteit die we kunnen ontwijken. Nieuwe wegen moeten worden uitgetekend om dit grote aantal chronische patiënten te begeleiden. Een partnership tussen patiënt, huisarts en verpleegkundige, eventueel ook in samenwerking met de apotheker en andere gezondheidswerkers, is één van deze pistes.

*J. Laperche en P. Chevalier*

#### Literatuur

1. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005;331:425-9.
2. Stromberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:363-9.
3. DeWalt DA, Pignone M, Malone R, et al. Development and pilot testing of a disease management program for low literacy patients with heart failure. *Patient Educ Couns* 2004;55:78-86.
4. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation* 2004;110:3518-26.
5. DeBusk RF, Miller NH, Parker KM, et al. Care management for low-risk patients with heart failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:606-13.
6. Toombs SK. The meaning of illness: a phenomenological account of the different perspectives of physician and patient. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1992.
7. Horrocks S, Anderson E, Salisbury C. Systematic review of whether nurse practitioners working in primary care can provide equivalent care to doctors. *BMJ* 2002;324:819-23.
8. Cagnaire R, d'Yvernois JF. Apprendre à éduquer le patient. Paris: Maloine, 2004.
9. ANAES. L'information du patient: recommandations destinées aux médecins. Dossier de presse. ANAES 27 avril 2000. <http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/Rechercher.nsf/Rechercher?OpenAgent&Fuzzy=c&query=information+and+patients&sectrec=all> (geraadpleegd op 9 juni 2006).

## Behandeling van *H. pylori*-negatieve dyspepsie

Veldhuyzen van Zanten SJO, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: The CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88.

Duiding: M.E. Numans en M. van Driel

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is in de huisartspraktijk de meest effectieve behandeling van patiënten met dyspepsie en een negatieve *Helicobacter pylori*-test?

#### Achtergrond

In de CADET-HP-studie (Canadian Dyspepsia Empirical Treatment *Helicobacter pylori*) werd aangetoond dat bij *H. pylori*-positieve dyspepsiepatiënten het eradiceren van de infectie leidt tot verbetering van de symptomen en kosteneffectief is<sup>1,2</sup>. Deze publicatie onderzoekt de aanpak bij patiënten met 'uninvestigated' (niet met gastroscopie onderzochte) *H. pylori*-negatieve dyspepsie.

#### Bestudeerde populatie

Patiënten uit 35 Canadese huisartspraktijken kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie als zij hun huisarts bezochten met een nieuwe episode van maagklachten, gedefinieerd als pijn of 'onwelbevinden' in epigastrische streek al dan niet gepaard gaande met zuurbranden, oprispen, misselijkheid, een vol gevoel, spijsverteringsproblemen en/of overmatige gasvorming. Een negatief resultaat bij serologisch onderzoek op antistoffen tegen *H. pylori* en een negatief resultaat van een C-ureum ademtest waren noodzakelijk. Exclusiecriteria waren: alarmsymptomen, voorafgaande diagnose van refluxziekte of uitsluitend zuurbranden en/of regurgitatie, onderzoek met gastroscopie of barium-maagfoto binnen een halfjaar voorafgaand of meermaals in de afgelopen tien jaar, of klachten die pasten bij prikkelbaredarmsyndroom. De deelnemers waren gemiddeld 40 tot 43 jaar oud, 40-53% was man, >95% was blank en ongeveer een derde rookte. De klachten duurden gemiddeld al acht à tien jaar. Het belangrijkste symptoom was bij 40% epigastrische pijn, bij 25% zuurbranden en bij 13% een 'opgeblazen gevoel'.

#### Onderzoekopzet

Patiënten werden gerandomiseerd over vier groepen. Gedurende vier weken werden zij behandeld met omeprazol 20 mg per dag (n=134) of ranitidine 150 mg tweemaal daags (n=139) of cisapride 20 mg tweemaal daags (n=84) of placebo (n=111). Daarna volgde een 'on demand' fase van vijf maanden met dezelfde medicatie. De

klachten werden gerapporteerd na 4, 12 en 24 weken.

#### Uitkomstmeting

De belangrijkste uitkomstmaat was het (vrijwel) verdwijnen van dyspeptische klachten na vier weken behandeling, gemeten met de **Global Overall Symptoms**-vragenlijst (GOS). Secundaire eindpunten waren kwaliteit van leven en aan maagklachten gerelateerde kosten. De kosteneffectiviteit van de behandelingen vergeleken met placebo werd berekend op basis van 'maatschappelijke kosten' (inclusief werkverzuim en verlies van levensvreugde) en 'kosten ten laste van de gezondheidszorg' (door verzekeraars te betalen) gedurende zes maanden.

#### Resultaten

Na vier weken was de behandeling succesvol bij 51% van de patiënten behandeld met omeprazol versus 36% met ranitidine, 31% met cisapride en 23% met placebo. Vergeleken met placebo (4%) resulteerde behandeling met omeprazol (24%) en ranitidine (11%) vaker in volledig verdwijnen van de klachten. In de groep patiënten bij wie het zuurbranden niet op de voorgrond stond (75% van de populatie, te interpreteren als de 'niet-refluxpatiënten') waren de verschillen kleiner (43% met omeprazol en 37% met ranitidine; p-waarde voor verschil 0,064). De maatschappelijke kosten waren het laagst voor placebobehandeling, op gelijk niveau voor omeprazol en cisapride en ertussenin voor ranitidine. De kosten voor de gezondheidszorg lagen voor cisapride het hoogst en voor de andere drie groepen gelijk. De kosten voor medicatie vormden een belangrijk aandeel van de totale kosten. Omeprazol was niet overtuigend kosteneffectiever dan ranitidine.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij patiënten met maagklachten en een negatieve *H. pylori*-test omeprazol de meest effectieve behandeling is.

#### Financiering

AstraZeneca, Inc, Canada

#### Belangenvermenging

Enkele auteurs zijn medewerkers van AstraZeneca en van commerciële research-consultancybureaus.

### BESPREKING

#### Relevantie beperkt: *H. pylori*-test als uitgangspunt

Deze studie is methodologisch correct uitgevoerd, maar de belangrijkste beperking voor toepasbaarheid

in de huisartspraktijk is dat men uitgaat van een *H. pylori*-test. Uit publicaties van de CADET-trial (onder andere die over het *H. pylori*-positieve deel van de



populatie<sup>1)</sup> weten we dat de *H. pylori*-test positief was bij ongeveer 30% van de geïncludeerde populatie met maagklachten. Dit percentage is vergelijkbaar met de prevalenties in eerstelijnspopulaties met maagklachten die elders, ook in onze windstreken, zijn onderzocht<sup>3</sup>. Maar het percentage seropositiviteit voor *H. pylori* neemt in de westerse wereld af. Dat is de reden dat, onder meer in Nederland, het beleid bij maagklachten in eerste instantie niet gestuurd wordt door een voorafgaande *H. pylori*-test, maar door de respons op een (empirische) symptomatische behandeling<sup>4,5</sup>. Dus enerzijds zijn de resultaten van dit onderzoek over het *H. pylori*-negatieve deel van de populatie relevant voor huisartsen, omdat de patiënten kunnen worden herkend in de huisartsenpopulatie. Anderzijds wordt de toepasbaarheid van de resultaten bepaald door een voorafgaande *H. pylori*-test, die lang niet altijd wordt uitgevoerd. De resultaten kunnen worden vertaald naar *H. pylori*-negatieve personen met relatief langdurige maagklachten. In de onderzochte populatie heeft ruim twee derde langer dan vijf jaar klachten, gemiddeld acht à negen jaar. In de Nederlandse CBO-richtlijn wordt dit de groep met 'persisterende en/of recidiverende niet op reflux berustende maagklachten' genoemd. De richtlijn adviseert bij deze groep om te testen voor *H. pylori*, maar als de klachten meer op reflux lijken te berusten, kan men ook kiezen voor een proefbehandeling met een protonpompremmer zonder voorafgaande test<sup>4</sup>. Cisapride is inmiddels alleen op speciale indicatie beschikbaar en kan niet meer worden toegepast in deze populatie.

#### Omeprazol of ranitidine?

Na vier weken was omeprazol superieur aan ranitidine

en cisapride, ook in deze eerstelijns populatie met veel 'zuurgerelateerde' *Helicobacter*-negatieve klachten. Dit is niet echt verrassend. Ook in dit onderzoek blijkt dat de superioriteit van omeprazol minder overtuigend is als de klachten minder door organische afwijkingen worden bepaald, of minder 'refluxachtig' van karakter zijn. Dat valt op te maken uit de subgroepenanalyses die de auteurs, ondanks het feit dat de studie hiervoor niet gepowered was, uitvoeren. In deze studie reageerde in de subgroep van patiënten, bij wie zuurbranden en regurgitatie op de voorgrond stonden (ongeveer een derde van de populatie), 68% op behandeling met omeprazol versus 37% op ranitidine. Als men deze patiënten met refluxklachten weglaat uit de analyse, zijn de verschillen tussen omeprazol en ranitidine niet meer significant: de behandeling heeft dan nog maar effect bij ongeveer 40% van de patiënten in beide groepen. De niet-organische, of 'functionele' maagklachten waar het dan over gaat, zijn minder goed te beïnvloeden met zuurremming. Een belangrijke vaststelling is dat er na zes maanden geen verschil meer is tussen omeprazol en ranitidine: ongeveer 40% reageert op de therapie. Er is een hoge placeborespons (ongeveer 25% na vier weken en 35% na zes maanden), maar het percentage patiënten dat volledig klachtenvrij wordt, is in de placebogroep wel veel kleiner dan in de omeprazolgroep (4% versus 24%). We mogen dus niet te hooggespannen verwachtingen hebben van een behandeling met zuurremmers in deze groep *H. pylori*-negatieve dyspepsiepatiënten: slechts een kwart van de patiënten geraakt geheel van zijn klachten af en meer dan de helft heeft na zes maanden nog altijd dezelfde klachten.

### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij patiënten met symptomen van dyspepsie (zonder voorafgaand gastroscopisch onderzoek) en een negatieve *H. pylori*-test, behandeling met omeprazol 20 mg per dag of ranitidine 150 mg tweemaal daags de symptomen kan verlichten. Na vier weken behandeling is omeprazol superieur aan ranitidine, maar na zes maanden is er geen verschil meer tussen beide behandelingen. Bij ruim de helft van de patiënten zijn na zes maanden de klachten, ondanks behandeling, niet afgenomen. Omeprazol lijkt effectiever te zijn bij patiënten met refluxachtige klachten.

In de praktijk wordt een empirische behandeling met een protonpompremmer aanbevolen voor patiënten met persisterende refluxachtige dyspeptische klachten, ongeacht hun *H. pylori*-status<sup>6</sup>. Een *H. pylori*-test is pas aangewezen als de klachten ondanks behandeling persisteren<sup>5</sup>. Behandeling met omeprazol bij patiënten is in deze studie op langere termijn niet kosteneffectiever dan behandeling met ranitidine. Op basis hiervan kan men na effectieve behandeling met omeprazol weer tijdig 'terugschakelen' op ranitidine.

De redactie

#### Literatuur

1. Chiba N, Veldhuijzen van Zanten SJ, Sinclair P, et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment – *H. pylori* (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
2. Chiba N, Veldhuijzen van Zanten SJ, Escobedo S, et al. Economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication in the CADET-Hp randomized controlled trial of *H. pylori*-positive primary care patients with uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:349-58.
3. Weijnen CF, Numans ME, de Wit NJ, et al. Testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study. *BMJ* 2001;323:71-5.

4. De Wit NJ, van Barneveld TA, Festen HP, et al., namens de NHG-CBO werkgroep maagklachten. Richtlijn maagklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1386-92.
5. CBO en NHG. Multidisciplinaire Richtlijn Maagklachten. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder200210231-21843/maagkl2004.pdf>
6. RIZIV. Het doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie. Consensus vergadering 15 mei 2003. <http://riziv.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/2003-05-15/pdf/cv.pdf>

## Fecaal DNA versus occult bloed voor colorectale kankerscreening

Imperiale TF, Ransohoff DR, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average risk population, *N Engl J Med* 2004;351:2704-14.

Duiding: M. De Jonghe

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Verbeterd de opsporing van specifiek abnormaal DNA in de stoelgang van niet-symptomatische risicopatiënten ouder dan 50 jaar de sensitiviteit van niet-invasieve tests in het kader van colorectale kankerscreening?

#### Achtergrond

De Hemocult II, een test op aanwezigheid van occult bloed in de stoelgang, is de enige beschikbare niet-invasieve test voor screening van colorectale kanker. Met deze test kan de incidentie <sup>1</sup> en het risico op overlijden door colorectale kanker worden gereduceerd <sup>2</sup>. Omdat de letsels die men zoekt weinig of niet bloeden, is de sensitiviteit van deze test echter zwak, in het bijzonder voor het opsporen van adenomen. De introductie van een niet-invasieve test, die zowel de sensitiviteit als de specificiteit van colorectale kankerscreening verbetert bij patiënten die een sensitiever maar tevens veel invasiever onderzoek zoals colonoscopie weigeren, is relevant.

#### Bestudeerde populatie

Eénentachtig centra namen deel aan de studie. Van de 5 486 gerekruteerde patiënten voltooiden er 4 404 de studie. De doelpopulatie bestond uit asymptomatische patiënten van 50 jaar of ouder. De gemiddelde leeftijd was 69,5 jaar (8,4% <60 jaar), 44,5% was man, 87% blank en 13,9% had een familiale voorgeschiedenis van colorectale kanker. Exclusiecriteria waren patiënten die in de voorafgaande maand een gastro-intestinale bloe-

ding hadden, verandering in stoelgangpatroon, recente abdominale pijn, voorgeschiedenis van colorectale kanker, intestinale poliep of colonresectie, andere kanker van het spijsverteringsorgaan of ferriprive anemie.

#### Onderzoeksopzet

Bij elke patiënt voerde men drie Hemocult II-tests, een fecale DNA-test en een colonoscopie uit. De drie tests werden blind geanalyseerd. De fecale DNA-test werd uitgevoerd zonder kennis van de resultaten van de Hemocult II-test of de colonoscopie. De colonoscopie werd uitgevoerd zonder kennis van de resultaten van de fecale DNA-test. De resultaten van de Hemocult-II test waren potentieel beschikbaar voor de colonoscopist.

#### Uitkomstmeting

Men berekende sensitiviteit van de fecale DNA-test versus de Hemocult II-test voor opsporing van adenocarcinoma en andere vormen van gevorderde dysplasie, vastgesteld met colonoscopie. Daarnaast berekende men de specificiteit van de fecale DNA-test en de Hemocult II-test versus colonoscopie.

#### Resultaten

Van de geïncludeerde patiënten kon 19,2% niet worden geëvalueerd, omdat ze de volledige studie niet hadden voltooid. Er werden 31 invasieve adenocarcinomen gediagnosticeerd (prevalentie 0,7%). Er zijn 4 colonperforaties vastgesteld (prevalentie 0,09%) (zie tabel 1 en 2).

Tabel 1: Sensitiviteit van de fecale DNA-test en de Hemocult II-test voor opsporing van letsels vastgesteld met colonoscopie.

Pathologie	Sensitiviteit fecale DNA-test (95% BI)	Sensitiviteit Hemocult II-test (95% BI)	p-waarde
Adenocarcinoma TNM-I, II, III (n=31)	51,6% (34,8 tot 68,0)	12,9% (5,1 tot 28,9)	0,003
Adenomen met hooggradige dysplasie (n=40)	32,5% (20,1 tot 48,0)	15,0% (7,1 tot 29,1)	Niet vermeld
Gevorderde neoplasië* (n=418)	18,2%	10,8%	0,001

\*tubulair adenoom (diameter  $\geq 1$ cm) of vilieuze poliep of poliep met hooggradige dysplasie of kanker

Tabel 2: Specificiteit van de fecale DNA-test en de Hemocult II-test versus colonoscopie.

Normale colonoscopie	Vals-positieven fecale DNA-test	Specificiteit fecale DNA-test (95% BI)	Vals-positieven Hemocult II-test	Specificiteit Hemocult II-test (95% BI)
n=1 423	n=79	94,4% (93,1 tot 95,5)	n=68	95,2% (94,2 tot 96,1)





### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat alhoewel het merendeel van de door colonoscopie geïdentificeerde neoplastische letsels niet worden gedetecteerd door niet-invasieve tests, de fecale DNA-test een groter aantal invasieve colorectale kankers opspoorde dan de Hemocult II-test zonder dat

de specificiteit in het gedrang komt.

### Financiering

Exact Sciences

### Belangenvermenging

De meeste auteurs hebben banden met Exact Sciences.

## BESPREKING

### Relevantie van de studie

Colorectale kanker vormt de tweede doodsoorzaak door kanker bij volwassenen<sup>3</sup>. Om een tumor te kunnen opsporen met een chemische test op occult bloed in de stoelgang (zoals de Hemocult-test) moet de tumor bloeden. Dit is niet altijd het geval. De matige sensitiviteit van een jaarlijkse (49%) of een tweejaarlijkse (28%) screening en het hoge aantal vals-positieven beperken de haalbaarheid van de Hemocult-test<sup>4</sup>. Colonoscopie wordt beschouwd als de beste screeningsmethode, zowel voor poliepen als voor kankers<sup>4</sup>, maar dit is een invasief onderzoek en vereist een zwaardere intestinale voorbereiding. Bovendien is er een relatief hoge kans op complicaties: een perforatierisico van 0,3 tot 0,8% bij een diagnostische colonoscopie en van 0,5 tot 1% bij een poliepectomie. Het risico op hemorragie na deze interventie ligt tussen 1,4 en 2%<sup>4</sup>. Het bestaan van een specifieke en sensitieve niet-invasieve-test is dus zeer relevant.

De studie is duidelijk beschreven, de tests moeten beantwoorden aan belangrijke kwaliteitscriteria en de analyseprocedures van de resultaten zijn goed gedefinieerd. Alleen jammer dat de inclusiecriteria niet zijn vermeld: 20% van de deelnemers werd niet in de analyse opgenomen, omdat ze geen stoelgang hadden geleverd of geen colonoscopie wilden ondergaan.

### Risicopopulatie

Aandoeningen en erfelijke predisponerende factoren die men beschouwt als een risico zijn: familiale colorectale polypose, syndroom van Lynch I & II (erfelijke colorectale kanker zonder polypose), een sporadisch geval van familiale colonkanker; vrouwen met een ovarium-, baarmoeder- of borstcarcinoom vóór de leeftijd van 45 jaar; persoonlijke voorgeschiedenis van colonadenoom of colonkanker en colitis ulcerosa en ziekte van Crohn (controversieel risico)<sup>3</sup>. Niet alle auteurs includeren dezelfde populaties<sup>4,5</sup>. Het is dan ook jammer dat men in deze studie niet de moeite neemt om de populatie die zij als een risico beschouwen te definiëren. De huidige richtlijnen voor screening zijn gebaseerd op de resultaten van beschrijvend onderzoek. De winst van screening op de overleving is geëxtrapoleerd van een eventueel gestegen risico op kanker, en niet onderbouwd met

bewijs van effectiviteit van screening<sup>6</sup>.

### Fecale DNA-test

De auteur van een begeleidend editoriaal signaleert dat Ahlquist in 2000 een sensitiviteit van deze test vaststelde van 91% voor het opsporen van colorectale kanker en van 82% voor adenomen. Maar Ahlquist includeerde, evenals de auteurs van studies die volgden, patiënten die reeds een colorectale kanker hadden<sup>7</sup>. Deze studie vindt voor de test voor specifiek abnormaal DNA een veel lagere sensitiviteit, maar is dan ook de eerste die enkel asymptomatische patiënten includeert.

De kostprijs van de fecale DNA-test is niet te verwaarlozen. Een Hemocult-test kost 3 tot 40 dollar, de fecale DNA-test 400 tot 800 dollar! Om die reden is de DNA-test op dit moment nog geen interessant alternatief<sup>5</sup>.

### Plaats in colorectale kankerscreening

Een ziekte opsporen beperkt zich niet alleen tot het invoeren van een nieuwe en meer betrouwbare opsporingstechniek. Men moet zich afvragen wat het voordeel is van screening. Het moet dus worden gekaderd in een programma van kwaliteitsontwikkeling, waarin de doelpopulatie is gedefinieerd en dat toegankelijke en adequate middelen voorziet om op het gezochte probleem te screenen, dat de screeningsfrequentie vastlegt en dat vervolgens een adequate behandeling aanbiedt met de bedoeling om de levenskwaliteit van de patiënten te verbeteren en de globale mortaliteit te reduceren. Dit alles moet echter aanvaardbaar zijn voor de patiënt; het gezondheidszorgsysteem moet de patiënt bovendien garanderen dat hij alle verschillende stappen kan doorlopen<sup>7</sup>. De auteurs zelf erkennen dat we op basis van deze studie geen conclusies kunnen trekken over de plaats van deze test in systematische screening omdat dit niet het doel was van deze studie. Studies die rekening houden met de efficiëntie, de betrouwbaarheid en de toegankelijkheid zijn dus onmisbaar voor de volksgezondheid. Het feit dat bijna 20% van de patiënten niet voldeed aan de voorwaarden voor opvolging die bij aanvang van de studie waren voorzien, illustreert zeer duidelijk de complexiteit van het probleem en de grenzen waarmee huisartsen geconfronteerd zullen worden.

## BESLUIT



Deze studie toont dat bij asymptomatische patiënten zonder verhoogd risico, de fecale DNA-test een hogere sensitiviteit heeft dan de Hemocult-test voor de opsporing van colorectale kanker. De test is echter zeer duur. Op basis van deze studie is het niet mogelijk om de plaats van de fecale DNA-test in een screeningsprogramma te bepalen.

## Literatuur

1. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
2. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colonoscopy Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71. [Erratum, *N Engl J Med* 1993;329:672.]
3. Gozy M, Antoine EC, Auclerc G, et al. Dépistages et préventions utiles en cancérologie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0110, 1998, 6p.
4. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132-41.
5. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:27-43.
6. Solomon M, McLeod R, avec le concours du groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Stratégies de dépistage du cancer colorectal. *Le médecin du Québec* 1996; janvier, supplément:9-16.
7. Woolf SH. A smarter strategy? - Reflections on fecal DNA screening for colorectal cancer [Editorial]. *N Engl J Med* 2004;351:2755-8.

## Cognitieve gedragstherapie bij prikkelbaredarmsyndroom

Kennedy T, Jones R, Darnley S, Seed P, et al. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:435-40.

Duiding: H.E. van der Horst

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) uitgevoerd door verpleegkundigen in de eerste lijn, gecombineerd met mebeverine versus mebeverine alleen bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom (PDS)?

#### Achtergrond

Twintig procent van de bevolking lijdt aan het PDS. Slechts een minderheid ondervindt hiervan belangrijke beperkingen en doet uitgebreid een beroep op medische zorg. Behandeling is gericht op symptoombestrijding. Hoewel de effectiviteit ervan zeer twijfelachtig is, worden musculotrope spasmolytica, zoals mebeverine, vaak gebruikt. Studies met cognitieve gedragstherapie gaven voor deze indicatie tegenstrijdige resultaten. In de eerste lijn werd deze aanpak nog niet eerder onderzocht.

#### Bestudeerde populatie

In tien huisartspraktijken in Londen werden 334 patiënten van 16 tot 50 jaar oud met klachten van PDS door hun huisarts uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Zwangere vrouwen, zogende moeders, patiënten met alarmsymptomen van colorectale kanker en patiënten met een inflammatoire darmaandoening of coeliakie, werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 235 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 33,8 (SD 8,6) jaar, van wie 82% vrouwen, in de studie opgenomen. Vijfentachtig procent van de deelnemers voldeed aan de Rome I-criteria voor PDS. Acht procent had milde symptomen, 38% matige symptomen en 52% ernstige symptomen. De helft had sinds >5 jaar PDS en een kwart had reeds alternatieve geneeswijzen geprobeerd.

#### Onderzoeksoepzet

De 149 patiënten die na twee weken 'usual treatment'

door hun huisarts en na vier weken behandeling met driemaal daags 275 mg mebeverine nog matig ernstige of ernstige klachten hadden, werden gerandomiseerd in twee groepen. Een groep (n=77) kreeg driemaal daags 275 mg mebeverine verder, de andere groep (n=72) kreeg naast driemaal daags 275 mg mebeverine zes therapie sessies van elk 50 minuten met een interval van telkens één week. De sessies werden gegeven door vier getrainde praktijkverpleegkundigen en bestonden uit cognitieve en gedragstechnieken om het omgaan met de klachten en defaecatiegewoonten te verbeteren. Follow-up gebeurde na zes weken en na drie, zes en twaalf maanden met per post verzonden vragenlijsten.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een PDS-specifieke symptoomscore. Secundaire uitkomstmaten waren scores op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de Work and Social Adjustment Scale (WSAS). Er is een regressieanalyse uitgevoerd volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Minder dan de helft van de patiënten (46%) uit de CGT-groep had alle zes sessies gevolgd. Vertrekend van een PDS-specifieke symptoomscore bij randomisatie van 295 punten in de CGT-groep en 310 punten in de mebeverinegroep, was na zes weken de score gedaald tot 177 in de CGT-groep en tot 260 punten in de mebeverinegroep. Na zes weken was de PDS-specifieke symptoomscore dus 68 punten meer gedaald in de CGT-groep versus de mebeverinegroep (95% BI -103 tot -33). Dit verschil in effect bleef bestaan na drie maanden (-71 punten; 95% BI -109 tot -32), maar was verdwenen na zes maanden en na een jaar. Na één jaar lagen de PDS-specifieke symptoomscores



## Literatuur

1. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
2. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colonoscopy Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71. [Erratum, *N Engl J Med* 1993;329:672.]
3. Gozy M, Antoine EC, Auclerc G, et al. Dépistages et préventions utiles en cancérologie. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0110, 1998, 6p.
4. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132-41.
5. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:27-43.
6. Solomon M, McLeod R, avec le concours du groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Stratégies de dépistage du cancer colorectal. *Le médecin du Québec* 1996; janvier, supplément:9-16.
7. Woolf SH. A smarter strategy? - Reflections on fecal DNA screening for colorectal cancer [Editorial]. *N Engl J Med* 2004;351:2755-8.

## Cognitieve gedragstherapie bij prikkelbaredarmsyndroom

Kennedy T, Jones R, Darnley S, Seed P, et al. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:435-40.

Duiding: H.E. van der Horst

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) uitgevoerd door verpleegkundigen in de eerste lijn, gecombineerd met mebeverine versus mebeverine alleen bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom (PDS)?

#### Achtergrond

Twintig procent van de bevolking lijdt aan het PDS. Slechts een minderheid ondervindt hiervan belangrijke beperkingen en doet uitgebreid een beroep op medische zorg. Behandeling is gericht op symptoombestrijding. Hoewel de effectiviteit ervan zeer twijfelachtig is, worden musculotrope spasmolytica, zoals mebeverine, vaak gebruikt. Studies met cognitieve gedragstherapie gaven voor deze indicatie tegenstrijdige resultaten. In de eerste lijn werd deze aanpak nog niet eerder onderzocht.

#### Bestudeerde populatie

In tien huisartspraktijken in Londen werden 334 patiënten van 16 tot 50 jaar oud met klachten van PDS door hun huisarts uitgenodigd om deel te nemen aan de studie. Zwangere vrouwen, zogende moeders, patiënten met alarmsymptomen van colorectale kanker en patiënten met een inflammatoire darmaandoening of coeliakie, werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 235 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 33,8 (SD 8,6) jaar, van wie 82% vrouwen, in de studie opgenomen. Vijfentachtig procent van de deelnemers voldeed aan de Rome I-criteria voor PDS. Acht procent had milde symptomen, 38% matige symptomen en 52% ernstige symptomen. De helft had sinds >5 jaar PDS en een kwart had reeds alternatieve geneeswijzen geprobeerd.

#### Onderzoeksoepzet

De 149 patiënten die na twee weken 'usual treatment'

door hun huisarts en na vier weken behandeling met driemaal daags 275 mg mebeverine nog matig ernstige of ernstige klachten hadden, werden gerandomiseerd in twee groepen. Een groep (n=77) kreeg driemaal daags 275 mg mebeverine verder, de andere groep (n=72) kreeg naast driemaal daags 275 mg mebeverine zes therapie sessies van elk 50 minuten met een interval van telkens één week. De sessies werden gegeven door vier getrainde praktijkverpleegkundigen en bestonden uit cognitieve en gedragstechnieken om het omgaan met de klachten en defaecatiegewoonten te verbeteren. Follow-up gebeurde na zes weken en na drie, zes en twaalf maanden met per post verzonden vragenlijsten.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een PDS-specifieke symptoomscore. Secundaire uitkomstmaten waren scores op de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de Work and Social Adjustment Scale (WSAS). Er is een regressieanalyse uitgevoerd volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Minder dan de helft van de patiënten (46%) uit de CGT-groep had alle zes sessies gevolgd. Vertrekend van een PDS-specifieke symptoomscore bij randomisatie van 295 punten in de CGT-groep en 310 punten in de mebeverinegroep, was na zes weken de score gedaald tot 177 in de CGT-groep en tot 260 punten in de mebeverinegroep. Na zes weken was de PDS-specifieke symptoomscore dus 68 punten meer gedaald in de CGT-groep versus de mebeverinegroep (95% BI -103 tot -33). Dit verschil in effect bleef bestaan na drie maanden (-71 punten; 95% BI -109 tot -32), maar was verdwenen na zes maanden en na een jaar. Na één jaar lagen de PDS-specifieke symptoomscores



van beide groepen in de buurt van 210 punten. De CGT-groep scoorde significant beter op de WSAS-schaal gedurende het verloop van de studie. Het effect op de HADS-schaal was inconsistent.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat door praktijkverpleegkundigen toegepaste cognitieve gedragstherapie in combinatie met mebeverine tot drie maanden na therapie effectiever is dan mebeverine alleen. Dit effect is na

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

In de discussie geven de auteurs zelf als beperking aan dat ze geen controleconditie voor de cognitieve gedragstherapie hebben gebruikt, omdat dat moeilijk te realiseren is. Dat betekent wel dat ze niet kunnen corrigeren voor het Hawthorne-effect<sup>1</sup>. Zes individuele therapie-sessies van 50 minuten leveren veel aandacht op, die op zichzelf al heilzaam kan werken. Hoewel de auteurs aangeven dat alle therapie-sessies werden geregistreerd voor supervisie-doelinden, vertellen ze niets over de mate waarin de praktijkverpleegkundigen zich aan het protocol hielden bij de sessies. Dat is een gemiste kans. Wel is duidelijk dat slechts de helft van de patiënten de volledige interventie heeft ondergaan. Voor subgroup-analyses, bijvoorbeeld in functie van het aantal gevolgde sessies, was de onderzoekspopulatie echter te klein.

Er kleven nog meer bezwaren aan dit onderzoek. Het kosteneffectiviteitsaspect is helaas buiten beschouwing gebleven. De auteurs geven aan dat de NNT 5,9 (95% BI 3,3 tot 27,8) bedroeg. Zes patiënten moeten dus zes sessies van 50 minuten ondergaan om bij één patiënt te bewerkstelligen dat de klachten van ernstig afnemen tot 'normaal', dit wil zeggen af en toe eens wat buikklachten, zoals iedereen dat wel heeft. De training van de vier praktijkverpleegkundigen nam twaalf dagen in beslag, verspreid over drie maanden.

### Effect van mebeverine discutabel

De auteurs hebben er voor gekozen om alle patiënten mebeverine voor te schrijven, hoewel de effectiviteit van mebeverine nooit is aangetoond<sup>2</sup>. De reden daarvoor is niet duidelijk in het artikel. Strikt genomen kan men nu alleen stellen dat de combinatie van CGT met mebeverine effectiever bleek dan mebeverine alleen. Als we ervan uitgaan dat mebeverine niet effectief is, kan het als een placebo beschouwd worden. Dan is het geven van CGT met een placebo effectiever gebleken dan een placebo alleen.

De mebeverinegroep had bij aanvang van de studie een hogere PDS-specifieke score dan de CGT-groep en kwam daarbij in de groep met ernstige klachten terecht, terwijl de CGT-groep nog net in de groep met minder ernstige klachten zat. De auteurs geven wel aan dat de indeling in drie groepen voor klinici gemakkelijker te interpreteren en daarmee bruikbaar is, maar besteden geen aandacht aan het feit dat hun twee onderzoeksgroepen dan in een verschillende ernstcategorie terecht kwamen. Uiteraard gaat het om relatief kleine

een jaar verdwenen. Deze therapie kan nuttig zijn bij sommige patiënten met PDS in de eerste lijn.

### Financiering

NHS Health Technology Assessment Programme

### Belangenvermenging

De eerste twee auteurs waren consultant voor farmaceutische firma's (Novartis, Solvay en Boots).

verschillen en arbitraire afkappunten, maar het was netter geweest als ze daar wel iets over hadden gezegd.

### Meetinstrumenten

In het artikel staat geen informatie over de validiteit, de betrouwbaarheid en de responsiviteit van de toegepaste meetinstrumenten. Ze zijn in andere studies weinig gebruikt, zoals een snelle zoektocht toont. De 'IBS symptom severity scale' is slechts een paar keer gebruikt en hoewel de psychometrische eigenschappen goed werden bevonden, is de praktische bruikbaarheid discutabel<sup>3</sup>. De 'Work and Social Adjustment Scale' is vooral in psychiatrisch onderzoek gebruikt, de psychometrische eigenschappen zijn goed<sup>4</sup>. Omdat inhoudelijke informatie over beide schalen ontbreekt, zijn de gepresenteerde resultaten moeilijk te interpreteren: in welke mate is bijvoorbeeld het werkverzuim afgenomen?

Een laatste punt van kritiek betreft de verschillen tussen de figuren waarin de resultaten grafisch zijn voorgesteld en de getallen in de tekst. Zowel de baselinewaarden als de waarden bij de follow-upmetingen komen niet overeen, waardoor de verschillen grafisch groter zijn dan uit de tekst blijkt. In het abstract vermelden de auteurs dat de CGT-interventie ook na zes maanden nog een gunstig effect op de symptomen had, terwijl uit de resultatentabel verder in het artikel blijkt dat het gevonden verschil tussen beide groepen na zes maanden niet meer significant was. Hoewel de auteurs in het abstract niet zeggen dat het om een 'significant' verschil gaat en ze dus strikt genomen geen onwaarheid verkondigen, is deze uitspraak wel misleidend.

### Andere studies

Er zijn nog maar weinig RCT's uitgevoerd over de effectiviteit van een cognitieve gedragsmatige aanpak bij syndromen zoals het PDS in de huisartspraktijk. Resultaten uit onderzoeken uitgevoerd in tweedelijns-populaties kunnen niet zonder meer vertaald worden naar de eerste lijn<sup>5</sup>. In dit opzicht levert dit onderzoek zeker nieuwe gegevens en inzichten op. De patiëntengroep die aan het onderzoek heeft deelgenomen is representatief voor de populatie die de huisarts consulteert, namelijk een minderheid die langdurig ernstige klachten heeft. Dat is echter ook de groep waar de baten van een relatief intensieve therapie kunnen opwegen tegen de kosten. CGT is één van de weinige vormen van psychotherapie die effectief zijn gebleken bij lichamelijk onverklaarde klachten in de tweede lijn, waarvoor



vaak de term somatisatie wordt gebruikt, waaronder het PDS <sup>6</sup>. De keuze voor CGT is daarmee gerechtvaardigd. Het inzetten van een praktijkverpleegkundige om een dergelijke intensieve interventie uit te voeren, sluit aan bij de ontwikkelingen in Nederland waarbij

praktijkverpleegkundigen en praktijkondersteuners een deel van de taken van de huisarts overnemen. Gezien de huidige organisatie van de eerste lijn is dit in België momenteel niet haalbaar.

## BESLUIT



Deze studie in de huisartspraktijk bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom die reeds behandeld worden met mebeverine, toont aan dat cognitieve gedragstherapie door getrainde verpleegkundigen een beperkt en tijdelijk positief effect heeft op de klachten. Na zes maanden hebben beide groepen minder klachten, maar is er geen meerwaarde meer van de cognitieve gedragstherapie. Voordat we een aanbeveling kunnen doen over de plaats van deze aanpak bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom zijn een kosteneffectiviteitsanalyse en gegevens over welke patiënten baat hebben bij een dergelijke aanpak, nodig.

## Literatuur

1. Holden JD. Hawthorne effects and research into professional practice. *J Eval Clin Pract* 2001;7:65-70.
2. van der Horst HE. Het prikkelbaredarmsyndroom: is er een plaats voor medicamenteuze therapie? *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:15-21.
3. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Outcome measures in irritable bowel syndrome: comparison of psychometric and methodological characteristics. *Am J Gastroenterol* 2003;98:122-7.
4. Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH. The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatry* 2002;180:461-4.
5. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, et al. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1100-13.
6. Raine R, Haines A, Sensky T, et al. Systematic review of mental health interventions for patients with common somatic symptoms: can research evidence from secondary care be extrapolated to primary care? *BMJ* 2002;325:1082-93.

## Paracetamol of NSAID's voor posttraumatische pijn?

Woo WWK, Man SY, Lam PKW, Rainer TH. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann Emerg Med* 2005; 46:352-61.

Duiding: P. Chevalier

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van oraal toegediend paracetamol versus NSAID's of beide gecombineerd bij personen ouder dan zestien jaar, die zich op een urgentiedienst aanmelden met een pijnlijk traumatisch letsel aan één van de ledematen?

### Achtergrond

Ondanks het feit dat musculoskeletale letsels veel voorkomen in de dagelijkse praktijk, is tot nu toe nog geen enkele belangrijke (>100 deelnemers) studie gepubliceerd die de effectiviteit van paracetamol en NSAID's als pijnmedicatie vergelijkt. Meestal verkiest men voor deze indicatie NSAID's boven paracetamol, ondanks de aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering, zoals voor enkeltrauma <sup>1</sup>, waarin men stelt dat er onvoldoende gegevens zijn over de effectiviteit en ongewenste effecten van NSAID's.

### Bestudeerde populatie

Op de spoedgavallendienst van een universitair zieken-

huis in Hong Kong werden patiënten gerekruteerd van  $\geq 16$  jaar die zich aanmeldden met enkel een pijnlijk traumatisch letsel aan een lidmaat en bij wie op klinische basis een fractuur weinig waarschijnlijk was. De meeste patiënten hadden een verstuijing (52 tot 65%) of een contusie (20 tot 34%). Minder frequent waren wonden (13 tot 18%), verbrijzelingen (4 tot 11%) of fracturen (4 tot 10%). Exclusercriteria waren onder andere: medicatiemisbruik, dementie, dyspepsie, maagulcus of -bloeding, recente anticoagulerende behandeling, zwangerschap, nier- of hartinsufficiëntie en gebruik van analgetica voor hetzelfde letsel. Patiënten die weigerden deel te nemen zijn niet geregistreerd of verantwoord. Uiteindelijk zijn van een niet-vermeld aantal personen die in aanmerking kwamen, 300 patiënten geïncludeerd.

### Onderzoekopzet

In deze dubbelblinde gerandomiseerde, gecontroleerde studie vergeleek men in vier studiearmen de effectiviteit van paracetamol, indometacine, diclofenac en een com-



vaak de term somatisatie wordt gebruikt, waaronder het PDS <sup>6</sup>. De keuze voor CGT is daarmee gerechtvaardigd. Het inzetten van een praktijkverpleegkundige om een dergelijke intensieve interventie uit te voeren, sluit aan bij de ontwikkelingen in Nederland waarbij

praktijkverpleegkundigen en praktijkondersteuners een deel van de taken van de huisarts overnemen. Gezien de huidige organisatie van de eerste lijn is dit in België momenteel niet haalbaar.

## BESLUIT



Deze studie in de huisartspraktijk bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom die reeds behandeld worden met mebeverine, toont aan dat cognitieve gedragstherapie door getrainde verpleegkundigen een beperkt en tijdelijk positief effect heeft op de klachten. Na zes maanden hebben beide groepen minder klachten, maar is er geen meerwaarde meer van de cognitieve gedragstherapie. Voordat we een aanbeveling kunnen doen over de plaats van deze aanpak bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom zijn een kosteneffectiviteitsanalyse en gegevens over welke patiënten baat hebben bij een dergelijke aanpak, nodig.

## Literatuur

1. Holden JD. Hawthorne effects and research into professional practice. *J Eval Clin Pract* 2001;7:65-70.
2. van der Horst HE. Het prikkelbaredarmsyndroom: is er een plaats voor medicamenteuze therapie? *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:15-21.
3. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Outcome measures in irritable bowel syndrome: comparison of psychometric and methodological characteristics. *Am J Gastroenterol* 2003;98:122-7.
4. Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH. The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatry* 2002;180:461-4.
5. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, et al. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1100-13.
6. Raine R, Haines A, Sensky T, et al. Systematic review of mental health interventions for patients with common somatic symptoms: can research evidence from secondary care be extrapolated to primary care? *BMJ* 2002;325:1082-93.

## Paracetamol of NSAID's voor posttraumatische pijn?

Woo WWK, Man SY, Lam PKW, Rainer TH. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann Emerg Med* 2005; 46:352-61.

Duiding: P. Chevalier

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van oraal toegediend paracetamol versus NSAID's of beide gecombineerd bij personen ouder dan zestien jaar, die zich op een urgentiedienst aanmelden met een pijnlijk traumatisch letsel aan één van de ledematen?

### Achtergrond

Ondanks het feit dat musculoskeletale letsels veel voorkomen in de dagelijkse praktijk, is tot nu toe nog geen enkele belangrijke (>100 deelnemers) studie gepubliceerd die de effectiviteit van paracetamol en NSAID's als pijnmedicatie vergelijkt. Meestal verkiest men voor deze indicatie NSAID's boven paracetamol, ondanks de aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering, zoals voor enkeltrauma <sup>1</sup>, waarin men stelt dat er onvoldoende gegevens zijn over de effectiviteit en ongewenste effecten van NSAID's.

### Bestudeerde populatie

Op de spoedgavallendienst van een universitair zieken-

huis in Hong Kong werden patiënten gerekruteerd van  $\geq 16$  jaar die zich aanmeldden met enkel een pijnlijk traumatisch letsel aan een lidmaat en bij wie op klinische basis een fractuur weinig waarschijnlijk was. De meeste patiënten hadden een verstuijing (52 tot 65%) of een contusie (20 tot 34%). Minder frequent waren wonden (13 tot 18%), verbrijzelingen (4 tot 11%) of fracturen (4 tot 10%). Exclusercriteria waren onder andere: medicatiemisbruik, dementie, dyspepsie, maagulcus of -bloeding, recente anticoagulerende behandeling, zwangerschap, nier- of hartinsufficiëntie en gebruik van analgetica voor hetzelfde letsel. Patiënten die weigerden deel te nemen zijn niet geregistreerd of verantwoord. Uiteindelijk zijn van een niet-vermeld aantal personen die in aanmerking kwamen, 300 patiënten geïncludeerd.

### Onderzoekopzet

In deze dubbelblinde gerandomiseerde, gecontroleerde studie vergeleek men in vier studiearmen de effectiviteit van paracetamol, indometacine, diclofenac en een com-



binatie van diclofenac met paracetamol. Alle patiënten kregen twee tabletten van 500 mg paracetamol of placebo (tablet X) en één tablet placebo of indometacine 25 mg of diclofenac 25 mg (tablet Y). De eerste groep kreeg dus 1 g paracetamol en een placebo (n=66), de tweede een placebo en 25 mg indometacine (n=71), de derde een placebo en 25 mg diclofenac (n=69) en de vierde groep kreeg 1 g paracetamol en 25 mg diclofenac (n=94). Alle medicatie werd toegediend op de spoedgevallendienst. De patiënten kregen vervolgens dezelfde behandeling gedurende drie dagen, viermaal per dag tablet X en driemaal per dag tablet Y.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was pijnreductie tijdens rust en beweging (mobilisatie op de spoedgevallendienst en vervolgens activiteiten van het dagelijks leven) gemeten op een visuele analoge schaal (VAS) van 10 cm. Dit criterium werd om de dertig minuten geëvalueerd tijdens de eerste twee uur na het toedienen van de medicatie op de spoedgevallendienst en vervolgens drie keer per dag. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal en het type ongewenste effecten en de tevredenheid van de patiënt in functie van de pijnverlichting. Een finale evaluatie werd uitgevoerd vijf tot acht dagen na de initiële aanmelding op spoedgevallendienst. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

### Resultaten

De initiële pijn waarmee de patiënten zich aanmelden was gemiddeld zwak bij rust (<30 mm) en matig bij beweging (<70 mm). Na het eerste uur bereikte de

pijnvermindering in geen enkele groep de drempel van een klinisch relevant effect (een verschil van ten minste 13 mm op de VAS). Na twee uur werden er verschillen tussen de groepen voor het gemiddelde verschil ten opzichte van de initiële pijnscore vastgesteld, maar deze waren niet significant (bijvoorbeeld, diclofenac + paracetamol versus paracetamol 3,3; 95% BI -0,6 tot 7,3). Analyse van het gemiddelde van de eerste drie dagen of van alle evaluaties toonde voor de drie NSAID-groepen een relevante reductie van de pijn (>13 mm op de VAS), maar enkel bij beweging en zonder klinisch of statistisch significant verschil tussen de groepen (hiervoor zijn geen cijfers gerapporteerd, alleen een grafiek). In de diclofenac+paracetamolgroep is de incidentie van ongewenste effecten het hoogst (18,5%). Het enige significante verschil in optreden van ongewenste effecten was dat in de indometacinegroep vergeleken met de diclofenac+paracetamolgroep minder abdominale pijn werd gerapporteerd.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er tussen NSAID's, paracetamol of de combinatie van diclofenac met paracetamol kleine verschillen in effectiviteit bestaan, waarvan de klinische betekenis twijfelachtig is. De veiligheid is naar alle waarschijnlijkheid gelijk.

### Financiering

De studie werd niet door een externe instantie gesponsord.

### Belangenvermenging

Niet vermeld

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

De auteurs vermelden dat de basiskarakteristieken in beide groepen gelijk zijn. Maar als we de oorzaken van de pijn bekijken, vallen enkele verschillen tussen de groepen op. Er is een grote variatie aan oorzaken en er zijn verschillen tussen de onderzoeksgroepen (die niet statistisch zijn geanalyseerd). Vanuit klinisch oogpunt lijkt de studiepoulatie nogal heterogeen en er is mogelijk sprake van randomisatiebias. Dit is waarschijnlijk ook de verklaring voor de zwakke intensiteit van de gemiddelde initiële pijn, zeker bij rust. Daarnaast ontbreekt informatie over de motieven van niet-includeren en over het aantal weigeringen. De gebruikte doseringen komen overeen met de in het 'British National Formulary' aanbevolen dosissen: de doseringen van de NSAID's lijken relatief lager dan die van paracetamol. Voor NSAID's worden dosissen lager dan de anti-inflammatoire ('volle dosis') beschouwd als effectief tegen pijn<sup>2</sup>.

Het is verbazingwekkend dat een significant verschil in ongewenste effecten enkel wordt vastgesteld voor abdominale pijn in de diclofenac+paracetamolgroep versus de indometacinegroep. Indometacine staat ervoor bekend dat het een grotere gastro-intestinale toxiciteit heeft dan diclofenac<sup>3</sup> en tot op heden was nog

niet vastgesteld dat de combinatie van paracetamol met een NSAID tot een toename van de gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's leidt. Dit zal dus nog bevestigd moeten worden in ander onderzoek. Zoals de auteurs zelf toegeven, kunnen we door het ontbreken van een placeboarm (om ethische redenen) geen uitspraken doen over de natuurlijke evolutie van de pijn. Evenmin kunnen we het partiële placebo-effect of het reële analgetische effect van de medicatie beoordelen. Het gelijktijdige gebruik van andere analgetica dan de studiemedicatie is een mogelijke belangrijke bias (zoals de auteurs zelf ook aangegeven). Let wel dat 19 tot 33% van de deelnemers hun drie behandelingsdagen niet voltooiden (motivatie niet gegeven) en dat de tevredenheid met de behandeling zeer laag was (3 op 10).

### Andere studies

Er bestaan geen meta-analyses noch andere studies die de effectiviteit van peroraal paracetamol vergelijken met een NSAID in de behandeling van een acute posttraumatische pijn. Eén enkelblinde studie met 160 patiënten, toonde dat intraveneus toegediend propacetamol in vergelijking met NSAID's in de spoedbehandeling van een perifeer trauma minstens even effectief is<sup>4</sup>. Een andere dubbelblinde gerandomiseerde studie vond bij 247 patiënten geen enkel statistische significant verschil

in effect op de pijn tijdens de eerste twee dagen na een acuut weke delenletsel tussen diclofenac en placebo <sup>5</sup>.

#### Voor de praktijk

De verwachting dat we eindelijk wat meer zouden weten over het absolute en relatieve analgetische effect van paracetamol en enkele NSAID's bij posttraumatische acute pijn, wordt met deze studie niet ingelost. Door het ontbreken van een placebogroep, de heterogeniteit van oorzaken van de pijn en door afwezigheid van een andere betrouwbare studie die de effectiviteit van één van deze behandelingen voor deze indicatie

toont, is het niet mogelijk om aanbevelingen voor de praktijk te formuleren. We kunnen enkel vaststellen dat er geen bewijs is dat diclofenac, indometacine of de combinatie van diclofenac met paracetamol beter zijn dan enkel paracetamol. Daarnaast veroorzaakt in deze studie de combinatie van diclofenac met paracetamol meer abdominale pijn dan indometacine. Verschillende studies hebben aangetoond dat NSAID's ernstige gastro-intestinale nevenwerkingen kunnen veroorzaken <sup>6,7</sup>; een eventuele cardiovasculaire toxiciteit moet verder worden onderzocht <sup>8</sup>.

## BESLUIT



Deze studie, met belangrijke methodologische tekorten, toont bij patiënten die zich op een spoedgevallendienst aanmelden met acute pijn na een trauma van een ledemaat, geen enkel klinisch relevant verschil in pijnreductie tussen paracetamol (4 g/dag), diclofenac (3 x 25 mg/dag), indometacine (3 x 25 mg/dag) of een combinatie van paracetamol met diclofenac. Er zijn ook geen andere argumenten om een NSAID te verkiezen boven paracetamol voor acute traumata van de ledematen, zodat paracetamol voor deze indicatie de eerste keuze is.

## Literatuur

1. Goudswaard AN, Thomas S, Van den Bosch WJHM, et al. NHG-Standaard Enkeldistorsie. *Huisarts Wet* 2000;43:32-7. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M04/start.htm>
2. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Martindale The complete drug reference 34th edition 2004 by Sean C. Sweetman.
3. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
4. Hoogewijs J, Diltoer MW, Hubloue I, et al. A prospective, open, single blind, randomized study comparing four analgesics in the treatment of peripheral injury in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2000;7:119-23.
5. Bakshi R, Rotman H, Shaw M, Sussman H. Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995;17:30-7.
6. Niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca bij pijn. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:74-6.
7. Effets indésirables digestifs des AINS: au-delà du duodénum aussi. *Rev Prescr* 2005;25:830-4.
8. De COX-2 selectieve NSAID's en cardiovasculaire problemen: recapitulatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:43-4.

## Vitaminen en mineralen: geen effect op infecties bij ouderen

Avenell A, Campbell MK, Cook JA, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;331:324-9.

Duiding: P. Chevalier en G. Laekeman

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Voorkomt toediening van supplementen met vitaminen en mineralen infecties bij personen ouder dan 65 jaar?

### Achtergrond

Volgens een Brits onderzoek zouden ouderen, vooral ouder dan 75 jaar, in 10% (thuiswonend) tot 40% (wonend in een instelling) van de gevallen multi-pele voedingsdeficiënties vertonen <sup>1</sup>. Dit zou kunnen leiden tot een afname van de immuniteit. Regelmatige inname van vitaminen en mineralen zou de seroconversie na vaccinatie kunnen verbeteren en de cellulaire

immunologische respons kunnen stimuleren. De effectiviteit van dergelijke supplementen ter preventie van infectieuze aandoeningen, in het bijzonder respiratoire infecties, is bij bejaarden nog niet aangetoond <sup>2</sup>.

### Bestudeerde populatie

In zes huisartspraktijken in Schotland werden patiënten van ten minste 65 jaar met of zonder chronische ziekte gerekruteerd. Van de 10 090 patiënten die in aanmerking kwamen, werden na een eerste selectie (door artsen) 8 567 personen per brief gecontacteerd. De exclusiecriteria waren: een volgens de arts te slechte





in effect op de pijn tijdens de eerste twee dagen na een acuut weke delenletsel tussen diclofenac en placebo <sup>5</sup>.

#### Voor de praktijk

De verwachting dat we eindelijk wat meer zouden weten over het absolute en relatieve analgetische effect van paracetamol en enkele NSAID's bij posttraumatische acute pijn, wordt met deze studie niet ingelost. Door het ontbreken van een placebogroep, de heterogeniteit van oorzaken van de pijn en door afwezigheid van een andere betrouwbare studie die de effectiviteit van één van deze behandelingen voor deze indicatie

toont, is het niet mogelijk om aanbevelingen voor de praktijk te formuleren. We kunnen enkel vaststellen dat er geen bewijs is dat diclofenac, indometacine of de combinatie van diclofenac met paracetamol beter zijn dan enkel paracetamol. Daarnaast veroorzaakt in deze studie de combinatie van diclofenac met paracetamol meer abdominale pijn dan indometacine. Verschillende studies hebben aangetoond dat NSAID's ernstige gastro-intestinale nevenwerkingen kunnen veroorzaken <sup>6,7</sup>; een eventuele cardiovasculaire toxiciteit moet verder worden onderzocht <sup>8</sup>.

## BESLUIT



Deze studie, met belangrijke methodologische tekorten, toont bij patiënten die zich op een spoedgevallendienst aanmelden met acute pijn na een trauma van een ledemaat, geen enkel klinisch relevant verschil in pijnreductie tussen paracetamol (4 g/dag), diclofenac (3 x 25 mg/dag), indometacine (3 x 25 mg/dag) of een combinatie van paracetamol met diclofenac. Er zijn ook geen andere argumenten om een NSAID te verkiezen boven paracetamol voor acute traumata van de ledematen, zodat paracetamol voor deze indicatie de eerste keuze is.

## Literatuur

1. Goudswaard AN, Thomas S, Van den Bosch WJHM, et al. NHG-Standaard Enkeldistorsie. *Huisarts Wet* 2000;43:32-7. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M04/start.htm>
2. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Martindale The complete drug reference 34th edition 2004 by Sean C. Sweetman.
3. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
4. Hoogewijs J, Diltoer MW, Hubloue I, et al. A prospective, open, single blind, randomized study comparing four analgesics in the treatment of peripheral injury in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2000;7:119-23.
5. Bakshi R, Rotman H, Shaw M, Sussman H. Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clin Ther* 1995;17:30-7.
6. Niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca bij pijn. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:74-6.
7. Effets indésirables digestifs des AINS: au-delà du duodénum aussi. *Rev Prescr* 2005;25:830-4.
8. De COX-2 selectieve NSAID's en cardiovasculaire problemen: recapitulatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:43-4.

## Vitaminen en mineralen: geen effect op infecties bij ouderen

Avenell A, Campbell MK, Cook JA, et al. Effect of multivitamin and multimineral supplements on morbidity from infections in older people (MAVIS trial): pragmatic, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2005;331:324-9.

Duiding: P. Chevalier en G. Laekeman

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Voorkomt toediening van supplementen met vitaminen en mineralen infecties bij personen ouder dan 65 jaar?

### Achtergrond

Volgens een Brits onderzoek zouden ouderen, vooral ouder dan 75 jaar, in 10% (thuiswonend) tot 40% (wonend in een instelling) van de gevallen multi-pele voedingsdeficiënties vertonen <sup>1</sup>. Dit zou kunnen leiden tot een afname van de immuniteit. Regelmatige inname van vitaminen en mineralen zou de seroconversie na vaccinatie kunnen verbeteren en de cellulaire

immunologische respons kunnen stimuleren. De effectiviteit van dergelijke supplementen ter preventie van infectieuze aandoeningen, in het bijzonder respiratoire infecties, is bij bejaarden nog niet aangetoond <sup>2</sup>.

### Bestudeerde populatie

In zes huisartspraktijken in Schotland werden patiënten van ten minste 65 jaar met of zonder chronische ziekte gerekruteerd. Van de 10 090 patiënten die in aanmerking kwamen, werden na een eerste selectie (door artsen) 8 567 personen per brief gecontacteerd. De exclusiecriteria waren: een volgens de arts te slechte



gezondheidstoestand, gebruik van vitaminesupplementen, mineralen, visolie of injecties met vitamine B12 in de voorbije drie maanden. Er waren 1 523 personen bereid om deel te nemen en 910 werden geïnccludeerd (9% van de populatie die in aanmerking kwam voor deelname). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was circa 72 jaar en zo'n 48% was vrouw. Ongeveer 25% had een risico op deficiëntie, dit komt overeen met het percentage in de algemene populatie in deze leeftijdsklasse en regio.

### Onderzoekopzet

In deze pragmatische prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie kregen de deelnemers dagelijks ofwel een tablet van een complex met vitaminen en mineralen (n=456) ofwel een placebo (n=454). Het complex bevatte 800 µg vitamine A, 60 mg vitamine C, 5 µg vitamine D3, 10 mg vitamine E, 1,4 mg thiamine, 1,6 mg riboflavine, 18 mg niacine, 6 mg pantoteenzuur, 2 mg pyridoxine, 1 µg vitamine B12, 200 µg foliumzuur, 14 mg ijzerfumaraat, 150 µg jodine, 0,75 mg koper, 15 mg zink en 1 mg mangaan. Elke inname van een supplement van vitaminen of mineralen dat niet in de studie werd geëvalueerd, was verboden. De studie liep over twaalf maanden.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren het aantal contacten met de praktijk voor een infectie, het aantal dagen met een infectie (door de patiënt zelf vermeld) en de levenskwaliteit van de patiënt geëvalueerd op de EuroQol- en SF-12-schalen. De secundaire uitkomstmaten waren

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

Huisartsen rekruteerden patiënten die volgens hen 'in niet al te slechte gezondheid' verkeerden. Van de doelpopulatie deed slechts 9% 'vrijwilligers' mee, met een mogelijke selectiebias als gevolg. De studie-uitval bleef beperkt tot 13% en was vergelijkbaar in de twee groepen. Om de compliantie (therapietrouw) te beoordelen baseerde men zich op de informatie van de patiënt. Op een staal van 10% werd de compliantie objectief gecontroleerd en zag men een goede overeenkomst met de subjectieve verklaringen. De infecties werden gemeld door de patiënten. 'Recall bias' is dus eveneens mogelijk. Er namen weinig geïnstitutionaliseerde bejaarden of personen ouder dan 85 jaar deel aan de studie, dus de conclusies mogen niet geëxtrapoleerd worden naar deze groepen. Personen die reeds vitaminen en mineralen innamen werden geëxcludeerd, hetgeen een andere beperking bij de interpretatie van de resultaten kan zijn. Personen met een groter risico werden immers bij het begin uitgesloten.

### Andere studies: meta-analyse

Een eerdere in Minerva besproken studie toonde dat toediening van vitaminen en mineralen bij niet-geïnstitutionaliseerde bejaarden geen effect had op

het aantal voorgeschreven antibiotica in de eerste lijn, het aantal voorgeschreven dagen antibioticagebruik, het aantal dagen hospitalisatie omwille van een infectie, het aantal vermelde infecties en het totale aantal consultaties, de ongewenste effecten gerapporteerd door de patiënten en de therapietrouw. Subgroepanalyses voor leeftijd en andere criteria (geslacht, wonend in gemeenschap of in instelling, risicoscore voor deficiëntie) waren voorzien in het protocol.

### Resultaten

Met het supplement van vitaminen en mineralen was er geen winst op de primaire uitkomstmaten: voor het aantal contacten met de eerste lijn was de incidentieratio 0,96 (95% BI 0,78 tot 1,19; p=0,74) en voor het aantal infectiedagen was de incidentieratio 1,07 (95% BI 0,90 tot 1,27; p=0,41). De levenskwaliteit veranderde niet en voor de secundaire uitkomstmaten werd geen enkel significant verschil vastgesteld. De analyse voor de verschillende subgroepen toonde evenmin een verschil.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat toediening van supplementen met vitaminen en mineralen aan niet-geïnstitutionaliseerde ouderen geen invloed heeft op hun morbiditeit, gedefinieerd als zelfgerapporteerde infecties.

### Financiering

Health Foundation and Chief Scientist Office of the Scottish Executive Health Department

### Belangenvermenging

Geen aangegeven

de preventie van respiratoire infecties<sup>2</sup>. Een recente meta-analyse<sup>3</sup> besloot dat het geven van multivitaminen en mineralen aan bejaarden die thuis leven, een gering voordeel heeft (op één van de drie vastgelegde eindpunten): 14 ziektedagen minder met supplementen dan met placebo (p<0,001). Echter, de kans op minstens één infectie tijdens de studieperiode was niet significant verschillend tussen de groepen (OR 1,10; 95% BI 0,81 tot 1,50). Gegevens uit vier studies tonen evenmin een verschil in aantal infecties (OR 0,89; 95% BI 0,78 tot 1,03; p=0,11). Deze studies zijn echter heterogeen wat de samenstelling van de toegediende supplementen, de geïnccludeerde populaties en de uitkomstmaten betreft. Daarbij betrof het meestal kleine onderzoekspopulaties (van 36 tot 470 deelnemers, de helft van de studies includeerde minder dan 50 patiënten), die over het algemeen veel jonger waren (van 50 tot 78 jaar). Maar het grootste probleem van de meta-analyse is de kwaliteit van de geïnccludeerde studies. De enige uitkomstmaat waarvoor een voordeel werd aangetoond (aantal dagen ziekte), is gebaseerd op pooling van twee studies van Chandra<sup>45</sup> en een derde studie<sup>6</sup> die waarschijnlijk hierop gelijkt<sup>7</sup>. Chandra werd verplicht om één van zijn publicaties terug te trekken omwille van anomalieën en over zijn andere

publicaties zijn veel vragen. De auteurs van de meta-analyse hebben daarom hun berekeningen overgedaan na uitsluiting van de drie studies van Chandra. Er blijkt dan geen significant voordeel meer te zijn van de toediening van vitaminen en mineralen<sup>7</sup>! Een kleine studie (35 patiënten) toonde een zekere

effectiviteit van de toediening van multivitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij type 2-diabetici met deficiëntie voor micronutriënten. Tijdens de studieperiode van een jaar rapporteerde 73% in de placebogroep versus 43% in de interventiegroep minstens één infectie ( $p < 0,001$ )<sup>8</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont geen voordeel van de toediening van supplementen met vitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij bejaarden. Een meta-analyse van eerdere (kleine) studies, gecorrigeerd in functie van de validiteit van deze studies, kwam tot dezelfde conclusie. De aanbevelingen die eerder in Minerva zijn geformuleerd blijven dus ongewijzigd: er is geen onderbouwing voor het toedienen van vitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij thuiswonende bejaarden<sup>2</sup>.

De redactie

## Literatuur

1. National diet and nutrition survey: people aged 65 years and over. London: Stationery Office, 1998.
2. Laekeman G. Kan vitaminsuppletie bij bejaarden respiratoire infecties voorkomen? *Minerva* 2003;2(5):73-5.
3. El-Kadiki A, Sutton AJ. Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:871-7.
4. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992;310:1124-7.
5. Chandra RK. Influence of multinutrient supplement on immune responses and infection-related illness in 50-65 year old individuals. *Nutr Res* 2002;22:5-11.
6. Jain AL. Influence of vitamins and trace-elements on the incidence of respiratory infection in the elderly. *Nutr Res* 2002;22:85-7.
7. Sutton AJ, El Kadiki A. Assessing concerns regarding the validity of three trials included in "Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/bmj.38399.495648.8F/DC2>
8. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, et al. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:365-71.

## Cystitisklachten maar negatieve dipstick: toch behandelen?

Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331:143-7.

Duiding: D. De Backer en T. Christiaens

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van een behandeling met trimethoprim versus placebo bij vrouwen met symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie, maar met een negatieve nitriet- en leukocytenesterasetest bij dipstickonderzoek?

### Achtergrond

De diagnose van een ongecompliceerde urineweginfectie gebeurt in de eerste lijn meestal op basis van 'klassieke' symptomen gecombineerd met een positief dipstickresultaat voor nitriet en/of leukocytenesterase<sup>1-3</sup>. Een negatieve nitriet- én leukocytenesterasetest heeft een hoge voorspellende waarde voor de afwezigheid van een positieve urinecultuur ( $\geq 10^5$  kolonievormende eenheden/ml). Toch hebben sommige vrouwen met een

volledig negatief dipstickresultaat typische klachten van een urineweginfectie. Of zij toch baat hebben bij een behandeling met trimethoprim is niet onderzocht.

### Bestudeerde populatie

Dertig huisartsen in een netwerk van Nieuw-Zeelandse peilpraktijken rekruteerden vrouwen tussen 16 en 50 jaar die zich aanmeldden met klachten van dysurie en 'frequency' (frequent plassen). Exclusiecriteria waren: positief dipstickresultaat voor nitriet of leukocyten, gecompliceerde urineweginfectie, zwangerschap, bewezen en/of behandelde urineweginfectie in de voorbije maand en allergie voor trimethoprim. Uiteindelijk werden 59 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 36 jaar opgenomen in de studie. Ongeveer 90% had ooit een blaasontsteking doorgemaakt. Bij



publicaties zijn veel vragen. De auteurs van de meta-analyse hebben daarom hun berekeningen overgedaan na uitsluiting van de drie studies van Chandra. Er blijkt dan geen significant voordeel meer te zijn van de toediening van vitaminen en mineralen<sup>7</sup>! Een kleine studie (35 patiënten) toonde een zekere

effectiviteit van de toediening van multivitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij type 2-diabetici met deficiëntie voor micronutriënten. Tijdens de studieperiode van een jaar rapporteerde 73% in de placebogroep versus 43% in de interventiegroep minstens één infectie ( $p < 0,001$ )<sup>8</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont geen voordeel van de toediening van supplementen met vitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij bejaarden. Een meta-analyse van eerdere (kleine) studies, gecorrigeerd in functie van de validiteit van deze studies, kwam tot dezelfde conclusie. De aanbevelingen die eerder in Minerva zijn geformuleerd blijven dus ongewijzigd: er is geen onderbouwing voor het toedienen van vitaminen en mineralen ter preventie van infecties bij thuiswonende bejaarden<sup>2</sup>.

De redactie

## Literatuur

1. National diet and nutrition survey: people aged 65 years and over. London: Stationery Office, 1998.
2. Laekeman G. Kan vitaminsuppletie bij bejaarden respiratoire infecties voorkomen? *Minerva* 2003;2(5):73-5.
3. El-Kadiki A, Sutton AJ. Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:871-7.
4. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992;310:1124-7.
5. Chandra RK. Influence of multinutrient supplement on immune responses and infection-related illness in 50-65 year old individuals. *Nutr Res* 2002;22:5-11.
6. Jain AL. Influence of vitamins and trace-elements on the incidence of respiratory infection in the elderly. *Nutr Res* 2002;22:85-7.
7. Sutton AJ, El Kadiki A. Assessing concerns regarding the validity of three trials included in "Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/bmj.38399.495648.8F/DC2>
8. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, et al. Effect of a multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:365-71.

## Cystitisklachten maar negatieve dipstick: toch behandelen?

Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331:143-7.

Duiding: D. De Backer en T. Christiaens

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van een behandeling met trimethoprim versus placebo bij vrouwen met symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie, maar met een negatieve nitriet- en leukocytenesterasetest bij dipstickonderzoek?

### Achtergrond

De diagnose van een ongecompliceerde urineweginfectie gebeurt in de eerste lijn meestal op basis van 'klassieke' symptomen gecombineerd met een positief dipstickresultaat voor nitriet en/of leukocytenesterase<sup>1-3</sup>. Een negatieve nitriet- én leukocytenesterasetest heeft een hoge voorspellende waarde voor de afwezigheid van een positieve urinecultuur ( $\geq 10^5$  kolonievormende eenheden/ml). Toch hebben sommige vrouwen met een

volledig negatief dipstickresultaat typische klachten van een urineweginfectie. Of zij toch baat hebben bij een behandeling met trimethoprim is niet onderzocht.

### Bestudeerde populatie

Dertig huisartsen in een netwerk van Nieuw-Zeelandse peilpraktijken rekruteerden vrouwen tussen 16 en 50 jaar die zich aanmeldden met klachten van dysurie en 'frequency' (frequent plassen). Exclusiecriteria waren: positief dipstickresultaat voor nitriet of leukocyten, gecompliceerde urineweginfectie, zwangerschap, bewezen en/of behandelde urineweginfectie in de voorbije maand en allergie voor trimethoprim. Uiteindelijk werden 59 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 36 jaar opgenomen in de studie. Ongeveer 90% had ooit een blaasontsteking doorgemaakt. Bij





inclusie had 81% last van dysurie, 93% van 'frequency', 37% van jeuk, 79% van abdominale pijn, 52% van lagerugpijn en 37% had een koorstig gevoel en rillingen.

### Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden de deelnemers verdeeld in twee behandelgroepen: eenmaal daags 300 mg trimethoprim (n=26) of placebo (n=33) gedurende drie dagen. Het midstream urinestaal (negatief op dipstick) werd opgestuurd voor microscopisch onderzoek en urinekweek. Gedurende zeven dagen hielden alle vrouwen een klachtendagboek bij en op dag 7 werden ze telefonisch gecontacteerd om de aan- of afwezigheid van klachten te controleren.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de afwezigheid van dysurie op dag 3 en dag 7 en de mediane duur tot verdwijnen van dysurie. De secundaire uitkomstmaten waren het verdwijnen van andere symptomen.

### Resultaten

Van alle vrouwen met dysurie op dag 1 had 24% in de trimethoprimgroep versus 74% in de placebogroep nog dysurie op dag 3 ( $p=0,0005$  voor het verschil). Dit verschil bleef significant op dag 7; 10% in de behandelgroep versus 41% in de placebogroep ( $p=0,02$  voor het verschil). De mediane duur tot verdwijnen van dysurie bedroeg drie dagen in de trimethoprimgroep versus vijf dagen in de placebogroep ( $p=0,002$ ): NNT van 4 (95% BI 1,9 tot 14,1). Bij de vrouwen met een koort-

sig gevoel en rillingen op dag 1 verdween deze klacht na mediaan twee dagen in de trimethoprimgroep versus na zes dagen in de placebogroep ( $p=0,02$ ). Voor het verdwijnen van andere klachten ('frequency', jeuk, abdominale pijn en lagerugpijn) kon men geen significant verschil tussen beide groepen vaststellen. Uiteindelijk bleken vijf vrouwen (drie in de trimethoprimgroep en twee in de placebogroep) een microbiologisch bevestigde urineweginfectie te hebben ( $\geq 20$  leucocyten/ml en  $\geq 10^5$  cfu/ml). De negatieve voorspellende waarde van een negatief dipstickresultaat was in deze studie dus 92%. Zes vrouwen, drie in elke groep, bleken een 'low grade' bacteriurie (wel bacteriën, maar minder dan  $10^5$  cfu/ml) te hebben. Dit bleek niet voorspellend te zijn voor een positief behandelresultaat.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat, hoewel een negatief dipstickresultaat voor nitriet en leukocyten een sterke voorspellende waarde had voor een negatieve urinecultuur, de dysuriekklachten toch sneller verdwenen na drie dagen behandeling met trimethoprim dan met placebo. Dit ondersteunt een empirische aanpak gericht op de behandeling van klachten. Verder onderzoek is nodig om de klinische predictoren voor respons op antibiotica te bepalen.

### Financiering

Health Research Council van Nieuw-Zeeland

### Belangenvermenging

Geen aangegeven

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Methodologisch valt er weinig aan te merken op deze studie. Het enige waar men over zou kunnen vallen is de omvang van de onderzochte populatie: het gaat om een relatief kleine groep (n=59), die slechts 20% van het totale aantal patiënten vertegenwoordigt dat in aanmerking kwam voor inclusie. Ofwel vergat de arts ze te benaderen over de studie, ofwel gaf de patiënte geen toestemming voor deelname. Verder kunnen we opmerken dat de auteurs enkel dysurie als primaire uitkomstmaat kozen.

### Belang van de studie

De opzet van deze studie is heel interessant, in het bijzonder voor de eerste lijn. De huisarts heeft enkele diagnostische middelen ter beschikking, die kunnen gebruikt worden in het besliskundig diagnostisch proces bij urineweginfecties. Hiervan wordt de dipstickmethode, waarmee de aan- of afwezigheid van nitriet en leukocyten kan worden aangetoond, het meest gebruikt. Door de aanwezigheid van een aantal specifieke symptomen kan de waarschijnlijkheid van een ongecompliceerde urineweginfectie oplopen tot meer dan 80%<sup>4</sup>. Bij vrouwen met klassieke symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie zal een positieve LE-test weinig tot niets veranderen aan de klinische impressie<sup>5</sup>, maar in

verschillende richtlijnen wordt aangenomen dat de afwezigheid van zowel nitriet als leukocyten de aanwezigheid van een urineweginfectie heel onwaarschijnlijk maakt<sup>1,2</sup>. Het is een sterk punt van deze placebogecontroleerde RCT dat enkel patiënten met negatieve dipstickresultaten werden geïncludeerd.

De studie bevestigt dat bij vrouwen met dysurie en een negatieve dipstick inderdaad slechts zeer zelden een infectie aanwezig is met meer dan  $10^5$  cfu/ml (het klassieke 'Kass-criterium', het algemeen aanvaarde criterium voor urineweginfectie). Aangezien we door deze studie weten dat ook dipsticknegatieve patiënten symptoomverlichting kunnen hebben van een behandeling met trimethoprim, rijst de vraag of het wel van belang is of een vrouw dit microbiologische afkappunt haalt. We lijken dus twee opties te hebben: enkel behandelen bij positieve dipstick, waarbij men een aantal vrouwen die baat zouden hebben bij een kuur niet behandelt, ofwel alle vrouwen met klachten behandelen, waarbij men dus ook patiëntes zonder duidelijke bacteriurie behandelt. In het laatste geval dreigt overbehandeling met antibiotica, hetgeen resistentieontwikkeling in de hand zou kunnen werken. Anderzijds vragen patiënten om zo snel mogelijk van hun klachten verlost te zijn. Misschien moeten beide opties besproken worden met de patiënte.

**BESLUIT**

Deze studie reikt argumenten aan om bij vrouwen met klinische verdenking op cystitis, maar negatieve dipstickresultaten toch een behandeling met trimethoprim te overwegen (in België alleen magistraal te verkrijgen: trimethoprim 300 mg pro gelula una, één per dag gedurende drie dagen). Dit betekent dat de aanbeveling cystitis<sup>1</sup>, die aanraadt bij volledig negatieve dipstick (nog) niet te behandelen, moet worden aangepast. De pro's en contra's kunnen met de patiënte worden besproken.

**Literatuur**

- Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Aanbevelingen voor goede praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
- Van Haaren KAM, Visser HS, Van Vliet S, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2005;48:341-52.
- Hummers-Pradier E, Kochen MM. DEGAM-Leitlinie Nr. 1: Brennen beim Wasserlassen. Köln, 1999.
- Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
- Sultana RV, Zalstein S, Cameron P, Campbell D. Dipstick urinalysis and the accuracy of the clinical diagnosis of urinary tract infection. *J Emerg Med* 2001;20:13-9.

**Zilverkaars tegen menopauzale klachten?**

Osmers R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83.

Duiding: G. Laekeman

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is bij vrouwen met menopauzale klachten het effect en de veiligheid van een isopropanolextract van zilverkaars (*Actaea racemosa* of *Cimicifuga racemosa*) versus placebo?

**Achtergrond**

Men schat dat reeds 3 800 vrouwen hebben deelgenomen aan klinische studies met zilverkaars. De meeste studies werden uitgevoerd in de jaren 1980 en 1990. De onderzoeksmethodes op gebied van postmenopauzale klachten zijn intussen gewijzigd.

**Bestudeerde populatie**

In 24 Duitse (gynaecologische) praktijken rekruteerde men postmenopauzale vrouwen (ten minste twaalf maanden amenorroe of zes maanden amenorroe én FSH  $\geq$ 50 U/liter) van 45 jaar of ouder met menopauzale klachten, gedefinieerd als een score van  $\geq$ 0,4 op ten minste drie items van de **Menopause Rating Scale (MRS)**. Exclusiecriteria waren: BMI >35, kanker, aandoeningen die interfereren met menopauzale klachten, drugabusus of deelname aan een andere klinische studie in de voorbije 180 dagen. Uiteindelijk werden 304 patiëntes met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 55 jaar in de studie opgenomen. Ze hadden mediaan 28 warmteopwellingen per week. Negentig procent van hen had een MRS-score  $\geq$ 0,4 voor warmteopwellingen, 80% voor slaapstoornissen; >60% voor spier- en gewrichtspijnen en nervositeit; >40% voor seksuele

stoornissen, depressie en concentratiestoornissen en bijna 40% voor vaginale klachten.

**Onderzoeksopzet**

In deze dubbelblinde gerandomiseerde placebocontroleerde studie werden de deelnemers na een uitwasperiode van vier weken voor HST en één week voor fito-oestrogenen, voedingssupplementen (soja, rode klaver) en psychofarmaca, verdeeld in twee groepen. Een groep kreeg tweemaal daags 2,5 mg zilverkaars-extract (n=153), de andere groep placebo (n=151). De studie liep over een periode van twaalf weken. Tijdens deze periode was gebruik van hormonale vervangtherapie en psychofarmaca niet toegestaan. Follow-up vond plaats na vier en na twaalf weken.

**Uitkomstmeting**

De primaire uitkomstmaat was het verschil tussen beide groepen in verandering van gemiddelde MRS-score ten opzichte van de beginwaarde. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat. In de **regressieanalyse** zijn een aantal klinisch relevante variabelen (leeftijd, MRS-score en FSH-spiegel bij aanvang) in het model opgenomen. Secundaire eindpunten waren veranderingen in subscores van de MRS en nevenwerkingen.

**Resultaten**

In totaal beëindigden 268 (88%) patiënten de studie. De therapietrouw (gedefinieerd als 80-120% inname van de voorgeschreven dosis) bedroeg 91,3% in de



**BESLUIT**

Deze studie reikt argumenten aan om bij vrouwen met klinische verdenking op cystitis, maar negatieve dipstickresultaten toch een behandeling met trimethoprim te overwegen (in België alleen magistraal te verkrijgen: trimethoprim 300 mg pro gelula una, één per dag gedurende drie dagen). Dit betekent dat de aanbeveling cystitis<sup>1</sup>, die aanraadt bij volledig negatieve dipstick (nog) niet te behandelen, moet worden aangepast. De pro's en contra's kunnen met de patiënte worden besproken.

**Literatuur**

- Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Aanbevelingen voor goede praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
- Van Haaren KAM, Visser HS, Van Vliet S, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2005;48:341-52.
- Hummers-Pradier E, Kochen MM. DEGAM-Leitlinie Nr. 1: Brennen beim Wasserlassen. Köln, 1999.
- Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
- Sultana RV, Zalstein S, Cameron P, Campbell D. Dipstick urinalysis and the accuracy of the clinical diagnosis of urinary tract infection. *J Emerg Med* 2001;20:13-9.

**Zilverkaars tegen menopauzale klachten?**

Osmers R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83.

Duiding: G. Laekeman

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is bij vrouwen met menopauzale klachten het effect en de veiligheid van een isopropanolextract van zilverkaars (*Actaea racemosa* of *Cimicifuga racemosa*) versus placebo?

**Achtergrond**

Men schat dat reeds 3 800 vrouwen hebben deelgenomen aan klinische studies met zilverkaars. De meeste studies werden uitgevoerd in de jaren 1980 en 1990. De onderzoeksmethodes op gebied van postmenopauzale klachten zijn intussen gewijzigd.

**Bestudeerde populatie**

In 24 Duitse (gynaecologische) praktijken rekruteerde men postmenopauzale vrouwen (ten minste twaalf maanden amenorroe of zes maanden amenorroe én FSH  $\geq 50$  U/liter) van 45 jaar of ouder met menopauzale klachten, gedefinieerd als een score van  $\geq 0,4$  op ten minste drie items van de **Menopause Rating Scale (MRS)**. Exclusiecriteria waren: BMI  $> 35$ , kanker, aandoeningen die interfereren met menopauzale klachten, drugabusus of deelname aan een andere klinische studie in de voorbije 180 dagen. Uiteindelijk werden 304 patiëntes met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 55 jaar in de studie opgenomen. Ze hadden mediaan 28 warmteopwellingen per week. Negentig procent van hen had een MRS-score  $\geq 0,4$  voor warmteopwellingen, 80% voor slaapstoornissen;  $> 60\%$  voor spier- en gewrichtspijnen en nervositeit;  $> 40\%$  voor seksuele

stoornissen, depressie en concentratiestoornissen en bijna 40% voor vaginale klachten.

**Onderzoeksoepzet**

In deze dubbelblinde gerandomiseerde placebocontroleerde studie werden de deelnemers na een uitwasperiode van vier weken voor HST en één week voor fito-oestrogenen, voedingssupplementen (soja, rode klaver) en psychofarmaca, verdeeld in twee groepen. Een groep kreeg tweemaal daags 2,5 mg zilverkaars-extract (n=153), de andere groep placebo (n=151). De studie liep over een periode van twaalf weken. Tijdens deze periode was gebruik van hormonale vervangtherapie en psychofarmaca niet toegestaan. Follow-up vond plaats na vier en na twaalf weken.

**Uitkomstmeting**

De primaire uitkomstmaat was het verschil tussen beide groepen in verandering van gemiddelde MRS-score ten opzichte van de beginwaarde. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat. In de **regressieanalyse** zijn een aantal klinisch relevante variabelen (leeftijd, MRS-score en FSH-spiegel bij aanvang) in het model opgenomen. Secundaire eindpunten waren veranderingen in subscores van de MRS en nevenwerkingen.

**Resultaten**

In totaal beëindigden 268 (88%) patiënten de studie. De therapietrouw (gedefinieerd als 80-120% inname van de voorgeschreven dosis) bedroeg 91,3% in de



interventie- en 91,8% in de placebogroep. De verbetering van MRS-score was significant groter in de groep die zilverkaarsextract kreeg versus de placebogroep ( $p < 0,001$ ). Dit verschil werd kleiner naarmate de FSH-spiegel en de duur van de klachten in het begin van de studie toenamen (respectievelijk  $p = 0,011$  en  $p = 0,014$ ). De grootte van het effect varieerde van 0,03 tot 0,05 eenheden op de MRS-schaal. Het grootste verschil tussen de zilverkaarsextractgroep en de placebogroep zag men in de subcategorie 'warmteopwellingen' ( $p = 0,007$ ). Voor 'lichamelijke klachten' waren de verschillen niet significant. Tussen beide groepen werd geen verschil in nevenwerkingen vastgesteld. Bij vier patiënten in elke groep stelde men verhoogde

leverenzymen vast. Gewicht, hartfrequentie en bloeddruk bleven onveranderd in beide groepen.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruikte isopropanolextract van zilverkaars effectief is in de verlichting van menopauzale klachten, vooral bij vrouwen in de vroege menopauze.

### Financiering

Niet vermeld

### Belangenvermening

Niet vermeld

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een aantal sterke punten. De onderzochte populatie is representatief voor de ambulante praktijk en de studie is statistisch degelijk onderbouwd. De auteurs gebruiken de 'Menopause Rating Scale' (MRS) als eindpunt in plaats van de klassieke 'Kupperman-index'. Deze laatste geeft immers geen consistente resultaten voor de vergelijking met hormonale vervangtherapie<sup>1</sup>. De MRS is hier verdedigbaar, omdat zilverkaars en hormonale vervangtherapie al vergelijkbaar zijn gebleken<sup>2</sup>. Toch verdient ze nog verdere validatie door hormonale substitutietherapie en zilverkaars in grotere groepen vergelijkbare patiënten te bestuderen.

De studie heeft ook enkele tekortkomingen. De studiemedicatie is een geregistreerd preparaat op de Duitse markt. De hoeveelheid extract per tablet (2,5 mg) is aangegeven, maar meer details over de samenstelling ontbreken. Hierdoor is extrapolatie naar andere preparaten (momenteel nog voedingssupplementen) op de Belgische markt moeilijk. Daarnaast is de duur van de studie beperkt tot drie maanden, terwijl een behandeling in de praktijk meestal langer zal duren. Alhoewel er voldoende power was voor de vraag naar therapeutische doeltreffendheid (304 patiënten geïncludeerd versus 300 gepland), blijft het aantal patiënten te laag om eventuele verschillen in neveneffecten te meten.

### Situering

Andere placebogecontroleerde klinische studies met zilverkaars gebeurden met dosissen tot 8 mg extract per dag. Zij includeerden patiënten in de menopauze (maximum 80 per studie) die drie tot zes maanden werden opgevolgd. Het succes was wisselend. In twee studies verbeterde de Kupperman-index significant ten opzichte van placebo (maar één van deze twee studies vermeldde geen statistische methodologie). Een derde studie gaf twijfelachtige resultaten, omdat het effect van geconjugeerde oestrogenen op de Kupperman-index niet significant verschilde van placebo<sup>1</sup>. Zilverkaars (dosissen vergelijkbaar met de studie van Osmer) was in een open-labelstudie bij 64 patiënten even

doeltreffend als oestradiol in een dagdosering van 25 µg transdermaal (in combinatie met dihydrogesteron 10 mg per dag gedurende twaalf dagen van de cyclus)<sup>3</sup>. In een andere kleine dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd de MRS ook al gebruikt: 62 patiënten kregen ofwel zilverkaars (in een dagdosering vermoedelijk equivalent aan deze gebruikt in de studie van Osmer et al.), ofwel geconjugeerde oestrogenen (0,6 mg per dag), ofwel placebo. Beide actieve behandelingen resulteerden in een vergelijkbare vermindering van de symptomen (-0,036 op de MRS). De interventiegroepen scoorden hiermee significant beter dan placebo na drie maanden<sup>2</sup>.

### Risicopatiënten

Er bestaat beperkte evidentie voor veilig gebruik van zilverkaars bij vrouwen met borstcarcinoom. In een studie bij vrouwen die behandeld werden met tamoxifen en gedurende twee maanden zilverkaarsextract of placebo kregen, beëindigde slechts 68 van de 85 patiënten de studie. Het aantal opvliegers verminderde zowel met placebo als met zilverkaars<sup>4</sup>. In een andere open-labelstudie is zilverkaarsextract gedurende twaalf maanden aan vrouwen met oestrogenpositief borstcarcinoom gegeven ( $n = 90$ ). De controlegroep ( $n = 46$ ) kreeg 'usual care'. Na zes maanden was 47% in de interventiegroep vrij van klachten, vergeleken met 0% in de controlegroep, en had 24% nog ernstige klachten, vergeleken met 74% in de controlegroep. Er werden geen ernstige nevenwerkingen gemeld<sup>5</sup>. In in-vitroculturen van borstkankercellen is geen tumorbevorderend effect van *Actaea racemosa*-preparaten vastgesteld<sup>6,7</sup>. Geïsoleerde rapporten over mogelijke levertoxiciteit vragen wel om de nodige waakzaamheid<sup>8,9</sup>. Meestal geven patiënten aan een mengeling van kruiden te gebruiken<sup>10</sup>.

### Wie heeft het meeste baat bij therapie?

Aan de hand van een regressieanalyse hebben de auteurs gezocht naar factoren die de uitkomst significant beïnvloeden. Zowel vroegtijdig (minder dan één jaar klachten) als laattijdig (minstens drie jaar klachten) behandelde patiënten reageren gunstig voor warmteopwellingen en vaginale atrofie. Psychische



factoren verbeteren net significant bij vroegtijdig behandelde patiënten, maar niet bij laattijdige behandeling. Somatische klachten verbeteren in geen van beide groepen. Deze cijferdansen van de auteurs laat toe een profiel te maken van patiënten met de beste kans op respons: vrouwen die nog geen hormonale

vervangtherapie hebben gebruikt, met minder dan één jaar duidelijk uitgesproken klachten en een lage FSH bij begin van de therapie. Deze conclusies moeten we echter met enige voorzichtigheid interpreteren. Het zijn wel interessante hypothesen om in nieuwe studies te toetsen.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat met extract van zilverkaars (2,5 mg isopropanolextract van *Actaea racemosa* of *Cimicifuga racemosa*) vergeleken met placebo menopauzale klachten afnemen. Dit effect is echter maar over een periode van drie maanden geëvalueerd. Meer onderzoek is nodig om de optimale dosis en samenstelling van zilverkaarsextract vast te leggen, om de plaats ten opzichte van hormonale therapie te bepalen en om de therapeutische doeltreffendheid en veiligheid op langere termijn te onderzoeken.

## Literatuur

1. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137: 805-13.
2. Wuttke W, Seidlowa-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S67-77.
3. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:30-5.
4. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2739-45.
5. Hernandez Munoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S59-65.
6. Lupu R, Mehmi I, Atlas E, et al. Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth. *Int J Oncol* 2003;23: 1407-12.
7. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, et al. Antiestrogenic activities of Cimicifuga racemosa extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80:125-30.
8. Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, Sorrell MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Dig Dis Sci* 2005;50:538-9.
9. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, et al. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause* 2004;11:575-7.
10. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002;177:440-3.

## Productnamen

Zilverkaars is in België als voedingssupplement beschikbaar: Bioclimal® en Ymea®



## **EuroQol**

Dit is een gestandaardiseerd instrument waarmee op vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score (weinig, matig, veel problemen) wordt gegeven. EuroQol is complementair aan andere 'quality of life'-meetinstrumenten (zoals SF-36) en wordt door de patiënt zelf ingevuld.

## **Global Overall Symptoms**

Deze vragenlijst is gebaseerd op de gevalideerde 'Veldhuyzen van Zanten dyspepsievragenlijst'. Ze is echter in deze vorm, met zeven in plaats van vijf antwoordvarianten, niet gevalideerd.

## **Hawthorne-effect**

Dit is het (meestal gunstige) effect van een interventie op de onderzochte persoon, dat uitsluitend te wijten is aan het feit dat hij aan een onderzoek meedoet.

## **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

Met deze schaal spoort men aan de hand van antwoorden op veertien vragen angst en depressie op. De vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld.

## **Menopause Rating Scale (MRS)**

Deze schaal bevraagt tien symptomen die tijdens de menopauze voorkomen. De ernst van elk symptoom wordt gescoord van 0 (geen klachten) tot 1 (ernstige klachten). De symptomen kunnen worden onderverdeeld in vier sub-categorieën: warmteopwellingen (zweetaanvallen, slaapproblemen); psychische symptomen (depressie, nervositas, concentratieverlies); lichamelijke symptomen (hartklachten, gewrichts- en spierklachten) en atrofie (stoornissen in seksualiteit, urinaire klachten, vaginale droogte).

## **PDS-specifieke symptoomscore / IBS symptom severity scale**

Deze schaal meet de ernst van de klachten en de impact ervan op het algemeen welbevinden. Score 75-174 = milde symptomen; 175-299 = matig ernstige symptomen; 300-500 = ernstige symptomen.

## **Recall bias**

Wanneer de patiënt zich een belangrijk gegeven uit het verleden niet kan herinneren en hiermee vertekening van de resultaten van het onderzoek introduceert, spreken we van 'recall bias'.

## **Regressieanalyse**

Bij (multipel) regressieanalyse gebruikt men het verband dat er tussen twee (of meerdere) variabelen bestaat om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele(n).

## **Responsiviteit**

De responsiviteit van een meetinstrument verwijst naar de mate waarin het werkelijke verbetering kan detecteren, bijvoorbeeld hoe goed het een onderscheid kan maken tussen patiënten die 'verbeterd' zijn en die 'niet verbeterd' zijn.

## **Rome criteria for irritable bowel syndrome (IBS)**

Tijdens een congres van gastro-enterologen in Rome (1988) werd consensus bereikt over de criteria voor prikkelbaar-darmsyndroom (IBS). In 1992 werd de tijdsduur van de symptomen toegevoegd aan de criteria (Rome II).

Gedurende één jaar ten minste drie maanden continue of recidiverende klachten van buikpijn of een onaangenaam gevoel in de buik:

- afnemend na defecatie;
- en/of samengaand met een verandering van de defecatiefrequentie;
- en/of samengaand met een verandering van de consistentie van de feces.

Twee of meer van de volgende symptomen zijn bij minstens 25% van de gevallen aanwezig:

- abnormale defecatiefrequentie (>3 x daags of <3 x per week);
- abnormale vorm van de feces (harde keutels, zacht of waterig);
- abnormale fecespassage (abnormaal persen, loze aandrang of gevoel van onvolledige ontleding);
- slijm bij de feces;
- een opgeblazen gevoel of een gevoel dat de buik opgezet is.

## **SF-12**

De SF-12 is een verkorte versie van de 'Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey' (SF-36) met slechts twaalf van de 36 vragen. Hiermee meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit.

## **Work and Social Adjustment Scale (WSAS)**

Op deze schaal (vijf items) scoort de patiënt zelf de functionele beperkingen die hij ondervindt door een bepaald (gezondheids)probleem.