

gen dat ook morfinomimetica als tramadol effectief zouden zijn en minder bijwerkingen hebben.

Doel Het beoordelen van de effectiviteit van tramadol bij de behandeling van neuropathische pijn.

Zoekstrategie en uitkomstmaten Met een uitgebreide zoekstrategie volgens de gebruikelijke Cochrane-methode werden in de review alle gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde gecontroleerde trials betrokken die tramadol vergeleken met een placebo, een andere pijnverlichtende behandeling of geen behandeling – ongeacht geslacht, leeftijd, oorzaak of ernst van de pijn. Als uitkomstmaat werd gehanteerd het aantal patiënten bij wie de pijn met minstens 50% afnam volgens hun eigen rapportage of volgens een score op een gevalideerde pijnschaal.

Resultaten Vijf trials werden gevonden. Twee vergeleken tramadol (in doses variërend van 100 tot 400 mg per dag) met een placebo bij in totaal 166 patiënten met diabetische neuropathie. Een cross-overtrial vergeleek tramadol met een placebo bij 45 patiënten met niet nader gespecificeerde neuropathische pijn. Al deze patiënten mochten paracetamol erbij gebruiken; dit werd tijdens placebogebruik significant vaker gedaan dan tijdens tramadolgebruik. Eén trial vergeleek tramadol met clomipramine bij 21 patiënten met postherpetische neuralgie. Deze trial was niet dubbelblind. Tot slot was er een trial die tramadol vergeleek met morfine bij 40 patiënten met kanker van wie een onbekend aantal neuropathische pijn had. Aan deze laatste trial konden om die reden geen conclusies worden verbonden.

De uitval tijdens de trials was substantieel. Van de 131 patiënten met diabetische neuropathie uit de eerste trial vielen 22 (34%) in de tramadolgroep en 27 (41%) in de placebogroep uit, vooral wegens gebrek aan effect. De uitval in de andere trial met diabetespatiënten is niet bekend. Bij de cross-overtrial vielen 8 patiënten (18%) tijdens tramadolgebruik uit en 3 (7%) tijdens placebogebruik, meestal wegens bijwerkingen. Van de 35 patiënten met postherpetische pijn vie-

len er 14 (40%) uit wegens bijwerkingen, evenveel bij tramadol als bij clomipramine. De effectiviteit ten opzichte van clomipramine kon op basis van deze ene trial niet worden vastgesteld omdat het aantal patiënten te klein was; in de trial bleek geen verschil in effectiviteit.

De conclusies zijn gebaseerd op de 3 trials met placebo. Om bij 1 patiënt 50% pijnvermindering te bewerkstelligen moeten 3,5 patiënten behandeld worden met tramadol. Tramadol is hiermee significant effectiever dan een placebo en ongeveer even effectief als de traditioneel gebruikte middelen (NNT 2,4 voor tricyclische antidepressiva, 2,5 voor carbamazepine en 3,7 voor gabapentine). Van elke 7,7 patiënten die met tramadol behandeld worden, krijgt er 1 zo veel bijwerkingen dat hij de behandeling staakt. Er deden zich in deze trials geen levensbedreigende bijwerkingen voor tijdens tramadolgebruik.

Conclusie De auteurs concluderen dat tramadol een effectieve behandeling is voor neuropathische pijn, met reversibele bijwerkingen. De effectiviteit lijkt vergelijkbaar met die van antidepressiva en anticonvulsiva, maar adequate directe vergelijkingen zijn niet beschikbaar.

Commentaar

Weinig trials met veel uitval, geen concluderende vergelijking met traditionele middelen, helemaal geen vergelijking met andere analgetica én een auteur die tevens adviseur is van de firma die tramadol produceert: het maakt geen sterk overtuigende indruk. Aan de andere kant hebben antidepressiva en anticonvulsiva in de praktijk inderdaad vaak veel bijwerkingen en een teleurstellend effect. De meeste huisartsen zullen bij pijn van welke aard dan ook meestal beginnen met een vertrouwd middel met relatief weinig bijwerkingen, ook al weten zij dat voor neuropathische pijn andere middelen geadviseerd worden. Met deze review in het achterhoofd kunnen zij zich in deze aanpak gesterkt voelen, en zeker tramadol proberen bij patiënten met neuropathische pijn.

M. van den Muijsenberg

Interventies om de therapietrouw van antihypertensiva te verbeteren

Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester: Wiley.

Achtergrond De therapietrouw bij het gebruik van antihypertensiva is slecht: in verschillende onderzoeken blijkt 50-70% van de voorgeschreven medicatie niet ingenomen te worden. Om de gewenste bloeddrukdaling te bereiken en te voorkomen dat de dosis opgehoogd wordt terwijl de bestaande medicatie niet (volledig) gebruikt wordt, is het van belang te weten hoe de therapietrouw verbeterd kan worden.

Doel Het vaststellen van het effect van interventies die bedoeld zijn de therapietrouw bij het gebruik van antihypertensiva te verhogen.

Zoekcriteria en insluiting In alle grote databases is gezocht naar RCT's over strategieën voor het verbeteren van de therapietrouw van antihypertensiva met als uitkomstmaten het medicatiegebruik en de mate van bloeddrukverlaging.

Methodologische beoordeling Twee auteurs hebben onafhankelijk van elkaar de kwaliteit van de artikelen beoordeeld. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was over het algemeen laag. Slechts in 10 van de 38 onderzoeken was de randomisatie blind en in 31% vond het vaststellen van de uitkomst geblindeerd plaats. Slechts 21% rapporteerde een powercalculatie. De meeste onderzoeken waren eigenlijk te klein om belangrijke verschillen te ontdekken.

Resultaten In de 38 onderzoeken zijn 58 interventies getoetst. Het verschil in uitkomstmaten maakte pooling onmogelijk. In 18% van de onderzoeken is naast het effect op het percentage ingenomen geneesmiddelen ook het effect op de bloeddrukdaling nagegaan.

Vier categorieën interventies zijn vergeleken: vereenvoudiging van het doserings-

schema; patiëntenvoorlichting in patiëntengroepen en folders; motivatieverhoging door tabletten te tellen, sturen van herinneringskaartjes, telefoontjes door verpleegkundigen en zelfhulpgroepen en tot slot complexe acties als een combinatie van herhaalde bezoeken aan de praktijkverpleegkundige, huisbezoeken en medicijndoosjes.

Het effect van patiëntenvoorlichting is nagenoeg nihil. Van de motivatiebevorderende technieken had het controleren van het aantal gebruikte medicijnen het minste succes. Het effect van zelfhulpgroepen, het sturen van een herinnering en het per dag voorverpakken zijn mogelijk veelbelovend, maar door de methodische zwakheid kan daar niets met zekerheid over worden gezegd. Dit geldt ook voor combinaties van technieken als huisbezoeken, medicijndoosjes en telefonische herinneringen. De meest succesvolle strategie is het vereenvoudigen van het medicatieschema.

Commentaar

Het verschil in de methode waarop uitkomst werd gemeten (zelfrapportage, pillen tellen, elektronisch monitoren, bloedspiegels), het verschil in afkappunten en de lage kwaliteit van de onderzoeken maken een vergelijking moeilijk. Met name de zelfrapportage is erg onbetrouwbaar. Merkwaardig genoeg is het effect op de bloeddruk maar in enkele onderzoeken als uitkomstmaat gebruikt. Daar waar het wel is gebruikt, bleek de bloeddruk altijd te dalen, terwijl in de helft van de betreffende onderzoeken toch geen betere therapietrouw geconstateerd werd.

Toekomstige onderzoekers zouden uit deze review kunnen leren dat de therapietrouw zo objectief mogelijk vastgesteld moet worden. Elektronisch monitoren lijkt daarin het meest veelbelovend. Het effect op de bloeddruk zelf is een eindmaat die in geen enkel onderzoek zou mogen ontbreken.

Wat betekenen de resultaten voor de praktijk? Een aantal van de succesvolle interventies zijn ingewikkeld, naar alle waarschijnlijkheid duur en liggen daarom minder voor de hand. Bovendien wordt

voortdurend controleren en gecontroleerd worden in de Nederlandse cultuur niet vanzelfsprekend geaccepteerd.

Het vereenvoudigen van het medicatieschema, bij voorkeur naar een eenmaal daagse dosering is wel acceptabel en goed uitvoerbaar bij diuretica, bètablokkers en calciumantagonisten. Het is wat lastiger om een goed onderzochte ACE-remmer voor eenmaal daags gebruik te kiezen. Wellicht is het gebruik van een weekdoosje (ook voor niet-bejaarde patiënten) effectief en simpel. Over het inzetten van praktijkverpleegkundigen zijn geen conclusies te trekken door de gebrekkige power en opzet van de onderzoeken. Aan de andere kant zijn er voldoende aanwijzingen dat het inzetten van praktijkondersteuners als behandelaars in de huisartsenpraktijk een effectieve strategie is.

Hans Grundmeijer

Probiotica bij acute diarree

Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. *Probiotics for treating infectious diarrhoea (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester: Wiley.

Achtergrond Probiotica zijn voedings-supplementen die levende micro-organismen of componenten daarvan bevatten. Ze zouden een gunstige invloed hebben op gezondheid en welzijn. Probiotica zouden bij acute diarree van infectieuze oorsprong de ziekteduur en ernst gunstig beïnvloeden. Hun veronderstelde werking berust op een combinatie van activiteiten: ze gaan een strijd aan met pathogene micro-organismen om de beschikbare nutriënten en bindingsplaatsen in de darm; ze maken de darminhoud zuurder en bevorderen zowel specifieke als non-specifieke immuunreacties.

Doel Vaststellen van de effectiviteit van probiotica bij acute diarree die (vermoedelijk) een infectieuze oorsprong heeft.

Zoekstrategie en inclusiecriteria De auteurs raadpleegden naast Medline en Embase tot 2002 ook het onderzoeksre-

gister van de Cochrane Infectious Diseases Group en het Cochrane Controlled Trials Register. Daarnaast trokken ze referenties van de gevonden artikelen na en namen contact op met organisaties, personen en farmaceutische bedrijven die zich met probiotica bezighouden. Ze selecteerden RCT's waarin een specifiek probioticum werd vergeleken met placebo of geen probioticum bij volwassenen en kinderen met acute diarree (duur <14 dagen), waarbij een infectieuze oorzaak vermoed of vastgesteld werd. Primaire uitkomstmaten waren: de duur van de diarree, het aantal personen bij wie de diarree langer dan 3 of 4 dagen duurde na de interventie, defecatiefrequentie en fecesvolume.

Methode Twee auteurs selecteerden de onderzoeken, beoordeelden de methodologische kwaliteit van de gevonden onderzoeken en verrichtten de data-extractie. De data van onderzoeken met vergelijkbare uitkomstmaten werden gepoold. Subgroepanalyses werden uitgevoerd om te beoordelen of verschillen in effect konden worden toegeschreven aan het type probioticum, de verwekker van de diarree, leeftijd van de onderzoeksdeelnemers en mortaliteit ten gevolge van diarree in het land waar het onderzoek werd uitgevoerd.

Resultaten Drieëntwintig van de 64 potentieel relevante onderzoeken voldeden aan de inluitingscriteria en leverden bij elkaar gegevens over 1917 deelnemers van wie driekwart jonger was dan 18 jaar. In de meeste onderzoeken werden opgenomen patiënten ingesloten. Het merendeel van de onderzoeken vond plaats in landen waar zowel de kindersterfte als de sterfte onder volwassenen erg laag is. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken varieerde nogal, maar beïnvloedde de effecten niet. Er was ook een grote variatie in onderzoekssituatie, gebruikte probiotica, wijze van rekruteren van deelnemers en uitkomstmaten. Desondanks werd in de meeste onderzoeken een positief effect van probiotica gevonden. De kans dat er na 3 dagen nog diarree was, nam sterker af in de probioticagroep (RR 0,66; 95%-BI: 0,55-0,77). De gemiddelde