

# Peripheral arterial occlusive disease: clinical course and effectiveness of aspirin : a primary care based study

## Citation for published version (APA):

Kaiser, V. (2000). *Peripheral arterial occlusive disease: clinical course and effectiveness of aspirin : a primary care based study*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2000

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft het tweede deel van de Limburg PAOD studie. Het hoofdonderwerp van deze studie is het klinische beloop van perifeer arterieel obstructief vaatlijden (PAV) in de huisartspraktijk en het effect van aspirine in de conservatieve behandeling van PAV.

In *Hoofdstuk 1* worden de achtergronden en doelstellingen van de Limburg PAOD studie deel 2 gepresenteerd. De Limburg PAOD studie is in 1986 van start gegaan. Het eerste deel van de Limburg PAOD studie behandelt de prevalentie en de diagnostiek van PAV. Het derde project onderdeel is in 1994 van start gegaan met als onderwerp het natuurlijk beloop en prognostische determinanten van symptomatisch en asymptomatisch PAV.

De doelstellingen van deel 2 van de Limburg PAOD studie zijn:

1. het bestuderen van het natuurlijk beloop van PAV in de huisartspraktijk
2. het nagaan van het effect van aspirine op het natuurlijk beloop van PAV in de huisartspraktijk.

Behalve voornoemde onderzoeksvragen worden de resultaten beschreven van een studie naar de reproduceerbaarheid van de Enkel-Arm index meting in de huisartspraktijk en de invloed van de mate van ervaring op deze reproduceerbaarheid. Aanvullend worden twee literatuur overzichten gepresenteerd over risico management en medicamenteuze behandeling van PAV.

*Hoofdstuk 2* is een verkorte weergave van de prevalentie studie uit deel 1 van de PAOD studie. Prevalentie cijfers van PAV variëren van 0.2% tot 11.7% naar gelang de onderzochte onderzoekspopulatie en de gehanteerde criteria voor de diagnose van PAV. In morbiditeit studies in de huisartspraktijk worden vanouds de symptomatische patiënten (claudication intermittens) geselecteerd. In deze studies wisselt de prevalentie van 0.2 tot 0.7% van de totale praktijk populatie. In ongeselecteerde populatie studies varieert de prevalentie van 1.7 tot 4.8%. Met behulp van een pocket Doppler stethoscoop kan ook bij patiënten zonder klachten aan de hand van de gemeten Enkel-Arm index (E/A-index) vaatlijden worden opgespoord. Prevalentie cijfers van PAV gemeten aan de hand van de E/A-index (zowel symptomatisch als ook asymptomatisch) lopen op tot 11.7%. In de populatie van de Limburg PAOD studie is aanwezigheid van PAV vastgesteld met behulp van de E/A-index. (twee maal achtereenvolgens <95%) De prevalentie in onze studie bedroeg 6.2% Het aantal asymptomatische PAV patiënten was aanzienlijk. De relevantie van het opsporen van asymptomatisch PAV was toentertijd nog niet duidelijk.

*Hoofdstuk 3* bestaat uit een literatuuroverzicht over de belangrijkste risicofactoren met betrekking tot het ontstaan en de prognose van PAV. Roken is de belangrijkste etiologische en prognostische factor van PAV. Ondanks het gedocumenteerde positieve effect van het stoppen van roken op het beloop van PAV bedraagt het aantal patiënten dat ook daadwerkelijk stopt met roken slechts 5-25%. Andere bekende risicofactoren als hypertensie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, overgewicht en homocysteinemie worden besproken.

*Hoofdstuk 4* is een literatuuroverzicht over geneesmiddelen die worden gebruikt bij de conservatieve behandeling van PAV. Het vergelijken van de resultaten van deze trials wordt bemoeilijkt door het gebruik van verschillende effect maten en zijn sterk afhankelijk van de keuze van de onderzoekspopulatie. Vasodilaterende geneesmiddelen werden veel voorgeschreven. Het effect in klinische studies naar PAV is echter niet aangetoond. Rheologische middelen als buflomedil en pentoxyfiline hebben slechts een beperkt indicatie gebied.

*Hoofdstuk 5* beschrijft de studie naar de reproduceerbaarheid van de E/A-index meting in de huisartspraktijk. De E/A-index is een kwantitatieve maat voor vaatlijden die wordt gebruikt in diagnostische en therapeutische studies over PAV. In deze studie is de intra beoordelaars variatie van de E/A-index meting berekend en worden de resultaten van zeer ervaren vaatlaborantes vergeleken met minder ervaren huisartsen of assistentes. Om deze variatie te meten zijn herhaalde metingen van de E/A-index met behulp van de Doppler stethoscoop en random zero bloeddrukmeters verricht. De E/A-index is gemeten bij zes patiënten met verschillende ernst van PAV door 2 ervaren vaatlaborantes en 22 minder ervaren doktersassistentes of huisartsen. The totale intra waarnemer variatie bedroeg 11.8% E/A-index. De intra waarnemer variatie bedroeg bij de ervaren waarnemers 7.3% en bij de minder ervaren waarnemers 12.0%. Het verschil in variatie tussen de ervaren en minder ervaren waarnemers was statistisch significant. De E/A-index is een bruikbare maat voor het volgen van PAV in studies met herhaalde metingen. Voldoende mate van zekerheid over de gevonden verschillen tussen metingen kan worden bereikt door meerdere keren per gelegenheid te meten of door meer ervaren observatoren te gebruiken.

*Hoofdstuk 6* behandelt de resultaten van de effect studie van aspirine bij patiënten met PAV in de huisartsenpraktijk. Om het effect van aspirine op het beloop van zowel symptomatisch als ook asymptomatisch PAV in de huisartspraktijk te bestuderen is een gerandomiseerde en gecontroleerde studie verricht in 22 huisarts praktijken. 265 patiënten in de leeftijd tussen 45 en 70 jaar met een E/A-index lager dan 95% bij 2 herhaalde metingen werden geselecteerd en gerandomiseerd over 3 groepen: 300 mg aspirine, placebo en "lifestyle" adviezen. De primaire eindmaat van deze studie was de veranderingen in de E/A-index na 2 jaar follow-up. Secundaire eindmaten waren veranderingen in klachten, cardiovasculaire morbiditeit en totale mortaliteit.

Na twee jaar follow-up konden geen verschillen in gemiddelde E/A-index tussen de studiegroepen worden aangetoond. De gemiddelde E/A-index steeg in

alle groepen van 77% tot 85%. Hoge leeftijd, roken en een lage E/A-index aan het begin van de studie. Morbiditeit en mortaliteit in de studiegroepen waren gelijk.

Onze conclusie was dat aspirine geen aantoonbaar effect heeft op het beloop van PAV gemeten met de E/A-index. Toekomstig onderzoek naar de conservatieve behandeling van PAV zal naast de medicamenteuze behandeling meer gericht moeten worden op het optimaliseren van looptraining en rookstop strategieën.

*Hoofdstuk 7* beschrijft de studie naar de prognostische indicatoren voor het beloop van PAV in de huisartspraktijk. Om de prognostische waarde van de verschillende bekende risicofactoren te onderzoeken en het effect van rookstop adviezen en looptraining in de conservatieve behandeling van PAV in de huisarts praktijk hebben we een prospectieve cohort studie verricht. 265 patiënten in de leeftijdscategorie van 45 tot 70 jaar met een E/A-index kleiner dan 95% werden gedurende meer dan 3 jaar gevolgd. Uitkomst maten waren mortaliteit, een eerste episode van een cerebro vasculair accident (CVA) of een hartinfarct, vasculaire complicaties, toename van ischemische klachten, veranderingen bij lichamelijk onderzoek en een daling van de E/A-index.

Hazard ratios (HR) werden voor elke uitkomstmaat berekend met behulp van een Cox proportional regressie model. De hoogte van de E/A-index bij het stellen van de diagnose was de belangrijkste prognostische determinant voor sterfte (HR 0.46). Van prognostisch belang voor de uitkomst hartinfarct waren de E/A-index (HR 0.48), eerder doorgemaakt CVA (HR 5.6) en eerder bestaande angina pectoris (HR 2.37). Het effect van looptraining op de sterfte was niet significant maar wel suggestief voor een beschermend effect op de sterfte (HR 0.44, CI 0.16-1.23) en ischemische complicaties (HR 0.67 CI 0.28-1.21). Concluderend mogen we vaststellen dat de E/A-index bij het stellen van de diagnose de meest consistente prognostische factor voor het beloop van PAV. Van aspirine in combinatie met andere leefadviezen kon geen duidelijk effect worden aangetoond. Mogelijk dat er een positief effect van looptraining op het beloop van PAV zelf is maar het effect op andere atherosclerotische complicaties lijkt groter te zijn.

*Hoofdstuk 8* is een beschrijving van de praktische problemen die kunnen voorkomen bij de uitvoering van een klinische trial in een eerstelijns setting. Bij de opzet van een trial komen verschillende elementen aan de orde: literatuurstudie, het vaststellen van in- en exclusie criteria, de keuze van meetinstrumenten, de patiënt selectie, de organisatie van de studie, werven van deelnemers, de uitvoering van de randomisatie, het uitwerken van een protocol en het voorleggen van het protocol aan een medisch ethische commissie. De belangrijkste problemen zijn: het werven van deelnemende praktijken, moeite om het vereiste aantal geschikte patiënten te selecteren en afwijkingen van het protocol. Met name voor de planning van een studie in de eerstelijns setting zijn er een aantal specifieke problemen: (a) de bestudeerde ziektebeelden zijn vaak minder scherp omschreven, (b) geschikte meetinstrumenten zijn vaak niet voorhanden, (c) prevalentie/incidentie van de betreffende ziekte is lager dan in een geselecteerde klinische populatie, (d) logistieke problemen door het vereiste grote aantal deel-

nemende praktijken. Het enthousiasme van de onderzoekers en van de deelnemende praktijken blijkt een van de belangrijkste factoren te zijn voor het welslagen van de uitvoering van patientgebonden onderzoek.

In *hoofdstuk 9*, de algemene beschouwing, worden naast de belangrijkste resultaten van de studie tevens een aantal methodologische aspecten besproken, het belang van deze resultaten voor de huisartspraktijk, en enkele aanbevelingen voor verdere studie.

In de prevalentie en de diagnostische studie (PAOD study deel 1) is aangetoond dat de prevalentie van asymptomatisch en symptomatisch vaatlijden in de huisartspraktijk hoger is dan verwacht. 68% van alle PAV patiënten is niet bekend bij de huisarts. De huisarts is goed in staat om met behulp van zijn anamnese en lichamelijk onderzoek PAV uit te sluiten. De meting van de E/A-index met een pocket Doppler in de huisartspraktijk is een valide en reproduceerbare diagnostische methode gebleken. De mate van diagnostische onzekerheid kan met het gebruik van de E/A-index worden verkleind.

De uitkomsten van deel 2 van de Limburg PAOD study lieten geen duidelijk effect van aspirine op het beloop van PAV zien. Het nut van aspirine in de preventie van andere hart-vaat ziektes bij patiënten met aangetoond PAV is nog niet duidelijk. In de conservatieve behandeling van PAV in de huisartspraktijk verdient het stoppen met roken, het verrichten van looptraining en het behandelen van bekende risicofactoren de meeste aandacht.

De prognostische studies hebben aangetoond dat de E/A-index een belangrijke prognostische determinant van sterfte en van uitingen van atherosclerotisch vaatlijden is.

Toekomstig onderzoek naar het effect van aspirine of andere plaatjes remmers op mortaliteit en vasculaire morbiditeit bij zowel symptomatisch als ook asymptomatisch PAV is van belang. Studies naar looptraining en kwaliteit van leven bij PAV zijn gewenst. Speciale aandacht vragen ook studies naar de optimale methode om patiënten te doen stoppen met roken.