

## Synthese als permanente uitdaging

Resultaten van wetenschappelijk onderzoek overspoelen in steeds bredere en hogere golven patiënten, gezondheidswerkers en beleidsmakers. Het is zonder meer duidelijk dat we allen meer en meer nood hebben aan syntheses van op onderzoek steunende evidentie. Systematische of wetenschappelijke reviews zijn producten die er via synthese op zijn gericht een antwoord te geven op de talrijke klinische vragen, maar ook op beleidsvragen die zich elke dag stellen. Aanbevelingen of guidelines zijn ook syntheseproducten die naast een weging van de graad van de bestaande evidentie, deze, waar nodig, naar de praktijk toe aanvullen met ervaringsgestuurde en bij voorkeur multidisciplinaire consensus. Tot nu toe werd uitsluitend aandacht besteed aan de synthese van bewijzen van de effectiviteit van medische, voornamelijk medicamenteuze interventies. De bouwstenen, de cellen hiervan zijn de RCT's. De gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie levert het krachtigste bewijs van effectiviteit. En, hoewel dit zo is en wellicht zo kan blijven, staan we met onze groeiende nood aan synthese vaak voor onoverkomelijke problemen: *wat bij afwezigheid van RCT's, heeft effectiviteit niet verschillende gezichten? Wat met de effecten van zorg naast effecten van interventies? Wat als er geen klinische studies zijn maar alleen kwalitatief onderzoeksmateriaal? En wordt er wel voldoende rekening gehouden met de kwaliteit van leven?* Op zoek naar goede syntheses kunnen we niet uitsluitend scheep gaan met RCT's. Andere onderzoeksmethodes, zoals kwalitatief onderzoek, dienen te worden betrokken bij dit proces.

Het komt er op aan gedifferentieerde, bruikbare en relevante antwoorden te formuleren. Zorg bestaat steeds uit meerdere 'interventies' die op elkaar inwerken of elkaar zelfs kunnen tegenwerken. Het wordt duidelijker dat een evidence-based antwoord op een vraagstelling meer is dan de *vaststelling of iets werkt of niet, en dus of een interventie zinvol is of niet*. Enkele, misschien wel even belangrijke aspecten, vragen meer de aandacht: *wat als een interventie misschien werkt? Welke factoren bepalen of een interventie beter of minder goed werkt of wat maakt dat een effect verdwijnt?* Anders omschreven: begrippen als achtergrondrisico en absoluut risico van de persoon voor wie de zorg is bestemd, krijgen alsmaar meer aandacht. Dit risico bepaalt in sterke mate mee de relevantie van een zorgactiviteit.

In bepaalde domeinen van zorg kan 'effectiviteit' niet zonder meer worden gemeten, maar alleen kwalitatief worden beoordeeld. Hoewel het Cochrane-type van systematische reviews een wereldwijd aanvaarde methode is van synthese van evidentie, zijn er daarbuiten nog andere benaderingen. In een aantal gevallen is het de bedoeling van deze 'alternatieve' syntheses om verschillende soorten bewijsmateriaal, dus niet afkomstig van RCT's, in te brengen in systematische reviews. Steeds meer includeren systematische reviews over effectiviteit van interventies, evidentie komende uit kwalitatief onderzoek of uit procesevaluaties. Dit is onder meer bedoeld om de heterogeniteit van de resultaten te helpen verklaren<sup>1</sup>. Kwalitatief onderzoek kan ook helpen om factoren te ontdekken die de implementatie van een interventie kunnen ondersteunen of bemoeilijken en tevens om inzicht te verwerven in hoe de patiënten zich voelen bij deze interventie.

Aan methoden om kwalitatief onderzoek te synthetiseren wordt al jaren gewerkt. De meta-analyse van RCT's is één van de centrale elementen in de methodologie van evidence-based medi-

cine. Vermits kwalitatief onderzoek naast kwantitatief onderzoek stilaan meer erkenning krijgt, groeit ook de nood om hiervoor aangepaste synthesesmethodes te ontwikkelen. Het is echter onmogelijk om de methoden van de kwantitatieve synthese toe te passen op kwalitatieve studies. Je kunt kwalitatieve studies samenvatten in een narratieve, beschrijvende review, maar het doel van een synthese is meer dan het maken van een samenvatting van bestaande kennis. Synthese heeft als opdracht om conceptuele innovatie te brengen, wat inhoudt dat de samen te vatten elementen best opnieuw worden geïnterpreteerd <sup>2,3</sup>. Een nieuwe vorm van meta-analyse van kwalitatief onderzoek is de *meta-etnografie*: na de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde kwalitatieve studies die eenzelfde onderzoeksvraag hebben, wordt elke studie geanalyseerd, worden de relevante items verzameld, wordt gezocht hoe de studies samenhangen, worden ze naar elkaar toe vertaald en worden de 'vertalingen' samengebracht tot een synthese. De opvattingen bijvoorbeeld van diabetespatiënten over hun ziekte en therapietrouw kan op deze manier worden gesynthetiseerd. Boeiend, maar niet eenvoudig.

In de 'synthesewereld' bestaan de in 1992 opgerichte Cochrane Collaboration <sup>4</sup>, die systematische reviews van effectiviteit van medische interventies maakt, en de in 2000 opgerichte Campbell Collaboration <sup>5</sup>, die systematische reviews van interventies op het vlak van opvoeding, justitie en andere sociale domeinen produceert. Boeiend is dat in februari 2003 in Londen de 'Joint Cochrane and Campbell Qualitative Methods Group' werd opgericht om enerzijds ontwikkeling van nieuwe synthesesmethodes en anderzijds integratie tussen deze twee werelden mogelijk te maken.

Het is duidelijk dat we nood hebben aan synthese van evidentie. Deze mag niet beperkt blijven tot effecten (via kwantitatief onderzoek), maar wordt best uitgebreid naar alle aspecten van zorg, naar vragen zoals de aanvaardbaarheid van interventies en naar de noden die leven bij mensen (via kwalitatief onderzoek). Synthetiseren wordt een permanente uitdaging, maar blijft een methodologische Mount Everest!

*E. Vermeire*

#### Literatuur

1. Putting effectiveness into context: methodological issues in the synthesis of evidence from diverse study designs. An International Seminar. Windermere (England), January 13-15th 2003.
2. Britten N, Campbell R, Pope C, et al. Using meta-ethnography to synthesise qualitative research: a worked example. *J Health Serv Res Policy* 2002;7:209-15.
3. Campbell R, Pound P, Pope C, et al. Evaluating meta-ethnography: a synthesis of qualitative research on lay experiences of diabetes and diabetes care. *Soc Sci Med* 2003;56:671-84.
4. Cochrane Collaboration: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)
5. Campbell Collaboration: [www.campbellcollaboration.org](http://www.campbellcollaboration.org)



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

### Fondaparinux in de preventie van trombo-embolie na heupoperatie

1. Lassen M, Bauer K, Eriksson B, Turpie A, for the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20.
2. Turpie A, Bauer K, Eriksson B, Lassen M, for the PENTATHLON 2000 Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6.

Duiding: P. Chevalier

De preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie werd reeds in tal van studies bestudeerd. Het risico van deze verwickelingen is vooral verhoogd na heup- en knieoperaties, na ruggemergtraumata en cerebrovasculaire accidenten. De voorgeschiedenis van de patiënt bepaalt mede het risico, vooral de leeftijd (ouder dan 40 jaar), trombo-embolische antecedenten, comorbiditeit (kanker, hartfalen) of medicatiegebruik (hormonale therapie).

Bij de preventie of de behandeling van trombo-emboliën doet men een beroep op heparine en heparinederivaten: niet-gefractioneerde heparine, laagmoleculaire heparines (LMWH: nadroparine,

enoxaparine, dalteparine en tinzaparine), heparinoiden (danaparotide) en fondaparinux. Deze moleculen hebben een verschillend werkingsmechanisme. Binnen éénzelfde klasse (bijvoorbeeld de LMWH) kunnen de anticoagulerende eigenschappen verschillen. De klinische effectiviteit van elke molecule moet daarom apart bestudeerd worden: a priori is geen enkele generalisatie voor het geheel van indicaties mogelijk. Eén van de meest recente moleculen op de markt is fondaparinux. Twee studies analyseren de effectiviteit hiervan in de preventie van trombo-emboliën bij electieve artroplastiek van de heup.

#### Samenvatting

1. In de Europese, dubbelblinde, gerandomiseerde multicenter studie van Lassen et al. krijgen 2 309 patiënten van 18 jaar en ouder die een electieve heupartroplastiek ondergaan, gedurende 5 tot 9 dagen een dagelijkse dosis, hetzij 2,5 mg fondaparinux *postoperatief* gestart, hetzij 40 mg enoxaparine, *preoperatief* gestart. De follow-up duurt zes weken en de analyse van de resultaten gebeurt **per protocol**. De primaire uitkomstmaat is het optreden van een trombo-embolisch veneus incident: een DVT vastgesteld door systematische flebografie, een symptomatisch DVT of een longembolus binnen de eerste elf dagen *postoperatief*. Bij 79% van de patiënten kon men het primaire eindpunt beoordelen. Er waren 37 trombo-emboliën bij 908 patiënten onder fondaparinux (4%) en 85 bij 919 patiënten onder enoxaparine (9%). Dit geeft een ARR van 5,2% (95% BI 2,7-8,1) en een RRR van 55,9% (95% BI 33,1-72,8). De criteria voor veiligheid van de behandeling, voornamelijk bloedingen en overlijden, zijn niet verschillend

tussen de twee groepen (tenminste voor de klinisch relevante bloedingen).

2. In de Noord-Amerikaanse en Australische dubbelblinde, gerandomiseerde multicenter studie van Turpie et al. kregen 2 275 patiënten van 18 jaar en ouder die een electieve artroplastiek van de heup ondergingen, gedurende 5 tot 9 dagen *postoperatief* hetzij dagelijks 2,5 mg fondaparinux, hetzij dagelijks twee injecties met 30 mg enoxaparine. De follow-up duurt zes weken. De primaire uitkomstmaat is dezelfde als in de studie van Lassen. Bij 70% van de patiënten kon men het primaire eindpunt evalueren. Men stelde 48 trombo-emboliën vast bij 787 patiënten onder fondaparinux (6%) en 66 bij 797 patiënten onder enoxaparine (8%). Het ARR is 2,2% (95% BI -0,6 tot 5,5) en het RRR is 26,3% (95% BI -10,8 tot 52,8) met  $p=0,099$  (dus niet significant). De auteurs besluiten dat het resultaat, alhoewel statistisch niet significant, toch klinisch belangrijk is.

## Bespreking

In deze twee studies worden patiënten met een sterk verhoogd risico zoals congenitale stoornissen of stollingsstoornissen, uitgesloten. De primaire uitkomstmaat, veneuze trombo-embolie binnen de eerste elf dagen, wordt geëvalueerd aan de hand van het optreden van een gedocumenteerde DVT of longembool en een systematische bilaterale flebografie gerealiseerd in 80% (Lassen) of in 70% (Turpie) van de gevallen. Enkel deze geëvalueerde patiënten worden geanalyseerd, één analyse per protocol dus. De flebografie werd in realiteit uitgevoerd tussen de vijfde en elfde postoperatieve dag. Daarna noteerde men tot 49 dagen uitsluitend de gerapporteerde symptomatische DVT's. Op het einde van deze opvolgperiode is de incidentie van DVT 1% in de studie van Lassen, identiek in beide groepen (fondaparinux en enoxaparine). In de studie van Turpie daarentegen is er een significant verschil van 1% (95% BI 0,05-3,1;  $p=0,013$ ) in incidentie van symptomatische DVT in het voordeel van enoxaparine; namelijk 13 van de 1 128 patiënten (1%) in de enoxaparinegroep versus 29 van de 1 126 (3%) in de fondaparinuxgroep. Het risico van morbiditeit en mortaliteit door veneuze trombo-embolie na een orthopedische interventie is verhoogd tijdens 60 tot 90 dagen postoperatief. Het is dus belangrijk om de effecten van de preventieve behandelingen gedurende deze totale periode te analyseren.

Het gebruik van complementaire behandelingen moet evenzeer gerapporteerd worden. In deze twee studies wordt het dragen van steunkousen aangeraden en toegepast gedurende de eerste elf dagen postoperatief (71% in de studie van Lassen en 85 tot 86% in de studie van Turpie). Na de behandeling met fondaparinux of enoxaparine gedurende 5 tot 9 dagen, werd een profylactische behandeling met heparine of vitamine K-antagonisten ingesteld bij 52% van de patiënten in de studie van Lassen en bij 25 tot 28% in die van Turpie. Wanneer men deze laatste cijfers vergelijkt met het percentage symptomatische DVT op 49 dagen in de respectieve studies kan men vaststellen dat het belangrijk is om langer dan 5 tot 9 dagen profylactisch te behandelen, los van het feit of een initiële behandeling met fondaparinux beter zou zijn dan enoxaparine.

In de studie van Lassen moet men tevens opmerken dat 22% van de patiënten hun enoxaparine effectief kregen na de chirurgische interventie, hetgeen de resultaten kan vertekenen, zeker wanneer men leest dat de resultaten niet significant zijn in de studie van Turpie, waar enoxaparine postoperatief wordt toegediend.

Op basis van een synthese van de literatuur over fondaparinux als profylaxe na een orthopedische ingreep<sup>1</sup>, gebaseerd op de studies van Eriksson<sup>2</sup> en Bauer<sup>3</sup> en op basis van de studies van Lassen en Turpie, kunnen we het volgende concluderen. In vergelijking met LMWH's reduceert fondaparinux het aantal DVT's enkel in geval van grote electieve chirurgie van de knie (RRR=54,1%; 95% BI 34,5-69,6). Echter, het globale aantal DVT's, het aantal symptomatische DVT's, longembolen, totale mortaliteit of het optreden van majeure hemorrhagische accidenten wordt niet gereduceerd<sup>1-3</sup>.

Een ander literatuuroverzicht<sup>4</sup> dat alle geciteerde studies en de studie van Turpie<sup>5</sup> bestudeert, concludeert dat fondaparinux niet effectiever is dan enoxaparine op basis van relevante klinische criteria (mortaliteit, longemboolie, symptomatische DVT), een op zijn minst even belangrijk hemorrhagisch risico inhoudt en mogelijk leidt tot de ontwikkeling van heparine-antilichamen met risico van trombopenie en trombose. Dit overzicht vermeldt tevens de voorzorgen die in acht genomen moeten worden bij bejaarden, patiënten met nierinsufficiëntie en personen met een laag lichaamsgewicht en de noodzakelijke opvolging van bloedplaatjes.

Onderzoek over het preventief effect van fondaparinux in algemene heelkunde, interne geneeskunde, na een myocardinfarct, na een ischemisch CVA, bij geïmmobiliseerde patiënten of bij patiënten met gipsimmobilisatie van het been is tot op heden nog niet gepubliceerd. De enige studie die het effect van fondaparinux in de behandeling van DVT onderzoekt, vindt geen verschil tussen fondaparinux en dalteparine<sup>6</sup>.

## BESLUIT

Voor de preventie van trombo-embolische complicaties bij electieve chirurgie van de heup heeft fondaparinux geen enkel klinisch voordeel tegenover enoxaparine. Dit is in tegenstelling met wat bewezen werd voor electieve chirurgie van de knie. Geen enkele andere indicatie voor preventie met fondaparinux werd tot op heden in klinisch wetenschappelijk onderzoek aangetoond.

### Belangenvermenging/financiering:

Beide studies werden gefinancierd door de firma's Sanofi-Synthelabo en de NV Organon. Er wordt geen belangenvermenging vermeld. In het superviserend comité dat belast is met de opzet van de studie, de interpretatie van de resultaten en het schrijven van het artikel zijn evenwel zes van de tien personen vertegenwoordigers van sponsors.

**Literatuur**

1. RIZIV. Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Overzicht van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusvergadering 5 november 2002. Brussel: RIZIV, 2002.
2. Eriksson B, Bauer K, Lassen M, et al for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;354:1298-304.
3. Bauer K, Eriksson B, Lassen M, et al for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;354:1305-10.
4. LRP. Fondaparinux en prévention des embolies pulmonaires: pas mieux qu'une HBPM. *Revue Prescrire* 2002; 22(232):652-5.
5. Turpie A, Gallus A, Hoek J, for the Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after global hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25.
6. The Rembrandt Investigators. Treatment of the proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR 90107 A / ORG 31540) with pure anti-factor Xa activity: a phase II evaluation. *Circulation* 2000;102:2726-31.

**Gebruikte productnamen**

Dalteparine: Fragmin®  
Danaparoïde: Orgaran®

Enoxaparine: Clexane®  
Fondaparinux: Arixtra®

Nadroparine: Fraxiparine®, Fraxodi®  
Tinzaparine: Innohep®

**Preventie van trombo-embolie bij immobilisatie van een been**

Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002;347:726-30.

Duiding: M. van Driel

**Samenvatting**

Diepe veneuze trombose (DVT) is een frequente en belangrijke complicatie na trauma van een been gevolgd door immobilisatie. Er bestaan momenteel geen duidelijke richtlijnen over de preventie hiervan in deze indicatie. Deze gerandomizeerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onderzoekt de incidentie van DVT en longembolie bij patiënten met een geïmmobiliseerd been en evalueert of het toedienen van het laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) reviparine deze complicaties kan voorkomen. Hiertoe werden 440 volwassen ambulante patiënten uit Deense hospitalen gerekruteerd, die omwille van een fractuur van het been of de voet (80%) of een Achillespeesruptuur (20%) ten minste vijf weken werden geïmmobiliseerd in een gips of spalk. Patiënten met een DVT of longembolie in de voorgeschiedenis of aandoeningen van bloed, hart en bloedvaten werden geëxcludeerd, evenals patiënten die eerder met anticoagulantia werden behandeld. Alleen patiënten die voorafgaand aan de immobilisatie werden geopereerd (55%), mochten tot vier dagen voor randomisatie heparine gebruiken (33%). De deelnemers werden verdeeld over een groep (n=217) die dagelijks éénmaal subcutaan reviparine (1750 anti-Xa eenheden) kreeg en een placebogroep (n=223). De mediane leeftijd van de deelnemende

patiënten was 47 jaar en 52% was man. De verschillende karakteristieken (zoals risicofactoren voor DVT en type fractuur) waren gelijkmatig over de twee groepen verdeeld, behalve een significant hoger aantal rokers in de placebogroep (47% versus 36% in de revipariegroep;  $p < 0,05$ ). De patiënten werden wekelijks per telefoon opgevolgd om symptomen verdacht voor een trombo-embolie op te sporen. Een flebografie werd bij iedereen uitgevoerd bij verdenking van DVT of binnen een week na het verwijderen van gips of spalk.

In totaal werden 371 patiënten opgenomen in de **intention-to-treat analyse**. In de revipariegroep werd bij 17/183 (9%) patiënten flebografisch een DVT vastgesteld, vergeleken met 35/188 (19%) in de placebogroep (OR 0,45; 95% BI 0,24-0,82). Driekwart van de DVT's waren distaal. Alleen in de placebogroep traden twee longembolien op (1%). Veertien patiënten in de revipariegroep en twaalf in de placebogroep kregen een bloeding; slechts twee in de revipariegroep en één in de placebogroep waren ernstig. Er was geen significant verschil in het optreden van andere ongewenste effecten. De auteurs concluderen dat reviparine éénmaal daags gedoseerd werkzaam en veilig is in de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met een geïmmobiliseerd been.

## Literatuur

1. RIZIV. Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Overzicht van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusvergadering 5 november 2002. Brussel: RIZIV, 2002.
2. Eriksson B, Bauer K, Lassen M, et al for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;354:1298-304.
3. Bauer K, Eriksson B, Lassen M, et al for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;354:1305-10.
4. LRP. Fondaparinux en prévention des embolies pulmonaires: pas mieux qu'une HBPM. *Revue Prescrire* 2002; 22(232):652-5.
5. Turpie A, Gallus A, Hoek J, for the Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after global hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344:619-25.
6. The Rembrandt Investigators. Treatment of the proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound (SR 90107 A / ORG 31540) with pure anti-factor Xa activity: a phase II evaluation. *Circulation* 2000;102:2726-31.

### Gebruikte productnamen

Dalteparine: Fragmin®  
Danaparoiëde: Orgaran®

Enoxaparine: Clexane®  
Fondaparinux: Arixtra®

Nadroparine: Fraxiparine, Fraxodi®  
Tinzaparine: Innohep®

## Preventie van trombo-embolie bij immobilisatie van een been

Lassen MR, Borris LC, Nakov RL. Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002;347:726-30.

Duiding: M. van Driel

### Samenvatting

Diepe veneuze trombose (DVT) is een frequente en belangrijke complicatie na trauma van een been gevolgd door immobilisatie. Er bestaan momenteel geen duidelijke richtlijnen over de preventie hiervan in deze indicatie. Deze gerandomizeerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onderzoekt de incidentie van DVT en longembolie bij patiënten met een geïmmobiliseerd been en evalueert of het toedienen van het laagmoleculair gewicht heparine (LMWH) reviparine deze complicaties kan voorkomen. Hiertoe werden 440 volwassen ambulante patiënten uit Deense hospitalen gerekruteerd, die omwille van een fractuur van het been of de voet (80%) of een Achillespeesruptuur (20%) ten minste vijf weken werden geïmmobiliseerd in een gips of spalk. Patiënten met een DVT of longembolie in de voorgeschiedenis of aandoeningen van bloed, hart en bloedvaten werden geëxcludeerd, evenals patiënten die eerder met anticoagulantia werden behandeld. Alleen patiënten die voorafgaand aan de immobilisatie werden geopereerd (55%), mochten tot vier dagen voor randomisatie heparine gebruiken (33%). De deelnemers werden verdeeld over een groep (n=217) die dagelijks éénmaal subcutaan reviparine (1750 anti-Xa eenheden) kreeg en een placebogroep (n=223). De mediane leeftijd van de deelnemende

patiënten was 47 jaar en 52% was man. De verschillende karakteristieken (zoals risicofactoren voor DVT en type fractuur) waren gelijkmatig over de twee groepen verdeeld, behalve een significant hoger aantal rokers in de placebogroep (47% versus 36% in de revipariegroep;  $p < 0,05$ ). De patiënten werden wekelijks per telefoon opgevolgd om symptomen verdacht voor een trombo-embolie op te sporen. Een flebografie werd bij iedereen uitgevoerd bij verdenking van DVT of binnen een week na het verwijderen van gips of spalk.

In totaal werden 371 patiënten opgenomen in de **intention-to-treat analyse**. In de revipariegroep werd bij 17/183 (9%) patiënten flebografisch een DVT vastgesteld, vergeleken met 35/188 (19%) in de placebogroep (OR 0,45; 95% BI 0,24-0,82). Driekwart van de DVT's waren distaal. Alleen in de placebogroep traden twee longembolien op (1%). Veertien patiënten in de revipariegroep en twaalf in de placebogroep kregen een bloeding; slechts twee in de revipariegroep en één in de placebogroep waren ernstig. Er was geen significant verschil in het optreden van andere ongewenste effecten. De auteurs concluderen dat reviparine éénmaal daags gedoseerd werkzaam en veilig is in de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met een geïmmobiliseerd been.

## Bespreking

Deze studie is methodologisch goed uitgevoerd, maar heeft enkele gebreken. Volgens de **power** berekeningen had men in elke groep minstens 190 patiënten nodig, hetgeen door de exclusie van 69 personen juist niet werd gehaald. Voorts stellen de auteurs dat zij een intention-to-treat analyse deden, maar de analyse werd alleen uitgevoerd op de 371 patiënten die overbleven nadat reeds gerandomiseerde patiënten waren geëxcludeerd (in 61 van de 69 gevallen omdat de flebografie niet of onvoldoende kon worden beoordeeld). Met andere woorden: alleen de gegevens van patiënten met een evalueerbaar eindpunt werden geanalyseerd. Wat was het probleem bij de uitgesloten patiënten?

De *patiënten* in deze studie vallen in de categorieën “*laag*” of “*matig*” risico van trombo-embolie. Patiënten met een matig risico hebben een tienmaal hogere kans op complicaties dan patiënten met een laag risico: risico van distale DVT 2% bij laag risico versus 20% bij matig risico, kans op klinisch longembolus 0,2% versus 2%<sup>1</sup>. In de groep met een laag risico is weinig winst te verwachten van profylaxe, maar het is niet duidelijk hoeveel patiënten in deze categorie vallen. Analyse op basis van risicostratificatie zou kunnen uitwijzen welke personen het meest baat hebben bij profylaxe. Er waren enkele significante verschillen tussen de twee groepen, onder andere in type letsel en rookgedrag. Bij analyse volgens het type letsel is er geen significant verschil meer tussen de twee groepen voor de patiënten met fracturen (OR 0,52; 95% BI 0,27-1,03). Het verschil bij patiënten met Achillespeesruptuur is amper significant (OR 0,24; 95% BI 0,06-0,98). Correctie voor rookgedrag en andere risicofactoren levert voor de totale groep geen verschuiving op (OR 0,46; 95% BI 0,24-0,86). Enerzijds is deze studie niet groot genoeg om significante verschillen tussen subgroepen vast te stellen. Anderzijds is het mogelijk dat deze splitsing niet relevant is.

Ook de gekozen *eindpunten* verdienen een kritische reflectie. Het opsporen van trombi met behulp van zeer gevoelige screeningsinstrumenten (zoals flebografie) is niet klinisch relevant. Men spoort op deze wijze ook de asymptomatische DVT's op, die meestal vanzelf verdwijnen en niet voor levensbedreigende complicaties verantwoordelijk zijn<sup>1,2</sup>. Hoeveel van de vastgestelde DVT's in deze studie symptomatisch waren, is niet vermeld. Het merendeel (75%) van de vastgestelde DVT's situeert zich in de distale venen. De auteurs vermelden zelf dat de klinische relevantie hiervan niet duidelijk is. Over de reductie van het aantal longembolus is men terecht zeer bescheiden. Alhoewel het optreden van een longembolus één van de eindpunten was, is deze studie te klein om een reductie van deze relatief zeldzame uitkomst te kunnen vaststellen. Ook over een effect op lange termijn, zoals het voorkomen van post-trombotisch syndroom, tasten we nog in het duister.

Toch verdient deze studie erkenning. Tot nu toe werden slechts vier gerandomiseerde studies over het effect van medicamenteuze profylaxe bij patiënten met een geïmmobiliseerd been gepubliceerd<sup>3</sup>, de andere drie studies waren niet placebogecontroleerd en slechts van korte duur (maximaal 22 dagen). De studie die LMWH vergeleek met aspirine vond geen significant verschil<sup>4</sup>. Een richtlijn over de beste profylaxe bij geïmmobiliseerde patiënten is nog veraf<sup>5</sup>.

### BESLUIT

Deze kleine studie met methodologische beperkingen toont aan dat reviparine (LMWH) het aantal flebografisch vastgestelde (voornamelijk distale) DVT's kan reduceren bij patiënten met immobilisatie van een been en een licht tot matig risico. De klinische relevantie en de kosten-batenbalans van dit effect zijn echter nog onvoldoende duidelijk. Meer studies zijn nodig om het routinematig gebruik van LMWH (en anticoagulantia) bij immobilisatie na een trauma te onderbouwen.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door de producent van reviparine, de firma Knoll. De auteurs zijn consultant of werknemer bij deze firma.

### Literatuur

1. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous embolism. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119:123S-175S.
2. LRP. Prévention primaire des embolies pulmonaires. *La Revue Prescrire* 2002;22(229):440-9.
3. RIZIV. Het doelmatig gebruik van niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht en orale anticoagulantia bij de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen. Overzicht van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusvergadering 5 november 2002. Brussel: RIZIV, 2002.
4. Gehling H, Giannadakis K, Lefering R, et al. Prospektiv-randomisierte Pilotstudie zur ambulanten Thromboembolieprophylaxe: 2 mal 500 mg Aspirin (ASS) vs Clivarin 1750 (NMH). *Unfallchirurg* 1998;101(1):42-9.
5. Lannoy J. Tromboprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:222-6.

### Gebruikte productnamen

Reviparine: nog niet gecommercialiseerd in België

## Waarde van de infrarood oorthermometer

Craig JV, Lancaster GA, Taylor S, et al. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet* 2002;360:603-9.

Duiding: E. Vermeire

### Samenvatting

De infraroodthermometer wordt vaak gebruikt bij kinderen omdat de meting snel gebeurt en het oor een gemakkelijke meetplaats is. Ongeveer 65% van de pediaters en huisartsen in de V.S. gebruiken dit toestel in hun praktijk. Een accurate temperatuurmeting is vooral belangrijk bij pasgeborenen en kinderen met immuundeficiëntie: de beslissing tot verder onderzoek, behandeling of opname hangt ervan af. Anderzijds kan het moeilijk zijn om bij kinderen de rectale temperatuur te meten. Het oor is makkelijker bereikbaar en het hoofd is gemakkelijker te fixeren dan een heel weerspanning lijfje.

De infraroodthermometer bestaat uit een sensor die elektromagnetische stralen afkomstig van de weefsels detecteert en een microprocessor die de temperatuur berekent. Naargelang de gekozen modus voegt de processor een bepaalde constante waarde toe aan de gemeten waarde zodat naar eigen keuze de omrekening naar de centrale, tympanische, orale of rectale temperatuur, vertrouwd voor klinici, wordt getoond op de display van de thermometer.

In een eerder gepubliceerde **systematische review** besloten de auteurs dat er weinig overeenstemming is tussen de oksel- en de rectumtemperatuur bij kinderen <sup>1</sup>.

Het doel van dit onderzoek is nu de evidentie samen te vatten over de vraag hoe vergelijkbaar de rectale temperatuurmeting is met de infraroodtemperatuurmeting in het oor.

De auteurs maakten een systematische review waarvoor zij 44 studies includeerden waarin 58 uitkomstvergelijkingen voorkwamen bij in totaal 5 935 kinderen. In de artikels waren volledige data beschikbaar over 31 uitkomstvergelijkingen bij 4 441 kinderen, zodat alleen deze 31 werden opgenomen in de meta-analyse.

Het gepoolde gemiddelde temperatuurverschil (rectaal-oor) bedroeg 0,29 °C (95% BI -0,74 tot 1,32).

De data werden gepoold volgens de verschillende modi van de oorthermometer: de gemiddelde verschillen waren voor de *rectale modus* 0,15 °C (95% BI -0,95 tot 1,25), *actuele modus* 0,70 °C (95% BI -0,20 tot 1,60), *centrale modus* 0,25 °C (95% BI -0,78 tot 1,27), *orale modus* 0,34 °C (-95% BI 0,86 tot 1,54), *tympanische modus* 0,62 °C (95% BI -0,40 tot 1,64) en niet vermelde modus 0,32 °C (95% BI -0,57 tot 1,21). De auteurs besluiten dat de oorthermometer niet gebruikt kan worden om de rectale temperatuur bij kinderen te benaderen, zelfs niet wanneer de rectale modus gekozen wordt.

### Bespreking

Deze systematische review is vanuit methodologisch standpunt goed uitgevoerd. Tussen de gemiddelde verschillen (MD) van de verschillende modi blijven verschillen bestaan die het gevolg kunnen zijn van de aanwezigheid van een cerumenprop, otitis media, de neonatale periode zelf, de inconsistentie tussen oorthermometers van verschillende fabrikanten en de verschillen tussen de modusdefinitie.

De oorthermometer heeft duidelijk praktische voordelen ten opzichte van de rectale temperatuurmeting. De gemiddelde temperatuurwaarden verschillen weinig, maar de overeenkomstintervallen tussen beide methoden zijn erg breed. Het gepoolde gemiddelde verschil is het kleinst wanneer de oorthermometer in de rectale modus wordt ingesteld. Een voorbeeld illustreert dit duidelijker: bij een rectale temperatuur van 38 °C kan de oortemperatuur schommelen tussen 37,04 °C en 39,20 °C!

De belangrijkste vraag op het einde van deze meta-analyse is in hoeveel gevallen koorts wordt gemist en bij hoeveel kinderen ten onrechte koorts wordt vastgesteld. Deze vraag naar **specificiteit** en **sensitiviteit** kan hier moeilijk worden beantwoord. Voor klinici is de referentietest de rectale temperatuurmeting, maar in verschillende studies werd de oorthermometer als referentietest gebruikt.

De temperatuurverschillen tussen de verschillende methodes is **normaal verdeeld** en er is geen systematische relatie tussen de temperatuurverschillen en de echte onderliggende temperatuur. De overeenkomst tussen de rectale en oortemperatuurmetingen is dus dezelfde bij kinderen met en zonder koorts. De verschillen hebben evenmin een relatie met de leeftijd van de kinderen.

Enkele jaren geleden werd al een Cochrane review gepubliceerd die besloot dat de optimale methode van temperatuurmeting bij kinderen (0-5 jaar) gebeurt in het rectum met de kwikthermometer of de digitale thermometer <sup>2</sup>. De auteurs besloten dat er nog onduidelijkheid bestaat over de waarde van de temperatuurmeting bij kinderen in de oksel en in de mond. Andere auteurs kwamen eveneens tot de vaststelling dat de orale temperatuurmeting en de infrarood oortemperatuurmeting niet erg betrouwbaar zijn om koorts vast te stellen en daarom misschien wel gevaarlijk zijn om te gebruiken <sup>3,4</sup>.



**BESLUIT**

De rectale temperatuurmeting verschilt sterk van de oortemperatuurmeting en de verschillen doen zich voor in de twee richtingen! Voor een betrouwbare meting van de lichaamstemperatuur is de conventionele kwikthermometer of de digitale thermometer beter geschikt dan de infrarood oorthermometer.

**Belangenvermenging/financiering:**

Deze studie werd gefinancierd door het 'Royal Liverpool Children's NHS Trust Endowment Fund'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

**Literatuur**

1. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000;320:1174-8.
2. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. DARE. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002 Oxford: Update Software.
3. O'Brien DL, Rogers IR, Holden W, et al. The accuracy of oral predictive and infrared emission detection tympanic thermometers in an emergency department setting. *Acad Med* 2000;7:1061-4.
4. Modell JG, Katholi CR, Kumaramangalam SM, et al. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J* 1998;91:649-54.

**Azithromycine en acute bronchitis**

Evans AT, Husain S, Durairaj L, et al. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002;359:1648-54.

Duiding: S. Coenen

**Samenvatting**

In dit gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek wordt azithromycine vergeleken met vitamine C bij 220 volwassen patiënten met acute bronchitis. Hiervoor includeerden artsen patiënten met 2 tot 14 dagen durende (productieve) hoest. De diagnose acute bronchitis werden ze pas geacht te stellen nadat ze andere diagnoses, zoals pneumonie, virale bovenste luchtweginfecties, influenza, gastro-oesofageale reflux, sinusitis, postnasale drip, hartfalen en astma, zorgvuldig in overweging hadden genomen. Verder werden patiënten uitgesloten omwille van klassieke redenen zoals zwangerschap, ziekenhuisopname, andere infectieziekten die antibiotica vereisen, behandeling met antibiotica de voorbije twee weken, chronische longziekten of behandeling hiervoor en allergie voor één van de studiemedicaties. De deelnemers kregen 1,5 g azithromycine (n=112) of vitamine C, de eerste dag 2 x 250 mg en vanaf de tweede dag 1 x 250 mg per dag (n=108). Daarenboven kregen ze de middelen en instructies voor

een agressieve symptomatische behandeling met bewezen effect, namelijk dextromethorfan en een albuterol-inhalator met spacer. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QOL) was de belangrijkste uitkomstmaat. Het hervatten van de dagelijkse activiteiten bij follow-up en de aanwezigheid van neveneffecten golden als secundaire eindpunten. Op dag 7 was er een klein en niet significant verschil in QOL (0,03; 95% BI -0,20-0,26). In de azithromycinegroep hadden 86 van 97 (89%) patiënten hun dagelijkse activiteiten hervat, vergeleken met 82 van 92 (89%) in de vitamine C-groep (p>0,9). Respectievelijk 24 (25%) en 19 (21%) patiënten ondervonden neveneffecten (p>0,2). Azithromycine blijkt dus niet effectiever dan vitamine C in de behandeling van acute bronchitis. Aangezien er geen evidentie is dat vitamine C voordelen biedt bij deze aandoening, concluderen de auteurs dat azithromycine niet effectief is en niet zou mogen voorgeschreven worden aan patiënten met acute bronchitis<sup>1</sup>.

**Bespreking**

Azithromycine is een macrolide antibioticum dat vaak wordt voorgeschreven voor acute bronchitis. De behandeling heeft weinig neveneffecten en is eenvoudig (één inname per dag gedurende vijf dagen). Het antibioticum heeft wel een breed spectrum, het is duur en het enige bewijs van effectiviteit bij acute bronchitis is afkomstig van verschillende kleine vergelijkende studies en één grote niet-gecontroleerde studie gesponsord

**BESLUIT**

De rectale temperatuurmeting verschilt sterk van de oortemperatuurmeting en de verschillen doen zich voor in de twee richtingen! Voor een betrouwbare meting van de lichaamstemperatuur is de conventionele kwikthermometer of de digitale thermometer beter geschikt dan de infrarood oorthermometer.

**Belangenvermenging/financiering:**

Deze studie werd gefinancierd door het 'Royal Liverpool Children's NHS Trust Endowment Fund'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

**Literatuur**

1. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000;320:1174-8.
2. Duce SJ. A systematic review of the literature to determine optimal methods of temperature measurement in neonates, infants and children. DARE. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002 Oxford: Update Software.
3. O'Brien DL, Rogers IR, Holden W, et al. The accuracy of oral predictive and infrared emission detection tympanic thermometers in an emergency department setting. *Acad Med* 2000;7:1061-4.
4. Modell JG, Katholi CR, Kumaramangalam SM, et al. Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers. *South Med J* 1998;91:649-54.

**Azithromycine en acute bronchitis**

Evans AT, Husain S, Durairaj L, et al. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002;359:1648-54.

Duiding: S. Coenen

**Samenvatting**

In dit gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek wordt azithromycine vergeleken met vitamine C bij 220 volwassen patiënten met acute bronchitis. Hiervoor includeerden artsen patiënten met 2 tot 14 dagen durende (productieve) hoest. De diagnose acute bronchitis werden ze pas geacht te stellen nadat ze andere diagnoses, zoals pneumonie, virale bovenste luchtweginfecties, influenza, gastro-oesofageale reflux, sinusitis, postnasale drip, hartfalen en astma, zorgvuldig in overweging hadden genomen. Verder werden patiënten uitgesloten omwille van klassieke redenen zoals zwangerschap, ziekenhuisopname, andere infectieziekten die antibiotica vereisen, behandeling met antibiotica de voorbije twee weken, chronische longziekten of behandeling hiervoor en allergie voor één van de studiemedicaties. De deelnemers kregen 1,5 g azithromycine (n=112) of vitamine C, de eerste dag 2 x 250 mg en vanaf de tweede dag 1 x 250 mg per dag (n=108). Daarenboven kregen ze de middelen en instructies voor

een agressieve symptomatische behandeling met bewezen effect, namelijk dextromethorfan en een albuterol-inhalator met spacer. Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QOL) was de belangrijkste uitkomstmaat. Het hervatten van de dagelijkse activiteiten bij follow-up en de aanwezigheid van neveneffecten golden als secundaire eindpunten. Op dag 7 was er een klein en niet significant verschil in QOL (0,03; 95% BI -0,20-0,26). In de azithromycinegroep hadden 86 van 97 (89%) patiënten hun dagelijkse activiteiten hervat, vergeleken met 82 van 92 (89%) in de vitamine C-groep (p>0,9). Respectievelijk 24 (25%) en 19 (21%) patiënten ondervonden neveneffecten (p>0,2). Azithromycine blijkt dus niet effectiever dan vitamine C in de behandeling van acute bronchitis. Aangezien er geen evidentie is dat vitamine C voordelen biedt bij deze aandoening, concluderen de auteurs dat azithromycine niet effectief is en niet zou mogen voorgeschreven worden aan patiënten met acute bronchitis<sup>1</sup>.

**Bespreking**

Azithromycine is een macrolide antibioticum dat vaak wordt voorgeschreven voor acute bronchitis. De behandeling heeft weinig neveneffecten en is eenvoudig (één inname per dag gedurende vijf dagen). Het antibioticum heeft wel een breed spectrum, het is duur en het enige bewijs van effectiviteit bij acute bronchitis is afkomstig van verschillende kleine vergelijkende studies en één grote niet-gecontroleerde studie gesponsord

door de farmaceutische industrie. De controlepatiënten kregen vitamine C omdat uit focusgroepen bleek dat de doelpopulatie voor het onderzoek dit beter zou accepteren dan een traditioneel placebo.

Om het effect van de studiemedicatie bij klinisch relevante subgroepen te onderzoeken was een grotere steekproef vooropgesteld. Na interimanalyse van de gegevens van de eerste 220 gerandomiseerde patiënten werd de inclusie echter stopgezet. Zonder de identiteit ervan prijs te geven, bleken de studiegroepen vergelijkbare primaire en secundaire uitkomsten te hebben. De uitkomsten waren bovendien precies genoeg om met voldoende zekerheid te stellen dat de kans om een klinisch relevant verschil te vinden met een grotere steekproef te klein was om voortzetting van de studie te verantwoorden.

De bevindingen van dit onderzoek vullen de beperkte beschikbare evidentie over het effect van antibiotica bij acute bronchitis of acute (productieve) hoest aan met klinisch relevante uitkomsten voor één van de nieuwere antibiotica die veelvuldig worden voorgeschreven voor deze aandoening. Meta-analyses toonden aan dat antibiotica (erythromycine, doxycycline en trimethoprim-cotrimoxazol versus placebo) de genezing van acht op de tien patiënten niet beïnvloedt, slechts één op tien patiënten dankzij het antibioticum sneller verbetert en dat dit ten koste gaat van evenveel patiënten met neveneffecten van de behandeling<sup>2,3</sup>.

Het betreft hier een Amerikaanse studie in een setting waarbij een sneller beschikbare longfoto artsen meer zekerheid biedt om bijvoorbeeld pneumonie uit te sluiten. Aangezien er herhaalde aanwijzingen zijn dat antibiotica geen verschil maken bij voordien gezonde volwassenen met afwijkingen op longfoto<sup>4,5</sup>, ligt de bewijslast in verband met de effectiviteit van antibiotica voor acute bronchitis terug in het kamp van de voorstanders van een behandeling met antibiotica. Ook het effect van antibiotica voor klinisch relevante subgroepen patiënten is nog niet aangetoond<sup>2,3</sup>. Zolang geen subgroepen van patiënten geïdentificeerd kunnen worden die wel baat hebben bij antibiotica, zijn er in het kader van het overgebruik van antibiotica en de toenemende bacteriële resistentie immers geen medische argumenten om bij acute bronchitis, zoals gedefinieerd in het aangehaald onderzoek, antibiotica voor te schrijven<sup>3</sup>.

#### BESLUIT

Op basis van de beschikbare evidentie<sup>2,3</sup> komen we hier tot dezelfde conclusie als in de aanbeveling voor acute hoest<sup>6</sup>: bij luchtweginfecties met acute (productieve) hoest, exclusief pneumonie, wegen de mogelijke voordelen van antibiotica niet op tegen de nadelen.

#### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gesponsord door het Cook County Hospital van Chicago. Belangenvermenging is niet gemeld.

#### Literatuur

1. Douglas R, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
2. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 1998;316:906-10.
3. Smucny J, Fahey T, Becker L, et al. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
4. MacFarlane J, Colville A, Guion A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
5. MacFarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.

#### Gebruikte productnamen

Azithromycine: Zithromax®

## Kan gewichtsverlies de bloeddruk doen dalen?

Stevens VJ, Obarzanek E, Cook N, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.

Duiding: P. De Cort

### Samenvatting

Deze studie bestudeert het langere termijn effect (over drie jaar) van een vermageringsdieet op de bloeddruk. Dit onderzoekt men in een **multicenter RCT** met 1 191 normotensieve (!) gezonde obese proefpersonen (BMI voor zowel mannen als vrouwen is gemiddeld 31) met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar. De controlegroep krijgt enkel 'usual care' als behandeling. Bij de actieve deelnemers wordt een correctie van het overgewicht nagestreefd door middel van een initiatie in de voedingsleer, het aanleren van gedragstherapeutische ondersteuning en het progressief opvoeren van de lichaamsbeweging. Een opvolgingsgraad van meer dan 90% na drie jaar is een garantie dat deze **prospectieve interventiestudie** methodologisch in orde is.

Bij de normotensieve deelnemers met de grootste gewichtsreductie (gemiddeld 8,8 kg) is er na zes

maanden een aanzienlijke bloeddrukdaling waar te nemen (systolisch 7 mm Hg en diastolisch 5 mm Hg). Daarna is het interventieprogramma voor de obesitascontrole minder intensief. Dit resulteert in een geleidelijke gewichtstoename, zodat bij de interventiegroep de initieel bekomen gewichtsreductie na drie jaar volledig is geneutraliseerd. De deelnemers aan deze studiearm vertonen weer hun aanvangsgewicht, maar bij de controlegroep is het aanvangsgewicht ondertussen toegenomen met gemiddeld 2 kg. Dit resulteert niet alleen in een verschil in bloeddruk tussen de twee studiegroepen, maar vooral in een significante verhoogde kans op het ontwikkelen van hypertensie (bijna tweemaal zo groot in de controlegroep als bij de personen met de grootste initiële gewichtsreductie).

### Bespreking

Deze studie is bijzonder boeiend omdat het langetermijneffect van een dieet op de bloeddruk nog niet bekend was. Kortetermijnstudies, waarbij een goede bloeddrukcontrole in geval van lichte of matige hypertensie is bereikt met niet-medicamenteuze behandelingsmaatregelen alléén, bestaan wel<sup>1</sup>. Maar die vertonen een aantal beperkingen: de korte duur en het noodzakelijk gebruik van uitgebreide implementatietechnieken. Een recente publicatie bevestigt nogmaals de spectaculaire kortetermijnresultaten van een dieet op de bloeddrukdaling: 30 dagen intensieve dieetcorrectie resulteert in een vermindering van gemiddeld 6 mm Hg voor de systolische en 3 mm Hg voor de diastolische bloeddruk<sup>2</sup>. Deze bloeddrukdalingen zijn minstens even belangrijk als na een medicamenteuze monotherapie. Maar ook in deze studie is de impact van de proefsituatie (en de inspanningen van het onderzoeksteam) zeer groot: de proefpersonen mogen zelfs niets anders eten dan de speciaal bereide studiemaltijden en snacks! Het excluderen van patiënten met hypertensie (gemiddelde bloeddruk bedraagt 127/86 mm Hg) is op het eerste gezicht wel eigenaardig, maar de reden hiertoe is waarschijnlijk dat op die manier de **bias** van medicamenteuze behandeling wordt vermeden.

#### *Wat leert deze studie ons?*

Ten eerste leren we dat zelfs een wetenschappelijke proefopstelling met veel logistieke (en financiële) ondersteuning niet in staat is om een interventiegroep van 595 obese personen langer dan zes maanden intensief te begeleiden, met als gevolg dat het gemiddeld bekomen gewichtsverlies verdwijnt. Hiermee wordt bevestigd dat therapietrouw aan niet-medicamenteuze behandelingsstrategieën een probleem is. Het is duidelijk dat dit in de eerste lijn enkel gerealiseerd kan worden als de huisarts hiervoor veel tijd vrijmaakt en zich bekwaamt in specifieke counselingstechnieken. Andere noodzakelijke randvoorwaarden zijn de erkenning en terugbetaling van de prestaties van diëtisten, psychologen, gedragstherapeuten en bewegingstherapeuten. Zonder hun inzet zijn de behaalde studieresultaten ondenkbaar.

Ten tweede kunnen we vaststellen dat een initiële forse gewichtsreductie ook op half lange termijn (drie jaar) resulteert in een belangrijke winst op de cardiovasculaire risicoreductie, en specifiek op het voorkomen van hypertensie.

Ten slotte zien we dat het gunstige effect van een tijdelijke gewichtsreductie met de tijd verloren gaat, maar dat omgekeerd, het behouden van het ideale lichaamsgewicht waarschijnlijk gepaard gaat met een persisterend gunstig effect op de bloeddruk. Echte langetermijnstudies moeten nog plaatsvinden. Dat hiermee de toename van de bloeddruk met de leeftijd, die onafhankelijk is van andere factoren, kan worden geneutraliseerd is zeer onwaarschijnlijk.

**BESLUIT**

Het nastreven van een ideaal lichaamsgewicht is en blijft de eerste en belangrijkste maatregel in de hypertensiebehandeling op de eerste lijn. Dit is echter complex en arbeidsintensief en kan met de huidige organisatie van de gezondheidszorg niet gerealiseerd worden.

**Belangenvermenging/financiering:**

Deze studie werd onder andere ondersteund door het 'National Heart and Blood Institute, National Institutes of Health' (V.S.). Belangenvermenging is niet gemeld.

**Literatuur**

1. P. De Cort Het effect van gewichtsverlies en zoutbeperking op hypertensie bij ouderen. *Huisarts Nu (Minerva)* 1998;27:329-31.
2. F. Sacks, L. Svetkey, W. Vollmer, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.

**ACE-inhibitoren bij niet-diabetische nefropathie**

Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.

Duiding: P. De Cort

**Samenvatting**

Deze meta-analyse bestudeert de doeltreffendheid van een behandeling met ACE-inhibitoren bij patiënten met niet-diabetische nierziekten. Hiervoor wordt een Medline-search gedaan (voor Engelstalige artikels) die 11 RCT's oplevert. De patiënten (n=1 860) worden gemiddeld 2,2 jaar gevolgd. De ACE-inhibitoren veroorzaken een significante bloeddrukdaling van 4,5 mm Hg systolisch en 2,3 mm Hg diastolisch. De 24-uurs proteïnurie bedraagt gemiddeld 0,46 gram. Na correctie voor alle covariabelen, de bloeddrukdaling inbegrepen,

blijft er een significante verbetering van de nierfunctie bij de patiënten die met ACE-inhibitoren zijn behandeld, vooral als er proteïnurie aanwezig is (RR van terminale nierinsufficiëntie voor patiënten behandeld met ACE-inhibitoren vergeleken met de controlegroep 0,70; 95% BI 0,55-0,88).

De auteurs besluiten dat ACE-inhibitoren geïndiceerd zijn voor de behandeling van niet-diabetespatiënten met chronisch nierlijden en proteïnurie en waarschijnlijk ook in geval van chronisch nierlijden zonder proteïnurie.

**Bespreking**

Deze studie onderzoekt het effect van een behandeling met ACE-inhibitoren op niet-diabetische nefropathie. Meer dan 95% van de patiënten die in de verschillende studies werden geïncludeerd zijn *hypertensief*; en dit is een eerste beperking. Over nefropathie zonder verhoogde bloeddruk leert deze studie ons niets.

De oorzaken van nierziekten zijn vooral: glomerulaire aandoeningen, polycystische nieren, tubulo-interstiële ziekten en hypertensieve nefrosclerose. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bedraagt 52 jaar, hetgeen toch wel zeer jong is. Het gaat hier dus vooral over patiënten met een verminderde nierfunctie en *secundaire* hypertensie. Deze groep ziet de huisarts nauwelijks en als dit probleem zich voordoet, is een verwijzing naar de nefroloog de regel.

Van een echte meta-analyse is daarenboven geen sprake. Hiervoor is de **heterogeniteit** van de elf studies te groot: vier studies zijn niet dubbelblind, van één is de studiemedicatie in de controlegroep niet bekend en is de baseline serumcreatininespiegel zeer verschillend (de hoogste spiegel is vijfmaal hoger dan de laagste!). Daarenboven worden drie zeer kleine studies geïncludeerd (n=47, 55 en 67). Het betreft hier dus hoogstens een 'review', waarvan de resultaten minder conclusief zijn.

In vergelijking met de patiënten behandeld met ACE-inhibitoren vertonen de controlepatiënten een significant slechtere nierfunctie, maar hun systolische en diastolische bloeddruk is ook significant hoger (gemid-

**BESLUIT**

Het nastreven van een ideaal lichaamsgewicht is en blijft de eerste en belangrijkste maatregel in de hypertensiebehandeling op de eerste lijn. Dit is echter complex en arbeidsintensief en kan met de huidige organisatie van de gezondheidszorg niet gerealiseerd worden.

**Belangenvermenging/financiering:**

Deze studie werd onder andere ondersteund door het 'National Heart and Blood Institute, National Institutes of Health' (V.S.). Belangenvermenging is niet gemeld.

**Literatuur**

1. P. De Cort Het effect van gewichtsverlies en zoutbeperking op hypertensie bij ouderen. *Huisarts Nu (Minerva)* 1998;27:329-31.
2. F. Sacks, L. Svetkey, W. Vollmer, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.

**ACE-inhibitoren bij niet-diabetische nefropathie**

Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001;135:73-87.

Duiding: P. De Cort

**Samenvatting**

Deze meta-analyse bestudeert de doeltreffendheid van een behandeling met ACE-inhibitoren bij patiënten met niet-diabetische nierziekten. Hiervoor wordt een Medline-search gedaan (voor Engelstalige artikels) die 11 RCT's oplevert. De patiënten (n=1 860) worden gemiddeld 2,2 jaar gevolgd. De ACE-inhibitoren veroorzaken een significante bloeddrukdaling van 4,5 mm Hg systolisch en 2,3 mm Hg diastolisch. De 24-uurs proteïnurie bedraagt gemiddeld 0,46 gram. Na correctie voor alle covariabelen, de bloeddrukdaling inbegrepen,

blijft er een significante verbetering van de nierfunctie bij de patiënten die met ACE-inhibitoren zijn behandeld, vooral als er proteïnurie aanwezig is (RR van terminale nierinsufficiëntie voor patiënten behandeld met ACE-inhibitoren vergeleken met de controlegroep 0,70; 95% BI 0,55-0,88).

De auteurs besluiten dat ACE-inhibitoren geïndiceerd zijn voor de behandeling van niet-diabetespatiënten met chronisch nierlijden en proteïnurie en waarschijnlijk ook in geval van chronisch nierlijden zonder proteïnurie.

**Bespreking**

Deze studie onderzoekt het effect van een behandeling met ACE-inhibitoren op niet-diabetische nefropathie. Meer dan 95% van de patiënten die in de verschillende studies werden geïnccludeerd zijn *hypertensief*; en dit is een eerste beperking. Over nefropathie zonder verhoogde bloeddruk leert deze studie ons niets.

De oorzaken van nierziekten zijn vooral: glomerulaire aandoeningen, polycystische nieren, tubulo-interstiële ziekten en hypertensieve nefrosclerose. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bedraagt 52 jaar, hetgeen toch wel zeer jong is. Het gaat hier dus vooral over patiënten met een verminderde nierfunctie en *secundaire* hypertensie. Deze groep ziet de huisarts nauwelijks en als dit probleem zich voordoet, is een verwijzing naar de nefroloog de regel.

Van een echte meta-analyse is daarenboven geen sprake. Hiervoor is de **heterogeniteit** van de elf studies te groot: vier studies zijn niet dubbelblind, van één is de studiemedicatie in de controlegroep niet bekend en is de baseline serumcreatininespiegel zeer verschillend (de hoogste spiegel is vijfmaal hoger dan de laagste!). Daarenboven worden drie zeer kleine studies geïnccludeerd (n=47, 55 en 67). Het betreft hier dus hoogstens een 'review', waarvan de resultaten minder conclusief zijn.

In vergelijking met de patiënten behandeld met ACE-inhibitoren vertonen de controlepatiënten een significant slechtere nierfunctie, maar hun systolische en diastolische bloeddruk is ook significant hoger (gemid-

deld respectievelijk 5 en 2 mm Hg). De verbetering van de nierfunctie bij de behandelde blijft evenwel bestaan na correctie voor het bloeddrukeffect.

Uit dit literatuuroverzicht zou men kunnen besluiten dat, zoals in het geval van type-1 en type-2-diabetische nefropathie, ook bij niet-diabetische nierpatiënten met proteïnurie en een verhoogde bloeddruk, de behandeling met ACE-inhibitoren de progressie van het nierfalen kan vertragen<sup>1,2</sup>. In hoeverre dit eveneens van toepassing is in geval van normotensieve nefropathie blijft helemaal een open vraag. Dit is in analogie met de bevindingen bij niet-hypertensieve diabetici type 2 bij wie ook nog niet duidelijk is of het langdurig gebruik van ACE-inhibitoren de nierfunctie op lange termijn beschermt<sup>3</sup>.

### BESLUIT

Nierinsufficiëntiepatiënten *zonder* diabetes, maar met proteïnurie en (secundaire) hypertensie, zullen waarschijnlijk supplementair voordeel trekken uit een behandeling met ACE-inhibitoren. Het betreft echter een groep patiënten die de huisarts enkel in samenspraak met de tweede lijn zal behandelen.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door verschillende instanties waaronder de 'National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease' (V.S.), de 'Agency for Healthcare Research and Quality'(V.S.) en de firma Merck.

### Literatuur

1. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994;271:275-9.
2. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:660-7.
3. De Broe ME. Langdurig gebruik van ACE-inhibitoren bij diabetes type 2-patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999; 28(3):133-5.

## Farmacologische preventiestrategie voor diabetes type 2

Chiasson J-L, Josse RG, Hanefeld M, et al, for The STOP-NIDDM trial research group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.

Duiding: E. Vermeire

### Samenvatting

Acarbose is een inhibitor van de intestinale  $\alpha$ -glucosidasen die de resorptie van koolhydraten door de darm vertragen. Dit zwakt de postprandiale hyperglykemie en de insulinerespons af<sup>1</sup>. De STOP-NIDDM is een **multicenter** en correct gerandomiseerde, dubbelblinde studie die werd uitgevoerd in Canada en Europa. Inclusiecriteria waren een gestoorde 75 g glucosetolerantietest (glykemie na 2 uur tussen 147 en 209 mg/100ml), een nuchtere glykemie tussen 107 en 144 mg/100ml en een BMI tussen 25 en 40 kg/m<sup>2</sup> (gemiddeld 31). Ze vergelijkt een behandeling gedurende drie jaar met acarbose (3 x 100 mg/dag, n=682) met de toediening van placebo (n=686). Het primaire eindpunt was de diagnose van diabetes aan de hand van een orale glucosetolerantietest. De analyse was van het type **intention-to-treat**.

Er was een belangrijke uitval van deelnemers in de loop van de studie: 211 (31%) in de acarbosegroep en 130 (19%) in de placebogroep stopten de behandeling voortijdig. In de acarbosegroep ontwikkelden 221 (32%) personen diabetes vergeleken met 285 (42%) in de placebogroep (RH 0,75; 95% BI 0,63-0,90; p=0,0015). Bovendien normaliseerde acarbose de gestoorde glucosetolerantie. De verschillen bleven bestaan, hoewel progressief verzwakkend, nadat op het einde van de studie alle deelnemers gedurende drie maanden placebo kregen. De auteurs besluiten dat bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest de ontwikkeling naar type-2-diabetes kan worden vertraagd door behandeling met acarbose als alternatief voor of samen met veranderingen in levensgewoonten.

deld respectievelijk 5 en 2 mm Hg). De verbetering van de nierfunctie bij de behandelde blijft evenwel bestaan na correctie voor het bloeddrukeffect.

Uit dit literatuuroverzicht zou men kunnen besluiten dat, zoals in het geval van type-1 en type-2-diabetische nefropathie, ook bij niet-diabetische nierpatiënten met proteïnurie en een verhoogde bloeddruk, de behandeling met ACE-inhibitoren de progressie van het nierfalen kan vertragen<sup>1,2</sup>. In hoeverre dit eveneens van toepassing is in geval van normotensieve nefropathie blijft helemaal een open vraag. Dit is in analogie met de bevindingen bij niet-hypertensieve diabetici type 2 bij wie ook nog niet duidelijk is of het langdurig gebruik van ACE-inhibitoren de nierfunctie op lange termijn beschermt<sup>3</sup>.

### BESLUIT

Nierinsufficiëntiepatiënten *zonder* diabetes, maar met proteïnurie en (secundaire) hypertensie, zullen waarschijnlijk supplementair voordeel trekken uit een behandeling met ACE-inhibitoren. Het betreft echter een groep patiënten die de huisarts enkel in samenspraak met de tweede lijn zal behandelen.

### Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door verschillende instanties waaronder de 'National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease' (V.S.), de 'Agency for Healthcare Research and Quality'(V.S.) en de firma Merck.

### Literatuur

1. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994;271:275-9.
2. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:660-7.
3. De Broe ME. Langdurig gebruik van ACE-inhibitoren bij diabetes type 2-patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999; 28(3):133-5.

## Farmacologische preventiestrategie voor diabetes type 2

Chiasson J-L, Josse RG, Hanefeld M, et al, for The STOP-NIDDM trial research group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.

Duiding: E. Vermeire

### Samenvatting

Acarbose is een inhibitor van de intestinale  $\alpha$ -glucosidasen die de resorptie van koolhydraten door de darm vertragen. Dit zwakt de postprandiale hyperglykemie en de insulinerespons af<sup>1</sup>. De STOP-NIDDM is een **multicenter** en correct gerandomiseerde, dubbelblinde studie die werd uitgevoerd in Canada en Europa. Inclusiecriteria waren een gestoorde 75 g glucosetolerantietest (glykemie na 2 uur tussen 147 en 209 mg/100ml), een nuchtere glykemie tussen 107 en 144 mg/100ml en een BMI tussen 25 en 40 kg/m<sup>2</sup> (gemiddeld 31). Ze vergelijkt een behandeling gedurende drie jaar met acarbose (3 x 100 mg/dag, n=682) met de toediening van placebo (n=686). Het primaire eindpunt was de diagnose van diabetes aan de hand van een orale glucosetolerantietest. De analyse was van het type **intention-to-treat**.

Er was een belangrijke uitval van deelnemers in de loop van de studie: 211 (31%) in de acarbosegroep en 130 (19%) in de placebogroep stopten de behandeling voortijdig. In de acarbosegroep ontwikkelden 221 (32%) personen diabetes vergeleken met 285 (42%) in de placebogroep (RH 0,75; 95% BI 0,63-0,90; p=0,0015). Bovendien normaliseerde acarbose de gestoorde glucosetolerantie. De verschillen bleven bestaan, hoewel progressief verzwakkend, nadat op het einde van de studie alle deelnemers gedurende drie maanden placebo kregen. De auteurs besluiten dat bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantietest de ontwikkeling naar type-2-diabetes kan worden vertraagd door behandeling met acarbose als alternatief voor of samen met veranderingen in levensgewoonten.



## Bespreking

De randomisatie van de geïncludeerde personen lijkt adequaat te zijn gebeurd en is correct beschreven, maar over de blinding kunnen wel vragen rijzen: acarbose heeft immers erg duidelijke gastro-intestinale nevenwerkingen, met name flatulentie, diarree en buikkrampen. Het is daarom niet duidelijk wie 'blind' is gebleven in de 'luidruchtige acarbosewereld'. In de acarbosegroep stopte een derde van de deelnemers voortijdig met de studie tegenover 19% in de controlegroep. Dit verschil is grotendeels toe te schrijven aan de gastro-intestinale neveneffecten: 136 (19%) in de interventiegroep vergeleken met 37 (5%) in de controlegroep.

De auteurs berekenen een NNT van 11; dit wil zeggen dat 11 personen gedurende 3,3 jaar met acarbose moeten worden behandeld om één geval van diabetes te voorkomen. Het NNT is wel een patiëntvriendelijker maat voor het absolute effect van een interventie; een lage NNT daarentegen geen vrijbrief! Hiermee wordt bedoeld dat andere elementen zoals de neveneffecten van de interventie en de kwaliteit van leven (omdat geen echte gewenning optreedt voor de gastro-intestinale luidruchtigheid) mede bepalend zijn voor de klinische relevantie van een interventie.

De populatie waaruit de studiepersonen werden geselecteerd vertoonde bovendien wel een erg groot risico om diabetes te ontwikkelen (eerstegraads verwant zijn van een persoon met diabetes type 2). Dit kan het resultaat vertekenen. Hoe zouden de resultaten van deze studie er hebben uitgezien als ze 'head-to-head' werden vergeleken met dieet of voldoende lichaamsbeweging? In dit artikel rapporteren de onderzoekers dat alle deelnemers werden 'gewezen' op het belang van een dieet en voldoende lichaamsbeweging. Wat dieet betreft, wordt gerapporteerd dat er een raadpleging was bij een diëtiste vóór de randomisatie en daarna éénmaal per jaar. Is dit contaminatie of eerder onderbehandeling?

Op dit ogenblik wordt gewerkt aan een systematische review over het effect van  $\alpha$ -glucosidase-inhibitoren op de mortaliteit, de morbiditeit en de kwaliteit van leven van personen met diabetes type 2. In tweede instantie wordt gekeken naar metabole parameters in verband met het glucose- en lipidenmetabolisme<sup>2</sup>. Afwachten dus.

## BESLUIT

Uit deze studie blijkt dat acarbose een preventief effect heeft op de ontwikkeling van diabetes. De studie liep over 3,3 jaar, te kort om uitspraken te doen over het effect op lange termijn. De gastro-intestinale bijwerkingen zijn bovendien opvallend en de uitval is hoog. Het is daarom nog te vroeg om acarbose voor te schrijven ter preventie van diabetes. Personen met een groot risico diabetes te ontwikkelen, hebben baat bij een evenwichtige voeding en voldoende lichaamsbeweging<sup>3</sup>.

## Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door het 'Royal Liverpool Children's NHS Trust Endowment Fund'. Er is geen belangenvermenging gemeld.

## Literatuur

1. Scheen AJ, Jandrain B, Paquot N. Contrôle pharmacologique de l'hyperglycémie post-prandiale. *Med Hyg* 2001; 59:1619-24.
2. Van de Laar F, Wang S, Lucassen P, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
3. Diabetes Project Vlaanderen. Een interdisciplinaire consensus over het beleid van niet-insulinedependente diabetes mellitus in Vlaanderen. Berchem: VDV, VHI, WVVH, 1997.

## Gebruikte productnamen

Acarbose: Glucobay®



## Minerva woordenlijst

### ARR

zie risico

### Bias (Nederlands: vertekening)

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek; zoals bij de opzet van de studie, het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

### Heterogeniteit

Studies zijn *homogeen* wanneer ze onderling goed overeenkomen wat de onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn *heterogeen* wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit. Indien er geen statistische heterogeniteit kan worden aangetoond, kan men bij meta-analyse gebruikmaken van het fixed effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten. Indien er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men niet poolen of bij analyse gebruikmaken van het *random effects model*. Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden naast toevalsvariatie ook berusten op werkelijke variatie tussen de studies.

### Intention-to-treat

Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Zie ook per-protocol analyse.

### Meta-analyse

Een meta-analyse is een systematische review waarbij de resultaten van een aantal vergelijkbare klinische studies worden gebundeld (gepooled) en herberekend. Hierdoor wordt het mogelijk om met een grotere betrouwbaarheid een uitspraak te doen over het effect van een interventie of behandeling.

### Multicenter studie

Dit is een studie waaraan meerdere centra meewerken. Een centrum kan zijn een ziekenhuis, kliniek of huisartspraktijk. Alle centra passen hetzelfde onderzoeksprotocol toe. De resultaten van alle centra worden samengevoegd en als één studie geanalyseerd.

### NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.  $NNT = 1/ARR * 100$ .

### Normale verdeling (Engels: Normal distribution, Gauss distribution)

De normale verdeling is een frequentieverdeling met een specifieke vorm. Op de horizontale x-as zet men de mogelijke waarden uit. De frequentie van elke waarde wordt op de verticale y-as weergegeven. Karakteristieken van deze grafiek zijn: de curve is klokvormig en symmetrisch en de staarten raken niet aan de x-as; het rekenkundig gemiddelde, de mediaan en de modus zijn gelijk; en de vorm wordt bepaald door het gemiddelde en de standaarddeviatie.

### Per-protocol analyse

Bij een analyse per-protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

## Power

De power is een berekening van de kans dat de studie de nulhypothese verwierpt (en dus een eventueel werkelijk bestaande associatie kan aantonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

## Prospectieve (interventie)studie

In een prospectieve studie volgt men de aan het begin van de studie geïdentificeerde personen op tot aan het einde van de studie. Randomized Controlled Trials (RCT) zijn in principe prospectieve interventiestudies.

## Review

zie systematische review

## RH

zie RR

## Risico

Een risico is een kans op een gebeurtenis. Wanneer men in een interventieonderzoek (RCT) het effect van een interventie onderzoekt, kan men de kans (risico) op een bepaalde uitkomst berekenen. Het risico van de uitkomst in de interventiegroep is  $R_i = a/a+b$ . Het risico van diezelfde uitkomst in de controlegroep is  $R_c = c/c+d$ .

	Genezen	Niet genezen	
Interventiegroep	a	b	a+b
Controlegroep	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Het **Relatieve Risico RR** is het quotiënt van deze twee (absolute) risico's ( $R_i/R_c$ ).

Het **risicoverschil** is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico in de controlegroep ( $R_i - R_c$ ). Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (ARR, Absolute Risk Reduction). Het **absolute risicoverschil** (ARV of ARR) wordt berekend als de absolute waarde van  $R_i - R_c$ .

De **RRR (relatieve risicoreductie)** is een relatieve maat voor risicodaling. Dit is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep. De RRR wordt berekend als  $(R_i - R_c)/R_c$  ofwel  $ARR/R_c$ .

## Sensitiviteit

De sensitiviteit van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen).

## Specificiteit

De specificiteit van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle gezonde personen).

## Systematische review

In een review of literatuuroverzicht worden publicaties rond eenzelfde thema bijeengebracht en besproken. Wanneer de besproken referenties op een systematische wijze zijn verzameld, spreekt men van een systematische review.