



Door trouw aan placebo leef je langer

Vertrouwen op geneesmiddelen is billijk en heilzaam. We schrijven ze voor als dokter en leveren ze af als apotheker. Daarbij gaan we impliciet uit van de therapietrouw van de patiënt. Maar in de praktijk is het niet zo vanzelfsprekend, vooral niet bij chronische aandoeningen. Volgens een WHO-rapport stopt meer dan de helft van de patiënten met hypertensie in het eerste jaar na de diagnose met de behandeling¹. Van degenen die wel onder medische controle blijven, neemt ongeveer 50% minstens 80% van de voorgeschreven medicatie. Bij hypertensiepatiënten die niet-therapietrouw zijn, is de bloeddruk minder goed geregeld en de prognose minder gunstig. Therapietrouw is dus belangrijk.

Een secundaire analyse van de CHARM-studie werpt een heel nieuw licht op het begrip 'therapietrouw'. Patiënten met chronisch hartfalen kregen in deze studie gedurende mediaan 38 maanden ofwel de angiotensine-II-receptorantagonist candesartan ofwel een placebo². Patiënten die trouw (meer dan 80% van de doses) hun geneesmiddel innamen, hadden een lagere mortaliteit dan degenen die het niet zo nauw namen met de medicatie. Men stelde echter hetzelfde vast in de placebogroep: therapietrouwe patiënten op placebo leefden langer (HR 0,62; 95% BI 0,57 tot 0,86; $p < 0,0001$). De niet-therapietrouwe candesartangroep had zelfs een slechtere uitkomst dan de therapietrouwe placebogroep. De karakteristieken waren voor ontrouwe en trouwe patiënten gelijk. Het positieve effect van therapietrouw werd al eerder vastgesteld in studies zoals The Coronary Drug Project³ en de Bèta Blocker in Heart Attack Trial (BHAT)⁴. Ook hier evolueerde de mortaliteit gunstiger bij therapietrouwe patiënten. In de BHAT-studie hadden meer therapieontrouwe patiënten de neiging om te blijven roken, maar ondanks correctie was de kans op overlijden binnen een jaar in deze groep toch nog 2,7 maal hoger

dan bij patiënten die trouw hun placebo innamen⁴. Psychosociale variabelen zoals opleiding, stress, of de patiënt gehuwd is, en sociale isolatie, konden het gevonden verschil niet verklaren. Een recent gepubliceerde meta-analyse van observationele studies komt tot dezelfde conclusie⁵.

Therapietrouw als zodanig heeft dus een gunstig effect op de uitkomst van een behandeling, ongeacht welke behandeling men volgt. Dat betekent dat we in klinische studies therapietrouw niet als een versturende variabele ('confounder') opzij mogen schuiven, maar moeten beschouwen als een volwaardige voorspeller van effect. Het betekent ook dat meer aandacht voor de therapietrouw van onze patiënten gezondheidswinst oplevert. Om te beginnen loont het dus de moeite om problemen met therapietrouw op te sporen. Misschien kan een simpele vraag als "Hebt u in de afgelopen week een of meer pillen overgeslagen?" al een aanwijzing geven⁶. De volgende punten bevorderen een correcte inname: aandacht en tijd nemen voor uitleg en instructies, het medicatieschema vereenvoudigen, en reminders en feedback geven aan de patiënt. Het inschakelen van apothekers, verpleegkundigen, alsook familie en mantelzorgers kan helpen bij het bevorderen van therapietrouw⁷⁻⁹.

Het lijkt erop dat therapietrouw gedrag samenhangt met een betere uitkomst en dus een surrogaatmarker is voor 'gezond gedrag'. Maar er is meer inzicht nodig in de mechanismen die de patiënt therapietrouw maken. Bij dat proces speelt een goede relatie tussen verzorgers en patiënt een belangrijke rol. Wanneer we daar de (meestal ingewikkelde) structuur van de gezondheidszorg aan toevoegen¹⁰, wordt therapietrouw 'concordance': een onuitgeschreven akkoord rond een behandeling met als uiteindelijk doel de gezondheid van de patiënt.

G. Laekeman en M. van Driel

Literatuur zie blz. 152

Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas?

- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761-75.

Duiding: T. Christiaens

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van rimonabant versus placebo op het lichaamsgewicht en de cardiovasculaire risicofactoren van obese patiënten?

Achtergrond

Op wereldschaal zien we een toename in de incidentie van obesitas. Tot op heden zijn er weinig effectieve en veilige gewichtsreducerende geneesmiddelen voorhanden. In België zijn twee geneesmiddelen geregistreerd als adjuverende therapie in de behandeling van obesitas: sibutramine en orlistat. Beide geneesmiddelen geven een beperkt gewichtverlies van respectievelijk gemiddeld 4,5 en 2,9 kg na één jaar behandeling^{1,2}. Het recent ontdekte endocannabinoïde systeem zou via centrale en perifere receptoren de energiebalans, de voedselinname en het vet- en glucosemetabolisme regelen. Onderzoek bij obese dieren heeft aangetoond dat rimonabant, een selectieve cannabinoïde-1 receptorblokker het gewicht kan reduceren en metabole afwijkingen kan verbeteren. Zowel in Europa als in de Verenigde Staten werd een studie opgezet om het effect van rimonabant bij obese patiënten te evalueren: de RIO (Rimonabant In Obesity)-Europe en de RIO-North America.

Bestudeerde populatie

Beide studies includeerden personen ≥ 18 jaar met BMI >30 of met BMI >27 én onbehandelde hyperlipidemie en/of hypertensie. Exclusiecriteria waren onder andere: de voorbije drie maanden >5 kg variatie in lichaamsgewicht, endocriene afwijkingen zoals diabetes mellitus, bekende hart-, long-, lever- of nierpathologie, neurologische of psychiatrische problemen (waaronder antecedenten van depressie of zelfmoordpoging), inname van medicatie die het gewicht kan beïnvloeden, eerder doorgemaakte bariatrische chirurgie en intentie om binnenkort te stoppen met roken. Uiteindelijk werden in de RIO-Europe-studie 1507 personen opgenomen van gemiddeld 45 jaar oud (80% vrouw), met een gemiddeld gewicht van 100 kg (BMI gem. 36) en een gemiddelde heupomtrek van 108 cm. In de RIO-North America-studie werden 3 045 personen opgenomen van gemiddeld 45 jaar oud (80% vrouw), met een gemiddeld gewicht van 104 kg (BMI gem. 37) en een gemiddelde heupomtrek van 106 cm (84% was blank en 11% zwart).

Onderzoeksopzet

De RIO-Europe- en de RIO-North America-studie zijn multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd en gerandomiseerd opgezet. Na een placebo-inloopperiode van vier weken werden de deelnemers op basis van een ratio 1:2:2 en in blokken van vijf patiënten per centrum verdeeld in drie behandelgroepen. Gedurende een jaar kreeg een groep placebo, een groep 5 mg rimonabant en een groep 20 mg rimonabant per dag. Er werd gestratificeerd op basis van gewichtsverlies tijdens de inloophase. Men combineerde de behandeling met een hypocalorisch dieet en een toename van het activiteitsniveau. In de RIO-North America-studie werden de deelnemers na een jaar op basis van een ratio 1:1 opnieuw gerandomiseerd. Personen die gedurende het eerste jaar rimonabant hadden gekregen, werden verdeeld in een groep die verder dezelfde dosis rimonabant kreeg, en een groep die verder placebo kreeg. De oorspronkelijke placebogroep kreeg verder placebo. Gewicht en buikomtrek werden maandelijks gemeten. Klinisch onderzoek, labo-onderzoek (glucose, insuline, lipiden, hematologie, leverenzymen) en een ECG werden driemaandelijks uitgevoerd.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de absolute verandering in gewicht een jaar na randomisatie volgens 'intention-to-treat'. Daarnaast berekende men het aantal deelnemers dat 5% en 10% van hun gewicht verloren had. In de RIO-North America-studie was voorkomen van gewichtstoename tussen het eerste en het tweede jaar de tweede primaire uitkomstmaat. Secundaire uitkomsten waren: de buikomtrek en de serumconcentraties van glucose, insuline, HDL-cholesterol en triglyceriden.

Resultaten

Na de placebo-inlooperperiode bedroeg het gemiddelde gewichtsverlies in beide studies 1,9 kg. De gemiddelde buikomtrek nam af met 1,5 (SD 3,5) en 2,1 (SD 0,08) cm in respectievelijk de RIO-Europe- en de RIO-North America-studie. In beide studies gaf behandeling met 5 mg en 20 mg rimonabant versus placebo een significante daling van gewicht en buikomtrek (zie tabel). De deelnemers van de RIO-North America-studie die hun behandeling met 20 mg rimonabant gedurende het tweede jaar voortzetten, verloren in totaal 7,4 (SD 0,4) kg.



De groep die op een placebo overschakelde, woog na twee jaar uiteindelijk evenveel als de groep die alleen een placebo had ingenomen. De personen uit de 20 mg rimonabantgroep wogen in vergelijking met de placebo-groep na twee jaar 3,3 kg minder (95% BI -4,3 tot -3,0) en hun buikomtrek was met 2,8 cm (95% BI -3,6 tot -2,0) gereduceerd. In de 5 mg rimonabantgroep was er na twee jaar geen verschil meer met de placebo-groep. In beide studies was er in de 20 mg rimonabantgroep een significante stijging van HDL-cholesterol en een significante daling van triglyceriden, nuchtere glycemie en insulineconcentratie ten opzichte van de placebo-groep. In de RIO-North America-studie was in de 5 mg rimonabantgroep tevens het HDL-cholesterol gestegen en de insulineconcentratie gedaald. Het na één jaar

voortzetten van 20 mg rimonabant resulteerde in een blijvende stijging van HDL-cholesterol. Er was geen significant verschil in totaal cholesterol en LDL-cholesterol, en ook niet in systolische en diastolische bloeddruk tussen de rimonabantgroepen en de placebo-groepen. Ongewenste effecten kwamen in alle groepen bijna evenveel voor bij meer dan 80% van de deelnemers. Nausea, duizeligheid, diarree en artralgie traden vaker op bij gebruik van rimonabant, hoofdpijn en moeheid vaker bij placebo en psychiatrische stoornissen vaker bij 20 mg rimonabant. In die laatste groep was er ook meer uitval door angst, depressie, nausea, braken en diarree. De globale studie-uitval was niet verschillend tussen de groepen en bedroeg 39 tot 49% na één jaar, gevolgd door nog eens 28% na twee jaar.

Tabel: Gemiddeld gewichtsverlies, percentage deelnemers met een gewichts-daling van $\geq 5\%$ en $\geq 10\%$ en gemiddelde daling in buikomtrek met 5 mg en met 20 mg rimonabant versus placebo in de RIO-Europe- en de RIO-North America-studies.

		RIO-Europe	RIO-North America
Gemiddeld gewichtsverlies in kg (\pm SD)	Placebo	-1,8 (\pm 6,4)	-1,6 (\pm 0,2)
	5 mg rimonabant	-3,4 (\pm 5,7)*	-2,9 (uit fig)* [†]
	20 mg rimonabant	-6,6 (\pm 7,2)*	-6,3 (\pm 0,2)*
% deelnemers met gewichts-daling $\geq 5\%$	Placebo	19,2	20,0
	5 mg rimonabant	33,2*	26,1*
	20 mg rimonabant	50,9*	48,6*
% deelnemers met gewichts-daling $\geq 10\%$	Placebo	7,3	8,5
	5 mg rimonabant	10,1	10,6
	20 mg rimonabant	27,4*	25,2*
Gemiddelde daling in buikomtrek in cm (\pm SD)	Placebo	-1,5 (\pm 7,3)	-2,5 (\pm 0,3)
	5 mg rimonabant	-5,3 (\pm 6,4)*	-3,0 (uit fig) [†]
	20 mg rimonabant	-8,5 (\pm 7,4)*	-6,1 (\pm 0,2)*

* Significant verschillend ten opzichte van placebo

[†] Afgelezen uit de figuur

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij obese patiënten 20 mg rimonabant gedurende een jaar, gecombineerd met een hypocalorisch dieet, leidt tot een significante vermindering van het gewicht en de buikomtrek, en een gunstig effect heeft op cardiovasculaire risicofactoren. In de RIO-North America-studie hielden de effecten van een behandeling met 20 mg rimonabant na twee jaar aan. De grote studie-uitval is een versturende factor en langetermijneffecten van de medicatie moeten verder worden onderzocht.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Het effect van dieet en placebo tijdens de inlooperperiode van vier weken is merkwaardig groot: gemiddeld werd 1,9 kg gewichtsverlies (beide studies) en 1,5 cm (Europa) tot zelfs 2,1 cm (Noord Amerika) buikomtrek-daling bereikt. Zeker in functie van het uiteindelijke effect na twee jaar toediening van een actief geneesmiddel is dat veel. Bijna 10% van de oorspronkelijk geïncludeerde patiënten in de RIO-North America-studie werden nog voor de randomisatie geëxcludeerd. Wat dat juist betekent, is onduidelijk en welk type (niet compliant?) patiënten ermee geëxcludeerd werd, is niet bekend. We weten dus ook niet wat het effect zou zijn

Financiering

Sanofi-Aventis

Belangenvermenging

De meeste auteurs hadden reisvergoedingen of honoraria gekregen van Sanofi-Aventis voor deelname aan bijeenkomsten in verband met de RIO-studie. Sanofi-Aventis had medezeggenschap in studieopzet, dataverzameling, data-analyse en het schrijven van het artikel.

geweest, indien die patiënten wel waren opgenomen. Mensen met diabetes mellitus en hartpathologie werden ook uitgesloten, en dat zijn nu net patiënten bij wie het belangrijk is om de obesitas-aanpak met medicatie te ondersteunen. Uiteindelijk was 80% van de deelnemers vrouw, dus over het effect bij mannen zal zeer voorzichtig gerapporteerd moeten worden.

Hoge studie-uitval

De studie-uitval was merkwaardig hoog in alle groepen (ongeveer 1 op de 2 in de RIO-North America-studie!), ook in de placebo-groep. Dat zegt waarschijnlijk iets over het machteloosheidsgevoel bij obese patiënten (want de uitval komt niet enkel door ongewenste effecten

ten). Het frequenter uitvallen omwille van psychisch ongewenste effecten (angst en depressie) is een aspect dat zeker opvolging vereist. De compliantie in de dagelijkse praktijk zal waarschijnlijk niet beter zijn dan in dit type studies, waar de patiënt de medicatie gratis ontvangt, nauwgezet wordt opgevolgd en maandelijks advies krijgt. Zeker met een dergelijke uitval is de toegepaste **intention-to-treat** analyse de enige manier om de realiteit enigszins te benaderen. Ook de **'last observation carried forward'**-analyse wordt uitvoerig besproken (RIO-North America) en als de minst slechte beschouwd. Die analysemethode houdt in dat bij uitval de laatst beschikbare gegevens van de patiënt (gewicht, buikomtrek) in de analyse worden opgenomen, wanneer verwacht wordt dat patiënten die merken dat ze zijn bijgekomen, preferentieel zullen uitvallen (en dus niet gewogen worden met het extra gewicht).

De financiering van de studies door de fabrikant en het feit dat bijna alle auteurs ofwel gesponsord, ofwel tewerkgesteld werden door de firma, roepen bedenkingen op. Merkwaardig is dat voor de RIO-Europe-studie ook veel centra in de V.S. werden gerekruteerd.

De resultaten onder de loep

De resultaten zijn positief en ook de veiligheid lijkt bevredigend. Wie echter naar de absolute cijfers kijkt in plaats van alleen naar de significantie, krijgt toch een ander beeld. Na een jaar behandeling met 20 mg rimonabant 4,8 kg meer verliezen dan met een placebo, is dat echt wel de verwachte doorbraak, als je start met een lichaamsgewicht van gemiddeld 100 kg? Na één jaar stoppen met een behandeling met 20 mg rimonabant evenveel wegen als iemand die twee jaar een placebo heeft ingenomen. Teleurstellend? Dat de auteurs daar-

uit besluiten "dat we obesitas dus levenslang zullen moeten behandelen, zoals bijvoorbeeld ook hypertensie" is op zijn minst een merkwaardige interpretatie, die menig producent zal plezieren, maar niet iedereen zal overtuigen. Significanter beter, met een $p < 0,001$, is ook hier niet goed genoeg. Gedurende twee jaar doorbehandelen met 20 mg rimonabant geeft nog slechts 1,1 extra kg winst (-6,3 kg verlies in het eerste jaar versus -7,4 kg verlies in het tweede jaar). Merkwaardig genoeg wil dat zeggen dat de groep die twee jaar placebo kreeg, tijdens het tweede jaar meer afviel dan de groep die twee jaar 20 mg rimonabant nam (namelijk 2,2 kg versus 1,1 kg). Immers, met 20 mg rimonabant zien we na twee jaar een gewichtsval van 7,4 kg en bedraagt het verschil tussen de 20 mg rimonabant- en de placebogroep 3,6 kg. Met placebo zien we na twee jaar een daling met 3,8 kg (7,4-3,6 kg). In het eerste jaar was er in de placebogroep een daling met 1,6 kg, dus in het tweede jaar was er een daling met 2,2 kg (3,8-1,6 kg). Dat zou in andere omstandigheden een relatieve winst van 100% geven.

De significante positieve invloed op de 'surrogate' eindpunten (lipiden en glycemische parameters) is mogelijk interessant, maar meer niet^{3,4}. Vooral omdat we zien dat gedurende het tweede jaar het effect afneemt en de winst verloren gaat wanneer met het geneesmiddel wordt gestopt. In de inleiding bij de RIO-North America-studie schrijven de auteurs dat lifestyle-interventies een bescheiden effect geven van 5 à 10% en dat de langetermijnsuccessen beperkt zijn. Eigenlijk hadden ze als conclusie van hun studie hetzelfde kunnen schrijven over de behandeling met rimonabant. Zeker de 20% rokers uit de RIO-Europa-studie (9% in North America) kunnen met rookstop veel meer gezondheidswinst boeken dan met twee jaar rimonabant.

BESLUIT



Deze twee studies tonen aan dat met 20 mg rimonabant per dag in gecontroleerde omstandigheden (met een intensieve opvolging) na één jaar een bescheiden gewichtsval van ongeveer 4 kg kan worden bereikt ten opzichte van behandeling met een placebo bij volwassen obese patiënten met een gemiddeld BMI van ongeveer 37.

Die winst gaat volledig verloren bij stopzetting van de therapie. Een tweede jaar behandeling resulteerde in een bijkomend gewichtsverlies van slechts 1,1 kg. Het belang van de winst op cardiovasculaire risicofactoren is moeilijk in te schatten na twee jaar, maar ook hier verdwijnt het effect volledig bij het stoppen van de therapie.

De studie-uitval is hoog (tot 49% in het eerste jaar) en 80% van deelnemers rapporteert ongewenste effecten. Het optreden van psychisch ongewenste effecten (angst en depressie) dient verder opgevolgd te worden.

Rimonabant is daarom zeker geen "doorbraak in de behandeling van obesitas" en heeft, net als orlistat en sibutramine, slechts een beperkte plaats in de aanpak van obesitas.

Literatuur

- Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacological treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;145:532-46.
- Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.
- Rimonabant bij obesitas: hou rekening met de onzekerheden. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:79-80.
- Rimonabant. *Rev Prescr* 2006;26:405-9.

Productnamen

Orlistat: Xenical®

Rimonabant: Niet geregistreerd in België

Sibutramine: Reductil®

Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas

Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20.

Duiding: P. Van Royen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is na één jaar het effect op het gewichtsverlies bij patiënten met obesitas van een combinatie van sibutramine en leefstijladviezen in groep versus sibutramine alleen, of groepssessies alleen, of sibutramine en korte individuele leefstijladviezen tijdens contact met de huisarts?

Achtergrond

Obesitas wordt in de eerste plaats multidisciplinair, individueel of in groep behandeld met leefstijladviezen over dieet, eetgedrag en fysieke activiteit¹. Ook gedragstherapie leidt tot gewichtsverlies, indien gecombineerd met voedings- en bewegingsadvies². De werkzaamheid en veiligheid van sibutramine en orlistat op lange termijn is al onderzocht. Sibutramine is voldoende bestudeerd in vergelijking met placebo³, maar het effect van de combinatie met leefstijladviezen in groep of met korte individuele leefstijladviezen tijdens het consult bij de huisarts is nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

Via een advertentie werden 404 volwassenen tussen 18 en 65 jaar met een BMI tussen 30 en 45 uitgenodigd voor een screeningsgesprek bij een psycholoog en een medisch onderzoek bij hun huisarts. Patiënten met hypertensie, cerebrovasculaire of cardiovasculaire morbiditeit, alsook met nier- of leverziekten en/of diabetes werden uitgesloten. Bijkomende exclusiecriteria waren: zwangere vrouwen of zogende moeders, inname van SSRI's of andere medicatie die het lichaamsgewicht kan beïnvloeden, gewichtsverlies van ≥ 5 kg in de voorbije zes maanden en psychosociale contra-indicaties zoals boulemia nervosa, middelenabusus, depressie of psychiatrische zorg. Uiteindelijk werden 224 personen (180 vrouwen en 44 mannen) met een gemiddelde leeftijd van 43,6 jaar (SD 10) en een gemiddelde BMI van 37,9 (SD 4) geïncludeerd.

Onderzoeksopzet

In een open label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden 224 patiënten verdeeld over een van de vier volgende behandelingen: sibutramine alleen (n=55), leefstijladviezen in groep begeleid door getrainde psychologen (n=55), een combinatie van beide (n=60) en een combinatie van sibutramine met korte individuele leefstijladviezen, verleend door de huisarts tijdens het consult (n=54). De dosis sibutramine werd met intervallen van drie weken opgetitreerd van 5 mg naar 10 mg en uiteindelijk naar 15 mg. Na randomisatie kregen alle patiënten een evenwichtig hypocalorisch dieet (1200-1500 kcal/dag; 15% eiwitten en <30% vet),

alsook bewegingsadvies voorgeschreven (30 minuten fysieke activiteit (wandelen) per dag). In de drie groepen met leefstijladviezen werden de patiënten bovendien verplicht om dagelijks hun voedselinname en hun fysieke activiteit te registreren. De patiënten werden regelmatig opgevolgd en de uitkomsten werden gemeten na 18, 40 en 52 weken.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het bereikte gewichtsverlies na één jaar. Secundaire eindpunten waren biochemische parameters zoals totaal cholesterol, triglyceriden, glucose, insuline en insulineresistentie, bloeddruk en polssnelheid. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Personen die een combinatiebehandeling (sibutramine en groepssessies) kregen, verloren significant meer gewicht dan personen in de andere drie groepen, zowel na 18, 40 als na 52 weken ($p < 0,001$). Tevens hadden in deze groep significant meer patiënten een gewichtsverlies van meer dan 10% ($p = 0,004$) (zie tabel). De patiënten verloren meer gewicht wanneer zij hun voedingsinname regelmatig registreerden, dan wanneer zij dat niet deden ($18,1 \pm 9,8$ kg versus $7,7 \pm 7,5$ kg; $p = 0,04$). In alle groepen was er een significante daling van triglyceriden, cholesterol, glucose, insuline en insulineresistentie, en een stijging van HDL-cholesterol. Tussen de groepen onderling waren er echter geen significante verschillen. Na een jaar was de bloeddruk gedaald in alle groepen, zonder significante verschillen tussen de groepen onderling. Gedurende de studie werd bij vierendertig patiënten de dosis sibutramine verlaagd van 15 mg naar 10 mg omwille van een stijging van de systolische of diastolische bloeddruk met 10 mm Hg. Twaalf patiënten stopten met de behandeling omwille van nevenwerkingen. Hartkloppingen en uitslag in het gelaat verdwenen na het staken van sibutramine. Het aantal nevenwerkingen tussen de verschillende groepen was echter niet significant verschillend.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van medicatie en groepsbegeleiding voor een verandering in leefstijl resulteert in meer gewichtsverlies dan beide interventies afzonderlijk.

Financiering

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (V.S.)

Tabel: Gewichtsverlies en bloeddruk in de verschillende onderzoeksgroepen.

	Sibutramine alleen	Leefstijladvies in groep	Combinatie behandeling	Sibutramine en individueel leefstijladvies
Gemiddeld gewichtsverlies (kg) na 1 jaar (\pm SD)	5,0 (\pm 7,4)	6,7 (\pm 7,9)	12,1 (\pm 9,8) [†]	7,5 (\pm 8,0)
Meer dan 10% gewichtsverlies na 1 jaar (%)	26%	29%	52%*	26%
Registraties van voedingsinname na 18 weken (\pm SD)	n.v.t.	88,4 (\pm 32,7) [†]	91,5 (\pm 35,9) [†]	61,0 (\pm 40,0)
Gemiddelde systolische bloeddruk na 1 jaar (\pm SD)	-1,8 (\pm 13,9)	-3,8 (\pm 13,2)	-5,8 (\pm 15,0)	-0,4 (\pm 10,0)
Gemiddelde diastolische bloeddruk na 1 jaar (\pm SD)	+0,7 (\pm 9,4)	-1,1 (\pm 8,8)	-0,2 (\pm 9,3)	+2,6 (\pm 7,2)

[†] p<0,001 versus de andere groep(en)

* p=0,004 versus de andere groepen

Belangenvermenging

Vier van de tien auteurs (onder wie de eerste auteur) kregen honoraria van één of meer farmaceutische fir-

ma's, ondermeer van Roche en Knoll Pharmaceutical (producenten van orlistat en sibutramine).

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze RCT werd goed opgezet, met duidelijke inclusiecriteria, een goede opvolging van de geïncludeerde patiënten en een analyse volgens intention-to-treat. In totaal verlieten 39 patiënten (17%) de studie vroegtijdig, meestal omdat ze niet tevreden waren over de behandeling of de behandelingsresultaten. Risicopatiënten met diabetes en/of hypertensie zijn niet in de studie opgenomen; over die gevallen kunnen we dan ook geen besluiten nemen. Er werd een randomisatie uitgevoerd van de geïncludeerde patiënten, wat leidde tot goede vergelijkbaarheid van de behandelingsgroepen aan het begin van de studie. De patiënten waren niet geblindeerd en er was geen vergelijking met placebomedicatie. Om het combinatie-effect van leefstijlveranderingen en medicatie te bestuderen, was het nuttig geweest om de medicatie wel geblindeerd uit te voeren en dus te vergelijken met een placeboarm. Dat kan een beter inzicht geven in het precieze effect van de aanpak^{4,5}. Het gecombineerd aanbieden van gedragstherapie en medicatie houdt immers ook risico's en nadelen in. Het effect van medicatie kan ertoe leiden dat patiënten zich minder inspannen om hun eetgedrag aan te passen. Bovendien hebben patiënten de neiging om het succes van vermagering alleen toe te schrijven aan het biologische effect van medicatie. Daardoor wordt het 'self-efficacy'-gevoel van de patiënt gereduceerd en is hij minder bereid om iets aan zijn gedrag te veranderen⁵. De studie toont eerder het omgekeerde. Patiënten die een combinatietherapie kregen, bleken minstens even gemotiveerd en zelfs gemotiveerder te zijn om hun voedingsinname nauwkeurig te registreren (zie tabel), wat uiteindelijk ook resulteerde in een groter gewichtsverlies. De vraag blijft of het effect van de combinatie louter additief, dan wel synergistisch is, en of het gecombineerde effect dus groter is dan de som van de afzonderlijke effecten⁵.

Hoe medicatie en leefstijlveranderingen combineren?

Moet medicatie steeds vanaf de start aan de behandeling worden toegevoegd, of stapsgewijs, na onvoldoende aanslaan van de basistherapie, continu of intermitterend? De studie koos voor de eerste benadering. We kunnen dus geen besluiten trekken over een andere aanpak. De stapsgewijze methode werd uitgetest voor sibutramine in een andere studie⁶ en vroeger ook al voor fenfluramine^{7,8}, dat in 1997 van de markt werd genomen wegens ernstige bijwerkingen. Een andere strategie is medicatie toe te voegen na bijvoorbeeld een periode van zes maanden, om zo het bereikte gewichtsverlies te behouden. Welke van die strategieën het meest effectief is, zal in nieuwe trials onderzocht moeten worden. Bijkomend kan worden nagegaan welke van de combinaties van leefstijlveranderingen en medicatie het meest kosteneffectief is. Momenteel weten we ook niet of bepaalde subtypes van patiënten (ingedeeld volgens geslacht, leeftijd, lichaamsvetdistributie, stress en aanwezigheid van emotionele klachten, eetbui-aanvallen, graad van obesitas en comorbiditeit) beter reageren op bepaalde interventies.

In de praktijk

De aanbeveling 'Obesitas en overgewicht bij volwassenen' besluit dat farmacotherapie met orlistat of sibutramine alleen als adjuvans kan werken bij patiënten met een BMI hoger dan of gelijk aan 30 kg/m², of bij patiënten met comorbiditeit en een BMI tussen 27 en 29,9¹. Het te verwachten bijkomende effect op het gewicht is beperkt, namelijk lager dan 5% bij langdurige therapie³. Een beperkt gewichtsverlies van 5 à 10% zou gepaard gaan met een verbetering van de risicofactoren. Er is nood aan langdurigere en methodologisch sterkere studies om die effecten te onderbouwen en te beoordelen als klinisch relevant. Bovendien moet men rekening houden met de ongewenste effecten. Met sibutramine

is er kans op bloeddrukverhoging en versnelling van het hartritme. Een bijkomende medicamenteuze behandeling van obesitas moet daarom steeds kritisch worden geëvalueerd. In deze studie waren de interventies voor leefstijlveranderingen redelijk intensief. Dat kan in de eerste lijn en in de huisartspraktijk niet routinematig worden voorzien. Uit andere studies weten we dat het beter wel zou gebeuren, omdat het effect dan groter is ⁵. Zolang er geen bijkomende onderzoeken

zijn naar de juiste plaats van de combinatietherapie, in het bijzonder bij welke patiënten en in welke sequentie de combinatieaanpak toegepast kan worden, kunnen we de bestaande aanbeveling blijven gebruiken ¹. Deze studie heeft wel aangetoond dat er in de eerstelijnsaanpak meer nadruk moet liggen op leefstijlveranderingen en dat die best intensief worden aangeboden, via herhaalde korte gedragsadviezen of via groepstherapie.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat een combinatie van leefstijlveranderingen (dieet, fysieke activiteit en gedragstherapie) met sibutramine meer gewichtsverlies teweegbrengt bij obese patiënten (BMI 30-45) dan de afzonderlijke interventies. Het bereikte gewichtsverlies is echter beperkt. Medicatie heeft enkel een plaats als adjuvans en komt nooit in de plaats van de basisaanpak. Voor welke patiënten met obesitas en in welke fase van de behandeling deze combinatie de meeste baten oplevert tegen de minste kost, moet verder worden onderzocht.

Literatuur

- 1 Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, Provoost C, Van Der Borgh W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35(3):118-140.
- 2 Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 3 Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 4 Hollon SD, DeRubeis RJ. Placebo-psychotherapy combinations: inappropriate representations of psychotherapy in drug-psychotherapy comparative trials. *Psychol Bull* 1981;90:467-77.
- 5 Phelan S, Wadden TA. Combining behavioral and pharmacological treatments for obesity. *Obesity Res* 2002;10:560-74.
- 6 Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-84.
- 7 Craighead LW, Stunkard AJ, O'Brien RM. Behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:763-8.
- 8 Craighead LW. Sequencing of behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:190-9.

Productnamen

Sibutramine: Reductil®

Orlistat: Xenical®

Afwachtende houding versus chirurgie bij liesbreuken

Fitzgibbons RJ Jr, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:285-92.

Duiding: B. Michiels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een afwachtende houding versus chirurgisch herstel van een asymptomatische liesbreuk bij volwassen mannen op pijn en fysiek functioneren?

Achtergrond

Veel mannen met een liesbreuk hebben weinig of helemaal geen klachten. De voornaamste reden om vroegtijdig (voordat pijn of ongemak optreden) in te grijpen, is om een acute inklemming (al dan niet met darmobstructie of strangulatie) te voorkomen. Een operatie is echter niet zonder risico en een recidief is altijd mogelijk. Tot

nu toe is niet onderzocht of voorzichtig afwachten even veilig en acceptabel is als operatief herstel.

Bestudeerde populatie

Uit vijf Noord-Amerikaanse eerste- en tweedelijnscentra rekruteerde men mannen ouder dan achttien met een liesbreuk die geen pijn veroorzaakte en de dagelijkse activiteiten niet beperkte. Exclusiecriteria waren: niet reduceerbare hernia, lokale of systemische infectie en slechte algemene toestand. Uiteindelijk werden 720 mannen met een gemiddelde leeftijd van 57,5 (SD 14) jaar (33% >65 jaar), onder wie 87% blanken, in de studie

is er kans op bloeddrukverhoging en versnelling van het hartritme. Een bijkomende medicamenteuze behandeling van obesitas moet daarom steeds kritisch worden geëvalueerd. In deze studie waren de interventies voor leefstijlveranderingen redelijk intensief. Dat kan in de eerste lijn en in de huisartspraktijk niet routinematig worden voorzien. Uit andere studies weten we dat het beter wel zou gebeuren, omdat het effect dan groter is ⁵. Zolang er geen bijkomende onderzoeken

zijn naar de juiste plaats van de combinatietherapie, in het bijzonder bij welke patiënten en in welke sequentie de combinatieaanpak toegepast kan worden, kunnen we de bestaande aanbeveling blijven gebruiken ¹. Deze studie heeft wel aangetoond dat er in de eerstelijnsaanpak meer nadruk moet liggen op leefstijlveranderingen en dat die best intensief worden aangeboden, via herhaalde korte gedragsadviezen of via groepstherapie.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat een combinatie van leefstijlveranderingen (dieet, fysieke activiteit en gedragstherapie) met sibutramine meer gewichtsverlies teweegbrengt bij obese patiënten (BMI 30-45) dan de afzonderlijke interventies. Het bereikte gewichtsverlies is echter beperkt. Medicatie heeft enkel een plaats als adjuvans en komt nooit in de plaats van de basisaanpak. Voor welke patiënten met obesitas en in welke fase van de behandeling deze combinatie de meeste baten oplevert tegen de minste kost, moet verder worden onderzocht.

Literatuur

- 1 Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, Provoost C, Van Der Borgh W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35(3):118-140.
- 2 Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 3 Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 4 Hollon SD, DeRubeis RJ. Placebo-psychotherapy combinations: inappropriate representations of psychotherapy in drug-psychotherapy comparative trials. *Psychol Bull* 1981;90:467-77.
- 5 Phelan S, Wadden TA. Combining behavioral and pharmacological treatments for obesity. *Obesity Res* 2002;10:560-74.
- 6 Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-84.
- 7 Craighead LW, Stunkard AJ, O'Brien RM. Behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:763-8.
- 8 Craighead LW. Sequencing of behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:190-9.

Productnamen

Sibutramine: Reductil®

Orlistat: Xenical®

Afwachtende houding versus chirurgie bij liesbreuken

Fitzgibbons RJ Jr, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:285-92.

Duiding: B. Michiels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een afwachtende houding versus chirurgisch herstel van een asymptomatische liesbreuk bij volwassen mannen op pijn en fysiek functioneren?

Achtergrond

Veel mannen met een liesbreuk hebben weinig of helemaal geen klachten. De voornaamste reden om vroegtijdig (voordat pijn of ongemak optreden) in te grijpen, is om een acute inklemming (al dan niet met darmobstructie of strangulatie) te voorkomen. Een operatie is echter niet zonder risico en een recidief is altijd mogelijk. Tot

nu toe is niet onderzocht of voorzichtig afwachten even veilig en acceptabel is als operatief herstel.

Bestudeerde populatie

Uit vijf Noord-Amerikaanse eerste- en tweedelijnscentra rekruteerde men mannen ouder dan achttien met een liesbreuk die geen pijn veroorzaakte en de dagelijkse activiteiten niet beperkte. Exclusiecriteria waren: niet reduceerbare hernia, lokale of systemische infectie en slechte algemene toestand. Uiteindelijk werden 720 mannen met een gemiddelde leeftijd van 57,5 (SD 14) jaar (33% >65 jaar), onder wie 87% blanken, in de studie

opgenomen. De gemiddelde BMI bedroeg 25,8 tot 26,6. In de 'watchful waiting'-groep zaten significant meer patiënten met een hernia die de laatste zes weken in volume was toegenomen (15,4% versus 9,6% in de operatieve herstelgroep).

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden de deelnemers opgedeeld in een 'watchful waiting'-groep en een operatieve herstelgroep. De 'watchful waiting'-groep kreeg geschreven instructies om een arts te raadplegen bij het ontstaan van symptomen (n=364). De operatieve herstelgroep kreeg via een open ingreep een kunststofmatje ingebracht (Lichtenstein-methode) (n=356). De mannen uit de 'watchful waiting'-groep werden minstens twee jaar opgevolgd: eerst na zes maanden en daarna jaarlijks. De opvolging van de deelnemers uit de operatieve herstelgroep gebeurde na twee weken, na drie maanden, na zes maanden en daarna jaarlijks.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren: de aanwezigheid van matige tot ernstige pijn die interfereert met dagelijkse activiteiten, en de verandering op de **Physical Component Summary** (PCS) ten opzichte van de beginwaarde. Secundaire uitkomsten waren: complicaties, pijnbeleving (op een visuele analoge schaal), functioneren, activiteitsniveau en tevredenheid met de behandeling. Analyse gebeurde volgens **intention-to-treat** en **per protocol**.

Resultaten

De follow-up duurde 2 tot 4,5 jaar. De studie-uitval in de 'watchful waiting'- en de operatieve herstelgroep bedroeg respectievelijk 7,7 en 11%. Na gemiddeld 27 maanden werd 23% van de 'watchful waiting'-groep toch geopereerd, in twee derde van de gevallen omwille van toenemende pijn. 17% van de operatieve herstelgroep werd uiteindelijk niet geopereerd. Bij

intention-to-treat analyse was er na twee jaar geen verschil in primaire uitkomsten tussen beide groepen: 5,1% van de 'watchful waiting'-groep versus 2,2% in de operatieve herstelgroep (p=0,52) had pijn met weerslag op het dagelijkse functioneren. De verbetering van de PCS bedroeg 0,29 punten in de 'watchful waiting'-groep versus 0,13 punten in de interventiegroep. De pijnbeleving werd significant beter in de operatieve herstelgroep. Intraoperatieve complicaties (wondhematoom, hypertensie, ilioinguinaal zenuwletsel) en postoperatieve complicaties (wondhematoom, scrotaal hematoom, urinaire infectie, wondinfectie, orchitis, seroma, urineretentie) zag men bij respectievelijk 0,8% en 22,3% van de geopereerden. Levensbedreigende complicaties (bradycardie, hypertensie en DVT) kwamen voor bij drie patiënten. Na chirurgisch herstel ontstond een recidief bij drie patiënten (1%) van de operatieve herstelgroep en twee patiënten (2,3%) van de cross-overgroep. In de 'watchful waiting'-groep had één patiënt na vier maanden een acute inklemming zonder strangulatie en na vier jaar had één patiënt een acute inklemming met darmobstructie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij mannen met een weinig symptomatische liesbreuk een afwachtende houding aanvaardbaar is. Uitstel van een chirurgische behandeling tot de symptomen toenemen is veilig, omdat acute inklemming zelden voorkomt.

Belangenvermenging

De eerste auteur vermeldt als consultant te zijn opgetreden voor een firma die de te implanteren meshes maakt. De andere auteurs vermelden geen belangenvermenging.

Financiering

'Agency for Healthcare Research and Quality' en 'American College of Surgeons' (V.S.)

BESPREKING

Methodologische opmerkingen

Het blijft een moeilijke opgave om zonder veel bias een chirurgische behandeling te vergelijken met een afwachtende houding. Blindering is niet mogelijk en de vooringenomenheid van arts en patiënt kunnen de subjectieve uitkomsten (de beoordeling van pijn en hinder) beïnvloeden. Zo krijg je een discrepantie tussen pijnbeleving (die duidelijk beter was in de geopereerde groep) en de invloed van pijn op de dagelijkse activiteiten (die niet significant verschillend was). De keuze van de primaire uitkomsten (en de manier waarop die worden gemeten) is voor discussie vatbaar. Indien men sommige secundaire uitkomsten als primaire had gebruikt, was de conclusie van het onderzoek waarschijnlijk anders geweest. Cross-over tijdens het verloop van de studie is een tweede methodologisch probleem: door cross-over verkleinen de verschillen in uitkomsten tussen de twee groepen bij een intention-to-treat analyse.

Doet men een analyse volgens de gevolgde behandeling, dan komt de vergelijkbaarheid van de groepen in gevaar (doorbreken van de randomisatie). Bovendien waren er bij aanvang van de studie significante verschillen voor sommige basiskarakteristieken. Die verschillen kunnen gecorrigeerd worden door een regressieanalyse te doen, waarbij men de invloed van de verschillende basisvariabelen op de uitkomsten in rekening brengt. Dat werd echter niet gedaan. Wegens de korte follow-up van twee jaar kan de studie geen betrouwbare uitspraken doen over recidief, complicaties en inklemmingsproblemen. Evenmin kunnen we iets besluiten over een hernia bij vrouwen en kinderen.

Beleid aanpassen?

In de studie is gekozen voor de klassieke hersteloperatie van een liesbreuk, namelijk het inbrengen van een kunststofmatje (Lichtenstein-methode). Die

open techniek wordt door de Nederlandse chirurgen beschouwd als de standaardoperatie voor een ongecompliceerde liesbreuk ¹. Er zijn ook laparoscopische technieken ontwikkeld. Volgens een Cochrane Review duurt een laparoscopische ingreep langer en brengt de operatie ernstigere complicaties teweeg (aan blaas en bloedvaten) ². Daartegenover staat dat de patiënten minder last van blijvende pijn en gevoelloosheid hebben en hun dagelijkse activiteiten sneller kunnen hervatten. Een vergelijking van een afwachter houding met een laparoscopische operatieve techniek kan een beter resultaat opleveren voor de actieve ingreep. Tot nu toe werd een dergelijke studie niet uitgevoerd. In de bestaande chirurgische richtlijnen ^{3,4} wordt het vermijden van een acute inklemming genoemd als de voornaamste reden om een operatie niet uit te stellen. Uit deze studie blijkt echter dat inklemming zeker geen frequente complicatie is. Er zijn geen precieze cijfers

beschikbaar. De NHS spreekt in zijn richtlijn over 5% urgente ingrepen voor gecompliceerde liesbreuken ³. Hoewel de auteurs zelf aangeven dat inklemmingen meestal optreden bij oudere mannen en wel vrij snel na het ontstaan van de liesbreuk, heeft de studie een te korte follow-up om een juist incidentiecijfer te geven ⁵. Hinderlijke pijn kan een tweede valabele reden zijn voor een chirurgisch herstel, mede omdat in deze studie de pijn na de ingreep duidelijk afnam. Daartegenover staat dat een ingreep niet zonder risico is (hematoom, wondinfectie en gevoelloosheid naast de algemene risico's van een chirurgische ingreep). Ook na de ingreep komt chronische pijn voor (tot 30% lichte en 1-3% ernstige pijnklachten) en kan er een recidief van de liesbreuk optreden (tot 14%) ¹. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde gaf eerder het advies om bij asymptomatische liesbreuken een afwachter houding aan te nemen ¹.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij volwassen mannen met een liesbreuk met minimale symptomen en klachten er geen verschil is in pijn met hinder in het dagelijkse functioneren tussen een operatief herstel en een afwachter houding. Een afwachter houding lijkt verantwoord bij een asymptomatische liesbreuk, gezien het weinig voorkomen van acute inklemmingen. Die aanpak moet herzien worden zodra er meer pijnklachten optreden.

Literatuur

- 1 Simons MP, de Lange D, Beets GL, et al. Richtlijn Liesbreuk van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2111-7.
- 2 McCormack K, Scott NW, Go PMNYH, et al. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 3 National Institute of Clinical Excellence. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair. NICE 2004. Technology Appraisal Guidance, no 83.
- 4 Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT). Surgical repair of groin hernias. Manchester (MA): Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT); 2003. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=8120&nbr=4522
- 5 Rai S, Chandra SS, Smile SR. A study of the risk of strangulation and obstruction in groin hernias. *Aust N Z J Surg* 1998;68:650-4.

Cardiovasculair voordeel van een intensieve aanpak bij type 1-diabetici

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

Duiding: P. Van Crombrugge



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect op cardiovasculaire gebeurtenissen van een intensieve versus een conventionele diabetesaanpak bij type 1-diabetici?

Achtergrond

Diabetes type 1 wordt geassocieerd met microvasculaire complicaties en neuropathie. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ¹ en de daarop-

volgende Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) ² hebben aangetoond dat een intensieve aanpak een afremmende invloed heeft op het ontstaan en de progressie van retinopathie ^{1,2}, nefropathie ^{1,2} en neuropathie ³. Intussen suggereerden sommige studies een relatie tussen hyperglycemie en cardiovasculair lijden ⁴. Een reductie van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen als gevolg van een langdurige intensieve diabetesthera-

open techniek wordt door de Nederlandse chirurgen beschouwd als de standaardoperatie voor een ongecompliceerde liesbreuk ¹. Er zijn ook laparoscopische technieken ontwikkeld. Volgens een Cochrane Review duurt een laparoscopische ingreep langer en brengt de operatie ernstigere complicaties teweeg (aan blaas en bloedvaten) ². Daartegenover staat dat de patiënten minder last van blijvende pijn en gevoelloosheid hebben en hun dagelijkse activiteiten sneller kunnen hervatten. Een vergelijking van een afwachter houding met een laparoscopische operatieve techniek kan een beter resultaat opleveren voor de actieve ingreep. Tot nu toe werd een dergelijke studie niet uitgevoerd. In de bestaande chirurgische richtlijnen ^{3,4} wordt het vermijden van een acute inklemming genoemd als de voornaamste reden om een operatie niet uit te stellen. Uit deze studie blijkt echter dat inklemming zeker geen frequente complicatie is. Er zijn geen precieze cijfers

beschikbaar. De NHS spreekt in zijn richtlijn over 5% urgente ingrepen voor gecompliceerde liesbreuken ³. Hoewel de auteurs zelf aangeven dat inklemmingen meestal optreden bij oudere mannen en wel vrij snel na het ontstaan van de liesbreuk, heeft de studie een te korte follow-up om een juist incidentiecijfer te geven ⁵. Hinderlijke pijn kan een tweede valabele reden zijn voor een chirurgisch herstel, mede omdat in deze studie de pijn na de ingreep duidelijk afnam. Daartegenover staat dat een ingreep niet zonder risico is (hematoom, wondinfectie en gevoelloosheid naast de algemene risico's van een chirurgische ingreep). Ook na de ingreep komt chronische pijn voor (tot 30% lichte en 1-3% ernstige pijnklachten) en kan er een recidief van de liesbreuk optreden (tot 14%) ¹. De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde gaf eerder het advies om bij asymptomatische liesbreuken een afwachter houding aan te nemen ¹.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij volwassen mannen met een liesbreuk met minimale symptomen en klachten er geen verschil is in pijn met hinder in het dagelijkse functioneren tussen een operatief herstel en een afwachter houding. Een afwachter houding lijkt verantwoord bij een asymptomatische liesbreuk, gezien het weinig voorkomen van acute inklemmingen. Die aanpak moet herzien worden zodra er meer pijnklachten optreden.

Literatuur

- 1 Simons MP, de Lange D, Beets GL, et al. Richtlijn Liesbreuk van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2111-7.
- 2 McCormack K, Scott NW, Go PMNYH, et al. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
- 3 National Institute of Clinical Excellence. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair. NICE 2004. Technology Appraisal Guidance, no 83.
- 4 Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT). Surgical repair of groin hernias. Manchester (MA): Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT); 2003. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=8120&nbr=4522
- 5 Rai S, Chandra SS, Smile SR. A study of the risk of strangulation and obstruction in groin hernias. *Aust N Z J Surg* 1998;68:650-4.

Cardiovasculair voordeel van een intensieve aanpak bij type 1-diabetici

The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

Duiding: P. Van Crombrugge



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect op cardiovasculaire gebeurtenissen van een intensieve versus een conventionele diabetesaanpak bij type 1-diabetici?

Achtergrond

Diabetes type 1 wordt geassocieerd met microvasculaire complicaties en neuropathie. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ¹ en de daarop-

volgende Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) ² hebben aangetoond dat een intensieve aanpak een afremmende invloed heeft op het ontstaan en de progressie van retinopathie ^{1,2}, nefropathie ^{1,2} en neuropathie ³. Intussen suggereerden sommige studies een relatie tussen hyperglycemie en cardiovasculair lijden ⁴. Een reductie van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen als gevolg van een langdurige intensieve diabetesthera-

pie bij diabetes type 1 en 2 kon tot nu toe echter niet worden aangetoond.

Bestudeerde populatie

In de oorspronkelijke DCCT-studie includeerde men 1441 diabetici (uit Canada en de V.S.) tussen 13 en 40 jaar oud. De ene helft had sinds 1 tot 5 jaar diabetes zonder tekenen van retinopathie of nefropathie, en de andere helft had sinds 1 tot 15 jaar diabetes met lichte tekenen van retinopathie en/of nefropathie. Patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, hypertensie (>140/90 mm Hg) en hypercholesterolemie (>3 SD boven het leeftijd- en geslachtsgebonden gemiddelde) werden uitgesloten. Na een gemiddelde studieduur van 6,5 jaar werden 1394 patiënten (97%) gedurende elf jaar verder opgevolgd in de EDIC-studie. De waarden voor lipiden, de bloeddruk en het aantal rokers verschilden niet significant tussen beide groepen, noch bij het begin of het einde van het DCCT-onderzoek, noch op het einde van de EDIC-studie.

Onderzoeksoepzet

De multicenter, observationele EDIC-studie is het vervolg op het DCCT-onderzoek. In de DCCT werden de patiënten gerandomiseerd in een groep met intensieve diabetesbehandeling (≥ 3 insuline-injecties per dag of insulinepomp met als streefdoel nuchtere glycemie <120 mg/dl, postprandiale glycemie <180 mg/dl en HbA_{1c} <6,05%), en een groep met een conventionele diabetesbehandeling (zonder specifieke glycemiestreefwaarden). Vanaf inclusie in de EDIC-studie kregen alle patiënten een intensieve behandeling.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de tijd tot een van de volgende cardiovasculaire gebeurtenissen zich voordeed: niet-fataal myocardinfarct of beroerte, dood door cardiovasculaire ziekte, subklinisch myocardinfarct, angor bevestigd door ischemische afwijkingen tijdens een cyclo-ergometrie of door aanwezigheid van klinisch significante stenoses op coronarografie, noodzaak van

CABG of PTCA. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat** op basis van inclusie in de DCCT.

Resultaten

Na 17 jaar traden er 46 cardiovasculaire gebeurtenissen op bij 31 patiënten uit de oorspronkelijk intensief behandelde groep, versus 98 gebeurtenissen bij 52 patiënten uit de oorspronkelijk conventioneel behandelde groep ($p=0,007$). Wanneer we de cardiovasculaire gebeurtenissen afzonderlijk bekijken, zijn de verschillen echter niet significant. De absolute risicoreductie van 52 gebeurtenissen bij ongeveer 590 personen over een periode van 17 jaar komt overeen met een NNT van 10 om één gebeurtenis over een periode van 20 jaar te vermijden. Op het einde van het DCCT-onderzoek was in de intensief behandelde groep het HbA_{1c} significant lager dan in de conventioneel behandelde groep (7,4 versus 9,1%), maar op het einde van de EDIC-studie bleek dat verschil niet meer significant (7,9 versus 7,8%). Na correctie voor het verschil in HbA_{1c} tijdens de DCCT was de risicoreductie van cardiovasculaire gebeurtenissen in de intensief behandelde groep niet meer significant. De microalbuminurie was significant lager in de intensief behandelde groep, zowel op het einde van de DCCT als op het einde van de EDIC-studie. Na correctie voor de lagere microalbuminurie bleef de reductie van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen in de intensief behandelde groep significant.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve behandeling van patiënten met diabetes type 1 leidt tot langdurige gunstige effecten op het risico van cardiovasculaire ziekten.

Financiering

'National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases' en 'National Center for Research Resources' (V.S.)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Eerste langetermijnresultaten bij DM type 1

Het ontbreken van RCT's die het cardiovasculair beschermende effect van een intensievere diabetesregeling aantonen, stond in schril contrast met de onderbouwing van het beschermende effect van lipidenverlagende interventies (HPS, CARDS enzovoort) en bloeddrukcontrole (UKPDS, HOT, Systeur enzovoort) op het cardiovasculaire risico van diabetes. De Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) includeerde jonge patiënten (gemiddeld 27 jaar bij inclusie), met een korte diabetesduur (gemiddeld vijf jaar), bij wie de absolute cardiovasculaire risico's laag waren. Het was daarom te verwachten dat men geen significant verschil kon aantonen na de 6,5 jaar studieduur; de studie had daarvoor onvoldoende power. Bovendien had niemand hypertensie of hyperlipidemie bij aanvang van de DCCT (exclusiecriteria). Slechts 3% had hypertensie

en 28% hyperlipidemie op het einde van de 6,5 jaar. Toch vond men op dat moment al een niet-significante reductie van 41% ($p=0,06$) van cardiovasculaire problemen (vooral perifere vaatlijden) ⁵.

Beschermend effect van glycemiecontrole?

Hoewel de twee cohorten van de DCCT (intensieve of conventionele diabetesaanpak) vanaf inclusie in de EDIC-studie een gelijke (= intensief in routinepraktijk) behandeling kregen met vergelijkbare HbA_{1c} kon men in 2000 al aantonen dat het beschermende effect op retinopathie en nefropathie na vier jaar bleef bestaan ². In 2006, acht jaar na het beëindigen van de DCCT, werden analoge resultaten gepubliceerd voor neuropathie ³. Men sprak van een zogenaamd 'memory effect' van de goede metabole controle. Dat effect wordt voor cardiovasculaire complicaties nu ook doorgetrokken

over een veel langere follow-upperiode (17 jaar!). Dat is zeer belangrijk: het is immers de eerste keer dat men het gunstige effect van deze diabetesaanpak op cardiovasculaire uitkomsten kan aantonen. De klinische relevantie is des te groter, omdat deze complicatie bij diabetes type 1-patiënten voorkomt op relatief jonge leeftijd, wanneer ze het meest productief zijn en belangrijke familiale verantwoordelijkheden hebben. Hoewel de voordelen absoluut gezien eerder aan de lage kant lijken (ongeveer 0,5 incidenten per jaar), moeten ze worden toegevoegd aan de bekende voordelen op gebied van microvasculaire complicaties en neuropathie. Tevens moeten deze voordelen vermenigvuldigd worden met de lange periode van verlies aan gezonde jaren, wanneer cardiovasculaire ziekte of dood op middelbare leeftijd optreedt.

Men kan bovendien speculeren dat de voordelen veel groter hadden kunnen zijn, als men tijdens de follow-up in de EDIC-studie het verschil van glycemiecontrole van de DCCT had kunnen volhouden tussen de twee behandelgroepen (ethisch uiteraard onaanvaardbaar!). Nu werd dat slechts de eerste vijf jaar geïmplementeerd. Een voor de hand liggende vraag is of het beschermende effect het gevolg is van de glycemiecontrole of van een ander aspect van de intensieve behandeling (bijvoorbeeld de dieetaanpak in de intensieve groep van de DCCT). We weten het niet zeker, maar alles wijst in de richting van de glycemiecontrole. De andere cardiovasculaire risicofactoren waren immers grotendeels gelijk in de twee groepen (de BMI was zelfs hoger in de intensieve groep). De regressieanalyse suggereert dat het HbA_{1c} het grootste deel van de winst kan verklaren. De afwezigheid van microalbuminurie was eveneens belangrijk in de bescherming tegen cardiovasculaire ziekte, maar glycemiecontrole lijkt de doorslaggevende factor te zijn (gevolgd door bloeddruk) om nierschade bij diabetes type 1 te vermijden. Er zal zeker nog veel worden gedebatteerd over het mechanisme van het 'memory

effect', dat nu bij microvasculaire alsook macrovasculaire problemen wordt aangetoond.

Vroeg intensief behandelen

Het lijkt in elk geval zinvol om zo vroeg mogelijk in het verloop van de aandoening te starten met een goede diabetescontrole. Over hoe scherp die controle juist moet zijn, krijgen we in het artikel geen informatie. De meeste klinici zullen vermoedelijk meer dan vroeger kiezen voor een intensieve aanpak van patiënten met type 1-diabetes, door bijvoorbeeld te streven naar een HbA_{1c} <7,0%, op voorwaarde dat die waarde bereikt kan worden zonder hinderlijke hypoglycemieën en zonder verlies van veel levenskwaliteit. Om dat te implementeren is, net als in de DCCT, een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk met inbreng van diabetoloog, huisarts, diabetesverpleegkundige, diëtiste en patiënt. Het Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie (IKED), waaraan alle 130 Belgische diabetesconventiecentra deelnamen, toonde aan dat dit geen gemakkelijke, maar wel een haalbare uitdaging is⁶. Uit een aselecte steekproef bleek dat ongeveer een kwart van de type 1-diabetici een HbA_{1c} ≤7% of lager bereikten en dat de mediane HbA_{1c}-waarde voor alle type 1-diabetici 7,9% was (vergelijkbaar met de EDIC-onderzoekresultaten, maar dan in een niet-geselecteerde 'real life'-populatie). Het onderzoek werd verwezenlijkt door multidisciplinaire teams (diabetoloog, diabetesverpleegkundige, diëtiste), in samenwerking met de huisarts, en met gebruik van diabeteseducatie en zelfmonitoring van bloedglucose. In tegenstelling tot de besproken studies was er in de IKED geen patiëntselectie; niet alleen gemotiveerde, maar gewoon alle soorten patiënten, ook de 'hopeloze gevallen', maakten dus deel uit van het onderzoek. Daarbij waren de ondersteunende maatregelen veel beperkter dan tijdens de studies. In de dagelijkse praktijk is een behoorlijke glycemiecontrole in een multidisciplinaire setting dus wel degelijk mogelijk.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat een intensieve diabetesbehandeling van patiënten met diabetes type 1 op lange termijn de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen kan reduceren. Naast de eerder aangetoonde gunstige effecten op microvasculaire complicaties en neuropathie is dit een bijkomend argument om zo snel mogelijk een intensieve diabetesaanpak te starten bij patiënten met type 1-diabetes.

Literatuur

- 1 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 2 Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
- 3 Martin CL, Albers J, Herman WH, et al; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-4.
- 4 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
- 5 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular disease and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
- 6 Debacker N, Nobels F, Scheen A, et al. Initiatief voor kwaliteitsbevordering en epidemiologie. Rapport 2003-2004. www.iph.fgov.be/Keywords.asp?Lang=NL&ReportID=2693.

Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose?

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect en wat is de veiligheid van glucosamine en/of chondroïtine versus NSAID's (celecoxib) en placebo bij gonartrose?

Achtergrond

Artrose die gepaard gaat met pijn komt het meest voor in de knie. De **incidentie** ervan neemt toe met de leeftijd. Om artrotische pijn te behandelen, is volgens de richtlijnen paracetamol de eerste keus. Pas wanneer paracetamol onvoldoende effectief is, worden NSAID's aangeraden¹⁻⁵. Niet-farmacologische interventies zijn eveneens effectief gebleken². Alternatieven voor paracetamol en NSAID's worden steeds vaker gepromoot, zoals glucosamine, chondroïtine en hyaluronzuur. De meest recente studies tonen aan dat glucosamine effectief is op enkele WOMAC-criteria, maar niet op alle uitkomsten samen (pijn, stijfheid, gewrichtsfunctie)⁶. Chondroïtine zou effectief zijn bij gonartrose⁷, maar de studiepopulaties waren klein.

Bestudeerde populatie

In deze studie includeerde men 1 583 patiënten (waarvan 3 238 geëvalueerd in klinische centra) van ≥ 40 jaar (gemiddeld 59 jaar) met een pijnlijke (gedurende de meeste dagen van de voorbije maand), radiologisch bevestigde gonartrose sedert minstens zes maanden. De patiënten waren geklasseerd als ARA-functionele klasse I, II of III, hun gonartrose werd radiologisch bevestigd en de pijnscore varieerde van 125 tot 400 op de WOMAC-schaal. De gemiddelde BMI bedroeg 31,7 en 64% van de personen was vrouw. Patiënten die leden aan een andere interne ziekte of aan artritis die de evolutie had kunnen beïnvloeden, werden uitgesloten. Andere exclusiecriteria waren: belangrijke femoropatellaire pathologie, voorgeschiedenis van belangrijk trauma of chirurgie van de betrokken knie, en comorbiditeit die deelname aan de studie in het gedrang kon brengen.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde (versus placebo en celecoxib) dubbelblinde 'double dummy'-studie werden de patiënten in vijf groepen verdeeld: glucosamine hydrochloride 500 mg 3x per dag, of chondroïtinesulfaat 400 mg 3x per dag, of glucosamine 500 mg plus chondroïtinesulfaat 400 mg 3x per dag, of celecoxib 200 mg per dag, of placebo. De bereidingen met glucosamine en chondroïtine werden gecontroleerd op kwaliteit en concentratie.

De randomisatie gebeurde in blokken, gestratificeerd volgens de achttien centra en de pijnintensiteit op de WOMAC-schaal (licht of matig tot ernstig). Gebruik van paracetamol werd toegelaten (maximaal 4 g per dag), uitgezonderd binnen de 24 uur voor de evaluatie (na 4, 8, 16 en 24 weken). Andere analgetica (narcotica en NSAID's inbegrepen) waren niet toegestaan. Na 24 weken werden de ongewenste effecten onderzocht met een bloedanalyse en een hemocult. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat** en met een **LOCF-analyse** (enkel voor de secundaire uitkomsten).

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was vermindering van kniepijn met 20% ten opzichte van de initiële waarde op de WOMAC-schaal voor pijn. De secundaire uitkomstmaten waren: scores van stijfheid en gewrichtsfunctie op de overeenkomstige WOMAC-schalen, globale evaluatie door de patiënt van zijn ziekte en van de therapierespons op een **visuele analoge schaal** (VAS), globale evaluatie van de ziekte door de onderzoeker op een VAS-schaal, optreden van een weke delenzwelling of een intra-articulair oedeem, scores op andere functieschalen en gebruik van paracetamol.

Resultaten

De gemiddelde studie-uitval bedroeg 20,5%, zonder significant verschil tussen de groepen waarvan ook de basiskarakteristieken vergelijkbaar waren (zie tabel voor de belangrijkste resultaten). De placeborespons was 60,1%. De respons voor de associatie chondroïtine-glucosamine versus placebo bleek significant groter voor patiënten met een matige tot ernstige pijn (79,2% versus 54,3%; $p=0,002$). Er was geen significant verschil voor de globale evaluatie van de ziekte door de onderzoeker, noch een significant verschil in het gebruik van paracetamol (ook niet na stratificatie volgens ernst van de pijn). Het aantal ongewenste effecten was vergelijkbaar tussen de verschillende groepen (*N.B.: in figuur 1 van het artikel lijkt er toch verschil te zijn*) met een vergelijkbare uitval, omwille van de ongewenste effecten (geen statistische analyse ondanks een schijnbaar verschil).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat voor alle patiënten met gonartrose noch glucosamine, noch chondroïtine, noch de combinatie van beide de pijn effectief vermindert. De combinatie van beide producten zou effectief kun-



Tabel: Gemiddeld aantal personen (%) met >20% vermindering van WOMAC-pijn (primaire uitkomstmaat) en gemiddelde beoordeling van de ziekte door de patiënt op het einde van de studie (op een 100 mm VAS) in de verschillende groepen (p-waarde voor de vergelijking met de placebogroep).

Groep	>20% vermindering op WOMAC-pijnscore		Evaluatie van de ziekte door de patiënt	
	% patiënten	p-waarde vs placebo	VAS 100 mm (±SD)	p-waarde vs placebo
Placebo	60,1		37,1 (±22,5)	
Glucosamine	64,0	0,30	37,9 (±23,3)	0,23
Chondroïtine	65,4	0,17	37,6 (±22,7)	0,64
Glucosamine + Chondroïtine	66,6	0,09	35,7 (±21,9)	0,60
Celecoxib	70,1	0,008	36,2 (±21,9)	0,49

nen zijn in de subgroep van patiënten met matige tot ernstige kniepijn.

Financiering

'National Center for Complementary and Alternative Medicine en 'National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases' (National Institutes of Health) (V.S.)

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze multicenterstudie heeft een nauwkeurig gerandomiseerd, gecontroleerd en dubbelblind protocol, en vergelijkt bereidingen van glucosamine en chondroïtine met een correcte samenstelling en een eenduidige dosis voor elk type bereiding. Als primaire uitkomstmaat werd in consensus besloten om een 20% vermindering van de WOMAC-pijn significant te noemen. De auteurs vermelden dat een verschil van 15% versus placebo als klinisch relevant wordt beschouwd. Het aantal te includeren deelnemers werd geschat op 1 588 patiënten, rekening houdend met een power van 85%, een respons van 35% in de placebogroep en een studie-uitval van 20%. De studie-uitval is niet groter dan voorzien. De respons in de placebogroep bedraagt echter bijna het dubbele van het voorziene percentage. Voor de evaluatie is alleen rekening gehouden met de gegevens in week 24 en niet met een gemiddelde van alle gegevens tijdens de uitgevoerde controles⁸. Wanneer we dat alles in rekening brengen, is enkel de respons van celecoxib groter dan die van placebo. De auteurs deden ook een subgroepanalyse volgens intensiteit van de pijn. In de groep met matige tot ernstige pijn (22% van de geïncludeerde patiënten) trad het resultaat alleen op bij de associatie van glucosamine + chondroïtine en niet bij celecoxib positief op de primaire uitkomstmaat. Dat illustreert de beperkingen van een subgroepanalyse: er is namelijk onvoldoende power om statistisch solide conclusies te kunnen trekken. De auteurs erkennen dat zelf in hun discussie. Ten slotte is een follow-up van 24 weken kort voor een evaluatie van deze chronische aandoening.

Andere studies

In Cincal Evidence concludeert men dat chondroï-

Belangenvermenging

Verskillende auteurs vermelden dat ze aan adviescommissies hebben deelgenomen, vergoedingen voor adviezen of lezingen hebben ontvangen, of giften hebben gekregen van de farmaceutische firma's die de studiemedicatie leverden.

tine waarschijnlijk effectief is bij artrose⁷. Dat is echter gebaseerd op kleine studies met variabele doses chondroïtine (800 tot 2000 mg per dag), waarin de diagnostische criteria slecht zijn omschreven en niet werden geanalyseerd volgens intention-to-treat⁹. De recentste RCT (niet in deze review geïncludeerd) toont geen effect van chondroïtine op pijn of gewrichtsfunctie bij gonartrose¹⁰. De meta-analyse van Towheed toont dat glucosamine significant effectiever is versus placebo voor pijnverlichting⁶. Wanneer echter alleen rekening wordt gehouden met de studies met een correcte randomisatie (gerespecteerde 'concealment of allocation'), slechts acht RCTs, is er geen significant voordeel meer. Hetzelfde geldt voor het geheel van studies, wanneer we het effect op de volledige WOMAC-schaal evalueren (pijn + stijfheid + functiebeperking).

Voor de praktijk

Er is een grote druk vanuit de media om artrosepatiënten aan te zetten om glucosamine, chondroïtine of zelfs een combinatie van beide te gebruiken. Deze producten worden verkocht als voedingssupplementen, met weinig garantie op een juiste samenstelling van de bereidingen. Ook voorschrijvers worden belaagd met misleidende boodschappen over de vermeende voordelen van deze producten, die voorgesteld worden als eerstekeus-behandeling voor elke vorm van artrose. Glucosamine is niet zonder gevaar: allergische reacties zijn gesignaleerd door de farmacovigilantie (angi-oedeem, urticaria, erythemateuze uitslag en jeuk)¹¹. Enkele extracten van glucosamine worden gewonnen uit schelpdieren en personen die allergisch zijn voor schelpdieren, kunnen hierop dus een allergische reactie ontwikkelen¹².

BESLUIT

Deze studie toont aan dat bij patiënten met gonartrose behandeling met glucosamine, chondroïtine of de combinatie van beide niet effectiever is tegen kniepijn dan een placebo. De placeborespons is zeer hoog: 60% van de patiënten ervaart een belangrijke pijnreductie met placebo. Niet-medicamenteuze behandelingen (bewegen, oefentherapie) en paracetamol blijven eerste keus in de behandeling van gonartrose.

Literatuur

- 1 Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998;317:526-30.
- 2 Jordan K.M, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- 3 American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- 4 Bijl D, Dirven-Meijer PC, Opstelten W, et al. NHG Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen. *Huisarts Wet* 1998;41:344-50.
- 5 American Pain Society. APS guideline for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3691&nbr=2917.
- 6 Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.
- 7 Chard J, Smith C, Lohmander S, Scott D. Osteoarthritis of the knee. *Clin Evid* 2006;15:1684-1700.
- 8 Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis - still no resolution. *N Engl J Med* 2006;354:858-60.
- 9 Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205-11.
- 10 Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
- 11 Skin reactions with glucosamine. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin* 2005;24:23.
- 12 Bijwerkingen glucosamine. *Geneesmiddelenbulletin* 2006;40(4):48.

Kinkhoestvaccin voor adolescenten en volwassenen

Ward JI, Cherry JD, Chang Sj, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de effectiviteit en wat is de veiligheid van een acellulair kinkhoestvaccin bij adolescenten en volwassenen? Wat zijn het klinische beeld en de epidemiologie van kinkhoest in die leeftijdsgroep?

Achtergrond

Voor kinderen tot zes jaar gebruikt men routinematig een acellulair kinkhoestvaccin samen met difterie- en tetanustoxines (in plaats van het vroegere volledig cellulaire kinkhoestvaccin). Dit gecombineerde vaccin blijkt effectief en veilig te zijn. Door een afname van de immuniteit wordt bij adolescenten en volwassenen opnieuw een stijging van de incidentie van kinkhoest vastgesteld. De diagnosestelling (zowel klinisch, microbiologisch als serologisch) van een infectie met *Bordetella pertussis* is moeilijk, wat leidt tot onderrapportering. Alleen bij pasgeborenen die nog geen twee

dosissen van het vaccin hebben gekregen, kan de aan-doening ernstig en soms fataal aflopen¹.

Bestudeerde populatie

Men rekruteerde in acht centra in de V.S. 2 781 gezonde personen tussen 15 en 65 jaar (een gemiddelde leeftijd van 34,8 jaar), onder wie 67% vrouwen en 32% gezondheidswerkers. Exclusiecriteria waren: immuundeficiëntie, chronische aandoeningen, kinkhoest of vaccinatie voor kinkhoest in de laatste vijf jaar, immunoglobulines of bloedproducten in de laatste drie maanden, recente erythromycine- of verwante antibioticatherapie en overgevoeligheidsreacties op eerdere vaccins.

Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studie kregen 1 391 personen een acellulair kinkhoestvaccin en 1 390 controlepersonen een hepatitis A-vaccin eenmalig intramusculair toe-



BESLUIT

Deze studie toont aan dat bij patiënten met gonartrose behandeling met glucosamine, chondroïtine of de combinatie van beide niet effectiever is tegen kniepijn dan een placebo. De placeborespons is zeer hoog: 60% van de patiënten ervaart een belangrijke pijnreductie met placebo. Niet-medicamenteuze behandelingen (bewegen, oefentherapie) en paracetamol blijven eerste keus in de behandeling van gonartrose.

Literatuur

- 1 Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998;317:526-30.
- 2 Jordan K.M, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- 3 American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- 4 Bijl D, Dirven-Meijer PC, Opstelten W, et al. NHG Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen. *Huisarts Wet* 1998;41:344-50.
- 5 American Pain Society. APS guideline for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3691&nbr=2917.
- 6 Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.
- 7 Chard J, Smith C, Lohmander S, Scott D. Osteoarthritis of the knee. *Clin Evid* 2006;15:1684-1700.
- 8 Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis - still no resolution. *N Engl J Med* 2006;354:858-60.
- 9 Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205-11.
- 10 Michel BA, Stucki G, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
- 11 Skin reactions with glucosamine. *Australian Adverse Drug Reaction Bulletin* 2005;24:23.
- 12 Bijwerkingen glucosamine. *Geneesmiddelenbulletin* 2006;40(4):48.

Kinkhoestvaccin voor adolescenten en volwassenen

Ward JI, Cherry JD, Chang Sj, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de effectiviteit en wat is de veiligheid van een acellulair kinkhoestvaccin bij adolescenten en volwassenen? Wat zijn het klinische beeld en de epidemiologie van kinkhoest in die leeftijdsgroep?

Achtergrond

Voor kinderen tot zes jaar gebruikt men routinematig een acellulair kinkhoestvaccin samen met difterie- en tetanustoxines (in plaats van het vroegere volledig cellulaire kinkhoestvaccin). Dit gecombineerde vaccin blijkt effectief en veilig te zijn. Door een afname van de immuniteit wordt bij adolescenten en volwassenen opnieuw een stijging van de incidentie van kinkhoest vastgesteld. De diagnosestelling (zowel klinisch, microbiologisch als serologisch) van een infectie met *Bordetella pertussis* is moeilijk, wat leidt tot onderrapportering. Alleen bij pasgeborenen die nog geen twee

dosissen van het vaccin hebben gekregen, kan de aandoening ernstig en soms fataal aflopen¹.

Bestudeerde populatie

Men rekruteerde in acht centra in de V.S. 2 781 gezonde personen tussen 15 en 65 jaar (een gemiddelde leeftijd van 34,8 jaar), onder wie 67% vrouwen en 32% gezondheidswerkers. Exclusiecriteria waren: immuundeficiëntie, chronische aandoeningen, kinkhoest of vaccinatie voor kinkhoest in de laatste vijf jaar, immunoglobulines of bloedproducten in de laatste drie maanden, recente erythromycine- of verwante antibioticatherapie en overgevoeligheidsreacties op eerdere vaccins.

Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studie kregen 1 391 personen een acellulair kinkhoestvaccin en 1 390 controlepersonen een hepatitis A-vaccin eenmalig intramusculair toe-



gediend. De deelnemers registreerden tot veertien dagen na de vaccinatie alle neveneffecten en koorts in een dagboek. Serologische titers werden bepaald vóór en tevens een maand en een jaar na de vaccinatie. Gedurende 2,5 jaar werden de deelnemers tweemaandelijks opgebeld om alle ziekte-episodes met hoest te registreren. Iedere episode >5 dagen werd klinisch, serologisch en microbiologisch (cultuur en PCR op neusaspiraats) geëvalueerd.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de werkzaamheid van het vaccin ter preventie van pertussis. Een infectie met pertussis werd gedefinieerd als een ziekteperiode met een aanslepende hoest (>5 dagen), ontstaan één maand of langer na de vaccinatie en bevestigd met een positieve serologie of microbiologie binnen de veertien dagen na de start van de ziekteperiode. Verder evalueerde men de veiligheid van het vaccin en de incidentie van pertussis.

Resultaten

De mediane follow-up was 22 maanden. Er was geen verschil tussen beide groepen in incidentie van ziekteperiodes met >5 dagen hoest. In totaal ging het om 2 672 episodes met een gemiddelde duur van 24 dagen of 0,63 episode per persoonjaar. Tien episodes, waarvan negen in de controlegroep, voldeden aan de defi-

nitie van kinkhoest. De werkzaamheid van het vaccin was 89% (95% BI 19 tot 99) en 92% (32 tot 99) na correctie voor de duur van de ziekteperiode. In vergelijking met andere ziekteperiodes met verlengde hoest kwam pertussis eerder voor bij jongere deelnemers ($p=0,027$), duurde de hoest langer ($p<0,001$) en ging hij minder gepaard met koorts ($p=0,047$). Op basis van de negen kinkhoestgevallen bij 2 444 personen in de controlegroep kan men een **incidentie** berekenen van 370 gevallen per 100 000 personen per jaar. Er werden geen ernstige neveneffecten (kanker, hospitalisatie of overlijden) of neonatale anomalieën toegeschreven aan het pertussisvaccin.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het acellulaire pertussisvaccin werkzaam is bij adolescenten en volwassenen, en beweren dat het routinematige gebruik ervan de incidentie van pertussis en de transmissie op kinderen kan reduceren.

Financiering

GlaxoSmithKline

Belangenvermenging

Enkele auteurs ontvingen vergoedingen van GlaxoSmithKline en Sanofi Pasteur.

BESPREKING

Methodologische opmerkingen

Dit is een goed uitgevoerde RCT, maar met enkele beperkingen. Omwille van de moeilijke diagnose van kinkhoest, zowel klinisch als microbiologisch, heeft de studie een lage incidentie van bewezen symptomatische pertussisgevallen, wat resulteert in brede betrouwbaarheidsintervallen. Afgeleide incidentiecijfers voor de gehele populatie hebben dezelfde beperkingen. Afhankelijk van de diagnostische criteria variëren de cijfers in de studie van 370 symptomatische pertussisgevallen per 100 000 per jaar tot 450 gevallen per 100 000 per jaar. Andere studies spreken van 150 tot 507 gevallen per 100 000 per jaar in de leeftijd 10-49 jaar met een groot verschil van jaar tot jaar². Uitgaande van de hier aangetoonde effectiviteit van 92% (95% BI 32 tot 99) kan men voor een **incidentie** van 370 per 100 000 per jaar een NNV berekenen van 294 (95% BI 845 tot 273). De hoogste incidentie wordt momenteel vastgesteld bij adolescenten, namelijk 1 202 typische kinkhoestgevallen per 100 000 per jaar³. Niet gepubliceerde data uit de studie zouden erop wijzen dat asymptomatische infecties (alleen seroconversie) vijf- tot tienmaal vaker voorkomen dan symptomatische. De werkzaamheid van het vaccin tegen die asymptomatische infecties is niet gerapporteerd.

Een andere beperking van de studie is de brede leeftijdsrange (15-65 jaar) waarover men uitspraken probeert te doen. Tot nu toe werd geen onderzoek gedaan bij 65-plussers. Daarnaast bedraagt de follow-up slechts 2,5 jaar (gemiddeld 22 maanden). Op basis

van deze studie kunnen we dus niet weten om de hoeveel jaar hervaccinatie nodig is. Studies bij kinderen tonen aan dat de immuniteit zes jaar na de basisvaccinatie (drie dosissen) onvoldoende wordt³. Nevenwerkingen worden in de studie niet besproken. Alleen voor de ernstige complicaties was er geen verschil tussen de beide groepen en geen enkel neveneffect kon gecorreleerd worden met het pertussisvaccin. Langdurige postmarketing follow-up is dus aangewezen.

Belang van vaccinatie bij volwassenen

Het in de studie gebruikte acellulaire pertussisvaccin bevat een derde van de dosis die voor jonge kinderen wordt gebruikt. Dat nieuwe type vaccin vervangt het oude 'whole cell'-vaccin dat onvoldoende werkzaam was bij volwassenen en te veel neveneffecten had. Het in de studie gebruikte acellulaire vaccin is enkel op de markt als herhalingsinenting in combinatie met tetanus en difterie toxines (Boostrix®). Tot nu toe zijn nog geen klinische studies gepubliceerd met dit gecombineerde vaccin bij volwassenen. Bij kinderen is het voldoende immunogeen en werkzaam¹. Het vaccin vermindert de ernst van de infectie en dus ook de besmettelijkheid, zonder ze volledig tot nul te kunnen herleiden³. De belangrijkste rol van het vaccin is mogelijk het beschermen van zwakkere contactpersonen. Volledige uitroeiing van pertussis via een doorgedreven immunisatie is echter niet mogelijk³. Vandaar dat het de meest voor de hand liggende strategie is om de ouders en mogelijk andere niet-immune contactpersonen van pasgeborenen (personeel in kinderdagverblijven, pedi-

atrische diensten en grootouders) te hervaccineren. Die strategie geeft de laagste NNV, 70% reductie van typische kinkhoestgevallen in de leeftijdsgroep van nul tot drie maanden en heeft de hoogste kans tot slagen door de sterke motivatie van kersverse ouders³. Over het nut van hervaccinatie bij adolescenten kan men discussiëren. Momenteel is de incidentie van pertussis in deze groep het hoogst^{1,3}. Vaccinatie zou de incidentie van typische kinkhoestgevallen doen dalen

met 26%. Daar staat tegenover dat de infecties in deze leeftijdsgroep lastig, maar niet dodelijk zijn en dat het aantal pertussisgevallen licht zal toenemen in de oudere leeftijdsgroepen. De Hoge Gezondheidsraad⁴ en de CDC¹ bevelen momenteel, naast de bestaande basisvaccinatie van jonge kinderen, hervaccinatie met het nieuwe type pertussisvaccin aan van zowel adolescenten als contactpersonen van pasgeborenen.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat een acellulair pertussisvaccin voldoende werkzaam is bij adolescenten en volwassenen. Specifieke doelgroepen en de optimale termijn voor hervaccinatie kunnen niet uit deze studie worden afgeleid. Theoretisch zijn contactpersonen van jonge zuigelingen de voornaamste doelgroep voor een herhalingsinenting.

Literatuur

- 1 Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-34.
- 2 Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis* 2001;183:1353-9.
- 3 Van Rie A, Hethcote HW. Adolescent and adult pertussis vaccination: computer simulations of five strategies. *Vaccine* 2004;22:3154-65.
- 4 www.gezondheid.be

Literatuur bij Editoriaal, blz. 137

- 1 World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
- 2 Granger BB, Swedberg I, Granger K, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.
- 3 The Coronary Drug Projects Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980;303:1038-41.
- 4 Horwitz RL, Viscoli CM, Berkman L, et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:542-5.
- 5 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15-9.
- 6 Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment. Clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-3.
- 7 Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, et al. Improving guideline adherence. A randomized trial evaluating strategies to increase β -blocker use in heart failure. *Circulation* 2003;107:2799-804.
- 8 Laperche J, Chevalier P. Huisarts en verpleegkundige: partners in de opvolging van chronische patiënten [editoriaal]. *Minerva* 2006;5(6):86.
- 9 Unaformec. Comment améliorer l'observance? Bibliomed n°430 (15 juin 2006). Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale. www.unaformec.org
- 10 Vermeire E. The study of research evidence synthesis, applied to adherence to treatment recommendations in people living with type 2 diabetes [dissertation]. Antwerpen: Universiteit Antwerpen, 2005.



American Rheumatism Association (ARA) functionele klasse

De invloed van reumatoïde artritis op het functioneren wordt in vier klassen beschreven. Klasse I: kan alle dagelijkse activiteiten uitvoeren. Klasse II: kan alle dagelijkse activiteiten uitvoeren, behalve beroepsactiviteiten. Klasse III: kan zichzelf verzorgen (zich kleden, wassen en voeden), maar is beperkt in andere dagelijkse activiteiten. Klasse IV: kan zichzelf niet volledig verzorgen.

Double dummy

Wanneer men op geblindeerde wijze twee behandelingen wil evalueren die op een verschillende wijze worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Een voorbeeld: bij de vergelijking van een oraal en een subcutaan toegediend anticoagulans zal de groep die met het orale product wordt behandeld, ook subcutaan een placebo krijgen en zal de groep die met het subcutane product wordt behandeld, een oraal placebo krijgen.

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal een jaar).

Intention-to-treat analyse

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

Last Observation Carried Forward (LOCF)-analyse

Bij een LOCF-analyse beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen, als uitkomst, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het in de studie vooropgestelde tijdstip van uitkomstmeting.

Number Needed to Vaccinate (NNV)

Het Number Needed to Vaccinate is het aantal personen dat gevaccineerd moet worden om de ziekte bij één persoon te voorkomen.

Per protocolanalyse

Bij een analyse 'per protocol' sluit men bij de analyse alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die in het protocol zijn vastgelegd.

Physical Component Summary (PCS)

De Physical Component Summary is een verkorte vorm van de SF-36-vragenlijst, die aan de hand van twaalf vragen de lichamelijke gezondheid meet. De score varieert van 0 tot 100.

Standaard Deviatie (SD)

De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter.

Visuele analoge schaal (VAS)

De visuele analoge schaal is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn enzovoort).

Western Ontario McMaster Universities Index (WOMAC-schaal)

De Western Ontario McMaster Universities Index wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functie van de knie en heup enerzijds, en veranderingen in rustpijn (na tien minuten zitten) anderzijds. De WOMAC-schaal is in verschillende talen gevalideerd.