

Evidence-Based Medicine als uitdaging voor artsen én overheid?

Dit nummer doet mij beseffen dat Minerva niet alleen de artsen en apothekers in de eerste lijn wil aanspreken, maar ook de overheid die Minerva reeds daadwerkelijke steun verleent.

Jaren geleden keek ik zelf meewarig neer op alles wat kruidengeneeskunde was. Tot er in het British Medical Journal een artikel verscheen dat enige effectiviteit toekende aan sint-janskruid bij mineure depressie ¹. Uit een in dit nummer van Minerva besproken artikel blijkt sint-janskruid echter niet effectief te zijn bij majeure depressie en komen de ongewenste nevenwerkingen steeds meer aan het licht ². Wellicht zijn heel wat kruidengeneesmiddelen niet goed onderzocht en missen we zo waardevolle geneesmiddelen die nu vrij verkrijgbaar zijn. Bovendien veroorzaken deze producten misschien ongewenste nevenwerkingen en interacties die we op dit ogenblik (nog) niet kennen. Sint-janskruid is hier een voorbeeld van: duidelijke effectiviteit maar steeds meer bekende ongewenste nevenwerkingen. Dit is een pleidooi om *alle kruidengeneesmiddelen aan meer RCT's te onderwerpen* en de producten die duidelijk ernstige nevenwerkingen kunnen hebben, *op voorschrift* te zetten, te beginnen met sint-janskruid. De waarschuwing in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is uitnodigend genoeg ³.

Ik was ook verwonderd over het feit dat de aanpak van depressie bij bejaarden slechts steunt op twee RCT's die dan nog niet goed uitgevoerd zijn. Het wordt hoog tijd dat de *overheid daadwerkelijk onderzoek stimuleert* dat niet alleen medicaties onderling maar vooral placebo-gecontroleerd onderzoek evalueert met inbegrip van niet-medicamenteuze aanpak. De industrie en het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) zijn geen onmiddellijke kandidaten om dit op te starten. Een onderzoeksinstituut voor de eerste lijn of een afzonderlijke commissie voor eerstelijns onderzoek in het FWO is hierbij een noodzakelijke voorwaarde.

Wat mij eveneens enorm verbaast, is de onstuitbare *opmars van de atypische antipsychotica*. Hoewel uit goed onderzoek blijkt dat de atypische antipsychotica evenveel ongewenste nevenwerkingen hebben als de typische (haloperidol \leq 12 mg/dag), hebben ze nochtans nu al de markt veroverd. De subjectieve ervaring van méér extrapiramidale bijwerkingen kan hier een rol spelen; de reclame doet de rest. Dat de nieuwere antipsychotica soms méér ernstige bijwerkingen hebben (agranulocytose) wisten we al jaren, maar recent onderzoek staft dat de atypische antipsychotica geassocieerd zijn met een nieuw spectrum van ongewenste nevenwerkingen: gewichtstoename, verhoogde bloedspiegels van cholesterol en lipiden, myocarditis en cardiomyopathie ⁴⁻⁶. In dit nummer wordt gewezen op de verhoogde kans op diabetes met olanzapine en in mindere mate met risperidone ⁷. Dit verplicht de overheid om *zo snel mogelijk deze relevante literatuur door te geven aan artsen en apothekers*, onder andere via de Folia Pharmacotherapeutica en Minerva. Het is voor hen een uitdaging om dan nog korter op de bal te spelen.

Marc De Meyere, Hoofdredacteur

Literatuur

1. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319:1534-9.
2. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in major depressive disorder. *JAMA* 2002;287:1807-14.
3. Bogaert M, Maloteaux JM. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2001.
4. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
5. Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose, and weight changes at one year between olanzapine- and risperidone-treated inpatients. *Biol Psychiatry* 2001;49:536.
6. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB, et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001;322:1207-9.
7. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243-8.



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.

Werkt sint-janskruid bij majeure depressie?

Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of hypericum perforatum (St John's Wort) in major depressive disorder. *JAMA* 2002;287:1807-14.

Duiding: M. De Meyere

Samenvatting

De auteurs stellen vast dat sint-janskruid frequent wordt gebruikt voor alle vormen van depressie maar dat het effect bij majeure depressie niet is onderbouwd. Om dit te onderzoeken verrichtten ze een **dubbelblinde RCT** in twaalf universitaire en eerste-lijnscentra voor psychiatrie. Driehonderdveertig volwassenen met majeure depressie werden opgenomen in de studie. Zij dienden minstens een score te behalen van 20 op de Hamilton-depressieschaal (HAM-D). Aan de patiënten werd gedurende acht weken hypericum perforatum of sertraline of placebo gegeven, respectievelijk in een dosis van 900 tot 1.500 mg hypericum perforatum en 50 tot 100 mg sertraline. Patiënten met een score boven twee voor het HAM-D-item 'suicide' werden niet geïncludeerd. Als primair eindpunt werd de verandering van de

HAM-D score gebruikt en de 'Clinical Global Impressions Scales for severity and improvement' (CGI-S en CGI-I). De veiligheid werd gemeten via een checklist bij de patiënt, de therapietrouw door een telling van de pillen. Er was géén verschil in het vroegtijdige stoppen met de medicatie. Merkwaardig genoeg daalde de gemiddelde score op de Hamilton-schaal voor de drie groepen maar was er geen significant verschil in de lineaire daling over een tijdspanne van acht weken (volledige respons voor hypericum 38,1%, placebo 43,1%, sertraline 48,6%). Sertraline scoorde beter maar niet significant op de CGI-I schaal ($p=0,02$). De auteurs besluiten dat deze studie geen effect kan aantonen van sint-janskruid bij patiënten met matig ernstige depressie.

Bespreking

Methodologisch staat deze RCT vrij goed op punt. Het extract van sint-janskruid (0,12-0,28% hypericum) werd door de firma zelf geleverd, is het best gedocumenteerde extract en geeft de beste resultaten. Deze studie kan dus de vergelijkingen met andere extracten doorstaan. Het blijft merkwaardig dat in dergelijke studies de dosissen worden opgetrokken tijdens de studieperiode (voor sint-janskruid van 500 tot 1.500 mg en voor sertraline van 50 tot 100 mg).

Dat sint-janskruid niet effectief is bij majeure depressie is niet verrassend ^{1,2}. Opmerkelijker nog is dat sertraline evenmin een significant effect heeft op het verloop van een majeure depressie. De auteurs benadrukken hier het belang van een placebo: zonder placeboarm zou uit de studie blijken dat sint-janskruid even effectief is als sertraline! Hierbij dient te worden verwezen naar studies waarbij géén verschil in effect wordt aangetoond tussen antidepressiva en placebo ¹.

Belangrijk hierbij is de bevinding dat er wel een significant verschil wordt gevonden in ongewenste bijwerkingen. Van sertraline verbaast het ons niet dat het meer diarree, anorgasmie en zweten veroorzaakt. Sint-janskruid geeft ook significant meer anorgasmie, maar ook urineretentie en opzwellings. De vrije verkoop van dit geneesmiddel komt hierdoor in vraag te staan.

Door deze studie komt nog duidelijker naar voor dat sint-janskruid voor majeure depressie niet alleen ondoel-treffend is, maar ook heel wat ongewenste bijwerkingen heeft ¹.

Voor mineure depressie lijkt sint-janskruid effectief maar de plaats in het formularium van de arts staat nog niet vast ^{1,3,4}. Meer onderzoeken moeten worden verricht om de juiste extractdosis te bepalen. Men heeft nog geen totaalzicht op alle, soms ernstige, bijwerkingen en men weet weinig over de veiligheid in verband met alcoholgebruik, rijvaardigheid en het gebruik bij zwangerschap en borstvoeding. Bovendien worden nu ook

steeds meer interacties beschreven onder meer met ciclosporine en warfarine⁵. Het besluit in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde is heel duidelijk "Een harde conclusie is dat ook het gebruik van vrij verkrijgbare kruidenmengsels niet zonder risico is. Bij het combineren met andere geneesmiddelen, met name CYP_{3A4}- en P-glycoproteïnesubstraten, bestaat de kans op therapiefalen van deze geneesmiddelen. Stoppen met hypericum na langdurig gebruik kan resulteren in hogere spiegels van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, met het daarbij behorende risico van bijwerkingen"⁶. Ook het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium waarschuwt in dezelfde zin⁷.

In dit tijdschrift pleiten we ervoor dat de overheid haar houding zou herzien. Er zijn steeds meer argumenten om sint-janskruid tot de volwaardige geneesmiddelen te rekenen en het enkel op voorschrift ter beschikking te stellen van patiënten^{1,4}.

BESLUIT

Deze studie bevestigt de stelling dat sint-janskruid niet effectief is bij majeure depressie. De plaats bij mineure depressie staat nog niet vast omdat de juiste extractdosis niet bekend is. Er zijn tevens te weinig gegevens beschikbaar over de mogelijke (ernstige) bijwerkingen, interacties en het gebruik bij risicopersonen. Daarom wordt het hoog tijd dat alle vormen van sint-janskruid als geneesmiddel worden geregistreerd en enkel op voorschrift te verkrijgen zijn.

Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door het 'National Center for Complementary and Alternative Medicine' en het 'National Institute of Mental Health to Duke University Medical Center' (V.S.). De studiemedicatie werd geleverd door de firma's Lichwer Pharma en Pfizer. De auteurs van de studiegroep hebben financiële banden met verschillende farmaceutische bedrijven.

Literatuur

1. Geddes J, Butler R. Depressive disorders. *Clinical Evidence* 2002;7:867-82.
2. Shelton R, Keller M, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St. John's Wort in major depression. *JAMA* 2001;285:1978-86.
3. Philipp M, Kohner R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319:1534-9.
4. Stuer H. Sint-janskruid voor depressie: een veiliger alternatief? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:149-52.
5. Interactions entre médicaments et millepertuis. *Revue Prescrire* 2000;20:281.
6. Baede-Van Dijk PA, Van Galen E, Lekkerkerker JFF. Combinaties van hypericum perforatum (sint-janskruid) met andere geneesmiddelen risicovol. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:811-2.
7. Bogaert M, Maloteaux JM. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2001.

Behandeling van depressie bij bejaarden

Freudenstein U, Jagger C, Arthur A, Donner-Banzhoff N. Treatments for late life depression in primary care – a systematic review. *Fam Pract* 2001;18:321-7.

Duiding: M. De Meyere

Samenvatting

De auteurs stellen vast dat depressie een veel voorkomende aandoening is bij bejaarden. Zij doen hiervoor regelmatig een beroep op de gezondheidszorg. De mortaliteit bij depressie is eveneens vrij hoog. Nochtans zijn er geen systematische reviews die het effect nagaan van de verschillende therapieën voor bejaarden in de eerste lijn. In deze **systematische review** werd gezocht naar niet alleen Engelstalige, maar ook Frans- en Duitstalige artikels gepubliceerd

tussen 1980 en 1999. Vijf studies werden geselecteerd op basis van inclusiecriteria vooropgesteld door de 'Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group'¹. Hiervan onderzochten slechts twee studies enkel bejaarden, de drie andere inclusieerden naast bejaarden ook jongere patiënten. De auteurs vonden geen studies die het effect van psychotherapie evalueerden bij ouderen. De studies met antidepressiva waren van minder goede kwaliteit, eva-

steeds meer interacties beschreven onder meer met ciclosporine en warfarine⁵. Het besluit in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde is heel duidelijk "Een harde conclusie is dat ook het gebruik van vrij verkrijgbare kruidenmengsels niet zonder risico is. Bij het combineren met andere geneesmiddelen, met name CYP_{3A4}- en P-glycoproteïnesubstraten, bestaat de kans op therapiefalen van deze geneesmiddelen. Stoppen met hypericum na langdurig gebruik kan resulteren in hogere spiegels van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, met het daarbij behorende risico van bijwerkingen"⁶. Ook het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium waarschuwt in dezelfde zin⁷.

In dit tijdschrift pleiten we ervoor dat de overheid haar houding zou herzien. Er zijn steeds meer argumenten om sint-janskruid tot de volwaardige geneesmiddelen te rekenen en het enkel op voorschrift ter beschikking te stellen van patiënten^{1,4}.

BESLUIT

Deze studie bevestigt de stelling dat sint-janskruid niet effectief is bij majeure depressie. De plaats bij mineure depressie staat nog niet vast omdat de juiste extractdosis niet bekend is. Er zijn tevens te weinig gegevens beschikbaar over de mogelijke (ernstige) bijwerkingen, interacties en het gebruik bij risicopersonen. Daarom wordt het hoog tijd dat alle vormen van sint-janskruid als geneesmiddel worden geregistreerd en enkel op voorschrift te verkrijgen zijn.

Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door het 'National Center for Complementary and Alternative Medicine' en het 'National Institute of Mental Health to Duke University Medical Center' (V.S.). De studiemedicatie werd geleverd door de firma's Lichwer Pharma en Pfizer. De auteurs van de studiegroep hebben financiële banden met verschillende farmaceutische bedrijven.

Literatuur

1. Geddes J, Butler R. Depressive disorders. *Clinical Evidence* 2002;7:867-82.
2. Shelton R, Keller M, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St. John's Wort in major depression. *JAMA* 2001;285:1978-86.
3. Philipp M, Kohner R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319:1534-9.
4. Stuer H. Sint-janskruid voor depressie: een veiliger alternatief? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:149-52.
5. Interactions entre médicaments et millepertuis. *Revue Prescrire* 2000;20:281.
6. Baede-Van Dijk PA, Van Galen E, Lekkerkerker JFF. Combinaties van hypericum perforatum (sint-janskruid) met andere geneesmiddelen risicovol. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:811-2.
7. Bogaert M, Maloteaux JM. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2001.

Behandeling van depressie bij bejaarden

Freudenstein U, Jagger C, Arthur A, Donner-Banzhoff N. Treatments for late life depression in primary care – a systematic review. *Fam Pract* 2001;18:321-7.

Duiding: M. De Meyere

Samenvatting

De auteurs stellen vast dat depressie een veel voorkomende aandoening is bij bejaarden. Zij doen hiervoor regelmatig een beroep op de gezondheidszorg. De mortaliteit bij depressie is eveneens vrij hoog. Nochtans zijn er geen systematische reviews die het effect nagaan van de verschillende therapieën voor bejaarden in de eerste lijn. In deze **systematische review** werd gezocht naar niet alleen Engelstalige, maar ook Frans- en Duitstalige artikels gepubliceerd

tussen 1980 en 1999. Vijf studies werden geselecteerd op basis van inclusiecriteria vooropgesteld door de 'Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group'¹. Hiervan onderzochten slechts twee studies enkel bejaarden, de drie andere inclusieerden naast bejaarden ook jongere patiënten. De auteurs vonden geen studies die het effect van psychotherapie evalueerden bij ouderen. De studies met antidepressiva waren van minder goede kwaliteit, eva-

lueerden slechts vier à acht weken en excludeerden bijna alle patiënten met comorbiditeit (fysisch, mentaal, gebruik van andere psychofarmaca). Daarom besluiten de auteurs dat er feitelijk geen echte besluiten kunnen worden getrokken voor de aanpak van

depressie bij bejaarden in de eerste lijn. Niet alleen kan geen uitspraak worden gedaan over het effect van psychotherapie maar evenmin over het effect van antidepressiva: we weten niet of tricyclische antidepressiva of SSRI's te verkiezen zijn.

Bespreking

Slechts twee studies met een bedenkelijke methode

Er zijn heel wat methodologische bedenkingen te maken bij deze systematische review. Nergens wordt duidelijk het onderscheid gemaakt tussen mineure en majeure depressie, wat toch de basis vormt voor zowel clinici als onderzoekers^{1,2}. In de twee studies die enkel bejaarden includeren, wordt niet vermeld welke antidepressiva werden voorgeschreven. Ze werden beiden verricht in het Verenigd Koninkrijk waar het effect werd gemeten van 'Nurse outreach' en 'Care package, psychogeriatric team': we weten niet wat dit juist inhoudt noch of we dit kunnen extrapoleren naar de Belgische gezondheidsstructuur. In de eerste studie werden bij de interventiegroep twee keer zoveel antidepressiva voorgeschreven, en in de tweede studie zelfs vier keer meer.

Wat betekent dit voor de praktijk?

Steeds meer verwonderd stellen we vast dat we op grond van deze systematische review geen basis hebben om ons therapeutisch beleid te bepalen bij depressieve bejaarden in de eerste lijn. Tot op heden hebben we dit beleid vooral geëxtrapoleerd uit studies die handelden over volwassen patiënten uit alle leeftijdsklassen. De vraag is echter of dit verantwoord is². Langzaam komen er studies op gang die ons iets leren over de prognose van depressie bij bejaarden, over het voorkomen van recidieven en ook over de keuze van het juiste antidepressivum³⁻⁶. Deze systematische review leert ons in elk geval dat we voor onze therapiekeuze bij depressieve bejaarden slechts een beroep kunnen doen op consensusstukken en klinische ervaring^{2,5,7}. Eén van de besluiten van de auteurs is dat er dringend nood is aan verdere studies, vooral met betrekking tot het effect van niet-farmacologische therapieën. Recent werd een Cochrane Review gepubliceerd waarin toch zeventien trials worden besproken, maar ook hier gaat het vooral over TCA's, SSRI's en MAOI's⁸. Deze drie groepen van antidepressiva zijn volgens de reviewers effectief en dienen minstens zes weken te worden toegediend. Er is weinig evidentie over de effectiviteit van TCA's in lagere dosis.

BESLUIT

Deze systematische review besluit dat er onvoldoende goede studies zijn waarop een beleid bij depressieve bejaarden kan steunen. Een Cochrane Review toont aan dat TCA's en SSRI's effectief zijn. Er zijn onvoldoende studies om de plaats van psychotherapie te bepalen. We kunnen concluderen dat op basis van de huidige beschikbare wetenschappelijke literatuur er nog geen duidelijke richtlijnen over de aanpak van depressie bij ouderen kunnen worden geformuleerd.

Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'Regional Office of the NHS Executive Trent' (V.K.). Geen belangenvermenging vermeld.

Literatuur

1. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group. The Data Collection Checklist. <http://www.abdn.ac.uk/publichealth/hsru/epoc/checklist.98.doc> [3/6/'99]
2. Geddes J, Butler R. Depressive disorders. *Clinical Evidence* 2002;7:867-82.
3. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1282-9.
4. Reynolds CF, Frank E, Perel JM, et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression – a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999;281:39-45.
5. De Meyere M. Onderhoudsbehandeling van depressie bij ouderen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;30:153-7.
6. Livingston M, Livingston H. New antidepressants for old people? The evidence that newer drugs are much better than the old is thin. *BMJ* 1999;318:1640-1.
7. Het doelmatig gebruik van antidepressiva. Teksten van de deskundigen. Deel 1 en 2. Consensusvergadering 14 maart 2000. Brussel: RIZIV, 2000.
8. Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.

Atypische antipsychotica bij schizofrenie

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P, for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.

Duiding: M. De Meyere

Samenvatting

De auteurs wilden goed onderbouwde guidelines opstellen voor het gebruik van antipsychotica bij schizofrenie. Hiervoor deden ze een **systematische review** en **metaregressieanalyse** van RCT's. In 52 RCT's over zowel atypische als typische antipsychotica werden 12.649 patiënten geïncludeerd. De producten amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidon, sertindole werden onderzocht en vergeleken met haloperidol en chloorpromazine. De primaire uitkomstmaten waren: psychotische symptomen, uitval, kwaliteit van leven en ongewenste vooral extrapyramidale bijwerkingen.

Er waren heel wat heterogene resultaten met betrekking tot symptoomreductie en uitval. Door een meta-

regressieanalyse werd aangetoond dat de dosis van de gebruikte conventionele antipsychotica deze verschillen kan verklaren. De atypische antipsychotica geven in vergelijking met een dosis haloperidol ≤ 12 mg geen voordelen op gebied van effectiviteit of uitval maar wel minder extrapyramidale bijwerkingen.

De auteurs besluiten dat er geen duidelijk bewijs is dat atypische antipsychotica effectiever zijn of beter worden verdragen dan de conventionele antipsychotica. Daarom raden ze aan in de regel te starten met de conventionele antipsychotica bij een opstoot van schizofrenie, behalve wanneer de patiënt reeds vroeger weerstandig bleek of er te veel extrapyramidale bijwerkingen optraden.

Bespreking

Methodologisch valt op te merken dat het niet duidelijk is of het nu gaat over ambulante of gehospitaliseerde patiënten. Positief dan weer is dat men gecorrigeerd heeft volgens de dosis haloperidol. Dit levert een belangrijk besluit op met gevolgen voor de praktijk.

In een bijgevoegd editoriaal wordt verder ingegaan op het verschil tussen de opties van de auteurs van de systematische review en de werkelijkheid¹. Geddes et al. opteren om in de regel een conventioneel antipsychoticum voor te schrijven. Nochtans worden in de Verenigde Staten drie op de vier keer atypische antipsychotica voorgeschreven¹. De auteurs van het editoriaal wijzen erop dat nieuwe geneesmiddelen steeds met groot enthousiasme worden onthaald en voorgeschreven, nog vóór alle bijwerkingen ervan bekend zijn: de druk van de farmaceutische industrie doet de rest.

Zij merken trouwens ook op dat er ook een meer intrinsieke reden is. Zowel in de besproken systematische review als in andere publicaties komen extrapyramidale bijwerkingen minder voor bij de atypische antipsychotica². Dit wordt echter in deze meta-analyse niet gekwantificeerd zodat de klinische relevantie ervan niet direct duidelijk is. Voor vele patiënten is dit evenwel de centrale factor in hun behandeling. Het grote voordeel van de atypische antipsychotica ligt niet in het antipsychotisch effect maar vooral in de subjectieve verbetering van de gemoedsstemming, cognitie en een verbeterde compliance.

Daartegenover staan wel twee objectieve bezwaren tegen de nieuwere antipsychotica. Reeds jaren is bekend dat ze heel wat *andere bijwerkingen* hebben dan de conventionele antipsychotica zoals gewichtstoename of agranulocytose bij clozapine. Recent is een **case-control studie** gepubliceerd waaruit blijkt dat olanzapine significant méér kans op diabetes geeft en risperidon een niet-significante tendens hiertoe. Ook een verhoogde concentratie aan cholesterol en lipiden alsook een grotere kans op myocarditis en cardiomyopathie worden vermeld³. Mogelijk worden in de nabije toekomst ook nog andere ongewenste bijwerkingen toegevoegd. Daarnaast zijn de nieuwe antipsychotica veel *duurder*.

Om uit deze tegenstellingen te komen, stellen de auteurs voor de patiënt goed te informeren en hem te betrekken bij de keuze. In het Verenigd Koninkrijk wordt dan systematisch gekozen voor atypische antipsychotica, vooral wegens hun geringere extrapyramidale bijwerkingen en het feit dat ze nieuw zijn. Het editoriaal wijst ten slotte op het voortdurende spanningsveld tussen de farmaceutische druk, de resultaten van goede RCT's en de complexiteit van de klinische praktijk.

BESLUIT

Uit deze systematische review blijkt dat de conventionele antipsychotica even effectief zijn als de atypische maar dat ze statistisch significant méér extrapyramidale bijwerkingen hebben. De klinische relevantie van dit statistisch significante verschil is echter niet aangetoond. Atypische antipsychotica hebben dan weer meer en soms ernstige bijwerkingen en zijn veel duurder. Samen met de auteurs pleiten we ervoor om in de regel bij schizofrenie conventionele antipsychotica op te starten, tenzij de patiënt vroeger weinig reageerde op conventionele antipsychotica of onaanvaardbare, extrapyramidale effecten ondervond. In de praktijk zal de behandelende arts de patiënt informatie geven over de voor- en nadelen van de beide groepen antipsychotica en hem betrekken bij de uiteindelijke beslissing.

Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'English Department of Health'. De auteurs van deze review hebben vergoedingen ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven.

Literatuur

1. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. Patients value the lower incidence of extrapyramidal side effects. Editorial. *BMJ* 2000;321:1360-1.
2. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
3. Koro C, Fedder D, L'Italien G, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243-8.

Gebruikte productnamen

Amisulpride: niet gecommmercialiseerd in België

Clozapine: Leponex®

Chloorpromazine: niet gecommmercialiseerd in België

Haloperidol: Haldol®

Olanzapine: Zyprexa®

Quetiapine: Seroquel®

Risperidon: Risperdal®

Sertindole: niet gecommmercialiseerd in België

Kunstmatige reproductie en laag geboortegewicht

Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:731-7.

Duiding: F. Cools

Samenvatting

Deze populatiestudie bestudeert de gegevens van 42.463 kinderen (van vrouwen tussen 20 en 60 jaar) die in de V.S. geboren zijn na een procedure van 'Assisted Reproductive Technology' (ART), uitgevoerd in 1996 en 1997. Een ART wordt gedefinieerd als elke procedure van infertiliteitbehandeling waarbij zowel de oöcyt als het sperma buiten het lichaam worden gemanipuleerd. Geobserveerde percentages van laag geboortegewicht (≤ 2.500 gram) en zeer laag geboortegewicht (< 1.500 gram) werden vergeleken met verwachte percentages berekend op basis van **prevalentiecijfers** van de totale populatie van 3.389.098 kinderen geboren uit vrouwen van 20 jaar of ouder in de V.S. in 1997 (na aanpassing voor leeftijd en pariteit).

In secundaire analyses werd eerst rekening gehouden met het mogelijke effect van embryoreductie op

het geboortegewicht door de zwangerschappen te excluseren tijdens dewelke het aantal embryo's verminderde. In een tweede set van subanalyses werd gedifferentieerd tussen het effect van de ART-techniek zelf en dat van de karakteristieken van de patiënt of het embryo op het geboortegewicht (groep 'donor oöcyt en geen mannelijke infertiliteit' versus groep 'mannelijke infertiliteit' versus groep 'draagmoederschap').

Van de 42.463 kinderen was 43% eenling, 43% tweeling, 12% drieling en 1% vierling of meer. Het percentage laag geboortegewicht was 13% voor de eenlingen, 55% voor de tweelingen, 92% voor de drielingen en bijna 100% voor de vierlingen en meer. Voor zeer laag geboortegewicht varieerde het percentage tussen 2,5% voor de eenlingen tot 67% voor de vierlingen en meer. Eenlingen van zwanger-

BESLUIT

Uit deze systematische review blijkt dat de conventionele antipsychotica even effectief zijn als de atypische maar dat ze statistisch significant méér extrapiramidale bijwerkingen hebben. De klinische relevantie van dit statistisch significante verschil is echter niet aangetoond. Atypische antipsychotica hebben dan weer meer en soms ernstige bijwerkingen en zijn veel duurder. Samen met de auteurs pleiten we ervoor om in de regel bij schizofrenie conventionele antipsychotica op te starten, tenzij de patiënt vroeger weinig reageerde op conventionele antipsychotica of onaanvaardbare, extrapiramidale effecten ondervond. In de praktijk zal de behandelende arts de patiënt informatie geven over de voor- en nadelen van de beide groepen antipsychotica en hem betrekken bij de uiteindelijke beslissing.

Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'English Department of Health'. De auteurs van deze review hebben vergoedingen ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven.

Literatuur

1. Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. Patients value the lower incidence of extrapyramidal side effects. Editorial. *BMJ* 2000;321:1360-1.
2. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
3. Koro C, Fedder D, L'Italien G, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243-8.

Gebruikte productnamen

Amisulpride: niet gecommmercialiseerd in België

Clozapine: Leponex®

Chloorpromazine: niet gecommmercialiseerd in België

Haloperidol: Haldol®

Olanzapine: Zyprexa®

Quetiapine: Seroquel®

Risperidon: Risperdal®

Sertindole: niet gecommmercialiseerd in België

Kunstmatige reproductie en laag geboortegewicht

Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:731-7.

Duiding: F. Cools

Samenvatting

Deze populatiestudie bestudeert de gegevens van 42.463 kinderen (van vrouwen tussen 20 en 60 jaar) die in de V.S. geboren zijn na een procedure van 'Assisted Reproductive Technology' (ART), uitgevoerd in 1996 en 1997. Een ART wordt gedefinieerd als elke procedure van infertiliteitbehandeling waarbij zowel de oöcyt als het sperma buiten het lichaam worden gemanipuleerd. Geobserveerde percentages van laag geboortegewicht (≤ 2.500 gram) en zeer laag geboortegewicht (< 1.500 gram) werden vergeleken met verwachte percentages berekend op basis van **prevalentiecijfers** van de totale populatie van 3.389.098 kinderen geboren uit vrouwen van 20 jaar of ouder in de V.S. in 1997 (na aanpassing voor leeftijd en pariteit).

In secundaire analyses werd eerst rekening gehouden met het mogelijke effect van embryoreductie op

het geboortegewicht door de zwangerschappen te excluseren tijdens dewelke het aantal embryo's verminderde. In een tweede set van subanalyses werd gedifferentieerd tussen het effect van de ART-techniek zelf en dat van de karakteristieken van de patiënt of het embryo op het geboortegewicht (groep 'donor oöcyt en geen mannelijke infertiliteit' versus groep 'mannelijke infertiliteit' versus groep 'draagmoederschap').

Van de 42.463 kinderen was 43% eenling, 43% tweeling, 12% drieling en 1% vierling of meer. Het percentage laag geboortegewicht was 13% voor de eenlingen, 55% voor de tweelingen, 92% voor de drielingen en bijna 100% voor de vierlingen en meer. Voor zeer laag geboortegewicht varieerde het percentage tussen 2,5% voor de eenlingen tot 67% voor de vierlingen en meer. Eenlingen van zwanger-

schappen verwekt na ART hadden een significant verhoogd risico op laag en zeer laag geboortegewicht in vergelijking met alle eenlingen geboren in de V.S.: de **odds ratio** (OR) voor laag geboortegewicht was 1,8 (95% BI 1,7 tot 1,9) en de OR voor zeer laag geboortegewicht was 1,8 (95% BI 1,7 tot 2,0). Deze risicoverhoging bleef min of meer ongewijzigd in de subanalyses, behalve bij kinderen van draagmoeders waar het verschil niet meer significant was. De aterm geboren kinderen vertoonden het grootste risico op laag geboortegewicht met een OR van 2,6

(95% BI 2,4 tot 2,7), terwijl voor de prematuur geboren kinderen de risicoverhoging minder uitgesproken was (OR 1,4 met een 95% BI van 1,3 tot 1,5). Bij de laatste groep was er geen verhoogd risico meer indien de analyse beperkt werd tot die kinderen gedragen door een gezonde vrouw (groep 'mannelijke infertiliteit' plus groep 'draagmoeders'). Voor tweelingen was het risico van laag geboortegewicht zowel bij de aterm geboren kinderen als bij de prematuur geboren kinderen vergelijkbaar met de ganse populatie van tweelingen in de V.S..

Bespreking

Het gebruik van een volledige populatie als onderzoeksgroep herleidt enerzijds **selectiebias** tot een minimum en laat anderzijds, dankzij de grootte van de studiepopulatie, toe nauwkeurige risicoschattingen te doen. Dit merken we aan de smalle betrouwbaarheidsintervallen van de odds ratio's. De uitkomst is een harde en eenvoudig meetbare outcome, waar ook weinig twijfel over kan bestaan of ze wel gelijkmatig is gemeten in onderzoeks- en controlegroep. Dat de onderzoekspopulatie ook deel uitmaakt van de controlegroep, met name de totale populatie in de V.S., kan eventueel het risicoverschil tussen beide groepen wat verdund hebben. Maar aangezien in 1997 de geboorten verwekt na ART slechts 0,6% uitmaakten van het totaal aantal geboorten in de V.S., is dit verdunningseffect te verwaarlozen.

Deze studie laat vooral toe het effect van de ART zelf en het eventuele effect van de patiënt of het embryo op de groei van het embryo van elkaar te onderscheiden. Het feit dat het verhoogde risico van een laag geboortegewicht bij eenlingen vrij constant blijft in de verschillende subgroepanalyses, suggereert dat er wel degelijk een rechtstreeks effect van de ART-procedure is op de ontwikkeling van het embryo. Enkel voor prematuur geboren kinderen verdwijnt dit risico wanneer het kind gedragen is door een 'gezonde vrouw'. Dit doet vermoeden dat de risicoverhoging in dit geval eerder met maternale factoren te maken heeft dan met de ART zelf. Deze resultaten dienen echter met meer voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd gezien de kleinere aantallen in die groepen. Dat voor tweelingen geen verhoogd risico werd vastgesteld is waarschijnlijk te verklaren door het feit dat het additieve effect van ART bij het effect van meerlingzwangerschap op het risico voor laag geboortegewicht te verwaarlozen is.

De auteurs halen zelf aan dat er, hoewel statistisch niet significant, toch kleine verschillen bestaan voor de maternale karakteristieken en de toegepaste ART-techniek tussen de studiepopulatie (42.463 kinderen verwekt na ART) en de totale populatie van vrouwen bij wie in diezelfde twee jaren een ART werd uitgevoerd (136.972 procedures). De studiepopulatie vertoonde wat de prognose betrof enig voordeel (jongere leeftijd, reeds partus in voorgeschiedenis, nog geen voorafgaande ART en gebruik van verse embryo's). Dit heeft tot gevolg dat de onderzoeksresultaten misschien niet meteen integraal toepasbaar zijn op de ganse populatie van vrouwen in de V.S. die een ART ondergaan.

BESLUIT

Deze populatiestudie toont aan dat met behulp van een kunstmatige reproductietechniek verwekte eenlingen bijna tweemaal meer risico lopen van een laag geboortegewicht in vergelijking met de totale populatie van eenlingen. Deze studie suggereert tevens dat dit effect rechtstreeks geassocieerd is met de procedure van ART zelf. De risicoverhoging is het meest uitgesproken voor de voldragen pasgeborene. De invloed van infertiliteitsfactoren van de vrouw of de man op de groei van het embryo of de invloed van eigenschappen van het embryo zelf op de groei zullen nog verder moeten worden verduidelijkt.

Belangenvermenging/financiering

Geen belangenvermenging of financiering vermeld.

Kunstmatige reproductie en risico van congenitale afwijkingen

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346:725-30.

Duiding: F. Cools

Samenvatting

In dit **retrospectieve cohortonderzoek** werd onderzocht of het toepassen van technieken van kunstmatige conceptie, met name intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) en standaard in-vitrofertilisatie (IVF), geassocieerd is met een verhoogd risico op majeure aangeboren afwijkingen bij het kind in vergelijking met spontaan ontstane zwangerschappen.

Gedurende de periode van 1993 tot 1997 werden in West-Australië alle zwangerschappen met een duur van twintig weken of meer na een ICSI of IVF geïdentificeerd, evenals alle zwangerschapsonderbrekingen na ICSI of IVF omwille van foetale afwijkingen ongeacht de gestationele leeftijd. Dit leverde 301 kinderen op geboren na ICSI en 837 kinderen geboren na IVF. De **prevalentie** van majeure aangeboren afwijkingen op de leeftijd van één jaar werd vergeleken met deze van een steekproef van 4.000 kinderen geboren in dezelfde periode in West-Australië na een spontaan ontstane zwangerschap.

De vrouwen van de ICSI-groep en de IVF-groep waren, in vergelijking met de 4.000 vrouwen die spontaan zwanger werden, gemiddeld iets ouder (respectievelijk 32,6 en 34,1 jaar tegenover 28,2 jaar), van lagere pariteit (respectievelijk 76% en 67% nullipara tegenover 40%), vaker gehuwd (99% en 98% tegenover 89%), blank (96% en 95% tegenover 88%) en woonden meer in stedelijke gebieden (82% voor beide groepen tegenover 72%). Er waren opvallend meer meerlingzwangerschappen na ICSI en IVF (respectievelijk 38% en 37% tegenover 2% bij de spontane zwangerschappen). Wanneer men enkel rekening hield met de eenlingzwangerschappen, wer-

den bij ICSI en IVF meer keizersneden uitgevoerd en hadden de kinderen meer kans geboren te worden na een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken en met een lager geboortegewicht.

In vergelijking met spontaan ontstane zwangerschappen was het risico van een majeure aangeboren afwijking zowel na ICSI als na IVF meer dan tweemaal hoger. Na correctie voor maternale leeftijd, pariteit, geslacht van het kind en correlatie van risico op afwijkingen tussen siblings, was het risico in beide groepen nog steeds verhoogd met een factor 2 ten opzichte van spontane zwangerschappen: **odds ratio** 2,0 (95% BI 1,3 tot 3,2 voor ICSI en van 1,5 tot 2,9 voor IVF). Deze resultaten bleven ongewijzigd indien men enkel de eenlingzwangerschappen of enkel de voldragen eenlingen in rekening bracht en ook na inclusie van zwangerschapsonderbrekingen omwille van foetale afwijkingen.

Zowel bij de ICSI- als de IVF-groep kwamen significant meer musculoskeletale afwijkingen (3,3% voor beide groepen tegenover 1,1% in de controlegroep) en chromosomale afwijkingen (1,0% en 0,7% respectievelijk tegenover 0,2%) voor dan bij spontane zwangerschappen. Voor de cardiovasculaire en urogenitale afwijkingen was dit risico enkel significant verhoogd voor de IVF-groep: 1,8% tegenover 0,6% voor cardiovasculaire afwijkingen en 2,6% tegenover 1,4% voor urogenitale afwijkingen. Beide groepen vertoonden een verhoogd risico van multi-pele aangeboren afwijkingen. Voor de ICSI-groep bedroeg de **OR** 4,1 (95% BI 1,6 tot 10,2), voor de IVF-groep was de **OR** 3,1 (95% BI 1,6 tot 6,3).

Bespreking

Voorafgaande studies over de prevalentie van aangeboren afwijkingen na kunstmatige conceptie hadden geen verhoogd risico aangetoond ten opzichte van spontaan ontstane zwangerschappen¹. Deze studies kregen echter kritiek op de methodologie, met name het gebruik van verschillende classificatiesystemen van aangeboren afwijkingen in de onderzoeks- en de controlegroep. Dit bracht waarschijnlijk een onderschatting met zich mee van de prevalentie in de populatie van kunstmatige conceptie. Een heranalyse deed inderdaad vermoeden dat het risico mogelijk toch verhoogd was in die groep².

De huidige studie is opgebouwd met een sterkere methodologie. Een geografisch afgebakende populatie werd in zijn geheel onderzocht en beperkt het risico van **selectiebias**. Er werd voor alle groepen eenzelfde classificatiesysteem van aangeboren afwijkingen gebruikt en de follow-up duur van één jaar was voldoende lang. Dankzij de grote onderzoekspopulatie bekomt men een vrij nauwkeurige schatting van het reële risico, wat blijkt uit de smalle betrouwbaarheidsintervallen.

Risicoschattingen voor aangeboren afwijkingen opgesplitst naar hun aard (musculoskeletaal, cardiovasculair enzovoort) dienen echter met meer voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd aangezien de aantallen (voor-

namelijk in de ICSI-groep) verminderen waardoor de kracht van de analyses verzwakt. Gezien de grote onderzoekspopulatie en de lage prevalentie van aangeboren afwijkingen kan de effectmaat 'odds ratio' in deze studie vrij betrouwbaar vertaald worden naar een relatief risico (RR). Hoewel niet vermeld in het artikel, is het toch interessant om de **number needed to harm** (NNH) te berekenen: 23 voor de ICSI-groep en 21 voor de IVF-groep. Dit betekent dat voor ongeveer elke 20 zwangerschappen na ICSI of IVF er één majeure aangeboren afwijking méér is dan bij spontane zwangerschappen.

De onderzoeksgroepen en de controlegroep waren niet volledig vergelijkbaar inzake enkele belangrijke maternale karakteristieken. Hoewel in de statistische toetsen voor deze factoren werd gecorrigeerd, is niet uit te sluiten dat er eventueel nog andere, onbekende factoren waren die het voorkomen van aangeboren afwijkingen zouden beïnvloeden (de zogenaamde 'confounding factors'). Daarnaast bestaat in zulke retrospectieve studies steeds het gevaar op 'surveillance bias' doordat de ICSI- en IVF-zwangerschappen en de daaruit geboren kinderen strikter worden opgevolgd zodat aangeboren afwijkingen dus beter worden opgespoord. Dit zou kunnen geleid hebben tot een overschatting van de prevalentie in de groepen van kunstmatige conceptie in vergelijking met die van de spontane zwangerschappen. Een prospectieve studie waarbij zowel de risico- als de controlegroep op eenzelfde wijze worden opgevolgd, zou in de toekomst een oplossing kunnen bieden. Ten slotte is in deze studie ook niet uit te maken of het verhoogde risico geassocieerd is met de techniek van kunstmatige conceptie op zich, dan wel met maternale of paternale factoren die te maken hebben met de infertiliteitsproblematiek.

BESLUIT

Deze methodologisch goed opgezette en grote cohortstudie doet in sterke mate vermoeden dat bij zwangerschappen verwekt na ICSI of IVF het risico van majeure aangeboren afwijkingen bij het kind tweemaal hoger ligt dan bij spontaan ontstane zwangerschappen. Gezien het risico van 'surveillance bias' is deze risicoverhoging mogelijk overschat. In welke mate en aan welke factoren dit exact te wijten is, zal in de toekomst moeten worden aangetoond in verdere prospectieve cohortstudies.

Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd financieel ondersteund door de 'March of Dimes Birth Defects Foundation' (New York) en de 'National Health and Medical Research Council of Australia'. Geen belangenvermenging vermeld.

Literatuur

1. Bonduelle M, Desmyttere S, Buysse A, et al. Prospective follow-up study of 55 children born after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994;9:1765-9.
2. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *BMJ* 1997;315:1260-5.

Voorkomt parathyroïd hormoon osteoporotische fracturen?

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.

Duiding: E. Vermeire

Samenvatting

Allerlei geneesmiddelen zijn onderzocht voor de preventie van postmenopauzale osteoporotische fracturen (oestrogenen, selectieve oestrogenreceptor modulators, bisfosfonaten, calcitonine, vitamine D en calcium). Samenvattend kan van deze stoffen worden gezegd dat ze de botresorptie kunnen verminderen, de botdensiteit licht kunnen doen stijgen en dat sommige producten het fractuurrisico reduce-

ren. Geen enkel product herstelt de normale botmassa noch de vroegere botsterkte¹. Omwille van een mogelijk gunstig effect op botverlies vanuit fysiopathologisch oogpunt werd een onderzoek opgestart om na te gaan of PTH (parathyroïd hormoon) vrouwen die reeds een wervelfractuur doormaakten, kan beschermen tegen het optreden van osteoporotische fracturen (secundaire preventie).

namelijk in de ICSI-groep) verminderen waardoor de kracht van de analyses verzwakt. Gezien de grote onderzoekspopulatie en de lage prevalentie van aangeboren afwijkingen kan de effectmaat 'odds ratio' in deze studie vrij betrouwbaar vertaald worden naar een relatief risico (RR). Hoewel niet vermeld in het artikel, is het toch interessant om de **number needed to harm** (NNH) te berekenen: 23 voor de ICSI-groep en 21 voor de IVF-groep. Dit betekent dat voor ongeveer elke 20 zwangerschappen na ICSI of IVF er één majeure aangeboren afwijking méér is dan bij spontane zwangerschappen.

De onderzoeksgroepen en de controlegroep waren niet volledig vergelijkbaar inzake enkele belangrijke maternale karakteristieken. Hoewel in de statistische toetsen voor deze factoren werd gecorrigeerd, is niet uit te sluiten dat er eventueel nog andere, onbekende factoren waren die het voorkomen van aangeboren afwijkingen zouden beïnvloeden (de zogenaamde 'confounding factors'). Daarnaast bestaat in zulke retrospectieve studies steeds het gevaar op 'surveillance bias' doordat de ICSI- en IVF-zwangerschappen en de daaruit geboren kinderen strikter worden opgevolgd zodat aangeboren afwijkingen dus beter worden opgespoord. Dit zou kunnen geleid hebben tot een overschatting van de prevalentie in de groepen van kunstmatige conceptie in vergelijking met die van de spontane zwangerschappen. Een prospectieve studie waarbij zowel de risico- als de controlegroep op eenzelfde wijze worden opgevolgd, zou in de toekomst een oplossing kunnen bieden. Ten slotte is in deze studie ook niet uit te maken of het verhoogde risico geassocieerd is met de techniek van kunstmatige conceptie op zich, dan wel met maternale of paternale factoren die te maken hebben met de infertiliteitsproblematiek.

BESLUIT

Deze methodologisch goed opgezette en grote cohortstudie doet in sterke mate vermoeden dat bij zwangerschappen verwekt na ICSI of IVF het risico van majeure aangeboren afwijkingen bij het kind tweemaal hoger ligt dan bij spontaan ontstane zwangerschappen. Gezien het risico van 'surveillance bias' is deze risicoverhoging mogelijk overschat. In welke mate en aan welke factoren dit exact te wijten is, zal in de toekomst moeten worden aangetoond in verdere prospectieve cohortstudies.

Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd financieel ondersteund door de 'March of Dimes Birth Defects Foundation' (New York) en de 'National Health and Medical Research Council of Australia'. Geen belangenvermenging vermeld.

Literatuur

1. Bonduelle M, Desmyttere S, Buysse A, et al. Prospective follow-up study of 55 children born after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1994;9:1765-9.
2. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *BMJ* 1997;315:1260-5.

Voorkomt parathyroïd hormoon osteoporotische fracturen?

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.

Duiding: E. Vermeire

Samenvatting

Allerlei geneesmiddelen zijn onderzocht voor de preventie van postmenopauzale osteoporotische fracturen (oestrogenen, selectieve oestrogenreceptor modulators, bisfosfonaten, calcitonine, vitamine D en calcium). Samenvattend kan van deze stoffen worden gezegd dat ze de botresorptie kunnen verminderen, de botdensiteit licht kunnen doen stijgen en dat sommige producten het fractuurrisico reduce-

ren. Geen enkel product herstelt de normale botmassa noch de vroegere botsterkte¹. Omwille van een mogelijk gunstig effect op botverlies vanuit fysiopathologisch oogpunt werd een onderzoek opgestart om na te gaan of PTH (parathyroïd hormoon) vrouwen die reeds een wervelfractuur doormaakten, kan beschermen tegen het optreden van osteoporotische fracturen (secundaire preventie).

In een RCT in verschillende internationale centra kregen 1.637 postmenopauzale vrouwen met een radiologisch bewezen wervelfractuur in de anamnese 20 µg PTH of 40 µg PTH of placebo dagelijks subcutaan toegediend. Inclusiecriteria waren: minimum één zware (wervelhoogteverschil van 26-40%) of twee kleinere (20-25% hoogteverschil) radiologische wervelmisvormingen. Voor vrouwen die minder dan twee kleinere radiologische letsels hadden, was een additionele vereiste een 'Bone Mineral Density' of BMD ter hoogte van de femurhals of de lumbale wervels met ≥ 1 SD afwijkend van de T-score bij vrouwen van 20-35 jaar. De geïncludeerde vrouwen moesten zich kunnen verplaatsen zonder hulp van derden. De exclusiecriteria waren: ziekte met weerslag op het botmetabolisme, urolithiasis vijf jaar voorafgaand aan de studie, gestoorde leverfunctietesten, serumcreatinine >2 mg/100 mL, alcohol- of medicatieabusus, inname van medicatie inwerkend op het botmetabolisme (2-24 maanden voor het begin van de studie). Zij werden gedurende 24 maanden opgevolgd (inclusief opvolging van de calciëmie). Het klinische eindpunt was het optreden van een *radiologische* wervelfractuur en als intermediair eindpunt werd de evolutie van de BMD gemeten tijdens de duur van de studie.

De verschillende vormen van **bias** werden onderzocht en de analyse gebeurde op basis van intention-to-treat.

In de placebogroep traden bij 14% van de vrouwen nieuwe radiologische wervelfracturen op tegenover 5% en 4% in de groepen behandeld met respectievelijk 20 µg en 40 µg PTH. Het **relatieve risico** (RR) op een fractuur bedroeg respectievelijk 0,35 (95% BI 0,22-0,55) en 0,31 (95% BI 0,19-0,50) vergeleken met de placebogroep. Fracturen op andere plaatsen traden op bij 6% van de vrouwen die placebo kregen tegenover 3% in de beide PTH-groepen: RR 0,47 (95% BI 0,25-0,88). Nieuwe of toenemende rugpijn werd aangegeven door 23% van de vrouwen in de placebogroep tegenover slechts 17% en 16% in de PTH-groepen (respectievelijk 20 µg en 40 µg). Deze cijfers zijn in evenwicht met de radiografische bevindingen. De behandelde vrouwen hadden 35% tot 40% minder kans op een nieuwe niet-vertebrale fractuur en respectievelijk 53% en 54% minder kans op nieuwe spontane fracturen als gevolg van de botfragiliteit. De behandeling met PTH deed de BMD in de lumbale wervels toenemen met 9-13 en 3-6 procentpunten in de femurhals. De nevenwerkingen van PTH waren beperkt en mild (vooral nausea en hoofdpijn).

Bespreking

Hoe relevant zijn deze onderzoeksresultaten in vergelijking met eerder onderzoek? De risicoreductie voor fracturen van 65 tot 69% is groter dan in andere studies: alendronaat 10 mg/dag gaf een risicoreductie van 48%, residronaat 5 mg/dag een reductie van 41% en voor raloxifen 60 mg/dag was dit 30%. Gegevens voor oestrogenen zijn hoofdzakelijk afkomstig uit cohort- en **case-control studies**. Over calcitonine bestaan er tegenstrijdige gegevens in de literatuur en over het effect van vitamine D en calcium op wervelfracturen is onvoldoende cijfermateriaal gepubliceerd ¹.

Het is nodig het besluit van de auteurs af te zwakken omdat het achtergrondrisico (voor zover volledig te achterhalen) in deze studie lager was dan in de alendronaat- en de residronaatstudies: in deze studie vertoonden de geïncludeerde vrouwen een gunstigere T-score. Een keerzijde van deze interventie is de eigenschap van PTH om bij ratten osteosarcomata te induceren. Eerder onderzoek dat drie jaar duurde, heeft dit fenomeen bij de mens nog niet aangetoond.

BESLUIT

Parathyroïd hormoon heeft een preventief effect op wervelfracturen. De kans op optreden van osteosarcoma is nog onvoldoende opgehelderd bij de mens. Parathyroïd hormoon is op dit ogenblik eerder geschikt voor gespecialiseerde centra.

Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door de firma Eli Lilly. Eén van de auteurs is aandeelhouder van deze firma.

Literatuur

1. Themanummer Osteoporose. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):64-93.



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, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

Case-control studie

In een case-control onderzoek gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of te onderzoeken uitkomst (cases) en een groep personen zonder deze eigenschappen (controls). Men vergelijkt de blootstelling aan een mogelijke risicofactor in elk van beide groepen. Het relatieve risico van blootstelling wordt in een case-control onderzoek geschat en uitgedrukt als de odds ratio. Case-control onderzoeken worden vooral toegepast in etiologisch onderzoek. In geval van zeldzame ziekten of ziekten die zich over een lange tijd ontwikkelen kan men met behulp van deze onderzoeksopzet uitspraken doen over de mogelijke relatie van risicofactoren of oorzaken tot het ontstaan van de ziekte.

Confounding factors (Nederlands: verstorende variabele)

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

Dubbelblind

In een dubbelblind onderzoek zijn noch de onderzoekers of behandelaars noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegewezen behandelingsvorm.

Metaregressieanalyse

Dit is een multivariate meta-analyse techniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekenmerken.

Number needed to harm

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (dit wil zeggen een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie. $NNH=1/ARR$ van de negatieve uitkomst * 100.

Odds ratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Relatieve risico (RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het *relatieve risico*. In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR>1$) of kleiner ($RR<1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter ($RR>1$) of kleiner ($RR<1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie.

Retrospectief cohortonderzoek

In een retrospectief cohortonderzoek gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of uitkomst (cases). De kenmerken en eerder vastgelegde informatie over vroegere blootstelling aan mogelijke risicofactor(en) wordt vergeleken met deze van personen zonder de betreffende ziekte of uitkomst (controls). Dit wordt ook wel een case-control onderzoek genoemd. Zie case-control onderzoek.

Selectiebias, Surveillance bias

zie bias

Systematische review

In een systematische review wordt, uitgaande van een (onderzoeks)vraag, op systematische wijze gezocht naar originele studies die een antwoord kunnen geven op deze vraag. Hierbij worden de geraadpleegde databanken en de gebruikte analysemethoden vermeld. De gevonden resultaten en achtergrondkenmerken van de individuele studies worden op een expliciete wijze beoordeeld en geanalyseerd. Elke meta-analyse wordt in principe voorafgegaan door een systematische review.



Trefwoorden

Allergie

- Van Winckel M. Hebben probiotica een plaats in de preventie van atopie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(1):48-9.*

Alzheimer

- Vermeire E. Rivastigmine. *Minerva 2002;1(1):4-5.*
- Roland M. Donepezil. *Minerva 2002;1(1):5-6.*
- Poelman T. Galantamine. *Minerva 2002;1(1):6-7.*
- De Meyere M. Hydroxychloroquine. *Minerva 2002;1(1):8-9.*
- Roland M. Niet-medicamenteuze benaderingen. *Minerva 2002;1(1):9-11.*
- Van Dyck S, Vermeire E. Wat zeggen de guidelines over de medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer? *Minerva 2002;1(1):12-3.*
- De Redactie. Kernboodschappen. *Minerva 2002;1(1):14.*
- De Meyere M. Epiloog: De nieuwe kleren van de Europese keizer. *Minerva 2002;1(1):15-6.*

Antibiotica

- Chevalier P. Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute otitis media. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(4):206-8.*
- van Driel M. Heeft antibiotische profylaxe zin na een tekenbeet? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(4):213-4.*

Anticoagulantia

- Lannoy J. Acute behandeling van diepe veneuze trombose: subcutaan of intraveneus? *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(1):36-41.*

Anticonceptie

- Peremans L. Hoger risico op borstkanker bij pilgebruiksters met borstkanker in de familie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(5):264-6.*

Antidepressiva

- De Meyere M. Editoriaal: Evidence-Based Medicine als uitdaging voor artsen en overheid. *Minerva 2002;1(3):34.*
- De Meyere M. Werkt sint-janskruid bij majeure depressie? *Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):35-6.*
- De Meyere M. Behandeling van depressie bij bejaarden. *Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):36-8.*

Antipsychotica

- De Meyere M. Atypische antipsychotica bij schizofrenie. *Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):38-9.*

Appendicitis

- Blanckaert F. Kan echografie de diagnostiek van appendicitis verbeteren? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(4):208-10.*

Artrose

- Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter vóór* NSAID-gebruik? *Minerva Kort. Minerva 2002;1(2):29-30.*

Arts-patiënt relatie

- Vermeire E. Editoriaal: Huisartsgeneeskunde: werken in contexten. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):142-3.*

Astma

- De Redactie. Editoriaal: Behandeling van astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):308-10.*
- Buffels J. De rol van langwerkende β_2 -agonisten bij chronisch persistent astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):311-5.*
- Kips J. Leukotrienantagonisten bij chronisch persistent astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):316-9.*
- Van Daele S. Langetermijneffecten van budesonide en nedocromil bij kinderen met astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):320-5.*
- Vandeweghe M. Budesonide bij kinderen met astma: effect op de lichaamslengte? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):326-7.*
- Pierart F. Effectiviteit van inhalatoren bij astma. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):327-30.*

Bejaarden

- Declercq T. Breken bejaarden die benzodiazepines gebruiken vaker hun heup? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):152-4.*
- De Meyere M. Behandeling van depressie bij bejaarden. *Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):36-7.*

Beleid

- Lemiengre M. Editoriaal: Het zal je kind maar wezen. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(5):252-3.*
- De Meyere M. Editoriaal: Evidence-Based Medicine als uitdaging voor artsen en overheid. *Minerva 2002;1(3):34.*

Benigne prostaathypertrofie

- Oosterlinck W. Seksuele disfunctie na transurethrale resectie (TUR). *Minerva Kort. Minerva 2002;1(2):30-1.*

Benzodiazepines

- Declercq T. Breken bejaarden die benzodiazepines gebruiken vaker hun heup? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):152-4.*

Beta-mimetica

- Buffels J. De rol van langwerkende β_2 -agonisten bij chronisch persistent astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):311-5.*
- Pierart F. Effectiviteit van inhalatoren bij astma. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):327-30.*

Borstkanker

- Peremans L. Hoger risico op borstkanker bij pilgebruiksters met borstkanker in de familie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(5):264-6.*

Bupropion

- De Sutter A. Verlengde therapie met bupropion na rookstop? *Minerva Kort. Minerva 2002;1(2):26-7.*

Cannabis

- Avonts D. Cannabis als antibraakmiddel bij chemotherapie. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):149-50.*
- Avonts D. De plaats van cannabis als pijnstillend middel. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):151-2.*

Cardiovasculair risico

- Christiaens T. De aanpak van primaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(2):87-94.*
- Lemiengre M. De aanpak van secundaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(2):95-100.*
- van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T. Hypercholesterolemie: 'state of the art'. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(2):101-4.*
- De Cort P. Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(5):267-8.*
- Chevalier P. Sildenafil: risico bij mannen met coronaire pathologie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(7):374-6.*

Chemotherapie

- Avonts D. Cannabis als antibraakmiddel bij chemotherapie. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):149-50.*

Cognitieve Gedragstherapie (CGT)

- Rogiers R. Cognitieve gedragstherapie bij slaapstoornissen? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(5):262-4.*

COPD

- Sturtewagen J.P. Orale mucolytica in de behandeling van COPD. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(3):144-8.*

Corticosteroiden

- Buffels J. De rol van langwerkende β_2 -agonisten bij chronisch persistent astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):311-5.*
- Van Daele S. Langetermijneffecten van budesonide en nedocromil bij kinderen met astma. *Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):320-5.*
- Pierart F. Effectiviteit van inhalatoren bij astma. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(6):327-30.*

Dementie

Zie Alzheimer

Depressie

- Chevalier P. Editoriaal: EBM: bron van spanningen tussen artsen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):198-200.
- De Meyere M. Werkt sint-janskruid bij majeure depressie? *Minerva Kort. Minerva* 2002; 1(3):35-6.
- De Meyere M. Behandeling van depressie bij bejaarden. *Minerva Kort. Minerva* 2002; 1(3):36-7.

Diagnostiek

- Blanckaert F. Kan echografie de diagnostiek van appendicitis verbeteren? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):208-10.
- Wyffels P. Klinisch diagnostisch instrument voor enkeltrauma bij kinderen. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):380-1.

Diepe veneuze trombose

- Lannoy J. Acute behandeling van diepe veneuze trombose: subcutaan of intraveneus? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):36-41.

Diabetes Mellitus

- Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
- Verpooten GA, Tomas MCF. De rol van santonen bij diabetische nefropathie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):363-9.

Echografie

- Blanckaert F. Kan echografie de diagnostiek van appendicitis verbeteren? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):208-10.

Editoriaal

- De Meyere M. Editoriaal: Minerva anno 2002. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):34.
- De Redactie. Editoriaal. [themanummer hypercholesterolemie] *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):86.
- Vermeire E. Editoriaal: Huisartsgeneeskunde: werken in contexten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):142-3.
- Chevalier P. Editoriaal: EBM: bron van spanningen tussen artsen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):198-200.
- Lemiengre M. Editoriaal: Het zal je kind maar wezen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):252-3.
- De Redactie. Editoriaal: Behandeling van astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):308-10.
- Lemiengre M. Editoriaal: Hormonale substitutie: het einde van een illusie? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):358-62.
- De Meyere M. Editoriaal. [themanummer dementie] *Minerva* 2002;1(1):2-3.
- van Driel M. Editoriaal: Minerva: stap voor stap van wetenschap naar de praktijk. *Minerva* 2002;1(2):18-20.
- De Meyere M. Editoriaal: Evidence-Based Medicine als uitdaging voor artsen en overheid. *Minerva* 2002;1(3):34.

Enkeltrauma

- Wyffels P. Klinisch diagnostisch instrument voor enkeltrauma bij kinderen. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):380-1.

Erectiestoornissen

- Chevalier P. Sildenafil: risico bij mannen met coronaire pathologie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):374-6.
- Oosterlinck W. Seksuele disfunctie na transurethrale resectie (TUR). *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):30-1.

Evidence-Based medicine

- van Driel M. Editoriaal: Minerva: stap voor stap van wetenschap naar de praktijk. *Minerva* 2002;1(2):18-20.
- De Meyere M. Evidence-Based Medicine als uitdaging voor artsen en overheid. *Minerva* 2002;1(3):34.
- Chevalier P. Editoriaal: EBM: bron van spanningen tussen artsen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):198-200.

Helicobacter pylori

- Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter* vóór NSAID-gebruik? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):29-30.

Hoofdluis

- Reusens N. Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie van hoofdluis? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):42-3.
- Haedens N. Behandeling van hoofdluis: nat kammen versus malathion. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):43-5.

Hormonale substitutie

- Lemiengre M. Editoriaal: Hormonale substitutie: het einde van een illusie? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):358-62.

Hyperlipidemie

- Christiaens T. De aanpak van primaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):87-94.
- Lemiengre M. De aanpak van secundaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):95-100.
- van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T. Hypercholesterolemie: 'state of the art'. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):101-4.

Hypertensie

- Fagard R. Ballondilatatie bij renovasculaire hypertensie. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):154-6.
- De Cort P. Doxazosine, een alfa-blokker, versus chloortalidon bij hypertensie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):201-4.
- De Cort P. Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):267-8.

IVF

- Cools F. Kunstmatige reproductie en laag geboortegewicht. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):39-40.
- Cools F. Kunstmatige reproductie en risico van congenitale afwijkingen. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):41-2.

Kinderen

- Chevalier P. Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute otitis media. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):206-8.

- Van Balen F. Trommelvliesbuisjes bij otitis media met effusie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):254-7.
- Van Daele S. Langetermijneffecten van budesonide en nedocromil bij kinderen met astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):320-5.
- Vandeweghe M. Budesonide bij kinderen met astma: effect op de lichaamslengte? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):326-7.
- Wyffels P. Klinisch diagnostisch instrument voor enkeltrauma bij kinderen. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):380-1.
- Chevalier P. Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):28.

Leefstijl

- Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.

Leukotrienantagonisten

- Kips J. Leukotrienantagonisten bij chronisch persisterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):316-9.

Lyme-ziekte

- van Driel M. Heeft antibiotische profylaxe zin na een tekenbeet? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):213-4.

Meningokokken

- Lemiengre M. Editoriaal: Het zal je kind maar wezen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002; 31(5):252-3.
- Lemiengre M. Heeft een vaccinatiecampagne tegen meningokok-C effect? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):258-60.

Migraine

- Heyrman J. Triptanen in de behandeling van migraine. *Minerva* 2002;1(2):21-4.

Minerva

- De Meyere M. Editoriaal: Minerva anno 2002. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):34.
- De Meyere M. Editoriaal. [themanummer dementie] *Minerva* 2002;1(1):2-3.
- van Driel M. Editoriaal: Minerva: stap voor stap van wetenschap naar de praktijk. *Minerva* 2002;1(2):18-20.

Mucolytica

- Sturtewagen J.P. Orale mucolytica in de behandeling van COPD. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):144-8.

Nefropathie

- Verpooten GA, Tomas MCF. De rol van santonen bij diabetische nefropathie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):363-9.

NSAID

- Ferrant L. Eradicatie van *Helicobacter* vóór NSAID-gebruik? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):29-30.

Obesitas

- Van Royen P. Behoud van gewichtsverlies door sibutramine? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):210-2.

Osteoporose

- Vermeire E. Voorkomt parathyroidhormoon osteoporotische fracturen? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):42-3.

Otitis media

- Chevalier P. Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute otitis media. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):206-8.
- Van Balen F. Trommelvliesbuisjes bij otitis media met effusie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):254-7.
- Chevalier P. Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):28.

Pijnbestrijding

- Avonts D. De plaats van cannabis als pijnstillend middel. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):151-2.

Premenstrueel syndroom

- Avonts D. Premenstrueel syndroom: wat werkt? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):370-3.

Preventie

- Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
- Van Winckel M. Hebben probiotica een plaats in de preventie van atopie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):48-9.
- Christiaens T. De aanpak van primaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):87-94.
- Lemiengre M. De aanpak van secundaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):95-100.
- van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T. Hypercholesterolemie: 'state of the art'. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):101-4.
- van Driel M. Heeft antibiotische profylaxe zin na een tekenbeet? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):213-4.
- Gailly J. Preoperatief stoppen met roken voorkomt complicaties. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):25-6.
- Vermeire E. Voorkomt parathyroidhormoon osteoporotische fracturen? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):42-3.

Probiotica

- Van Winckel M. Hebben probiotica een plaats in de preventie van atopie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):48-9.

Psoriasis

- Van Hecke E. Calcipotriol voor chronische plaque psoriasis. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):378-80.

Radiotherapie

- Peeters M. Adjuverende radiotherapie bij rectale kanker. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):376-8.

Reanimatie

- Buylaert W. Reanimatie door leken: met of zonder beademing. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):205-6.

Rectumcarcinoom

- Peeters M. Adjuverende radiotherapie bij rectale kanker. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):376-8.

Rookstop

- Gailly J. Preoperatief stoppen met roken voorkomt complicaties. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):25-6.
- De Sutter A. Verlengde therapie met bupropion na rookstop? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):26-7.

Sartanen

- Verpooten GA, Tomas MCF. De rol van sartanen bij diabetische nefropathie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):363-9.

Screening

- Reusens N. Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie van hoofdfluis? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):42-3.
- Chevalier P. Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):28.

Schizofrenie

- De Meyere M. Atypische antipsychotica bij schizofrenie. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):38.

Sint-janskruid

- De Meyere M. Editoriaal: Evidence-Based Medicine als uitdaging voor artsen en overheid. *Minerva* 2002;1(3):34.
- De Meyere M. Werkt sint-janskruid bij majeure depressie? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):35-6.

Slaapstoornissen

- Rogiers R. Cognitieve gedragstherapie bij slaapstoornissen? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):262-4.

Tinnitus

- Roland M. Ginkgo biloba bij tinnitus. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):261-2.

Triptanen

- Heyrman J. Triptanen in de behandeling van migraine. *Minerva* 2002;1(2):21-4.

Trommelvliesbuisjes

- Van Balen F. Trommelvliesbuisjes bij otitis media met effusie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):254-7.
- Chevalier P. Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):28.

Vaccinatie

- Lemiengre M. Editoriaal: Het zal je kind maar wezen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):252-3.
- Lemiengre M. Heeft een vaccinatiecampagne tegen meningokok-C effect? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):258-60.

Auteurs**Avonts D.**

- Cannabis als antibraakmiddel bij chemotherapie. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):149-50.
- De plaats van cannabis als pijnstillend middel. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):151-2.
- Premenstrueel syndroom: wat werkt? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):370-3.

Blanckaert F.

- Kan echografie de diagnostiek van appendicitis verbeteren? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):208-10.

Buffels J.

- De rol van langwerkende β_2 -agonisten bij chronisch persistent astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(6):311-5.

Buylaert W.

- Reanimatie door leken: met of zonder beademing. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):205-6.

Chevalier P.

- Editoriaal: EBM: bron van spanningen tussen artsen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):198-200.
- Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute otitis media. *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):206-8.
- Sildenafil: risico bij mannen met coronaire pathologie? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(7):374-6.
- Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):28.

Christiaens T.

- De aanpak van primaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):87-94.
- Hypercholesterolemie: 'state of the art'. (van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T) *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):101-4.

Cools F.

- Kunstmatige reproductie en laag geboortegewicht. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):39-40.
- Kunstmatige reproductie en risico van congenitale afwijkingen. *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(3):41-2.

Declercq T.

- Breken bejaarden die benzodiazepines gebruiken vaker hun heup? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):152-4.

De Cort P.

- Doxazosine, een alfa-blokker, versus chloortalidon bij hypertensie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(4):201-4.
- Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):267-8.

De Meyere M.

- Editoriaal: *Minerva* anno 2002. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):34.
- Editoriaal. [themanummer dementie] *Minerva* 2002;1(1):2-3.

- Hydroxychloroquine. [themanummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):8-9.
- Epiloog: De nieuwe kleren van de Europese
keizer. [themanummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):15-6.
- Editoriaal: Evidence-Based Medicine als uit-
daging voor artsen en overheid. *Minerva*
2002;1(3):34.
- Werkt sint-janskruid bij majeure depressie?
Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):35-6.
- Behandeling van depressie bij bejaarden.
Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):36-7.
- Atypische antipsychotica bij schizofrenie.
Minerva Kort. Minerva 2002;1(3):38-9.
- De Redactie**
- Editoriaal. [themanummer hypercholesterole-
mie] *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):86.
- Editoriaal: Behandeling van astma. *Huisarts
Nu (Minerva)* 2002;31(6):308-10.
- Kernboodschappen. [themanummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):14.
- De Sutter A.**
- Verlengde therapie met bupropion na rook-
stop? *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):26-7.
- Fagard R.**
- Ballondilatatie bij renovasculaire hypertensie.
Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;
31(3):154-6.
- Ferrant L.**
- Eradicatie van *Helicobacter* vóór NSAID-
gebruik? *Minerva Kort. Minerva*
2002;1(2):29-30.
- Gailly J.**
- Preoperatief stoppen met roken voorkomt
complicaties. *Minerva Kort. Minerva* 2002;
1(2):25-6.
- Haedens N.**
- Behandeling van hoofdluis: nat kammen ver-
sus malathion. *Minerva Kort. Huisarts Nu
(Minerva)* 2002;31(1):43-5.
- Heyrman J.**
- Triptanen in de behandeling van migraine.
Minerva 2002;1(2):21-4.
- Kips J.**
- Leukotrienantagonisten bij chronisch persi-
sterend astma. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;
31(6):316-9.
- Lannoy J.**
- Acute behandeling van diepe veneuze trombo-
se: subcutaan of intraveneus? *Huisarts Nu
(Minerva)* 2002;31(1):36-41.
- Lemiengre M.**
- De aanpak van secundaire hypercholesterole-
mie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):95-100.
- Hypercholesterolemie: 'state of the art'. (van
Driel M, Lemiengre M, Christiaens T)
Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(2):101-4.
- Editoriaal: Het zal je kind maar wezen.
Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(5):252-3.
- Heeft een vaccinatiecampagne tegen menin-
gokok-C effect? *Minerva Kort. Huisarts Nu
(Minerva)* 2002;31(5):258-60.
- Editoriaal: Hormonale substitutie: het einde
van een illusie? *Huisarts Nu (Minerva)*
2002;31(7):358-62.
- Oosterlinck W.**
- Seksuele disfunctie na transurethrale resectie
(TUR). *Minerva Kort. Minerva* 2002;1(2):0-1.
- Peeters M.**
- Adjuverende radiotherapie bij rectale kanker.
Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;
31(7):376-8.
- Peremans L.**
- Hoger risico op borstkanker bij pilgebruiksters
met borstkanker in de familie? *Minerva Kort.
Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):264-6.
- Pierart F.**
- Effectiviteit van inhalatoren bij astma.
Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;
31(6):327-30.
- Poelman T.**
- Galantamine. [themanummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):6-7.
- Reusens N.**
- Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie
van hoofdluis? *Minerva Kort. Huisarts Nu
(Minerva)* 2002;31(1):42-3.
- Rogiers R.**
- Cognitieve gedragstherapie bij slaapstoornis-
sen? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)*
2002;31(5):262-4.
- Roland M.**
- Ginkgo biloba bij tinnitus. *Minerva Kort.
Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):261-2.
- Donepezil. [themanummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):5-6.
- Niet-medicamenteuze benaderingen. [thema-
nummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):9-11.
- Sturtewagen J.P.**
- Orale mucolytica in de behandeling van
COPD. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002; 31(3):
144-8.
- Tomas M.C.F.**
- De rol van sartanen bij diabetische nefropa-
thie. (Verpooten GA, Tomas MCF) *Huisarts
Nu (Minerva)* 2002;31(7):363-9.
- Van Balen F.**
- Trommelyliesbuisjes bij otitis media met effu-
sie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):254-7.
- Van Daele S.**
- Langetermijneffecten van budesonide en
nedocromil bij kinderen met astma. *Huisarts
Nu (Minerva)* 2002;31(6):320-5.
- van Driel M**
- Hypercholesterolemie: 'state of the art'. (van
Driel M, Lemiengre M, Christiaens T)
Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(2):101-4.
- Heeft antibiotische profylaxe zin na een teken-
beet? *Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva)*
2002;31(4):213-4.
- Editoriaal: Minerva: stap voor stap van weten-
schap naar de praktijk. *Minerva* 2002;1(2):18-
20.
- Van Dyck S**
- Wat zeggen de guidelines over de medicamen-
teuze aanpak van de ziekte van Alzheimer?
(Van Dyck S, Vermeire E) *Minerva* 2002;
1(1):12-3.
- Van Hecke E.**
- Calcipotriol voor chronische plaque psoriasis.
Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;
31(7):378-80.
- Van Royen P.**
- Behoud van gewichtsverlies door sibutramine?
Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;
31(4):210-2.
- Van Winckel M.**
- Hebben probiotica een plaats in de preventie
van atopie? *Minerva Kort. Huisarts Nu
(Minerva)* 2002;31(1):48-9.
- Vandeweghe M.**
- Budesonide bij kinderen met astma: effect op
de lichaamslengte? *Minerva Kort. Huisarts Nu
(Minerva)* 2002;31(6):326-7.
- Vermeire E.**
- Editoriaal: Huisartsgeneeskunde: werken in
contexten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;
31(3):142-3.
- Rivastigmine. [themanummer demen-
tie] *Minerva* 2002;1(1):4-5.
- Wat zeggen de guidelines over de medicamen-
teuze aanpak van de ziekte van Alzheimer?
(Van Dyck S, Vermeire E) *Minerva* 2002;
1(1):12-3.
- Voorkomt parathyroïd hormoon osteoporoti-
sche fracturen? *Minerva Kort. Minerva* 2002;
1(3):42-3.
- Verpooten G.A.**
- De rol van sartanen bij diabetische nefropa-
thie. (Verpooten GA, Tomas MCF) *Huisarts
Nu (Minerva)* 2002;31(7):363-9.
- Wens J.**
- Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen?
Minerva Kort. Huisarts Nu (Minerva) 2002;
31(1):45-7.
- Wyffels P.**
- Klinisch diagnostisch instrument voor enkel-
trauma bij kinderen. *Minerva Kort. Huisarts
Nu (Minerva)* 2002;31(7):380-1.