

minerva

editoriaal



Geachte Minerva-lezer

Voor u ligt het tweede themanummer van Minerva gewijd aan de aanpak van hypercholesterolemie. In 1999 gaven we u een overzicht en kritische beschouwing van de op dat moment beschikbare evidentie voor behandeling in zowel primaire als secundaire preventie (*Huisarts Nu (Minerva) 1999;28:379-402*). Anno 2002 brengen we u de belangrijkste publicaties die sedertdien door de redactie werden geselecteerd. We stelden ons de vraag of er *nieuwe inzichten* of *nieuwe evidentie* kon worden toegevoegd aan de aanbevelingen die in 1999 werden gedaan. De hierna volgende teksten geven dus geen overzicht van alle publicaties met betrekking tot de aanpak van hypercholesterolemie, maar bespreken de nieuwe voor huisartsen relevante publicaties met harde eindpunten.

Dit themanummer bestaat uit drie delen. In het eerste deel worden studies met betrekking tot primaire preventie besproken. In het tweede deel volgen de ontwikkelingen op het gebied van secundaire preventie. Deel drie is een synthese van de belangrijkste conclusies, waarin enkele aanbevelingen voor beleid en praktijk worden geformuleerd.

Wij wensen u veel leesgenot.

De redactie

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

Dit themanummer werd in samenspraak met de Minerva-redactie samengesteld door Marc Lemiengre, Thierry Christiaens en Mieke van Driel, allen verbonden aan de Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg van de Universiteit Gent.

De aanpak van *primaire* hypercholesterolemie anno 2002

Duiding: T. CHRISTIAENS

De laatste jaren zijn geen nieuwe RCT's gepubliceerd in de primaire preventie van hart- en vaatziekten bij hypercholesterolemie, meer bepaald bij de grote populatie van mensen met alleen een te hoog cholesterol maar zonder bekend atherosclerotisch lijden. Heel onze *'body of knowledge'* omtrent de benadering van 'gewone' mensen met hypercholesterolemie blijft gebaseerd op een goede 32.000 mensen met een gemiddelde leeftijd van 47-58 jaar, gevolgd gedurende vijf tot zeven jaar. Daarvan zaten circa 14.500 personen in studies die het effect van behandeling met statinen onderzochten¹. In de trials werden bijna uitsluitend mannen opgenomen: we vinden slechts 15% vrouwen in de AFCAPS/TexCAPS². Dit betekent dat *maar 997 vrouwen ooit in rigoureuze studies zijn onderzocht*. Sedert het eerste themanummer van Minerva over de aanpak van hypercholesterolemie in 1999 vinden we meta-analyses en subgroepanalyses van de vroeger besproken studies³. Daarnaast bekijken we twee nieuwe cohortonderzoeken over jongeren en bejaarden met hypercholesterolemie. De publicaties van een aantal case-controlonderzoeken en epidemiologische studies over de impact van statinen op fractures en op het ontstaan van dementie worden hier niet besproken. Hoewel interessant, vormen ze slechts een hypothese en is het bijgevolg te voorbarig om onze dagelijkse praktijk hierop af te stemmen^{4,5}.

Meta-analyses

Referentie PIGNONE M, PHILLIPS C, MULROW C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.

Samenvatting In deze meta-analyse werden acht trials geïncludeerd. Vier studies beantwoorden aan alle gestelde criteria (twee studies met statinen: de 'WOSCOPS' en 'AFCAPS/TexCAPS', de 'Helsinki Heart Study' waarin gemfibrozil wordt onderzocht en de oudere 'LRC' met colestyramine). Daarnaast zijn er drie studies die alleen asymptomatische patiënten includeren met bewezen atherosclerotische plaques (de 'CAIUS', 'ACAPS', 'SEND CAP') en is er de clofibratstudie (een product dat bijna niet meer wordt gebruikt).

De analyse van de vier beste studies bevestigt de bevindingen van individuele studieresultaten: er is een statistisch significante winst op coronaire morbiditeit en mortaliteit, maar geen statistisch significante winst op de globale mortaliteit. De coronaire morbiditeitswinst bedraagt circa 30% (globale **odds ratio** 0,70; 95% BI 0,62-0,79). In deze populatie met betrekking tot primaire preventie betekent dit voor coronaire sterfte een **NNT** van circa 238 over vijf à zeven jaar. Dit houdt in dat men één fataal infarct kan vermijden door 238 mensen

vijf à zeven jaar te behandelen. Voor het eindpunt 'alle coronaire morbiditeit' is de NNT 60 over vijf à zeven jaar.

Het includeren van de vier andere studies gaf hetzelfde resultaat, evenals een analyse van uitsluitend de studies met statinen, zij het met een iets gunstiger NNT van 200 voor coronaire sterfte over vijf jaar (en dezelfde NNT van 60 voor coronaire morbiditeit).

Bespreking Enkele bedenkingen zijn hierbij te maken. Vaak is geopperd dat de bestudeerde groepen te klein waren om de winst op de globale sterfte waar te nemen. Dit is nu na deze meta-analyse moeilijker te aanvaarden. Wel blijft de mogelijkheid bestaan dat men langer dan vijf à zeven jaar moet wachten om een effect op de globale mortaliteit waar te nemen. Dit is dan wel in tegenstelling met de snelle daling van de cardiovasculaire sterfte. En als zou blijken dat meer dan 20.000 mensen vijftien jaar lang moeten worden behandeld om eindelijk significante verschillen te vinden, kan de klinische implicatie niet groot zijn.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de 'Agency for Health Care Research and Quality' (VS). Geen belangenvermenging vermeld.

Referentie LAROSA JC, HE J, VUPPUTURI S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.

In de *JAMA* verscheen een tweede meta-analyse, waarbij uitsluitend vijf RCT's met statinen werden geïnccludeerd. Merkwaardig genoeg werden zowel primaire als secundaire studies door elkaar geanalyseerd. Daarom valt de globale meta-analyse buiten het bestek van onze bespreking. Wel interessant kunnen enkele subgroepanalyses zijn bij vrouwen en bejaarden voor het eindpunt 'alle majeure coronaire incidenten'. Als we alleen naar de gegevens uit de primaire preventiestudies kijken, zien we bij de vrouwelijke populatie (n=997) geen statistisch significante invloed op coronaire morbiditeit. Bij de populatie boven de 60 jaar (circa 1.400 mensen) daarentegen wel (p=0,01). Zulke post hoc subanalyses kunnen echter belangrijke fouten inhouden (was de vertreksituatie van de twee groepen bijvoorbeeld wel vergelijkbaar, aangezien ze pas achteraf werden ingedeeld?) en moeten bijgevolg met de nodige omzichtigheid worden bekeken.

Subgroepanalyses

Referentie RIDKER PM, RIFAI N, CLEARFIELD M, et al. for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.

Samenvatting Deze studie is een a posteriori analyse van de gegevens van AFCAPS/TexCAPS. Dit was een vijf jaar durende RCT waarin het effect van lovastatine 40 mg versus placebo in primaire preventie werd bestudeerd in een populatie met laag risico (een gemiddeld totaalcholesterol van 220 mg/dL) van 6.605 personen (15% vrouwen) tussen de 55 en 73 jaar. De totale sterfte en de cardiale sterfte waren door behandeling met lovastatine niet statistisch significant beïnvloed, wel het aantal coronaire incidenten².

In de huidige analyse bekijken de onderzoekers wat in deze populatie de prognostische betekenis was van de CRP-waarde en de invloed van lovastatine hierop. Tevens onderzoekt men of die beïnvloeding ook een effect had op het optreden van hartproblemen.

Uit andere studies is bekend dat de helft van de patiënten die een myocardinfarct doormaken, geen duidelijke hypercholesterolemie vertoont. Ook is reeds bekend dat de inflammatoire parameter CRP een aanwijzing geeft voor de prognose na een infarct. De vraag was dus of ook in deze groep zonder bekend cardiovasculair lijden de relatie tussen CRP en hartlijden terug te vinden was.

Bij 5.742 deelnemers van de AFCAPS werd het CRP gemeten bij de aanvang van de studie en na één jaar behandeling.

Na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren vond men geen relatie tussen CRP en lipidenspiegels, maar wel een verband tussen CRP en het aantal coronaire incidenten (namelijk: fataal en niet-fataal myocardinfarct en instabiele angor) tijdens de studie. Lovastatine gaf een significante daling van de CRP-waarde met 14,8% ($p < 0,001$) die onafhankelijk was van de verandering in de lipidenspiegel door lovastatine. Op basis van de oorspronkelijke RCT gaf lovastatine, zoals verwacht, een significante daling van het aantal coronaire incidenten bij patiënten met een hoger LDL-cholesterol dan de mediaan (NNT 47 over vijf jaar).

De auteurs delen vervolgens de groep in vier: een subgroep met LDL-cholesterol en CRP-waarde hoger dan de mediaan, een subgroep met LDL hoger en CRP lager dan de mediaan, een groep met LDL lager en CRP hoger dan de mediaan en ten slotte een groep met LDL-cholesterol en CRP-waarde lager dan de mediaan. Het aantal eindpunten is bij behandeling met lovastatine significant lager bij de populatie met een hoog LDL-cholesterol en laag CRP. De interessantste bevinding lijkt echter een significante daling van het aantal coronaire incidenten bij patiënten met een lager LDL-cholesterol dan de mediaan maar met een CRP dat hoger ligt dan de mediaan. De impact van lovastatine bij deze groep met alleen een hoger CRP was even groot als in de globale groep met hoge lipidenspiegels. Merkwaardig genoeg vond men geen significant verschil tussen behandeling met placebo en lovastatine in de subgroep met een hoger LDL én een hoger CRP.

De auteurs concluderen dat een CRP-stijging moet worden beschouwd als een onafhankelijke risicofactor voor hartlijden. Dit vereist dringend een RCT waarin het effect wordt onderzocht van behandeling met statinen bij patiënten met een laag cholesterol maar een hoge CRP-waarde.

Bespreking Ook al is de CRP-piste niet nieuw, deze studie maakt ze aanvaardbaarder. Wel is de eerste auteur zowat de goeroe van deze piste. Dit wordt duidelijk aan de hand van zijn referentielijst: tien van de 26 referenties zijn van hemzelf!

Aangezien de winst van cholesterolbehandeling in deze populatie zo klein is, is er nood aan het identificeren van een risicofactor die ons kan aantonen wie uiteindelijk zonder behandeling een infarct zal doormaken. De CRP-waarde lijkt hiervoor niet geschikt. Het zou eerder om een extra onafhankelijke risicofactor gaan. Een stukje van die populatie krijgt dus infarcten ondanks goede lipidenspiegels. Uit deze prille analyses zou blijken dat het om een beïnvloedbare factor zou gaan.

Men zou ook eens moeten kijken in populaties met een groter initieel risico: als de uitgangswaarde van cholesterol duidelijk hoger zou zijn, 'weegt' het CRP dan nog voldoende? En wat is in die populatie dan de invloed op andere eindpunten zoals cardiovasculaire sterfte, infarcten en totale sterfte?

De auteurs zelf noemen dit onderzoek (terecht) alleen hypothesevormend en niet bewijzend. Vooraleer de resultaten toepasbaar zijn in de dagelijkse praktijk, moeten nog heel wat hindernissen worden genomen. Vanaf wanneer is een CRP té hoog? De bepaling van de drempelwaarde gebeurt op basis van de mediaan van de populatie. Deze varieert uiteraard met de onderzochte groep waardoor een drempelwaarde voor de CRP-spiegel die de stijging van het infarctrisico aangeeft, uit deze studies niet kan worden afgeleid. De merkwaardige vaststelling dat in de groep met hoog LDL-cholesterol én hoog CRP geen significant effect wordt gevonden, schrijven de auteurs toe aan het toeval. Het kan ook illustreren dat de talrijke berekeningen veel toeval in alle richtingen in de hand werken.

Dit blijft een post hoc analyse en de auteurs zelf pleiten voor een specifieke RCT die hun theorie wél bewijskracht zou geven. Ook andere eindpunten zoals totale mortaliteit zouden dan kunnen worden bekeken (mogelijk beschermt een hoog CRP tegen sterfte aan kanker). Omdat uit vroeger onderzoek blijkt dat ook acetylsalicylzuur het negatieve effect van een CRP-stijging vermindert, is het opportuun dat statinen niet alleen met placebo maar ook met acetylsalicylzuur worden vergeleken.

Besluit De resultaten van deze studie zijn interessant, maar nog onrijp.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'National Heart, Lung, and Blood Institute' en de 'Leducq Foundation Paris'. De AFCAPS/TexCAPS-studie werd gefinancierd door de fabrikant van lovastatine, de firma Merck. Vier van de zeven auteurs ontvingen honoraria van de firma Merck.

Cohortstudies

Referentie SCHATZ IJ, MASAKI K, YANO K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-5.

Samenvatting Het 'Honolulu Heart Program' volgt reeds meer dan twintig jaar een grote groep (circa 8.000 personen bij aanvang van de studie) Amerikanen van Japanse afkomst, geboren tussen 1900 en 1929. Opzet van de huidige analyse was de relatie te onderzoeken tussen de globale mortaliteit en de evolutie van de cholesterolspiegels tussen 1971-'74 en 1991-'92.

De 3.572 patiënten waarover gegevens beschikbaar waren, werden ingedeeld in vier **kwartielen** in functie van hun totale cholesterolwaarden in 1991-'93. Mortaliteit werd berekend met inachtneming van correcties voor leeftijd en bekende andere cardiovasculaire risicofactoren.

De waarde van totale cholesterol blijkt significant te dalen met het ouder worden. Lage cholesterolspiegels correleerden met een hogere totale mortaliteit. Dit werd reeds vroeger vastgesteld en allerlei verklarende hypothesen bestaan hierover. Zo zou een daling van de cholesterol een indicator kunnen zijn van chronische ziekte en bijgevolg een hogere mortaliteit

verklaren. Het Honolulu-cohort toont ons echter een andere bevinding, die op zijn minst verrassend te noemen is: een *laag* cholesterol twintig jaar geleden dat *laag is gebleven*, blijkt ook te correleren met een *hogere* globale mortaliteit. Dit bleek zowel bij personen met bekende cardiovasculaire risicofactoren als bij personen zonder deze risicofactoren. Deze nieuwe observatie pleit tegen de theorie dat chronische ziekte oorzaak is van laag cholesterol. Een andere theorie luidt dat reeds een flinke 'natuurlijke selectie' heeft plaatsgevonden vooraleer men zo oud geworden is en dat dus de gevoelige groep reeds is geëlimineerd. Deze theorie is nog steeds plausibel en lijkt eerder ondersteund door de bevindingen.

De auteurs concluderen dat ze zelf geen verklaring hebben voor de door hun vastgestelde correlatie tussen aanhoudend lage cholesterolwaarden en hogere globale sterfte. Wel geeft hun studie geen argumenten om bij 75-plussers de cholesterolspiegel sterk te doen dalen.

Bespreking Elk **cohortonderzoek** blijft gevoelig voor bias. Bij retrospectief onderzoek is het belangrijk te weten of de twee met elkaar vergeleken groepen alleen verschillend zijn voor de onderzochte verschillen. In de analyse past men hiervoor correcties toe, maar voor onbekende andere factoren kan niet worden gecorrigeerd. De populatie bestond uit een Japanse etnische groep maar de auteurs stellen dat vroeger reeds is gebleken dat risicofactoren voor atherosclerose in deze groep identiek waren aan die bij blanke Amerikanen.

De zeer lange follow-up van *individuele* variatie in cholesterolspiegels is het unieke aan deze studie en werd nooit eerder onderzocht. Waarschijnlijk zullen RCT's over zulke lange periodes nooit haalbaar zijn en zullen we het met cohortonderzoek moeten stellen om een aantal gegevens te verkrijgen.

Besluit De tegenstrijdigheden tussen deze studie en bijvoorbeeld de subgroepanalyse bij de kleine groep 'ouderen' van de AFCAPS/TexCAPS maakt echter duidelijk dat een goede placebo-gecontroleerde RCT bij bejaarden zeker verantwoord is.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'National Heart, Lung, and Blood Institute' en de 'Pacific Health Research Institute' (VS). Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Referentie STAMLER J, DAVIGLUS ML, GARSIDE DB, et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311-8.

Samenvatting In deze studie wordt gebruikgemaakt van de gegevens van drie grote cohortstudies, waarbij men onderzoek verricht op de populatie jonger dan 40 jaar. De eerste groep betreft de CHA-cohort van 11.017 werknemers tussen 18-39 jaar oud (in 1967-'73) in Chicago, die werden gevolgd gedurende gemiddeld 25 jaar. De tweede groep van 1.266 personen komt uit de People Gaz-cohort van mannen tussen 25-39 jaar oud in 1959 (follow-up 34 jaar). De derde groep is de subpopulatie tussen 35 en 39 jaar oud uit de grote MRFIT-cohortstudies (69.205 mannen met een follow-up van gemiddeld 16 jaar). Bij al deze mannen werd bij inclusie de cholesterolspiegel bepaald. De mortaliteitgegevens worden gerelateerd aan deze cholesterolwaarden.

Men vond een totale sterfte van 70,7 per duizend in het CHA-cohort (over 22 jaar), 268 per

1.000 mannen in het PG-cohort (over 34 jaar) en 23,7 per 1.000 mannen in het MRFIT-cohort (over 16 jaar). Hiervan was de coronaire sterfte respectievelijk 26%, 34% en 28%. In de drie studies hebben mannen met de laagste totaalcholesterolwaarden (<200 mg/dL) ten opzichte van mannen met een hoog totaalcholesterol (>240 mg/dL) significant lagere totale mortaliteit en coronaire en cardiovasculaire mortaliteit en een langere levensverwachting (tussen 3,8 en 8,7 jaar). Er werden geen verschillen gevonden in niet-cardiovasculaire sterfte. De auteurs concluderen dat de correlatie tussen een hoger totaal cholesterol en een hogere globale sterfte (zowel cardiovasculaire als coronaire sterfte) zeer sterk en continu is. Meer inspanningen zijn nodig om de cholesterolwaarden van jongere doelgroepen te doen dalen, vooral via de voeding. Jongeren en jonge volwassenen moeten volgens de auteurs worden gescreend op cholesterol om zo de risicogroepen beter te detecteren.

Bespreking Ook dit cohortonderzoek is gevoelig voor bias. De zeer lange follow-up is een sterk punt, want RCT's met dergelijke lange follow-up lijken moeilijk haalbaar.

Tussen de drie cohorten bestaat een zeer grote verschil qua globale mortaliteit (meer dan een factor 10 tussen People Gaz en MRFIT). Dit kan de vraag doen rijzen hoe doorslaggevend de cholesterolspiegel is. Bij nader inzien blijkt nochtans dat het belangrijkste verschil, namelijk de leeftijd van de deelnemers, een moeilijk te beïnvloeden parameter is.

Men kan zich echter de meeste bedenkingen maken bij het voorstel om jonge mensen te screenen op cholesterolwaarden. Bij screening van jonge mensen is de vraag of ons levensstijladvies bij iemand met een hoog cholesterol anders zal zijn dan bij iemand met een laag cholesterol? Gezonde voeding, niet roken en voldoende lichaamsbeweging lijken toch belangrijk voor iedereen. Misschien zou er zelfs een vals gevoel van veiligheid kunnen ontstaan bij personen met een laag cholesterol. Of dromen sommigen misschien al van een medicamenteuze behandeling van 25 tot 85 jaar⁶⁷?

Besluit Deze studie bevestigt dat ook op jongere leeftijd de cholesterolspiegel een cardiovasculaire risicofactor is. Of dit concrete invloed heeft op ons beleid qua gezondheidsadviezen en screening is nog onduidelijk.

Belangenvermenging/financiering De in deze publicatie geciteerde studies werden gefinancierd door onder andere de 'National Heart, Lung, and Blood Institute (VS)'. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Cholesterolverlagende therapie en niet-ziektegebonden mortaliteit

Referentie MULDOON MF, MANUCK SB, MENDELSON AB, et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001;322:11-5.

Duiding M. van Driel

Samenvatting Er bestaat onduidelijkheid over het effect van cholesterolverlagende therapie op mortaliteit door zelfmoord, ongelukken en geweld (de zogenaamde '*non-illness mortality*'). De auteurs van deze meta-analyse refereren aan een lange lijst van publicaties die wel of niet een verband vinden. Een meta-analyse van dezelfde auteurs uit 1990 toonde een significant toe-

genomen risico op niet-ziektegebonden mortaliteit bij patiënten met een cholesterolverlagend dieet of medicatie⁷. Sedertdien zijn de statinen op de markt gekomen. Deze meta-analyse includeert ook de vijf statinetrials naast vijf RCT's met dieet, vier studies met clofibrat, twee studies met gemfibrozil, een met cholestyramine en een met colestipol en een studie met een chirurgische interventie (bypass). Acht studies onderzoeken het effect bij patiënten vrij van coronaire aandoeningen (primaire preventie), de overige elf bij hartpatiënten (secundaire preventie). In totaal zijn er gegevens over zo'n 338.000 patiëntjaren (circa 70.000 patiënten) met een gemiddelde follow-up die varieert tussen 1,1 en 9,7 jaar. De gemiddelde cholesterolreductie die in de studies werd bereikt, ligt tussen 3,5% en 26%. De analyse betrof 215 gevallen van niet-ziektegebonden mortaliteit. De **odds ratio** voor deze uitkomst in de interventiegroepen vergeleken met de controlegroepen was 1,18 (95% BI 0,91-1,52; p=0,02). Bij afzonderlijke analyse van de primaire preventiestudies (n=8) was de odds ratio 1,28 (95% BI 0,94-1,74; p=0,12). Voor de secundaire preventietrials (n=11) was de odds ratio 1,00 (95% BI 0,65-1,55; p=0,98). De vijf statinetrials toonden evenmin een significante stijging van de niet-ziektegebonden mortaliteit (OR=0,84; 95% BI 0,50-1,41; p=0,50). Analyse van de studies met dieet of niet-statinen levert ook geen significante toename van het risico in de interventiegroepen (OR=1,32; 95% BI 0,98-1,77; p=0,06). De auteurs vonden bij regressieanalyse geen relatie tussen de omvang van de cholesterolreductie en niet-ziektegebonden mortaliteit en concluderen dat er momenteel geen aanwijzingen bestaan dat niet-ziektegebonden mortaliteit toeneemt door cholesterolverlagende behandelingen.

Bespreking In tegenstelling tot hun meta-analyse van 1990 vinden de auteurs nu geen verband tussen cholesterolreductie en niet-ziektegebonden mortaliteit. Deze ommezwaai is niet geheel te danken aan de sedertdien gepubliceerde statinestudies. Bij afzonderlijke analyse van statinestudies en studies zonder statinen (dieet of fibraten) wordt nergens een significant verschil gevonden tussen interventie- en controlegroepen. Omgekeerd lijken we wel te kunnen afleiden dat de statinen de eerder gevonden associatie alleszins niet versterken. Met deze publicatie wordt nogmaals de 'vergankelijkheid' van de meta-analyse geïllustreerd: verontrustende resultaten van weleer worden door het toevoegen van nieuwe studies aan de analyse weerlegd. De 'evidence' moet dus altijd in de context van de tijd worden geplaatst. Anderzijds moeten we de onderzoekspopulatie van deze meta-analyse ook in context plaatsen. De auteurs merken zelf al op dat het aantal geregistreerde gevallen van niet-ziektegebonden mortaliteit in de studies lager ligt dan men in de algemene bevolking zou verwachten (namelijk twee- à driemaal lager). Waarschijnlijk een gevolg van **selectiebias**. In klinische studies wordt de onderzoekspopulatie immers zorgvuldig uitgekozen en personen met psychische aandoeningen of verslavingen worden meestal uitgesloten van deelname. Mogelijk speelt ook de intensieve begeleiding tijdens een studie, een rol. Minder expliciet zijn de auteurs over het feit dat de studies vooral bij mannen tussen 40 en 70 jaar zijn uitgevoerd. Over vrouwen kan deze meta-analyse dus geen uitspraak doen.

Besluit Voorlopig lijkt niet-ziektegebonden mortaliteit bij een psychisch stabiele patiënt geen belangrijk obstakel te zijn bij het afwegen van de voor- en nadelen van een cholesterolverlagende behandeling.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'United States National Institutes of Health Grants'.
Belangenvermenging niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 PIGNONE M, PHILLIPS C, MULROW C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
 - 2 DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
 - 3 LEMINGRE M, CHRISTIAENS T, VAN DRIEL M. Hypercholesterolemie: vissen in troebel serum. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:397-401.
 - 4 JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
 - 5 VAN STAA TP, WEGMAN S, DE VRIES F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5.
 - 6 GRUNDY SM. Early detection of high cholesterol levels in young adults. *JAMA* 2000;284:365-7.
 - 7 MULDOON ME, MANUCK SB, MATTHEWS KM. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-14.

De aanpak van *secundaire* hypercholesterolemie anno 2002

Duiding: M. LEMIENGRE

Hier worden twee recente publicaties besproken met betrekking tot secundaire preventie. De eerste publicatie is een heranalyse van de LIPID-studie, waarbij het effect (van statinebehandeling) op cerebrovasculaire accidenten (CVA's) wordt bestudeerd. De tweede publicatie rapporteert de resultaten van de MIRACL-studie, waarin werd onderzocht of het toedienen van statinen onmiddellijk na een acuut coronair incident zinvol is.

Referentie WHITE HD, SIMES JR, ANDERSON NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.

Samenvatting Er heerst nog steeds controverse over het feit of er al dan niet een verband bestaat tussen cholesterolverhoging en het optreden van CVA. Een verhoging van het totaalcholesterol zou gepaard gaan met een toename van het aantal ischemische CVA's, terwijl een laag cholesterol geassocieerd wordt met een toename van het aantal hemorrhagische CVA's. Cholesterolverlagende procedures (dieet, niacine, harsen en operatieve ileale bypassoperaties) slaagden er niet in de incidentie van CVA's te beïnvloeden.

De LIPID-studie werd in 1989 opgezet met als doel het effect te onderzoeken van een pravastatinebehandeling op de sterfte door coronair hartlijden bij patiënten die reeds een hartinfarct hadden doorgemaakt of bij wie een instabiele angina pectoris werd gediagnosticeerd. De hier besproken studie is een heranalyse van de LIPID-studie, waarin het effect van een pravastatinebehandeling werd onderzocht op het optreden van hemorrhagische en niet-hemorrhagische CVA's.

Voor deze dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden 9.014 patiënten gerandomiseerd. De risicoverdeling tussen de placebogroep en de interventiegroep is correct. Er zijn dus evenveel patiënten met voorkamerfibrilleren (VKF) in beide groepen. Het aantal gebruikers van aspirine, andere plaatjesremmers en warfarine zijn eveneens gelijk in de twee onderzoeksgroepen. De follow-up was gemiddeld 6,1 jaar.

Tijdens de follow-up periode deden zich 419 CVA's voor bij 373 patiënten. In de placebogroep was dit 4,5% en in de interventiegroep 3,7% ($p=0,05$). Behandeling met pravastatine had geen effect op het voorkomen van hemorrhagische CVA's. In de interventiegroep registreerde men 3,4% niet-hemorrhagische CVA's en 4,4% in de placebogroep ($p=0,02$). De sterfte ten gevolge van een doorgemaakt CVA was in de placebogroep even groot als in de interventiegroep. Er waren ook geen verschillen in invaliditeit. Alle analyses gebeurden overeenkomstig het **intention-to-treat** principe. Tijdens het verloop van de studie bleef het gebruik van aspirine, plaatjesremmers en warfarine in beide groepen gelijk. Ook werd een gelijk oplopende stijging van de bloeddruk genoteerd.

Bespreking De verschillende studies die de invloed van cholesterolverlagende medicatie hebben onderzocht in primaire preventie van coronair cardiaal lijden, hebben geen effect kunnen aantonen op het aantal CVA's¹⁻³.

De RCT's die het effect van statinen hebben onderzocht in secundaire preventie van coronair cardiaal lijden, meldden bij een eerste publicatie telkens het verband met het voorkomen van CVA⁴⁻⁶. De resultaten zijn samengevat in *tabel 1*. De 4S-studie bracht een niet-significante daling van het aantal CVA's aan het licht⁴. De patiënten waren op het ogenblik van inclusie vrij jong waardoor het aantal patiënten met een CVA te gering was. Het aantal patiënten dat aspirine gebruikte bij de start van de studie, bedroeg 33%. De pravastatinestudies toonden wel een statistisch significante daling aan van het aantal CVA's⁵⁻⁷. De reductie van het relatieve risico op CVA (**RRR**) bevond zich tussen de 19% en 40%, maar met een breed betrouwbaarheidsinterval. Het **NNT** was het laagst voor de heranalyse van de gegevens van de CARE-studie voor de leeftijdscategorie van de 65-plussers. Leeftijd is één van de belangrijkste risico's voor CVA. Een werkzame interventie heeft bijgevolg het meeste effect in de hoogste leeftijdscategorieën.

De oorspronkelijke publicatie van de VA-HIT-studie maakte eveneens melding van een daling van het aantal CVA's zonder dat de drempel van de statistische significantie werd gehaald⁸.

Studie	Uitkomst	Placebo-groep	Interventie-groep	ARR (95% BI)	NNT* (95% BI)	RRR (95% BI)	p-waarde	Studie-duur
CARE ⁵ Pravastatine	CVA	3,8%	2,6%	1,2%	83	31% (3-52)	0,03	5 jaar
CARE ⁷ Pravastatine	CVA	7,3%	4,5%	2,9% (0,3-4,5)	34 (22-333)	40% (4-62)	0,03	5 jaar
LIPID ⁶ Pravastatine	CVA (alle)	4,5%	3,7%	0,8%	125	19% (0-34)	0,05	6,1 jaar
LIPID Pravastatine	CVA niet-hemorrh.	4,4%	3,4%	1%	100	23% (5-38)	0,02	6,1 jaar
VAHIT ⁸ Gemfibrozil	CVA	6%	4,6%	1,4%			0,1	5,1 jaar
VAHIT ⁹ Gemfibrozil	CVA	6%	4,6%	1,4%	55 (33-688)	31% (2-52)		5,1 jaar

* NNT: Aantal personen te behandelen gedurende de aangegeven duur van de studie om één CVA te voorkomen.

Tabel 1: Vergelijking van de verschillende studies in secundaire preventie van coronair cardiaal lijden. Het effect van cholesterolverlagende medicatie op de uitkomst CVA.

Welke nieuwe relevante gegevens brengt deze heranalyse van de gegevens van de LIPID-studie aan het licht? Hoge cholesterolwaarden vormen blijkbaar geen bijkomende risicofactor voor CVA. Patiënten met een HDL-waarde lager dan 39 mg/dL zouden misschien wat meer voordeel halen uit een pravastatinebehandeling. Maar deze stelling wordt weerlegd door gegevens uit de CARE-studie. De VA-HIT-studie, die geen associatie kan vaststellen tussen een hoog cholesterolniveau en het bijkomend risico van CVA, kon toch aantonen dat gemfibrozil doeltreffender zou zijn bij patiënten met een laag HDL-gehalte. Nochtans

blijft het effect van cholesterolverlagende medicatie op het voorkomen van CVA marginaal op voorwaarde dat men zich niet blindstaart op de dalingen van het relatieve risico en zich concentreert op het NNT (tabel 1). Aangezien de daling van de cholesterolwaarden de reductie van het aantal CVA's niet kan verklaren, duiken in de discussies allerlei hypothesen op over de werking van pravastatine en gemfibrozil (stabilisatie van cholesterolplaten, invloed op de functie van het endotheel, effect op de vorming van trombi en de ontstekingsreactie...). Hier heeft de clinicus voorlopig geen boodschap aan.

Een merkwaardige vaststelling is dat eenzelfde resultaat in twee verschillende publicaties over hetzelfde studiemateriaal eerst niet en daarna wel de drempel haalt van de statistische significantie. Het effect van gemfibrozil op CVA werd bij een eerste publicatie van de VAHIT-studie als niet-significant beschouwd⁸. Bij de heranalyse werden de absolute risicoreductie (**ARR**) en de RRR opnieuw berekend ('adjusted for all the baseline variables'). De verfijning van de statistische analyse tilt het resultaat dan over de drempel van de statistische significantie⁹. Wanneer we de zeer brede spreiding van het NNT in acht nemen, zal de klinische relevantie eerder etherisch zijn.

Besluit Deze studies bevestigen enkel het nut van cholesterolverlagende behandeling in secundaire preventie van coronair hartlijden. De daling van het aantal CVA's is marginaal, maar betekent toch een mooi meegenomen winst.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de firma Bristol-Myers Squibb onder toezicht van de 'National Heart Foundation of Australia'.

Referentie SCHWARTZ GG, OLSSON AG, EZEKOWITZ MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.

Samenvatting Aanwijzingen over het nut van statinen bij de behandeling na een myocardinfarct werden geleverd door een Zweedse prospectieve **cohortstudie**¹⁰. Hierin volgde men gedurende één jaar 19.599 patiënten jonger dan 80 jaar na hun eerste hartinfarct. Na één jaar bedroeg de niet-gecorrigeerde mortaliteit 9,3% in de groep die niet met een statine werd behandeld en 4% in de met statine behandelde groep. De statistische analyse was erop gericht **confounding** uit te schakelen. Men stelde vast dat patiënten bij ontslag meestal een standaardbehandeling kregen (aspirine, bètablokker, ACE-inhibitor). Patiënten met een betere levensverwachting kregen daarentegen statinen toegediend. Ze waren jonger en hadden minder frequent diabetes of chronisch hartfalen. Het resultaat is een relatieve reductie (**RRR**) van de totale mortaliteit na één jaar van 25% (95% BI 11-37; p=0,001). Deze daling van de totale mortaliteit liep gelijk voor alle subgroepen (gestratificeerd op basis van geslacht, leeftijd, co-morbiditeit en behandelingen). Deze gegevens waren belangrijk, maar bevestiging door een RCT zou hen nog meer gewicht geven.

De MIRACL-studie is een dubbelblind, gerandomiseerd klinisch experiment waarin het effect werd onderzocht van het toedienen van een hoge dosis statine na hartinfarct op een reeks klinische eindpunten (sterfte, niet-fataal acuut myocardinfarct, hartstilstand met

reanimatie, een geobjectiveerde symptomatische ischemie van de hartspier die een ziekenhuisopname vereist).

Voor deze studie werden 3.086 patiënten gerandomiseerd: 1.548 kregen placebo en 1.538 kregen 80 mg atorvastatine. De demografische en klinische variabelen waren bij inclusie gelijk voor de twee groepen. De follow-up bedroeg 112 dagen (zestien weken). In de placebogroep verloor men drie en in de interventiegroep acht patiënten voor follow-up.

De opzet van deze studie was juist. Men deed een **intention-to-treat** analyse voor alle eindpunten. Het verbod om serumlipiden te bepalen tijdens het verloop van de studie zorgde ervoor dat ook de behandelende artsen geblindeerd bleven. De in- en exclusiecriteria en de diagnostische procedures voor het vaststellen van de eindpunten zijn duidelijk.

De uitval tijdens de studie was vrij hoog: 10,4% in de placebogroep en 11,4% in de atorvastatinegroep. Aangezien enkel patiënten met een acuut coronair syndroom werden geïncludeerd, was het belangrijk om na te gaan of verschillen in medicatie na inclusie verantwoordelijk waren voor eventuele **bias**. Dit was echter niet het geval. In de lijn der verwachting werd een daling van de lipidenspiegels vastgesteld onder behandeling. Men observeerde geen statistisch significant verschil voor de eindpunten 'dood of acuut hartinfarct' (tabel 2 en 3). Voor geobjectiveerde klinische myocardische ischemie werd wel een verschil vastgesteld in het voordeel van atorvastatine (RR 0,74; 95% BI 0,57-0,95). Wanneer men alle eindpunten samenbrengt, is er toch een statistisch significant voordeel voor atorvastatine (RR 0,84; 95% BI 0,70-1,00). De resultaten van een atorvastatinebehandeling lijken onafhankelijk van de LDL-spiegel bij inclusie of van het dalingspercentage dat tijdens de behandeling werd gerealiseerd.

De analyse van de secundaire eindpunten toont geen verschillen aan voor PTCA- of CABG-procedures, verslechtering van chronisch hartfalen of toename van klinisch geobjectiveerde angor. Merkwaardig is de significante daling van zowel het aantal niet-fatale CVA's als de combinatie van fatale en niet-fatale CVA's (tabel 3).

Een verdrievoudiging van de leverenzymen kwam voor bij 2,5% van de patiënten in de atorvastatinegroep en bij 0,6% van de patiënten in de placebogroep (p<0,001). Dit betekent dat het **NNH 38** is, met andere woorden dat één patiënt op 38 die met atorvastatine wordt behandeld, leverfunctiestoornissen heeft.

Uitkomst	Placebo	Interventie atorvastatine	ARR	NNT	RR (95% BI)	p-waarde
Dood en/ of acuut MI	10,9%	10,1%			0,92 (0,75-1,13)	
Dood	4,4%	4,2%			0,94 (0,67-1,31)	
Niet-fataal MI	7,3%	6,6%			0,90 (0,69-1,16)	
Hartstilstand met reanimatie	0,6%	0,5%			0,82 (0,33-2,06)	
Geobjectiveerd symptomatische myocardische ischemie met ziekenhuisopname	8,4%	6,2%	2,2%	46	0,74 (0,57-0,95)	0,02
Alle uitkomsten	17,4	14,8	2,6	39	0,84 (0,7-1,00)	0,048

Tabel 2: Het effect van atorvastatine bij secundaire preventie. Resultaten van de MIRACL-studie voor de primaire eindpunten.

Uitkomst	Placebo	Interventie atorvastatine	ARR	NNT	RR (95% BI)	p-waarde
Fatale en niet-fataal CVA	1,6%	0,8%	0,8%	125	0,50 (0,26-0,99)	0,045
Niet-fataal CVA	1,4%	0,6%	0,8%	125	0,41 (0,20-0,87)	0,02
Alle secundaire uitkomsten	22,2%	22,4%			1,01 (0,88-1,15)	
Alle primaire en secundaire uitkomsten	30,7%	29,3%			0,95 (0,86-1,06)	

Tabel 3: Het effect van atorvastatine bij secundaire preventie. Resultaten van de MIRACL-studie voor de secundaire eindpunten.

Bespreking De vorige studies met statinen in secundaire preventie van coronair hartlijden beoogden in eerste instantie het onderzoek naar het effect van een langdurige behandeling. De gebruikte dosis was 'conventioneel' en wordt nu in de klinische praktijk courant toegepast. De doelstelling van deze studie met atorvastatine daarentegen was het effect te onderzoeken van een snelle start met een behandeling na een acuut coronair incident. De dosis die hierbij werd gebruikt, is 'niet-conventioneel' met een hoge dosis van 80 mg atorvastatine. Er werd voor deze hoge dosis geopteerd met de bedoeling een belangrijke daling van het LDL-cholesterol (daling >50 mg/dL) te realiseren. Deze studie bracht niet aan het licht of een 'conventionele' dosis atorvastatine, de gebruikelijke 20 mg, een gelijklopend resultaat zou opleveren.

Over de effecten van andere statinen binnen deze indicaties zijn er evenmin gegevens beschikbaar.

Dit is de tweede RCT waarbij wordt gebruikgemaakt van atorvastatine. De eerste RCT was een open studie die een behandeling met 80 mg atorvastatine vergeleek met een PTCA-interventie bij patiënten met stabiele angor en een obstructie van 50% op één of twee coronaire slagaders¹¹. De follow-up bedroeg achttien maanden en het resultaat was een relatieve risicoreductie (**RRR**) van 36% voor dezelfde uitkomsten als die van de MIRACL-studie. Het resultaat haalde echter niet de drempel van de statistische significantie na correctie voor de interimanalyse.

Tijdens de studie werd het aantal geïncludeerde patiënten verhoogd om met 95% **power** een effect van behandeling van 30% in het licht te stellen of met 80% **power** een effect van 25% aan te tonen. Uiteindelijk is men er niet in geslaagd om voor de belangrijkste primaire eindpunten enig verschil te bemerken. Er werd slechts een verschil van 16% aangetoond voor alle eindpunten samen. De onderzoekers geven zelf aan dat verder onderzoek met een betere bepaling van omvang van de steekproef vereist is.

Besluit Uit de MIRACL-studie blijkt dat het toedienen van een hoge dosis atorvastatine (80 mg per dag) onmiddellijk na een acuut coronair syndroom de kans op myocardischemie kan reduceren (NNT=46). Dit neemt echter het risico van een volgend hartinfarct of dood niet weg. Men dient tevens rekening te houden met de Number Needed to Harm (NNH): één op de 38 behandelde patiënten vertoont leverfunctiestoornissen.

Het is niet bekend of de in de praktijk gebruikte dosis van 20 mg atorvastatine per dag hetzelfde resultaat zou geven.

Belangenvermenging/financiering De MIRACL-studie werd gefinancierd door de firma Pfizer. Twee van de tien auteurs zijn verbonden aan de firma Pfizer.

- Literatuur
- 1 FRICK MH, ELLO O, HAAPA K, et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
 - 2 SHEPPERD J, COBBE SM, FORD I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 - 3 DOWN JR, CLEARFIELD M, WEIS S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
 - 4 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 - 5 SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 - 6 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Diseases (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
 - 7 LEWIS SJ, MOYE LA, SACKS FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
 - 8 RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D, et al. for the Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
 - 9 BLOOMFIELD RUBINS H, DAVENPORT J, BABIKIAN V. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103:2828-33.
 - 10 STENESTRAND U, WALLENTIN L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
 - 11 PITT B, WATERS D, BROWN WV, et al. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.

Hypercholesterolemie: 'state of the art'

anno 2002

"Dokter, al mijn kennissen krijgen iets voor hun cholesterol,..... en ik heb toch ook twee sterretjes?"

Duiding: M. VAN DRIEL, M. LEMIENGRE, T. CHRISTIAENS

In een poging om op basis van de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de aanpak van hypercholesterolemie conclusies te trekken voor de (huisartsen)praktijk komen we tot een aantal kritische bedenkingen.

Risicoprofiel

Ten eerste hebben de studies over cholesterolverlagende medicatie die in de laatste tien jaar zijn gepubliceerd, een belangrijke bijdrage geleverd in de strijd tegen hart- en vaatziekten. Het effect van medicamenteuze behandeling bij patiënten met en zonder cardiovasculaire antecedenten is gedocumenteerd en gekwantificeerd en nationale richtlijnen zijn hierdoor bijgesteld. Belangrijk is ook dat de richtlijnen, vooral voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, niet enkel de hoogte van het cholesterolcijfer viseren, maar een aanpak op basis van combinatie van risicofactoren voorstaan. *Men behandelt een patiënt met een ongunstig risicoprofiel en niet een cholesterolwaarde.*

Risicoschatting

Het uitgangspunt van de aanpak van hypercholesterolemie is dus het inschatten van het cardiovasculair risico en het identificeren van patiënten voor wie behandeling nuttig kan zijn. De invloed van een verhoging van de cholesterolspiegel op het risicoprofiel van de patiënt gebeurt aan de hand van risicotabellen of een puntenschaal. Deze tabellen of punten schatten de kans in op een ischemisch incident over een periode van tien jaar. Ze maken hierbij gebruik van verschillende variabelen. Naast de cholesterolwaarde houdt men ook rekening met bloeddruk, geslacht, leeftijd, roken en de aanwezigheid van diabetes. De tabellen die het risico inschatten op basis van de Framingham-studiegegevens, zijn hiervoor wellicht het meest geschikt. Men baseert zich hierbij uitsluitend op gegevens van deze cohortstudie bij een Noord-Amerikaanse blanke populatie. De vraag is of deze gegevens ook gelden voor de blanke Europese bevolking met over het algemeen andere leef- en voedingsgewoonten. De keuze of de ratio van de totaalcholesterol en HDL-cholesterol of de waarde van de totaalcholesterol als maat voor hypercholesterolemie wordt gebruikt, is nog geen uitgemaakte zaak. Ook de inkleuring van de tabellen zorgt voor controverse en verwarring¹.

Helaas kunnen we deze risicostratificatie niet duidelijk terugvinden in de klinische trials met cholesterolverlagende medicatie. De onderzoekspopulatie is niet geselecteerd of gestratificeerd volgens de risicofactoren die in de Framingham-studie waren geïdentificeerd. Alleen op indirecte wijze kunnen we afleiden dat het effect van behandeling groter is bij

patiënten die meer risicofactoren vertonen. De NNT voor oudere patiënten ligt in de CARE-studie bijvoorbeeld lager dan in de totale groep (onder en boven 65 jaar). De VAHIT-studie includeerde 20% rokers, 25% diabetici met een BMI van gemiddeld 29. De totaalcholesterol lag met 175 mg/dL lager dan de streefwaarde voor secundaire preventie en toch was er nog een effect op het risico van hartinfarct. Deze gegevens zijn echter afkomstig uit studies die het effect van cholesterolverlagende medicatie bestudeerden in secundaire preventie.

Beleid

De hoge prevalentie van hypercholesterolemie in onze bevolking en de weinig performante maar dure behandeling vereisen naast een wetenschappelijk ook een maatschappelijk verantwoord afkappunt. Deze keuze moet eenduidig zijn, maatschappelijk ondersteund en gemakkelijk communiceerbaar met de patiënt. Dit is de belangrijkste voorwaarde om ze snel in de praktijk te kunnen implementeren.

Het is duidelijk dat het huidige afkappunt van 250 mg/dL totaalcholesterol dat in België wordt gehanteerd door wetenschappelijk onderzoek, achterhaald is. Sinds enkele jaren hebben andere landen hun richtlijnen reeds aangepast²⁻⁴. Het wordt hoog tijd dat ook België zich aansluit bij de wetenschappelijke evidentie.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Primaire preventie

In geval van primaire preventie spreken we over behandeling van patiënten met verhoogd cardiovasculair risico, *zonder* bekend cardiovasculair lijden.

Factoren die een verhoogd cardiovasculair risico induceren, zijn onder andere (hogere) leeftijd, mannelijk geslacht, verhoogd LDL-cholesterol, verlaagd HDL-cholesterol, hypertensie, roken, diabetes, familiair belaste cardiovasculaire anamnese, obesitas en te weinig lichaamsbeweging⁵.

Anno 2002 blijven de richtlijnen, zoals die werden geformuleerd in het Minerva themanummer van 1999, geldig⁶.

Met het oog op het reduceren van het risico van mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten *zonder* cardiovasculair lijden zijn de volgende interventies doeltreffend: regelmatige lichaamsbeweging, stoppen met roken, meer groenten en fruit eten, goede controle van diabetes en behandelen van hypertensie bij hoogrisicopatiënten met diuretica en β -blokkers⁵.

Het behandelen van een geïsoleerde hypercholesterolemie is niet zinvol.

Bij iedere patiënt met hypercholesterolemie zonder cardiovasculaire antecedenten dient in eerste instantie het cardiovasculaire risicoprofiel te worden opgesteld. Hiervoor kan worden gebruikgemaakt van de risicotabellen van de 'New Zealand Heart Foundation'^{6,7}. Een afkappunt voor de inschatting van het risico waarboven behandeling met cholesterolverlagende middelen is aangewezen, dient nog te worden vastgelegd.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Secundaire preventie

In de context van secundaire preventie gaat het over de behandeling van patiënten met gedocumenteerd cardiovasculair lijden. Hieronder verstaat men myocardinfarct in de voorgeschiedenis of hoog risico van ischemische cardiovasculaire incidenten door aanwezigheid van angor of postcoronaire chirurgie⁸.

Het effect van een aantal interventies met betrekking tot het reduceren van het risico op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten na een myocardinfarct is door goede klinische studies (RCT's) onderbouwd⁸. Aspirine als plaatjesremmer werkt vanaf een dosis van 75 mg per dag. Clopidogrel is een veilig maar duur alternatief. Anticoagulantia hebben eenzelfde effect maar zijn belastend en moeilijk hanteerbaar in de praktijk. Bètablokkers reduceren de totale mortaliteit. ACE-inhibitoren doen dit ook bij patiënten met een linkerhartdecompensatie. Hun rol bij een normale hartfunctie is nog niet duidelijk. Amiodaron doet bij hoogrisicopatiënten de totale sterfte dalen terwijl klasse 1 anti-aritmica de sterfte juist doen toenemen. Revascularisatieprocedures hebben ook hun doeltreffendheid bewezen, zeker wat de levenskwaliteit betreft.

Het effect van bloeddrukcontrole, rookstop, meer vis, groenten en fruit eten is in secundaire preventie geen onderwerp meer van experimenteel onderzoek. Er is voldoende epidemiologisch en observationeel onderzoek verricht om hun doeltreffendheid te ondersteunen. In RCT's is een effect van hormonale substitutietherapie niet aangetoond. Het effect van antioxidantia is onvoldoende bekend. Kortwerkende calciumblokkers en β -caroteen zouden schadelijk kunnen zijn.

Een gunstig effect van behandeling met statinen bij patiënten na een myocardinfarct is in meerdere RCT's aangetoond. Behandeling van hypercholesterolemie bij deze patiënten is daarom aangewezen.

Het is vooralsnog onduidelijk of er een waarde is die indicatief is om een behandeling te starten.

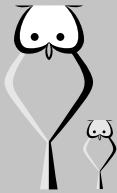
In Nederland hanteert men in de NHG-Standaard Cholesterol en de consensustekst van het CBO (Nederlands Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg) een waarde van 5,0 mmol/L (195 mg/dL) als afkappunt voor behandeling in secundaire preventie^{2,4}. In de Amerikaanse richtlijn is de afkapwaarde voor behandeling met statinen afhankelijk van het risicoprofiel van de patiënt⁹. De huidige terugbetalingsgrens in België van 250 mg/dL totaalcholesterol is binnen deze context een anomalie die artsen verhindert hun patiënten efficiënt te behandelen. Dit heeft een toename van de morbiditeit en de mortaliteit tot gevolg die, gezien de frequentie van deze pathologie, niet onbelangrijk is.

De dosering van de statine wordt het best getitreerd tot de optimale cholesterolwaarde bereikt is. Deze richtlijn is hoofdzakelijk geïnspireerd door resultaten van de 4S-studie¹⁰. Beoogt men voor zijn patiënten hetzelfde effect als de resultaten van een RCT, dan moet de behandeling even strikt gebeuren. Starten met een conventionele dosis kort na het infarct lijkt momenteel nog de beste keuze.

Het effect van een cholesterolverlagende behandeling op de preventie van CVA is marginaal. De beschikbare gegevens zijn gebaseerd op heranalyses van bekende studies (onder andere LIPID, VAHIT). In deze studies werd CVA geïncludeerd als een secundaire uitkomstmaat; dit wil zeggen dat de studie nooit werd opgezet om een effect op de incidentie van CVA aan te tonen. Vanuit wetenschappelijk oogpunt kan men uitkomsten van dergelijke analyses hoogstens als hypothesevormend beschouwen. Daarbij is CVA een weinig frequente uitkomst in de bestudeerde populaties. De klinische relevantie van het gevonden effect is door de breedte van de betrouwbaarheidsintervallen van de NNT op zijn minst twijfelachtig (95% BI 22-688!).

De twee RCT's met atorvastatine maakten gebruik van een niet-conventionele hoge dosis statine. Deze aanpak roept echter meer vragen op dan er antwoorden zijn. Mag de dosis worden verminderd na de eerste vier maanden behandeling, is dit een klasse- of een producteffect, wat is de belangrijkste lipidenparameter die als goede indicator kan fungeren voor de ontwikkeling van verder cardiaal coronair lijden ...? Deze vragen blijven onbeantwoord.

- Literatuur**
- 1 VAN DIEST E, STOFFELEN E, WIDOOGHE L, et al. Grote discrepanties tussen Europese, Nederlandse en Belgische criteria voor primaire cardiovasculaire preventie met statinen in de huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:361-6. Dubbelpublicatie in *Huisarts Nu* 2002;31:5-11.
 - 2 THOMAS S, VAN DER WEIJDEN T, VAN DRENTH BB, et al. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
 - 3 <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=16479>. Geraadpleegd op 18/02/02.
 - 4 SIMOONS ML, CASPARIE AF. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2096-101.
 - 5 MURPHY M, FOSTER C, SUDLOW C, et al. Cardiovascular disorders. Primary prevention. *Clin Evid* 2001;6:82-113.
 - 6 LEMIENGRE M, CHRISTIAENS T, VAN DRIEL M. Hypercholesterolemie: vissen in troebel serum. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:397-402.
 - 7 *Clin Evid* 2001;6: Appendix 1. Estimating cardiovascular risk and treatment benefit.
 - 8 SUDLOW C, LONN E, PIGNONE M, et al. Cardiovascular disorders. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *Clin Evid* 2001;6:114-45.
 - 9 Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 - 10 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.



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.

Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie van hoofdluis?

DE MAESENEER J, BLOKLAND I, WILLEMS S, et al. Wet combing versus traditional scalp inspection to detect head lice in schoolchildren: observational study. *BMJ* 2001;321:1187-8.

Duiding N. Reusens

Samenvatting Deze **observationale studie** onderzoekt de waarde van de natkammethode als diagnostisch instrument bij het opsporen van hoofdluizen bij kinderen. Hiervoor screende men 224 leerlingen van 2-12 jaar op een lagere school in Gent, eerst door middel van hoofdinspectie, daarna door middel van de natkammethode. Hierbij kamt men met een fijne kam systematisch door nat haar dat werd gespoeld met conditioner. Men vond bij 49 kinderen (22%) luizen met de natkammethode; slechts 32 van hen (14%) waren positief bij hoofdinspectie. Van de 175 kinderen bij wie geen luizen werden gevonden met de natkammethode (78%), werden er 14 kinderen (6%) positief bevonden bij hoofdinspectie (zie tabel 1). Veertien dagen later was 53% van de met luizen geïnfecteerde kinderen na behandeling vrij van luizen. De auteurs concluderen dat de traditionele hoofdinspectie een slechte techniek voor detectie van hoofdluizen is; 30% **fout-positieven** en 10% **fout-negatieven** wanneer men de natkammethode als **gouden standaard** beschouwt. Tot besluit stelt men dat er nog verdere bevestiging nodig is voor de natkammethode als gouden standaard om de extra logistieke steun te legitimeren die noodzakelijk is bij screeningscampagnes met de natkammethode.

Hoofdinspectie	Natkammethode		Totaal
	Niet-geïnfecteerd	Geïnfecteerd	
Niet-geïnfecteerd	161	17	178
Geïnfecteerd	14	32	46
Totaal	175	49	224

Tabel 1: Resultaten van traditionele hoofdinspectie versus screening met de natkammethode.

Bespreking	Dit is een methodologisch goede studie over een onderwerp waarover weinig bekend is. Er is in de studie geen vermelding van de tijdsinvestering gekoppeld aan de natkammethode. Vooral dit tijdsaspect (reële tijd ca. 20 minuten) kan het succes van deze screeningsmethode in de weg staan. Gelijkaardig onderzoek waarbij men de luizenkam (droog kammen) vergeleek met hoofdinspectie, toonde nog frappantere verschillen: 25,4% positieven bij de luizenkam ten opzicht van 5,7% bij traditionele hoofdinspectie ¹ . Dit onderzoek vond plaats in Israël en de donkerharigheid van de bevolking is mogelijk de verklaring voor het ernstiger falen van hoofdinspectie in deze populatie. Vergelijkend onderzoek tussen de natkammethode en onderzoek met de luizenkam (droog kammen) is echter niet beschikbaar.
Besluit	Hoofdinspectie is geen goede techniek voor detectie van hoofdluis bij kinderen: de natkammethode heeft hierbij de voorkeur.
Belangenvermenging/financiering	Dit onderzoek werd ondersteund door de deelnemende gezondheidscentra en de stad Gent. Geen belangenvermenging vermeld.
Literatuur	1 MUMCUOGLU KY, FRIGER M, IOFFE-USPENSKY I, et al. Louse comb versus direct visual examination for the diagnosis of head louse infestations. <i>Pediatric Dermatology</i> 2001;18:9-12.

Behandeling van hoofdluis: nat kammen versus malathion

ROBERTS RJ, CASEY D, MORGAN DA, PETROVIC M. Comparison of wet combing for treatment of head lice in the UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:540-4.

Duiding N. Haedens

Samenvatting In dit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (**RCT**) werd het effect van het nat kammen ('bug-busting') als therapie voor hoofdluis bij kinderen vergeleken met behandeling met malathion-lotion. Dit onderzoek werd ondernomen in een representatieve steekproef van kinderen die wonen in een gebied waar reeds intermediaire resistentie ten opzichte van malathion werd vastgesteld. Deze kinderen, met een leeftijd tussen vijf en elf jaar, werden gerekruteerd in 24 basisscholen in Wales. Van de 4.037 gescreende kinderen hadden er 167 hoofdluis. Uiteindelijk werden 81 kinderen met levende luizen geïncludeerd in de studie. Deze kinderen werden in de twee weken voorafgaand aan het onderzoek niet behandeld met een insecticidenlotion en er werden geen verwondingen aan de hoofdhuid opgemerkt. De kinderen werden aselekt verdeeld over twee groepen; 37 kinderen werden toegewezen aan de natkammethode. De ouders kregen een 'bug-busting'-pakket en werden gevraagd de haren van het kind te wassen, veel conditioner toe te brengen, de haren goed door te kammen en dan met het fijne kammetje te kammen tot er geen luizen meer werden gevonden. Deze behandeling werd elke drie à vier dagen herhaald gedurende twee weken. De overige 44 kinderen werden behandeld met 0,5% malathion. Ouders in deze groep werden gevraagd de lotion aan te brengen op nat haar tot diep tegen de huid, het haar van zelf te laten drogen en de lotion gedurende acht tot tien uren op het haar te laten. Deze behandeling werd na zeven dagen herhaald. Uiteindelijk werden 72 kinderen (32 natkammethode en 42 in de

malathiongroep) in de analyse opgenomen met een gemiddelde leeftijd van 7,7 jaar (71% meisjes en 29% jongens). Zeven dagen na het voltooien van de behandeling werd de aanwezigheid van levende luizen onderzocht.

Ongeveer de helft van de kinderen in elke groep volgde de instructies voor behandeling volledig op. De gemiddelde behandelingsduur in de natkamgroep was 17,7 dagen. Bij de uitkomstmeting hadden 12 van de 32 kinderen uit de natkamgroep (38%) geen luizen meer vergeleken met 31 van de 40 (78%) in de malathiongroep. In de natkamgroep was de kans op aanwezigheid van levende luizen na behandeling 2,8 maal groter dan in de malathiongroep (95% BI 1,5 tot 5,2; $p=0,0006$). De auteurs besluiten dat behandeling met malathion tweemaal effectiever is dan nat kammen, zelfs in een regio met matige resistentie voor malathion.

Bespreking

Hoofdluis is een veelvoorkomende besmetting in zowel ontwikkelde als ontwikkelingslanden. Vele vragen rond de effectiviteit en de toxiciteit van verschillende pediculiciden hebben geleid tot een stijgend gebruik van alternatieve methodes om hoofdluis te behandelen. Een behandeling op basis van malathion bleek in deze studie effectiever te zijn dan kammen met een fijn luizenkammetje. Volgens een Cochrane Review over dit thema is dit het enige onderzoek tot nu toe dat een chemische en mechanische behandeling van hoofdluis vergelijkt¹. Deze RCT komt tegemoet aan twee van de drie inclusiecriteria die de Cochrane Review vooropstelt om de effectiviteit van een behandeling na te gaan. Deelname aan de studie is gebaseerd op aanwezigheid van levende luizen en bij behandeling met lotion mocht bijkomend geen luizenkam gebruikt worden. Twee kinderen werden uit de analyses geweerd aangezien ze beide behandelingen gelijktijdig toepasten. Als derde criterium werd vooropgesteld dat kinderen in de maand vóór deelname aan de studie niet behandeld werden met een product. In deze RCT werd een periode van slechts twee weken gehanteerd. Maar de Cochrane reviewer refereert niet naar onderzoek dat dit criterium van vier weken ondersteunt¹. ROBERTS en collega's gaan ervan uit dat twee weken na een behandeling elk resterend luizendodend effect klinisch niet relevant is. Ook vinden ze dat het gebruik van een cut-off van vier weken een **bias** kan introduceren in het rekruteren van proefpersonen in studies met de natkammethode, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten zou kunnen bemoeilijken. Het behandelen van hoofdluis met een pediculicide vóór het onderzoek zou de resultaten kunnen beïnvloeden in het voordeel van malathion. Maar ROBERTS e.a. toonden aan dat zelfs wanneer men deze voorbehandeling in rekening neemt, de genezingsgraad nog hoger ligt bij de groep behandeld met malathion dan bij de natkamgroep. De resultaten van deze studie tonen aan dat een strategie gebaseerd op nat kammen nog verder onderzocht moet worden².

We moeten ons echter bewust zijn dat een effectieve aanpak van pediculosis een behandeling vereist van zowel het besmette kind als zijn besmette contacten. Het probleem hierbij is dat, zeker in geïndustrialiseerde landen, er nog steeds een sociaal stigma bestaat rond het hebben van luizen en dat dit met zich mee brengt dat het nasporen van deze contacten bemoeilijkt wordt².

Permethrine, synthetische pyrethrines en malathion zijn bewezen effectief voor de behandeling van pediculosis capitis. Aangezien er reeds een bepaalde resistentie ten opzichte van deze producten is ontwikkeld, zal de beste keuze voor een product volgens de Cochrane Review afhangen van de lokale resistentie van een regio¹.

Besluit Op basis van deze eerste studie die een chemische en een mechanische aanpak voor hoofd-
luis vergelijkt, is een behandeling met malathion te verkiezen boven de natkammethode,
zelfs in een regio met een intermediair niveau van resistentie ten opzichte van malathion.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de 'Wales Office for Research and Development'.

- Literatuur**
- 1 DODD CS. Interventions for treating headlice (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
 - 2 CHEW AL, BASHIR SJ, MAIBACH HI. Treatment of headlice. *Lancet* 2000;356:523-4.

Gebruikte productnamen

Malathion: Para Plus®, Prioderm®, Radikal®

Permethrine: Salvor®, Nix®

Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen?

TUOMILEHTO J, LINDSTRÖM J, ERIKSSON JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes
in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.

Duiding J. Wens

Samenvatting In een deels **geblindeerde prospectieve RCT** onderzoeken de auteurs of diabetes type 2 zou
kunnen worden voorkomen door aanpassingen van de levensgewoonten van obese pa-
tiënten (BMI ≥ 25 kg/m²) tussen 40 en 65 jaar met een gedaalde glucosetolerantie (gede-
finieerd als: plasma glucose 140-200 mg/dL of 7,8-11,0 mmol/L 2 uur na belasting met 75 g
glucose bij personen met een nuchtere glycemie <140 mg/dL). Bij een eerste afwijkend re-
sultaat werd de test herhaald en het gemiddelde van beide testen bepaalde de inclusie.
Patiënten met diabetes werden uitgesloten evenals patiënten met chronische ziekten, wat
een overleving van minstens zes jaar twijfelachtig maakte. Patiënten met psychologische of
fysische problemen die mogelijk zouden interfereren met deelname werden eveneens uit-
gesloten. Inclusie gebeurde tussen november 1993 en juni 1998. In totaal werden 522 risico-
patiënten gerandomiseerd in twee groepen. Stratificatie gebeurde op basis van studiecen-
trum, geslacht en de resultaten van de orale glucosebelastingstest bij aanvang van de studie.
De interventie bestond uit individuele counseling met als doelstelling gewichtsreductie,
voedingsaanpassingen betreffende vet- en vezelinname en lichaamsbeweging. De doel-
stellingen van de interventie werden uitvoerig besproken: (1) gewichtsreductie van min-
stens 5%, (2) vetinname beperkt tot minder dan 30% van de totale energie-intake (waarbij
(3) verzadigde vetten minder dan 10% van de energie-inname), (4) minstens 15 g vezels per
1000 kcal en (5) matige lichaamsbeweging gedurende minstens dertig minuten per dag.
Tijdens het eerste jaar kregen deze patiënten zevenmaal een individuele begeleiding van
een gespecialiseerde voedingsdeskundige, daarna elke drie maanden. Tevens werden geïn-
dividualiseerde fysieke trainingen georganiseerd ter verbetering van de cardiorespiratoire
fitheid. Patiënten uit de controlegroep ontvingen mondelinge en schriftelijke informatie
over voeding en lichaamsbeweging tijdens elk jaarlijks consult, maar geen geïndividua-
liseerd schema.

Leeftijd, geslacht, BMI en biochemische parameters als plasmagluucose, serumlipiden, serum insuline en bloeddruk waren in beide groepen gelijk, evenals het percentage patiënten behandeld met ACE-inhibitoren en HMG-CoA reductase inhibitoren (statinen). Jaarlijks werd een orale glucosebelastingstest uitgevoerd. Eindpunt van de studie was het ontstaan van diabetes volgens de WHO-criteria van 1985 (nuchtere plasma glucose ≥ 140 mg/dL of plasma glucose ≥ 200 mg/dL, 2 uur na orale glucosebelasting). De gemiddelde follow-up bedroeg 3,2 jaar. Analyse gebeurde volgens het **intention-to-treat** principe.

De proportie deelnemers in de interventiegroep die één doelstelling konden bereiken, varieerde van 25% (voor vezelinname) tot 86% (voor fysieke inspanning). Op één jaar tijd evolueerde gestoorde glucosetolerantie naar diabetes bij gemiddeld 3% van de personen in de interventiegroep en bij 6% in de controlegroep. De **cumulatieve incidentie** voor diabetes na vier jaar bedroeg 11% (95% BI 6-15) in de interventiegroep en 23% (95% BI 17-29) in de controlegroep. Er kon een sterke omgekeerde relatie worden aangetoond tussen de succescore om een doelstelling te bereiken en de incidentie van diabetes. Het risico op diabetes daalde in de interventiegroep met 58% ($p < 0,001$). Uit deze studie kan men concluderen dat er negen patiënten met gestoorde glucosetolerantie gedurende vier jaar dienen te worden aangespoord om hun levensgewoonten dusdanig aan te passen om één casus van diabetes te voorkomen.

Bespreking In de recente (internationale) literatuur over het beleid van diabetespatiënten wordt heel veel aandacht gegeven aan educatie omtrent gezonde voeding en lichaamsbeweging. Het belang hiervan wordt groot geacht. Talrijke internationale aanbevelingen en statements adviseren gezonde voeding¹ en meer lichaamsbeweging² aan patiënten met diabetes (type 2). De WHO vermeldt in zijn World Health Report 2001 dat diabetes bij volwassenen meer dan zal verdubbelen van 143 miljoen in 1997 tot 300 miljoen in 2025 vooral door voeding en andere leefstijlfactoren³.

Ook in de vernieuwde NHG-standaard Diabetes mellitus type 2⁴ en in onze Vlaamse Consensus uit 1997⁵ werd geadviseerd de diabetespatiënten te educeren omtrent gezonde voeding en het belang van voldoende beweging.

Het effect van deze therapieën wordt in de literatuur echter (nog) niet stevig onderbouwd. Clinical Evidence⁶ beantwoordt in zijn laatste nummer alleen maar vragen over het effect op gewichtsreductie van medicamenteuze therapieën bij volwassen diabetespatiënten. Deze studie tracht aan te tonen dat diabetes misschien kan worden voorkomen (uitgesteld?) door intensieve begeleiding bij het aanpassen van voedingsgewoonten en lichaamsbeweging. Vaak wordt gesteld dat het erg moeilijk is om de levensgewoonten van obese en sedentaire mensen te veranderen. Hier toont men echter aan dat patiënten met gestoorde glucosetolerantie willen en kunnen deelnemen aan een interventieprogramma als het hen wordt mogelijk gemaakt. In de interventiegroep verlaat minder dan 9% de studie vroegtijdig, in de controlegroep is dat minder dan 7%. In de studie wordt geen onderscheid gemaakt tussen de 'kracht' van voedingsaanpassingen dan wel van lichaamsbeweging. Voor elke individuele patiënt werd getracht het maximale te bereiken. Het effect van de interventie op de incidentie van diabetes was het meest uitgesproken wanneer uitvoerige wijzigingen konden worden aangebracht in levenswijze; wanneer dit niet gebeurde bedroeg de incidentie van diabetes ongeveer de verwachte 35%, eigen voor deze risicogroep. De globale gewichts-

reductie was niet echt spectaculair: na één jaar bedroeg dit $4,2 \pm 5,1$ kg in de interventiegroep en $0,8 \pm 3,7$ kg in de controlegroep; na twee jaar respectievelijk $3,5 \pm 5,5$ kg en $0,8 \pm 4,4$ kg (p-waarde steeds $<0,001$); maar het verschil in incidentie van diabetes tussen interventie- en controlegroep was wel substantieel. Tevens bleek dat slechts vier uren matige lichaamsbeweging per week voldoende was voor een significante risicoreductie in het ontstaan van diabetes voor de groep die geen lichaamsgewicht verloor.

Het is jammer dat de studie niet volledig werd geblindeerd: stafleden betrokken bij de interventie kenden de randomisatie. Tevens is het jammer dat er in dit artikel geen enkele beschrijving is van de psychologische ervaringen van de risicopatiënten. Dit doet toch nog wel wat vragen oproepen. Hoe beleven de risicopatiënten het risico op het ontstaan van diabetes wanneer dit besproken wordt bij aanvang van de studie? Hoe wordt een zeer intense begeleiding door een diëtiste ervaren? En hoe ervaren patiënten dergelijke intense inmenging in hun levensstijl? Ook een kostenevaluatie werd niet opgenomen in deze publicatie zodat ook dit aspect niet kan worden getoetst ten opzichte van de baten noch het effect.

Besluit Deze studie toont aan dat het mogelijk is om bij obese patiënten tussen 40 en 65 jaar oud met gestoorde glucosetolerantie diabetes te voorkomen door middel van een begeleide interventie met dieet en verhoogde lichaamsbeweging. De resultaten van deze studie zijn bemoedigend op de korte termijn. Een gezonde levensstijl is uiteindelijk goed voor iedereen. Dergelijke interventies zijn redelijk goedkoop en hebben wellicht weinig biochemische neveneffecten. Het gebrek aan een gedegen psychologische evaluatie enerzijds en een kosteneffectiviteitanalyse op (middel) lange termijn anderzijds maken dat er nog heel wat meer onderzoek noodzakelijk zal zijn vooraleer wijzigingen in levensstijl een 'evidence based' bijdrage leveren aan de preventie van diabetes type 2.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de 'Finnish Academy', het Finse Ministerie van Onderwijs, de Novo Nordisk Foundation, de Yrjö Jahnsson Foundation en de Finnish Diabetes Research Foundation.

- Literatuur**
- 1 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (position statement). *Diabetes Care* 2002;25:S50-S60.
 - 2 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Mellitus and Exercise (position statement). *Diabetes Care* 2002;25:S64-S68.
 - 3 <http://www.who.int/whr/2001/archives/1998/factse.htm> (statement 39).
 - 4 RUTTEN GE, VERHOEVEN S, HEINE RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
 - 5 Diabetes Project Vlaanderen. Een interdisciplinaire consensus over het beleid van niet-insulinedependente diabetes mellitus in Vlaanderen. Sint-Denijs-Westrem/Antwerpen: VDV-WVVH-VHI, 1997.
 - 6 ARTERBURN D, HITCHCOCK NOEL P. Obesity. *Clinical Evidence* 2001;6:463-70.

Hebben probiotica een plaats in de preventie van atopie?

KALLIOMÄKI M, SALMINEN S, ARVILOMMI H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.

Duiding M. Van Winckel

Samenvatting In deze placebogecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie werd het preventief effect onderzocht van de toediening van *Lactobacillus GG*, een **probioticum**, op het optreden van atopisch eczeem in de eerste twee levensjaren. De onderzoeksgroep bestond uit 159 zuigelingen met een positieve familiale anamnese voor atopie. De interventie bestond uit het toedienen van placebo of *Lactobacillus GG* aan de moeder gedurende de vier laatste weken van de zwangerschap en tijdens de periode van exclusieve borstvoeding, of aan de flesgevoede zuigelingen, tot de leeftijd van zes maanden. Opvolging gebeurde tot de leeftijd van twee jaar. In de placebogroep beëindigden 68 van de 82 zuigelingen de studie en in de *Lactobacillus GG*-groep 64 van de 77 zuigelingen. Beide groepen verschilden niet wat betreft zwangerschapsduur, geboortegewicht, geslacht, IgE-gehalte in navelstrengbloed, prevalentie en duur van borstvoeding. Het serum IgE-gehalte, het aantal kinderen met positieve RAST- of huidpriktest op de leeftijd van 3, 12 en 24 maanden was niet verschillend tussen beide groepen. Beduidend minder zuigelingen in de *Lactobacillus GG*-groep (15/64 of 23%) dan in de placebogroep (31/68 of 46%) ontwikkelden atopisch eczeem. Het relatieve risico voor het ontwikkelen van eczeem was 0,51 (95% BI 0,32-0,84). Het **number needed to treat** was 4,5 (95% BI 2,6-15,6). De auteurs besluiten dat de toediening van dit probioticum aan zogende moeders of jonge zuigelingen een waardevolle aanwinst is in de preventie van atopische aandoeningen.

Bespreking Indien de resultaten van deze goed opgezette maar beperkte studie bevestigd worden bij een grotere groep zuigelingen in andere onderzoekscentra, dan biedt dit probioticum inderdaad hoopvolle perspectieven in de preventie van atopisch eczeem op zuigelingenleeftijd bij risicokinderen uit atopische gezinnen. Deze studie laat niet toe een uitspraak te doen over de vraag of op deze manier ook andere allergische manifestaties op latere leeftijd kunnen worden voorkomen. Het feit dat RAST-testen, huidtesten en totaal serum-IgE niet werden beïnvloed, doet vermoeden dat er geen invloed is op sensitisatie. Wat hiervan de klinische betekenis is, is momenteel niet duidelijk, omdat sensitisatie tegen allergenen, zoals aangetoond door positieve RAST- of huidtesten, niet noodzakelijk gepaard gaat met klinische verschijnselen.

Het is te vroeg om uit deze gegevens zonder bevestiging uit andere bronnen al richtlijnen voor de praktijk te distilleren en toediening van probiotica aan zwangere vrouwen en pasgeborenen te promoten. *Lactobacillus GG* is bovendien op de Belgische markt niet verkrijgbaar. Gegevens verkregen met het gebruik van één probioticum, mogen nooit veralgemeend worden naar een ander probioticum, ook al behoort het tot dezelfde klasse van lactobacilli. De effecten blijken immers zeer specifiek met één stam verbonden¹.

Besluit Toediening van *Lactobacillus GG* is mogelijk een effectieve preventieve maatregel tegen het optreden van atopisch eczeem bij risicokinderen. De moeder zou dit moeten innemen gedurende de vier laatste weken van de zwangerschap en tijdens de periode van exclusieve borstvoeding. In het geval van flesvoeding krijgt de zuigeling *Lactobacillus GG* tot de leeftijd van zes maanden. Het is echter nog prematuur om deze strategie op grote schaal te promoten.

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd ondersteund door de 'Finnish Foundation for Paediatric Research', de 'National Technology Agency of Finland' en de 'Allergy Research Foundation in southwest Finland'.

Literatuur 1 KOPP-HOOLIHAN L. Prophylactic and therapeutic use of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001;101:229-38.