

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	De klinische equivalentie van generieken M. Bogaert, P. Chevalier	41
Minerva	Helicobacter pylori-eradicatie: sequentiële of standaardtherapie? L. Ferrant	42
	Laparoscopische antirefluxchirurgie of esomeprazol voor chronische refluxziekte? M. Van de Castele	44
	Antiseptische mondspoelingen voor de behandeling van halitose P. Chevalier	46
	Bevordert een mediterraan voedingspatroon de gezondheid? T Poelman	48
	Gedragscounseling en seksueel overdraagbare infecties (SOI) P. Semaille	50
	Fysieke activiteit vertraagt de cognitieve achteruitgang? B. Michiels	52
	Vervolg op...	
	· Anticoagulantia: duur van de behandeling	54
	· De apotheker helpt patiënten met hartfalen	54
	· Inhalatiecorticosteroiden bij astma: dosis?	55
	· Aspirine en diabetes: niet in primaire preventie	55
	EBM-begrippen	
	· Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren?	56
	Verklarende woordenlijst	

Mei 2009

volume 8 ~ nummer 4



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 09 332 24 55 ~ 09 332 49 67
redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- M. Bogaert, Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie en Universiteit Gent
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- L. Ferrant, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- P. Semaille, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- M. Van de Casteele, Dienst Interne Geneeskunde / Lever, galblaas en pancreas, Universitair Ziekenhuis Leuven

Generieken: goedkoper en betere therapietrouw

In een vroeger editoriaal wezen we op het feit dat een hogere geneesmiddelenkost een negatief effect kan hebben op de gezondheid van patiënten. Inderdaad zijn mensen met een beperkt inkomen dikwijls verplicht een keuze te maken, volledig of gedeeltelijk, tussen geneesmiddelen aankopen, en voorzien in andere noodzakelijke behoeften zoals voeding of kleding¹.

Omdat ze goedkoper zijn, kan in deze context het voorschrijven van generieken voordelig zijn. Ook op het vlak van therapietrouw kunnen generieken een gunstig effect hebben.

Dit werd aangetoond in een Noord-Amerikaanse studie aan de hand van 7532 nieuwe voorschriften bij patiënten opgenomen in een terugbetalingssysteem met minstens drie niveaus ('3-tier pharmacy benefit structure')². Amerikanen die in een dergelijk plan zijn opgenomen, betalen meer voor originele specialiteiten die niet als 'voorkeursgeneesmiddelen' gelden. Ze betalen minder voor originele voorkeursgeneesmiddelen (lijst gebaseerd op de prijs) en weinig of niets voor generieken.

Het onderzoek gaat over de meest voorgeschreven geneesmiddelen (waarvoor als alternatief een generiek beschikbaar is) die chronisch worden gebruikt (bijvoorbeeld statines, ACE-inhibitoren, orale anticonceptiva). Bij de analyse corrigeren de auteurs voor sociodemografische kenmerken en voor de verschillende therapeutische klassen. Zij stellen vast dat het voorschrijven van generieken of van originele voorkeursgeneesmiddelen de therapietrouw verbetert in vergelijking met originele niet-voorkeurspecialiteiten.

Deze Noord-Amerikaanse gegevens zijn uiteraard niet zomaar van toepassing in België, gezien de verschillen in de organisatie en de terugbetaling van de gezondheidszorg, maar ze zijn toch nuttig als aanwijzing.

Generieken: bio-equivalentie en verschillen

Net als in andere landen is in België de term 'generisch geneesmiddel' wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde concentratie per eenheid bevatten als de originele specialiteit. Het moet gaan over dezelfde toedieningsweg en dezelfde biologische beschikbaarheid, en het middel moet minstens 30% goedkoper zijn. De biologische beschikbaarheid is de mate van absorptie in het organisme, en de snelheid waarmee dit gebeurt. De biologische beschikbaarheid voor een generiek moet zich situeren tussen 80 en 125% van de waarden voor het originele geneesmiddel. Bio-equivalentie betekent dat de biologische beschikbaarheid van twee geneesmiddelen met dezelfde hoeveelheid van het actieve bestanddeel vergelijkbaar is. Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge (waarbij de toxische dosis dicht bij de werkzame dosis ligt), moet

het bovenvermelde bio-equivalentie-interval nog smaller zijn. Deze gegevens worden streng gecontroleerd bij de registratie van het geneesmiddel. De generiek kan ook op een aantal andere punten verschillen van de specialiteit, bijvoorbeeld op het vlak van kleur, vorm, hulpstoffen of fabricatieprocédé. Kleurstoffen en bewaarmiddelen moeten gecontroleerd worden, zeker bij (de zeldzame) patiënten met antecedenten van allergie.

Wie wil overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek of van de ene generiek naar de andere, moet met al deze elementen rekening houden³.

Generieken: klinische equivalentie

Indien twee geneesmiddelen bio-equivalent zijn, zouden ze in principe dezelfde klinische werkzaamheid moeten hebben. Toch vragen sommigen zich af in welke mate dit opgaat, met andere woorden komt de bewezen bio-equivalentie overeen met een klinische equivalentie? Kesselheim et al. bogen zich over deze vraag en voerden een meta-analyse uit over geneesmiddelen in het cardiovasculaire gebied⁴. Zij zochten systematisch naar studies die het effect en de veiligheid van generieken vergeleken met deze van originele specialiteiten en vonden 47 artikels (waarvan 81% RCT's) die handelden over 9 subklassen van cardiovasculaire middelen. Ze stelden een klinische equivalentie vast tussen generieken en originele specialiteiten voor bètablokkers, diuretica, calciumantagonisten (met soms een klinisch weinig relevant verschil, bijvoorbeeld voor het PR-interval op EKG), plaatjesremmers, statines, ACE-inhibitoren, alfa-blokkers. De klinische resultaten bevestigen dus de farmacokinetische gegevens. Op basis van de gemiddelde effectgrootte voor alle vergelijkingen, stellen de auteurs vast dat originele specialiteiten klinisch niet superieur zijn aan generieken.

Generieken: de weerstand in veel editorialen

Kesselheim et al. vergelijken ook de hierboven vermelde conclusies met wat in editorialen geschreven wordt over generieken. Ze vinden 43 editorialen met in 53% van de gevallen een negatieve opinie in verband met de keuze om een generiek voor te schrijven. Ze formuleren geen enkele hypothese die deze tegenstelling tussen evidentie en opinie zou kunnen verklaren. Net zoals deze auteurs, nodigt de Minervaredactie alle voorschrijvers uit om, EBM-bewust, de keuze tussen een originele specialiteit en een generiek te herbekijken in het licht van de klinische studies. Overleg en samenspraak met de betrokken patiënt zijn essentieel om verwarring of wantrouwen, niet bevorderlijk voor de therapietrouw, te voorkomen. Volgens bovenvermelde studie is de therapietrouw wel beter met generieken of met andere voor de patiënt goedkopere geneesmiddelen.

1. Bogaert M, Chevalier P. Prijsbewust voorschrijven? [Editoriaal]. *Minerva* 2008;7(3):33.

2. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006;166:332-7.

3. Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere: enkele commentaren. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:15.

4. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-26.

Helicobacter pylori-eradicatie: sequentiële of standaardtherapie?

- **Klinische vraag** Is een sequentiële therapie beter dan een standaardtherapie voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* bij patiënten zonder voorafgaande eradicatiebehandeling?
- **Achtergrond** De laatste jaren wordt wereldwijd steeds meer melding gemaakt van het mislukken van de Hp-eradicatie¹. De standaardtherapie op basis van een protonpompinhibitor (PPI) en twee antibiotica faalt bij één op vier patiënten. Men wijt deze mislukking aan een toenemende resistentie van *H. pylori* tegenover clarithromycine en metronidazol²⁻⁴. Het is dus zeker nuttig om de effectiviteit te onderzoeken van andere behandelingsschema's zoals sequentiële therapie.

Analyse
L. Ferrant

Referentie

Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-31.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE (van 1981 tot oktober 2007), Cochrane Central Register of Controlled Trials en Google Scholar for RCTs
- literatuurlijsten van studies en reviews
- abstracts van congressen.

Geselecteerde studies

- RCT's die een sequentiële therapie gedurende tien dagen vergelijken met een standaardtherapie gedurende zeven of tien dagen
- sequentiële therapie: tien dagen PPI (zelfde molecule en dosering als controlegroep), eerste vijf dagen + amoxicilline 1 000 mg, volgende vijf dagen + clarithromycine 500 mg + tinidazol 500 mg, alles twee maal per dag
- standaardtherapie: zeven of tien dagen PPI (pantoprazol 40 mg, esomeprazol/omeprazol/rabeprazol 20 mg) of ranitidine 400 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, alles twee maal per dag
- diagnose van *H. pylori*-infectie en evaluatie van *H. pylori*-eradicatie (minstens vier weken na de behandeling) bevestigd met histologie, ureasetest op biopsie, fecale antigen-test of ureumademtest
- inclusie van slechts 10 van de 85 gevonden artikels
- alle geïncludeerde RCT's werden uitgevoerd in Italië.

Bestudeerde populatie

- in totaal 2 747 *H. pylori*-positieve patiënten die nog geen eradicatietherapie kregen en die sinds minstens één maand geen PPI, ranitidine of andere H₂-antihistaminica of bismuth innamen.

Uitkomstmeting

- percentage patiënten in beide groepen met geslaagde *H. pylori*-eradicatie na behandeling
- relatieve en absolute risicoreductie van falen van de *H. pylori*-eradicatietherapie bij patiënten met sequentiële versus standaardtherapie
- opsporen van heterogeniteit met I²-test en publicatiebias met funnelplot.

Resultaten

- *H. pylori*-eradicatie in 93,4% (95% BI van 91,3 tot 95,5) van de gevallen na sequentiële therapie en in 76,9% (95% BI van 71,0 tot 82,8) van de gevallen na standaardtherapie
- RRR 71% (95% BI van 64 tot 77) en ARR 16% (95% BI van 14 tot 19) in de sequentiële therapiegroep
- therapietrouw in beide groepen: ongeveer 97%.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat sequentiële therapie beter lijkt dan standaardtherapie voor eradicatie van *H. pylori*. Wanneer RCT's in andere regio's deze resultaten zouden bevestigen, dan zou de tien dagen durende sequentiële therapie een standaardtherapie kunnen worden voor de behandeling van *H. pylori*-positieve patiënten die nog geen behandeling kregen.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: de laatste auteur kreeg honoraria van Astra-Zeneca, Meretek en Santarus.

1. Bohr UR, Malfertheiner P. Eradication of *H. pylori* infection: the challenge is on if standard therapy fails. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2009;2:59-66.
2. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Cut* 2007;56:1502.
3. Chisholm SA, Teare EL, Davies K, Owen RJ. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Euro Surveill* 2007;12:E3-4.
4. Elviss NC, Owen RJ, Breathnach A, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnically diverse populations in central and south London during 2000. *J Med Microbiol* 2005;54:567-74.
5. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621-6.
6. Ferrant L. Effect van *H. pylori*-eradicatie op pyrosis en reflux. *Minerva* 2005;4(4):65-7.

7. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JA, et al. NHC-Standaard Maagklachten. *Huisarts Wet* 2003;46: 690-700.
8. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 2007;370:1010-2.
9. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Cut* 2007;56:1353-7.
10. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-2.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Cut* 2007; 56:772-81.
12. Gatta L, Di Mario F, Zullo A, Vaira D. Errors in a meta-analysis of treatments for *Helicobacter pylori* infection [Comment]. *Ann Intern Med* 2008;149: 686.

Methodologische beschouwingen

Een eerste zwak punt van deze studie is het feit dat de auteurs weinig belang hechten aan de onderliggende pathologie waarvoor *H. pylori*-eradicatie nodig was (bij 3 RCT's was dit niet eens vermeld). Ondanks de strenge inclusie- en exclusiecriteria kan dit leiden tot belangrijke klinische heterogeniteit tussen de studies. Anderzijds is er geen enkele statistische heterogeniteit aangetoond.

Een tweede zwak punt (door de auteurs zelf vermeld) is dat alle onderzoeken in Italië zijn uitgevoerd. De resistentie aan clarithromycine en imidazoles is veel hoger in Zuid-Europa dan in onze regio's. In Noord-Europa zou de resistentie van *H. pylori* voor clarithromycine ongeveer 5% bedragen en deze voor metronidazol ongeveer 30%¹. De studiepopulatie komt dus niet overeen met *H. pylori*-positieve patiënten in België.

Een derde zwak punt is dat er in slechts twee van de tien RCT's effectief gezocht werd naar de resistentie van *H. pylori* voor clarithromycine en metronidazol. De auteurs van de review vermelden 7% resistentie voor clarithromycine en 13% voor clarithromycine of imidazol. Deze cijfers komen niet overeen met de gekende resistentiecijfers voor clarithromycine en metronidazol in Zuid-Europa².

Wegens het kleine aantal studies is de mogelijkheid van publicatiebias niet uitgesloten. Slechts de helft van de studies was van voldoende kwaliteit (Jadadscore ≥ 3). Een analyse met alleen studies van voldoende kwaliteit leverde een ARR op van 14% in plaats van 16%.

Interpretatie van de resultaten

Wat is nu de klinische relevantie van deze eradicatie? Deze studie besteedde weinig aandacht aan het klinische patiëntgebonden effect van eradicatietherapie. De eerste vraag die een clinicus zich stelt, is of deze verandering in het behandelingsschema van *H. pylori*-positieve patiënten effectief het genezingspercentage beïnvloedt.

Van de 2 747 geïncludeerde patiënten weten we dat bij 416 peptische maagulcera en bij 1 083 dyspepsie zonder ulcus de aanleiding was voor eradicatietherapie. De diagnose van de 1 248 overige patiënten was niet duidelijk. Het uitroeien van *H. pylori* heeft zijn nut bewezen voor de preventie en/of de behandeling van chronische gastritis, peptische ulcera, MALT-lymfoom (mucosa associated lymphoid tissue) en geopereerde maagkanker. Daarentegen bestaat er een controverse over de rol van *H. pylori* bij dyspeptische symptomen en het effect van een eradicatietherapie op deze symptomen is niet duidelijk⁵⁻⁷.

De auteurs wijzen er op dat de resultaten van hun systematische review en meta-analyse overeenstemmen met deze van twee eerdere reviews, waarvan de inclusie- (ook observationele studies) en exclusiecriteria minder streng waren^{8,9}.

Voor de praktijk

In België zijn er geen recente epidemiologische cijfers beschikbaar over *H. pylori*. Het is echter bekend dat bij volwassenen de prevalentie van *H. pylori* gemiddeld 28% bedraagt, dat deze stijgt met de leeftijd en in sommige bevolkingsgroepen (Noord-Afrikanen) kan stijgen tot meer dan 50%¹⁰.

Het feit dat we niet beschikken over exacte cijfers over de resistentie van *H. pylori* tegenover de klassieke antibiotica en het feit dat er bij nieuwe patiënten onmiddellijk met drie antibiotica zou moeten gewerkt worden, legt meteen een hypotheek op latere therapeutische alternatieven als de standaardtherapie zou falen. In de praktijk is het wel belangrijk rekening te houden met de etnische afkomst van patiënten. Wegens de hogere resistentiecijfers in bepaalde landen, kan het lokaal aangewezen zijn om alternatieve schema's te gebruiken^{1,4,11}.

In de hier besproken review lijken ingewikkelde schema's de therapietrouw niet negatief te beïnvloeden. De ervaring leert echter dat de doorsnee patiënt het al moeilijk genoeg heeft met de standaardtherapie, om met de sequentiële therapie geen fouten te maken of deze vol te houden.

Het lijkt ons al bij al weinig aangewezen om op basis van deze meta-analyse met veel beperkingen¹² te besluiten dat een sequentiële therapie in België te verkiezen valt boven een klassieke standaardtherapie.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat bij patiënten die *H. pylori*-positief zijn en nog geen eradicatiebehandeling kregen, een sequentiële eradicatietherapie effectiever is dan een standaardtherapie. Voorlopig zijn er onvoldoende argumenten om in België bij deze patiëntengroep systematisch een sequentiële therapie te verkiezen boven de standaardtherapie.



Laparoscopische antirefluxchirurgie of esomeprazol voor chronische refluxziekte?

- **Klinische vraag** Is er na drie jaar een verschil in effectiviteit en veiligheid tussen laparoscopische antirefluxchirurgie en chronisch gebruik van esomeprazol bij patiënten met chronische gastro-oesofageale reflux?
- **Achtergrond** De laparoscopische Nissen-fundoplicatie verdrievoudigde het aantal refluxingrepen in de Verenigde Staten¹. De techniek was niet gestandaardiseerd en weinig studies hebben de effectiviteit en de veiligheid van laparoscopische refluxchirurgie onderzocht op lange termijn.

Analyse
M. Van de
Castele

Referentie

Lundell L, Attwood S, Ell C, et al; LOTUS trial collaborators. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-13.

Bestudeerde populatie

- 554 tweede- tot derdelijnspatiënten van gemiddeld 45 jaar met chronische gastro-oesofageale reflux, bevestigd door endoscopie en 24 h pH-metrie, zonder of hoogstens met milde refluxklachten en oesofagitis ≤ graad B na drie maanden behandeling met 40 mg esomeprazol (run-in fase)
- alle basiskenmerken waren gelijk verdeeld tussen de twee onderzoeksgroepen: 75% mannen; gemiddelde BMI 27 kg/m²; Barrett-mucosa bij ongeveer 10% van de patiënten
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van heekkunde ter hoogte van slokdarm-maag-duodenum, Zollinger-Ellison syndroom, achalasia, sclerodermie, inflammatoire darmziekte, Barrett-mucosa met dysplasie, belangrijke co-morbiditeit, vermoeden van slechte therapietrouw.

Onderzoeksopzet

- multicenter, **open-label**, gerandomiseerd onderzoek
- interventie: drie jaar behandeling met 20 tot 40 mg esomeprazol (n=266) per dag of laparoscopische refluxchirurgie door een gespecialiseerd chirurg op gestandaardiseerde manier uitgevoerd (n=288)
- follow-up: pyrosis, zure regurgitatie, dysfagie en andere gastro-intestinale klachten om de 6 maanden; levenskwaliteit om het jaar; endoscopische bevindingen na 1 en na 3 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot therapiefalen
 - therapiefalen in de esomeprazolgroep gedefinieerd als onvoldoende controle van pyrosis en zure regurgitatie ondanks zestien weken esomeprazol 40 mg één maal per dag of 20 mg twee maal per dag
 - therapiefalen in de chirurgiegroep gedefinieerd als gedurende minstens vier weken nood aan maagzuurremmers om refluxklachten te controleren; peri- of postoperatief (30 dagen) overlijden; postoperatieve complicatie waar

voor verdere behandeling noodzakelijk (zoals dysfagie); heroperatie

- secundaire uitkomstmaten: ernst van refluxklachten, levenskwaliteit volgens QOLRAD (quality of life in reflux and dyspepsia) en GRS (gastrointestinal symptom rating scale)
- zowel **intention to treat** (ITT) als **per protocol** (PP) analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 22% in de esomeprazol- versus 29% in de chirurgiegroep
- primaire uitkomstmaat: volgens ITT-analyse: geen verschil in tijd tot therapiefalen tussen beide groepen; 93% van de esomeprazolgroep versus 90% van de chirurgiegroep refluxvrij na 3 jaar (p=0,25); volgens PP-analyse: 95% van de esomeprazolgroep versus 90% van de chirurgiegroep refluxvrij na 3 jaar (p=0,045)
- secundaire uitkomstmaten: gedurende drie jaar significant meer (milde) pyrosis doch minder (milde) dysfagie en flatulentie (telkens p<0,001) in de esomeprazol- versus de chirurgiegroep; significant meer verbetering van voedsel- en drankiname, vitaliteit en reflux in de chirurgie- versus de esomeprazolgroep (p<0,001)
- ernstige ongewenste effecten: 21% in de chirurgie- versus 14% in de esomeprazolgroep.

Besluit van de auteurs

In deze drie jaar durende studie bleek laparoscopische refluxchirurgie even effectief en veilig te zijn als chronisch gebruik van esomeprazol om refluxklachten te controleren.

Financiering: AstraZeneca

Belangenvermenging: twee van de zeven auteurs zijn werknemers van AstraZeneca. Eén van hen hield zich vooral bezig met de statistische aspecten van de studie. De andere auteurs melden belangenconflicten met AstraZeneca en met andere farmaceutische firma's.

1. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413.
2. Smith CD. Antireflux surgery. *Surg Clin North Am* 2008;88:943-58.
3. Attwood SE, Lundell L, Ell C, et al; LOTUS Trial Group. Standardization of surgical technique in antireflux surgery: the LOTUS Trial experience. *World J Surg* 2008;32:995-8.
4. Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JC, et al. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gast Surg* 2008;12:1646-54.
5. Anvari M, Allen C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 2003;196:51-7.
6. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3:292-300.

7. Spechler SJ. Comparison of medical and surgical therapy for complicated gastroesophageal reflux disease in veterans. The Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:786-92.
8. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9.
9. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2005;92:695-9.
10. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al; Nordic GORD Study Group. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg* 2007;94:198-203.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een open label, gerandomiseerde studie. De aard van het onderwerp maakt het onmogelijk om een geblindeerde studie uit te voeren. Randomisatie tussen heelkunde en geneesmiddelen is evenmin evident. Zevenentwintig van de 288 patiënten (9%), toegewezen aan de chirurgiegroep, bedachten zich en wensten geen operatie meer. De ITT-analyse die de auteurs hier toepasten is in feite een gemodificeerde ITT-analyse. Strikt genomen wordt in een ITT-analyse elke geïncludeerde patiënt in de statistische analyse opgenomen. Volgens de auteurs faalde de behandeling wanneer patiënten na heelkunde toch extra maagzuurremmers nodig hadden of als de symptomen onvoldoende onder controle waren met esomeprazol. Tijdens de follow-up beschouwde men 'niet-falers' als patiënten 'in remissie'. Van de 248 geopereerde patiënten waren er bij 204 of bij 82% na drie jaar opvolging gegevens bekend. Nochtans was de succesratio bij de geopereerde patiënten volgens de ITT-analyse 90%. Dit is opvallend méér dan het percentage patiënten waarvan opvolggegevens bekend zijn. Ook van de 266 patiënten behandeld met esomeprazol waren er na drie jaar bij slechts 208 (78%) opvolggegevens bekend. Ook hier was de succesratio in de ITT-analyse 93% en dus groter dan het percentage met opvolggegevens. We kunnen ons de vraag stellen op basis van welke analyse die hogere succesratio's tot stand kwamen. In de grafiek die deze succesratio's illustreert, vermeldt men in de Y-as de 'estimated proportion of patients in remission' zonder het absolute aantal patiënten aan te geven. Vermoedelijk is er dus geen 'zuivere' ITT-analyse gebeurd en dit verklaart waarom de percentages van succesvolle behandelingen met ITT-analyse en PP-analyse in dezelfde grootte-orde liggen.

Laparoscopische technieken worden beter verdragen dan laparotomieën, en dit omwille van de kortere hospitalisatieduur¹. Een sterk punt van deze studie is dat men erin slaagde een gestandaardiseerde operatietechniek voor laparoscopische fundoplicatie te gebruiken in verschillende landen²⁻⁴.

In het protocol van deze LOTUS-studie is niet duidelijk aangegeven hoelang deze studie uiteindelijk nog zal duren.

Resultaten in perspectief

Geen verschil in effect en veiligheid van medicatie versus operatie betekent niet noodzakelijk dat beide opties even opportuun zijn. De onderzoekers vonden echter geen verschil in levenskwaliteit postoperatief versus inname van esomeprazol. De klassieke postoperatieve ongewenste effecten zoals dysfagie, moeilijke ructus en toegenomen flatulentie, wogen niet door in de meetinstrumenten die levenskwaliteit meten. Deze 'nieuwe' klachten waren eerder mild in frequentie van optreden en intensiteit.

Het aantal heringrepen in de chirurgiegroep is opgenomen in de groep van 10% therapiefalers en wordt niet gepreciseerd.

In een andere studie met 181 patiënten die een laparoscopische fundoplicatie ondergingen, gebeurde bij 7% een heringreep op vijf jaar tijd⁵. De LOTUS-studie suggereert een re-interventiegraad van enkele procenten op drie jaar³.

Van laparoscopische fundoplicatie is uit multivariaatanalyse⁶ gebleken dat de beste resultaten in symptoomcontrole bereikt worden bij de volgende refluxpatiënten: opvallende episodes van reflux tijdens 24 h pH-metrie, typische refluxklachten, goede respons op protonpompinhibitoren (PPI). Patiënten van wie de epigastrische pijnen eigenlijk niet te wijten zijn aan refluxklachten, zullen een geringe respons hebben zowel op PPI als op mechanische correctie via fundoplicatie. Paradoxaal genoeg zijn patiënten die onvoldoende onder controle geraken met PPI, diegenen die in aanmerking komen voor anti-refluxchirurgie. Een nauwgezette pre-operatieve evaluatie met o.a. 24 h pH-metrie en slokdarmmanometrie is dus noodzakelijk om zeker te zijn dat de symptomen te wijten zijn aan gastro-oesofageale reflux¹.

Ook andere RCT's⁷⁻⁹, ondermeer van dezelfde auteur⁸ als deze van de LOTUS-studie, geven dezelfde symptoomcontrole met anti-refluxchirurgie als met protonpompinhibitoren^{8,9} en zelfs met H₂-blokkers⁷. Deze laatste studie is een oudere studie uit de jaren '80 toen men voor belangrijke refluxklachten nog geen PPI als standaardbehandeling gebruikte. Dezelfde auteurs als de hier besproken studie onderzochten in een RCT het effect van fundoplicatie versus omeprazol gedurende zeven jaar¹⁰. Ze besloten dat antirefluxchirurgie effectiever is om symptomen van reflux te bestrijden, maar dat de postoperatieve complicaties een probleem vormen.

Voor de praktijk

De resultaten van de LOTUS-studie steunen de actuele gastro-enterologische richtlijnen¹, waarbij PPI-behandeling en anti-refluxchirurgie geacht zijn dezelfde symptoomcontrole te geven bij een typische refluxpatiënt. Omwille van nieuwe klachten postoperatief (dysfagie in het bijzonder) en (weinig frequente) postoperatieve complicaties komen PPI voor de typische refluxpatiënt toch op de eerste plaats. Wanneer de symptomen goed onder controle zijn met PPI, komt de patiënt niet in aanmerking voor anti-refluxchirurgie. Anti-refluxchirurgie blijft wel geïndiceerd bij patiënten die geen PPI verdragen, die levenslang PPI zullen nodig hebben en ermee wensen te stoppen en ook bij patiënten die hinderlijke symptomen hebben ondanks PPI-inname. Wat de laatste groep betreft, raadt men anti-refluxchirurgie in het bijzonder aan bij patiënten die last hebben van hinderlijke zure regurgitaties. Zure regurgitaties zijn namelijk een typische mechanische uiting van refluxziekte¹, waar een chirurgische correctie uitkomst biedt. Dit laatste steunt echter meer op ervaring dan op studies.

Het is niet bewezen dat anti-refluxchirurgie een betere bescherming geeft op ontaarding van Barrett-mucosa, en evenmin is dit bewezen voor chronische inname van PPI¹.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat laparoscopische antirefluxchirurgie en esomeprazol even goed de symptomen controleren van ongecompliceerde en niet-uitbehandelde chronische gastro-oesofageale reflux. In de praktijk blijft anti-refluxchirurgie een tweedelijnsbehandeling. Individueel moet afgewogen worden of inname van PPI, in geval van problemen, moet verlaten worden voor een anti-refluxoperatie.

Antiseptische mondspoelingen voor de behandeling van halitose

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van verschillende antiseptische mondspoelingen voor de behandeling van halitose?
- **Achtergrond** Volgens enquêtes uit verschillende landen zou halitose of een onaangename hinderlijke geur uit de mond, een zeer frequente klacht zijn. 24 tot 60% van de bevolking vermeldt last te hebben van een slechte adem.

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Fedorowicz Z, Aljufairi H, Nasser M, et al. Mouthrinses for the treatment of halitosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.

Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1950 - augustus 2008), EMBASE (1980 - augustus 2008), CINAHL (1982 - augustus 2008), Cochrane Oral Health Group Trials Register (tot augustus 2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies die gedurende minstens één week het effect van verschillende antiseptische mondspoelmiddelen (over-the-counter of op voorschrift) vergelijken met elkaar of met placebo
- exclusie: refractaire en ernstige, chronische parodontale aandoeningen
- inclusie van 5 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 293 volwassenen ouder dan 18 jaar met klachten van halitose
- zonder co-morbiditeit of ernstig gezondheidsprobleem die kan zorgen voor een toename van de halitose (bv. diabetes).

Uitkomstmeting

- **primaire uitkomstmaat:** evaluatie van halitose door de patiënt zelf en door de onderzoeker op basis van de geur (organoleptisch onderzoek op een score van 0 tot 5)
- **secundaire uitkomstmaten:** evaluatie van halitose met een halimeter die de vluchtige zwavelverbindingen meet met een draagbare sulfidenmonitor of met gaschromatografie gekoppeld aan vlamfotometrische opsporing; meten van de gemiddelde en de piekeliminatiewaarden van vluchtige zwavelverbindingen
- ongewenste effecten.

Resultaten

- 5 klinisch heterogene RCT's; geen meta-analyse mogelijk
- mondspoelmiddelen met 0,05% chloorhexidine + 0,05% cetylpyridiniumchloride + 0,14% zinklactaat (1 studie, 40 patiënten, 2 weken behandeling, twee maal per dag):
 - primaire uitkomstmaat: in vergelijking met de aanvangswaarde verminderden mondspoelmiddelen significant de organoleptische gemiddelde score (-1,13; SD 1,1; $p < 0,005$); de vermindering met placebo was -0,2 (SD 0,7)
 - secundaire uitkomstmaten: mondspoelmiddelen verminderden significant de gemiddelde piekeliminatiewaarde van vluchtige zwavelverbindingen (-120 ppb of parts per billion; SD 92) versus 8 (SD 145) met placebo
- mondspoelmiddelen met deze samenstelling veroorzaakten meer dan placebo verkleuring van de tong ($p < 0,001$) en van de tanden ($p < 0,002$).

Besluit van de auteurs

Mondspoelingen met antiseptica zoals chloorhexidine en cetylpyridiniumchloride kunnen een belangrijke rol spelen bij de reductie van bacteriën op de tong die verantwoordelijk zijn voor halitose. Middelen die chlorinedioxide bevatten kunnen effectief zijn om de onaangename geur van zwavelverbindingen te neutraliseren. Er is nood aan grootschaligere RCT's met een langere interventieduur en opvolging.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

1. Scully C, el-Maaytah M, Porter SR, Greenman J. Breath odor: etiopathogenesis, assessment and management. *Eur J Oral Sci* 1997;105:287-93.
2. Winkel EC, Roldán S, Van Winkelhoff AJ, et al. Clinical effects of a new mouthrinse containing chlorhexidine, cetylpyridinium chloride and zinc-lactate on oral halitosis. A dual-center, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2003;30:300-6.

3. Scully C, Porter S. Halitosis. *Clin Evid* 2008;07:1305.
4. Outhouse TL, Al-Alawi R, Fedorowicz Z, Keenan JV. Tongue scraping for treating halitosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.

Halitose: oorsprong, mechanisme en objectieve vaststelling

Meestal wordt halitose veroorzaakt door de opeenhoping van bacteriën en residuen op het achterste gedeelte en in de groeven van de tong¹. Deze bacteriën produceren onder meer vluchtige zwavelverbindingen waarvan we de concentratie in de uitgeademde lucht kunnen meten. Ook de metabolische afbraak van voedselresten, dode cellen, eiwitten in speeksel, tandplak en bacterieel bederf dragen bij tot de onaangename geur.

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review deden een uitgebreide zoektocht in de literatuur. Onafhankelijk van elkaar verwerkten twee auteurs de gegevens en onderzochten mogelijke vormen van bias. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies op basis van criteria die dicht bij de Jadadcriteria aanleunen: vermelding van correcte randomisatie-procedure, concealment of allocation, blinding, behandelingsstop en studie-uitval. Uiteindelijk bleven er slechts 5 RCT's over met in totaal 293 patiënten. De heterogeniteit tussen deze vijf studies was zo groot dat ze de resultaten niet konden samenvoegen. Daarenboven stelden ze vast dat in drie van de vijf studies de resultaten niet volledig waren en dat de twee andere studies alleen de halimeter gebruikten voor het meten van de eliminatie van vluchtige zwavelverbindingen. De auteurs raden daarom zelf aan om de resultaten zeer voorzichtig te interpreteren. We kunnen hier nog een bijkomende methodologische tekortkoming aan toevoegen: de evaluatie van halitose door de patiënt zelf en/of door de onderzoeker op basis van de geur (organoleptische evaluatie op een score van 0 tot 5) is subjectief (net zoals trouwens de definitie van halitose). De reproduceerbaarheid van een dergelijke evaluatie is niet aangetoond. De beginscore varieerde bovendien sterk naargelang de studie. De halimeter is een objectiever meetinstrument maar meet alleen de zwavelverbindingen en niet de onaangename geur. Ten slotte willen we erop wijzen dat de fabrikanten van de onderzochte producten drie van de vijf originele, geïncludeerde studies financierden.

Interpretatie van de resultaten

Voor hun systematische review vermelden de auteurs zelf enkele exclusiecriteria, maar ze nemen de exclusiecriteria van de oorspronkelijke studies niet over. Wanneer we deze laatste bekijken, stellen we vast dat, naargelang de studies, volgende personen werden uitgesloten: rokers, antibiotica-gebruikers, dragers van een tandprothese of personen met een systemische aandoening. De beperkte winst die wordt vastgesteld geldt dus niet voor deze patiënten.

Tussen antiseptica en placebo was er een verschil van minder dan één punt voor de vermindering van de gemiddelde halitosescore. De klinische relevantie van dit verschil is absoluut niet overtuigend. De manier waarop de auteurs besluiten trekken uit deze systematische review (zonder meta-analyse) van een zeer frequent en chronisch probleem is bovendien misleidend omdat ze zich alleen baseren op de resultaten van een twee weken durende studie bij 40 patiënten². In diezelfde studie veroorzaakten de antiseptische middelen meer verkleuring van de tong en van de tanden dan placebo. Chloorhexidine had ook een slechte smaak en kon de smaak wijzigen.

Andere behandelingen

Clinical Evidence³ behoudt drie RCT's over dit onderwerp (geïncludeerd in de hier besproken review) en besluit dat regelmatige mondspoelingen met chloorhexidine, zink, waterstofperoxide of een ander antimicrobieel middel mogelijk een voordeel opleveren (zwak niveau van bewijskracht volgens het GRADE-systeem). Een eenmalige mondspoeling met dezelfde bovenvermelde middelen zou ook effectief zijn op korte termijn (één tot acht uur) (zwak niveau van bewijskracht volgens het GRADE-systeem). Clinical Evidence wijst er op dat er geen bewijs van effect bestaat voor kunstmatig speeksel, verandering van voeding (meer drinken, vers fruit en vezelrijk voedsel zoals wortels eten, kauwen op kruiden, vermijden van koffie), kauwgom zonder suiker, reinigen, schrobben en schrapen van de tong en gebruik van zinktandpasta. Een Cochrane review over het effect van tongschrapen⁴ wordt in Clinical Evidence niet opgenomen. Gebaseerd op hetzelfde protocol als de hier besproken Cochrane review, vinden de auteurs van Clinical Evidence zelf twee studies: één met tien patiënten en één met dertig patiënten. Omwille van de heterogeniteit tussen beide studies, kunnen ze de resultaten niet samenvoegen. Clinical Evidence besluit nochtans dat voor het verminderen van halitose tongschrapen statistisch significant effectiever is dan het reinigen van de tong met een tandenborstel, maar wijst wel op de zwakke en weinig betrouwbare bewijskracht.

Voor de praktijk

Net zoals andere reviews die het effect van behandelingen van halitose evalueren, vindt deze systematische review na een uitgebreide zoektocht alleen kleine studies, waarvan de resultaten niet samengevoegd kunnen worden. Het is niet correct om voor een chronische aandoening besluiten te trekken uit individuele studies met 40 patiënten of minder en met slechts twee weken behandeling. Vergelijkingen met andere, niet-antiseptische producten die de ongewenste effecten van chloorhexidine niet hebben, zijn noodzakelijk.

● Besluit Minerva

Deze systematische review over het effect van antiseptische mondspoelingen voor de behandeling van halitose kon slechts kleine, klinisch niet-homogene studies opnemen en laat niet toe een betrouwbare conclusie te formuleren.



Bevordert een mediterraan voedingspatroon de gezondheid?

- **Klinische vraag** Welk effect heeft het trouw volgen van een mediterraan voedingspatroon op mortaliteit en incidentie van chronische aandoeningen bij personen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis?
- **Achtergrond** De 'zeven landen'-studie bracht als eerste een verband aan het licht tussen regiogebonden voedingsgewoonten en cardiovasculaire mortaliteit¹. Later is uit verschillende studies gebleken dat men met bepaalde componenten van het mediterraan voedingspatroon de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen kan doen dalen². Pas recent zochten observationele studies naar het verband tussen het volgen van het mediterraan voedingspatroon in zijn geheel en de gezondheidsstatus van de populatie.

Analyse
T. Poelman

Referentie

Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:753-5.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, Web of Science en Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot 30 juni 2008);
- referenties van gevonden artikels en reviews.

Geselecteerde studies

- **prospectieve cohortstudies** die het verband onderzochten tussen een vooraf bepaalde score voor trouw volgen van het mediterraan dieet (van 0 tot 7-9) en klinische uitkomstmaten
- exclusie: **dwarsdoorsnede-** en **case-controlonderzoeken**, niet-specifiek voedingspatroon of dieetrichtlijn in plaats van mediterraan dieet, cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis (secundaire preventie), geen correctie voor mogelijke confounders
- 62 artikels gevonden, 12 voldeden aan de inclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- in totaal 1 574 299 (161 tot 214 284 per studie) personen
- leeftijdsrange van 30-49 jaar tot 70-90 jaar
- zes studies bij een mediterraan populatie, één bij een Zweedse populatie, vier studies in de V.S. en één studie bij Europeanen in Australië
- geen andere karakteristieken vermeld.

Uitkomstmeting

- verband tussen de score voor trouw volgen van het mediterraan dieet en globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, incidentie van of mortaliteit door kanker, incidentie van ziekte van Parkinson en ziekte van Alzheimer

- analyse volgens het random effects model
- heterogeniteit onderzocht met **Chi²**- en **I²-test**
- **sensitiviteitsanalyses** voor globale mortaliteit.

Resultaten

- follow-up: 3 tot 18 jaar
- significante daling van globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, mortaliteit door kanker, incidentie van ziekte van Parkinson en ziekte van Alzheimer wanneer de score voor trouw volgen van het mediterraan dieet met twee punten toenam (zie tabel)
- effect op globale mortaliteit niet beïnvloed door de studielocatie, het geslacht, de duur van de follow-up en de studiekwaliteit
- geen **publicatiebias** aangetoond.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de gezondheid van personen die zich trouwer aan een mediterraan voedingspatroon houden significant verbetert: de globale mortaliteit daalt met 9%, de cardiovasculaire mortaliteit met 9%, de incidentie of mortaliteit door kanker met 6% en de incidentie van de ziekte van Parkinson en de ziekte van Alzheimer vermindert met 13%. Het lijkt erop dat deze resultaten klinisch relevant zijn voor de volksgezondheid. Als primaire preventie voor belangrijke chronische aandoeningen kan men een voedingspatroon gekleefd op een mediterraan dieet aanbevelen.

Financiering: geen

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Tabel. Relatief risico van overlijden, overlijden aan cardiovasculaire ziekte of aan kanker, ontwikkelen van de ziekte van Parkinson of Alzheimer bij een toename met twee punten van de score voor trouw volgen van het mediterraan dieet.

* niet-significante heterogeniteit
** geen heterogeniteit

Uitkomstmaat	Aantal studies	RR (95% BI; p-waarde)	I ²
Globale mortaliteit	8	0,92 (0,91 - 0,94; < 0,0001)	18,3% *
Cardiovasculaire mortaliteit	4	0,91 (0,87 - 0,95; < 0,0001)	32,6% *
Oncologische mortaliteit	6	0,94 (0,92 - 0,96; < 0,0001)	0% **
Ziekte van Parkinson of Alzheimer	3	0,87 (0,80 - 0,96; < 0,004)	0% **

1. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press, 1980.
2. De Lorgeril M, Salen P, Martin J, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:799-85.
3. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132-46.

4. Martinez-Gonzales MA, de la Fuente-Arillaga C, Nunez-Cordoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51.
5. Singh RB, Dubnov C, Niaz MA, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455-61.
6. Guidelines and Protocol Advisory Committee. Cardiovascular Disease - Primary Prevention. http://www.bcguidelines.ca/gpac/guideline_cvd.html

Methodologische beschouwingen

De literatuurzoektocht gebeurde systematisch en zonder taalrestrictie. Publicatiebias werd met een statistische test uitgesloten. In plaats van een gevalideerde vragenlijst (zoals de score van Downs en Black of van Deeks) te gebruiken werd de studiekwaliteit (laag versus hoog) bepaald aan de hand van drie willekeurig gekozen criteria: aantal deelnemers, duur van de follow-up en correctie voor mogelijke confounders (demografisch, antropometrisch, cardiovasculaire risicofactoren). Studies die niet corrigeerden voor confounders werden uitgesloten. Alle studies corrigeerden voor leeftijd van de studiepopulatie, maar verschillen onderling sterk in het wel of niet corrigeren voor andere confounders. Deze heterogeniteit zou volgens een sensitiviteitsanalyse de resultaten weinig beïnvloed hebben. Enkel de meest gecorrigeerde resultaten werden in de meta-analyse weergegeven.

Om de mate van trouw aan het mediterrane voedingspatroon uit te drukken maakten de verschillende studies gebruik van een compliantiescore. Naarmate bepaalde componenten van het mediterrane dieet in vergelijking met de leeftijdsspecifieke mediane inname meer (=1) of minder (=0) worden ingenomen, varieert de score van 0 tot 7-9. Er bestaat echter geen nauwkeurige omschrijving van het mediterrane voedingspatroon, waardoor de inhoud van de score tussen de studies sterk kan verschillen³. Deze heterogeniteit kan betrekking hebben op de manier waarop men sommige voedingscategorieën groepeerd en op het belang dat men hecht aan de consumptie van vlees en alcohol. Bovendien is een dergelijke score subjectief en kan de nauwkeurigheid van het invullen sterk verschillen naargelang het opzet van de studie.

Interpretatie van de resultaten

Het grote aantal deelnemers is bevorderlijk voor de externe validiteit van de studie. De significante winst in geval de compliantiescore voor mediterrane dieet met twee punten toenam, werd vastgesteld met klinisch relevante eindpunten zoals mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit. In een sensitiviteitsanalyse bleek dit resultaat onafhankelijk te zijn van de studielocatie. Zo zag men ook in de Amerikaanse en Australische studies een significante winst bij personen die zich trouwer aan een mediterrane dieet hielden. Deze vaststelling is een belangrijk argument om te stellen dat gezondheidswinst met een mediterrane voedingspatroon niet afhangt van specifieke bevolkingskarakteristieken.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een voedingspatroon gebaseerd op het mediterrane dieet, een belangrijk voordeel kan hebben op het vlak van de primaire preventie van globale en cardiovasculaire mortaliteit en van de preventie van kanker, ziekte van Alzheimer en Parkinson. Naast het aansporen tot meer beweging zouden voedingsadviezen een prominente rol moeten spelen in de primaire preventie van chronische aandoeningen.



Andere studies

De meta-analyse van Sofi et al. heeft enkel betrekking op het effect van een mediterrane voedingspatroon bij een gezonde populatie (primaire preventie). Een recente cohortstudie bij 13 380 gezonde universiteitsstudenten toonde eveneens het belang aan van dit dieet bij de preventie van diabetes. De incidentie van diabetes na een mediane follow-up van 4,4 jaar was significant lager in de groepen met een compliantiescore voor mediterrane dieet van 3-6 en 7-9 versus <3 (incidentie bedroeg respectievelijk 0,23% en 0,13% versus 0,40%)⁴.

Het effect van het mediterrane voedingspatroon werd onderzocht in heel wat secundaire preventiestudies. De Lyon Diet Heart Study volgde gedurende vier jaar 600 patiënten die reeds een myocardinfarct doormaakten en die een mediterrane dieet volgden in vergelijking met een gewoon dieet. Na vier jaar waren in de groep met mediterrane dieet 14 patiënten gestorven of hadden een nieuw infarct doorgemaakt versus 44 in de controlegroep ($p=0,0001$)². Een andere RCT bij 1 000 hoogrisicopatiënten toonde aan dat een dieet rijk aan granen, fruit, groenten, walnoten en amandelen het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen met de helft deed dalen ten opzichte van een controlegroep (39 versus 76 gebeurtenissen; $p<0,001$)⁵.

Voor de praktijk

Er zijn reeds verschillende richtlijnen die een mediterrane voedingspatroon aanbevelen voor de primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit. Het gaat om eenvoudige voedingsadviezen zoals 'meer volkorenbrood, pasta, groenten, fruit, noten, mono-onverzadigde oliën, vis, minder vlees en zuivelproducten', waarmee huisartsen vertrouwd zijn. In een recente richtlijn voor primaire preventie berekende men dat het volgen van een mediterrane voedingspatroon over een periode van vijf jaar 0,9 levens op 100 kan redden. Dit is meer dan met statines (0 tot 0,7) en lager dan met bloeddrukcontrole (1,3), voldoende lichaamsbeweging (3,3) en rookstop (8)⁶.

Gedragscounseling en seksueel overdraagbare infecties (SOI)

- **Klinische vraag** Vermindert gedragscounseling het risico van seksueel overdraagbare infecties (SOI) bij adolescenten en hoogrisicovolwassenen?
- **Achtergrond** SOI blijven een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit, niettegenstaande de vooruitgang in opsporing, diagnostiek en therapie. In de V.S. worden jaarlijks 19 miljoen nieuwe SOI gediagnosticeerd, waarvan de helft bij adolescenten en jongvolwassenen van 15 tot 24 jaar. De jaarlijkse medische kost van deze infecties zou ongeveer 15 miljard dollar bedragen. Gezondheidswerkers in de eerste lijn kunnen adolescenten en jongvolwassenen met hoog risico van SOI opsporen. Is counseling effectief bij deze populatie voor de preventie van SOI?

Analyse

P. Semaille

Referentie

Lin JS, Whitlock E, O'Connor E, Bauer V. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:497-508.

Methodologie

Systematische review (kwalitatieve review)

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PsycINFO en Cochrane Library (1988 - december 2007)
- Prevention Synthesis Research Project, databank van Centers for Disease Control and Prevention (augustus 2006).

Geselecteerde studies

- evaluatie van gedragscounseling toegepast in de eerste lijn of vanuit de eerste lijn (door bijvoorbeeld verwijzing)
- gedragscounseling betekent vorming, vaardigheidstraining en begeleiding bij het veranderen van seksueel gedrag ten einde seksuele risico's te verminderen of te vermijden
- inschatting van de intensiteit van de interventie: laag (minder dan 30 minuten), matig (tussen 30 minuten en 2 uur) of hoog (meer dan 2 uur)
- inclusiecriteria: bacteriële of virale SOI, RCT's of niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies gepubliceerd in het Engels, interventie versus wachtlijst of standaardbehandeling
- **exclusiecriteria:** niet-seksuele overdracht (zoals prikongeval), dragers van HIV, vergelijkende studies zonder controlegroep, observationele studies, studies in niet-geïndustrialiseerde landen
- selectie van 21 studies, waarvan 15 RCT's van goede tot zeer goede methodologische kwaliteit.

Bestudeerde populatie

- drie categorieën: adolescenten, volwassenen en zwangere vrouwen

Uitkomstmeting

- incidentie van SOI zes tot twaalf maanden na counseling over seksueel gedrag: evaluatie op basis van labotest of rapportering door de patiënt
- veiliger seksueel gedrag
- andere positieve gedragsselementen
- negatieve effecten van counseling op seksueel gedrag.

Resultaten

- vermindering van de incidentie van SOI met 2,6 tot 11,1% na meerdere intensieve interventies (vijf studies)
- twee onderhoudssessies van 20 minuten vóór en na HIV-screening geven significante resultaten op het klinische en biologische vlak (één studie)
- een eenmalige korte sessie vermindert het risico van SOI na twaalf maanden bij vrouwen met hoog risico van SOI, maar niet bij andere groepen
- geen studies gevonden over het effect van seksuele onthouding
- geen bewijs dat counseling effectief is bij volwassenen zonder verhoogd risico van SOI of bij seksueel niet-actieve volwassenen
- geen biologische of gedragsmatige negatieve effecten van counseling over seksueel gedrag
- in één studie zijn er relatief meer seksuele betrekkingen bij adolescenten op drie maanden, maar niet op negen maanden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat counseling over seksueel gedrag met meerdere sessies in de eerste lijn of in gespecialiseerde centra duidelijk leidt tot een vermindering van de incidentie van SOI bij adolescenten en volwassenen met een verhoogd risico. Bijkomend onderzoek is nodig om minder intensieve interventies te evalueren en om het effect te onderzoeken bij patiënten met een lager risico.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality en Oregon Clinical and Translational Research Institute

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

1. U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling to Prevent Sexually Transmitted Infections: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149:491-6.
2. Sangani P, Rutherford C, Wilkinson D. Population-based interventions for reducing sexually transmitted infections, including HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.

3. NICE. One to one interventions to reduce the transmission of sexually transmitted infections (STIs) including HIV, and to reduce the rate of under 18 conceptions, especially among vulnerable and at risk groups. National Institute for Health and Clinical Excellence. February 2007.
4. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative (sous la direction du Pr. Patrick Yeni). Paris 2008.

Methodologische beschouwingen

De auteurs beperkten zich tot studies gepubliceerd in het Engels, wat kan leiden tot publicatiebias. Zeer weinig studies vonden werkelijk plaats in de eerste lijn.

Er was een grote heterogeniteit tussen de studies op het vlak van populatie, context, interventies en uitkomstmaten. De auteurs beperkten zich daarom terecht tot een kwalitatieve analyse. Voor de evaluatie van de gevonden artikels baseerden zij zich op de zorgvuldig uitgewerkte criteria van de U.S. Preventive Services Task Force. De beschrijving van de bekomen resultaten is gedetailleerd, meestal met betrouwbaarheidsintervallen en p-waarden. De resultaten zijn gebaseerd op laboresultaten of op wat patiënten zelf aangeven. Dit kan tot informatiebias geleid hebben.

Nut van de resultaten

De studies in dit artikel tonen aan dat vrij intensieve interventies, als haalbaar beschouwd binnen de eerstelijnszorg, het absolute risico van SOI kunnen verminderen. De voorgestelde vorm van interventie (30 minuten tot meer dan 2 uur) past niet binnen het kader van de huisartsgeneeskunde maar zou wel kunnen toegepast worden door andere eerstelijnsorganisaties.

Gezien de methodologische beperkingen van deze systematische review, is het moeilijk aanbevelingen te formuleren. De studies zijn bovendien hoofdzakelijk uitgevoerd met Amerikaanse populaties. Het gezondheidszorgsysteem en wellicht ook de perceptie van de problematiek is verschillend met deze van de meeste Europese landen.

Resultaten in perspectief

Op basis van hun resultaten formuleren de auteurs van dit artikel verschillende aanbevelingen¹: promotie van intensieve counseling bij alle seksueel actieve adolescenten (type B-aanbeveling) en bij volwassenen met een hoog risico van SOI (actieve SOI, SOI tijdens het afgelopen jaar, meerdere seksuele partners) (type B-aanbeveling). In gemeenschappen met een hogere incidentie van SOI raden zij ook aan om alle seksueel actieven binnen niet-monogame relaties te beschouwen als personen met een hoger risico.

Wat zeggen andere publicaties over dit onderwerp? In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration² pleiten de auteurs voor meer gerandomiseerde studies op gemeenschapsniveau om een reeks 'alternatieve' strategieën te evalueren voor de indijking van SOI.

NICE³ raadt individuele interventies aan, gericht op het aanpassen van gedrag, bij personen met hoog risico van SOI: homofiele mannen, personen afkomstig uit landen met een hoge seroprevalentie voor HIV of die in een dergelijk land verblijven, personen met meerdere seksuele partners, met alcoholmisbruik of gebruik van verdovende middelen.

In Frankrijk raadt het Yeni-rapport⁴ specifieke interventies aan met individuele begeleiding als secundaire preventie bij alle HIV-dragers.

In België zijn studies aan de gang bij volwassenen over het effect van interventies gericht op gedragsverandering.

Voor de praktijk

De besluiten van de auteurs stemmen op een aantal punten overeen met de internationale richtlijnen over counseling. Toch is het moeilijk om hun conclusies te extrapoleren naar de Europese klinische context. Deze review bevat Amerikaanse studies die plaatsvonden in een specifieke zorgcontext. Het effect van intensieve gedragsinterventies is vooral aangetoond in de context van eerstelijnszorg maar niet in de huisartsgeneeskundige zorg. Ter gelegenheid van een uitstrijkje, HPV-vaccinatie of pilvoorschrift enz., kan de huisarts kort advies geven over veilig vrijen en hiermee de boodschappen die men op andere niveaus krijgt booster, ook al bestaat hier evenmin evidentie over. Los daarvan is het belangrijk om in de eerste lijn op een kwalitatieve manier SOI (waaronder HIV) op te sporen, met respect voor de privacy en met het informed consent van de patiënt.

● Besluit Minerva

Deze kwalitatieve review van studies evalueert het effect van gedragscounseling op de vermindering van de incidentie van SOI. We kunnen de resultaten niet zomaar extrapoleren naar onze Belgische klinische context.



Fysieke activiteit vertraagt de cognitieve achteruitgang?

- **Klinische vraag** Kan fysieke activiteit de achteruitgang van de cognitieve functies vertragen bij ouderen met subjectieve geheugenproblemen?
- **Achtergrond** Elk middel dat de achteruitgang van de cognitieve functies kan vertragen is een belangrijke aanwinst voor de volksgezondheid. Er is geen winst vastgesteld met de cholinesteraseremmers donepezil, rivastigmine¹, memantine en galantamine, en evenmin met rofecoxib, piracetam en vitamine E². Observatieve studies suggereren dat fysieke activiteit de achteruitgang van de cognitieve functies vertraagt³, maar goede gerandomiseerde studies hierover ontbreken.

Analyse

B. Michiels

Referentie

Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-37.

Bestudeerde populatie

- ouderen met zelfgerapporteerde geheugenproblemen die nog niet voldeden aan de criteria voor dementie; >50 jaar; gemiddeld 68 jaar; de helft mannen; 25% ex-rokers; 1,2% actieve rokers; 24,7% in de interventiegroep versus 30,6% in de controlegroep met voldoende beweging (>70 000 stappen/week)
- exclusie: dementie (volgens ICD-10 criteria, MMSE<24, Clinical Dementia Rating Scale ≥1), klinisch relevante depressie, alcoholconsumptie >4 eenheden/dag, chronische psychiatrische aandoeningen (schizofrenie), gemetastaseerde kanker, ernstig hartfalen, ernstige gevoelsstoornissen en Engels onkundig.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie met blinding van de effectbeoordelaars
- interventie: programma gedurende zes maanden voor de bevordering van de fysieke activiteit (voornamelijk wandelen drie maal 50 minuten per week) + aanmoediging van gedragsverandering via telefoon + achtergrondinformatie over de rol van voeding, roken en alcohol op het geheugen (n=85)
- controle: achtergrondinformatie (zonder informatie over de rol van fysieke activiteit) en gewone zorg (n=85)
- studieduur: achttien maanden met follow-up op zes (einde van de interventie), twaalf en achttien maanden
- **intention to treat analyse.**

Uitkomstmeting

- **primaire uitkomstmaat:** verandering van de **ADAS-cog-schaal** (range 0-70)
- secundaire uitkomstmaten: bijkomende geheugentesten, dementie- en depressieschalen, levenskwaliteit
- bepaling van de fysieke activiteit op basis van CHAMPS-vragenlijst en pedometer.

Resultaten

- gemiddelde fysieke activiteit: na zes maanden was er een verschil van 9000 stappen/week in het voordeel van de interventiegroep; na achttien maanden (één jaar na het beëindigen van de interventie) daalde het verschil tot 6000 stappen/week; 78,2% van de deelnemers hield zich aan de voorgeschreven fysieke inspanning tijdens de interventie
- primaire uitkomstmaat: gemiddelde winst op ADAS-cog:
 - na zes maanden: -0,26 (95% BI van -0,89 tot 0,54) in de interventie-versus 1,04 (95% BI van 0,32 tot 1,82) in de controlegroep
 - na achttien maanden: -0,73 (95% BI van -1,27 tot 0,03) in de interventie-versus -0,04 (95% BI van -0,46 tot 0,88) in de controlegroep (p=0,04 voor het verschil in winst tussen beide groepen, zowel na zes als na achttien maanden)
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit: na 18 maanden was er in beide groepen (zonder verschil tussen de groepen) een verbetering op het fysieke vlak en een achteruitgang op het psychische vlak, ten opzichte van de beginwaarden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij ouderen met subjectieve geheugenproblemen, een programma van zes maanden om de fysieke activiteit te bevorderen, na achttien maanden leidt tot een bescheiden verbetering van de cognitie.

Financiering: National Health and Medical Research Council van Australië

Belangenvermenging: geen vermeld

1. Vermeire E, Kan rivastigmine de ziekte van Alzheimer voorkomen? *Minerva* 2008;7(2):26-7.
2. Petersen RC, Thomas RC, Grundman M, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352: 2379-88.
3. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
4. van Uffelen JC, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2008;42:344-51.

5. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
6. Larson EB. Physical activity for older adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:1077-9.
7. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008;178:1273-85.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is goed uitgevoerd ondanks de moeilijkheden eigen aan dit soort onderzoek: vage diagnose en inclusiecriteria, moeilijk te blinderen, complexe interventie. Over de definitie van milde cognitieve achteruitgang (MCI) bestaat geen consensus en ook de gebruikte meetinstrumenten zijn sterk verschillend naargelang de studie¹. In deze studie werd gesteld dat deelnemers met een score $\leq 1,5$ SD van de gemiddelde score voor hun leeftijd en geslacht op de 'Cognitive Battery of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease' aan milde cognitieve stoornissen leden. Dit instrument werd echter niet verder als primaire uitkomstmaat gehanteerd. De onderzoekers die de cognitietesten moesten afnemen (de effectbeoordelaars) waren blind voor de interventie. De fysieke activiteit werd door de niet-geblindeerde deelnemers zelf gemeten. Om informatiebias te beperken, gebruikten de auteurs hiervoor verschillende meetinstrumenten, namelijk de CHAMPS-vragenlijst en de registratie via pedometer (stappenteller). De onderzoekers includeerden relatief jonge gezonde en gemotiveerde vrijwilligers zonder depressieve symptomen terwijl deze symptomen vaak voorkomen bij milde cognitieve achteruitgang. Dit betekent dat de onderzoeksgroep niet representatief is voor alle ouderen met geheugenstoornissen. Ook de powerberekening klopte niet: men ging uit van een achteruitgang in de controlegroep van minstens zes punten per jaar op de ADAS-cog-schaal. Na twaalf maanden was de achteruitgang hier slechts 0,04 punten. Deze studie had eveneens te weinig power om de evolutie naar dementie te beoordelen. Het onderzoek vond plaats in één centrum, wat de extrapolatie van de resultaten bemoeilijkt.

Interpretatie van de resultaten

De winst was dus klein en klinisch niet relevant. Bovendien was de interventie gebaseerd op een specifiek model van gedragsverandering. Het ging namelijk om een individueel uitgewerkt bewegingsprogramma, met frequente feedback over vooruitgang en met nadruk op de voordelen verbonden aan fysieke activiteit. Hierdoor is extrapolatie naar de dagdagelijkse praktijk moeilijk te realiseren. In een nadien (2008) verschenen RCT van van Uffelen et al.⁴ bij 152 ouderen met milde cognitieve achteruitgang, had twee maal per week stappen geen effect op de cognitieve functies. De auteurs van een Cochrane review⁵ concluderen dat er wel evidentie bestaat voor een gunstig effect van aërobe fysieke inspanningen. Ze resulteren in een verbetering van de cardiorespiratoire fitheid en de cognitieve functies van gezonde ouderen, vooral de motorische functie, cognitieve snelheid, auditieve en visuele aandacht. Het is niet gekend of bepaalde subgroepen meer baat hebben bij fysieke ac-

tiviteit of welke fysieke inspanning (al of niet aëroob, duur, intensiteit en frequentie) en gedurende welke periode of vanaf welke leeftijd de beste resultaten oplevert. Fysieke activiteit werkt mogelijks via cardiovasculaire preventie (het voorkomen van micro-herseneninfarcten) of via directe neurogene stimulatie⁶. Ongewenste effecten werden in deze studie niet vermeld en de studie-uitval (30%) was gelijk verdeeld over de twee groepen. Tenslotte is het jammer dat het effect op de levenskwaliteit van de mantelzorgers niet werd onderzocht.

Voor de praktijk

Het promoten van fysieke activiteit op oudere leeftijd maakt in de eerste plaats deel uit van cardiovasculaire preventie. De preventie en de behandeling van hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes kunnen ook de cognitieve achteruitgang vertragen (grade B, level 2 volgens de criteria van de Canadian Task Force on Preventive Health Care)⁷. Fysieke activiteiten hebben ook een gunstig effect op andere aandoeningen zoals depressie en diabetes. Ze zijn nuttig bij valpreventie en verbeteren levenskwaliteit en functionele stoornissen. Promotie voor méér fysieke activiteiten is dan ook de moeite waard bij jong en oud⁶.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat fysieke activiteit bij ouderen met milde cognitieve stoornissen een gering en klinisch niet relevant effect heeft op de cognitieve achteruitgang. Fysieke activiteit biedt wel tal van andere voordelen voor deze leeftijdsgroep.



● Anticoagulantia: duur van de behandeling

M. De Jonghe

Over de duur van orale anticoagulatiebehandeling na een spontane veneuze trombo-embolie (VTE) is er geen eensgezindheid. Een D-dimeergehalte van <250 ng/ml (ELISA-test drie maanden na het stopzetten van de anticoagulatie) laat toe een laag recidief risico te voorspellen^{1,2}. De effectiviteit van deze aanpak was echter nog niet geëvalueerd. Rodger et al.³ poogden om uit 69 klinische voorspellende factoren deze te filteren die zouden toelaten om de patiënten met een gering risico van recidief VTE te identificeren. Op die manier zouden deze laagrisicopatiënten hun anticoagulantia veilig kunnen stopzetten.

De auteurs konden het recidief risico per jaar berekenen voor 648 patiënten (men volgde 600 patiënten op gedurende gemiddeld 18 maanden) na een eerste spontane VTE. Na het stopzetten van de anticoagulatie verhoogde het recidief risico tot 9,3% (95% BI van 7,7% tot 11,3%). Bij mannen steeg dit risico zelfs tot 13,7% (95% BI van 10,8% tot 17,0%).

Deze studie is van goede methodologische kwaliteit en geeft volgende resultaten:

- voor mannen laat geen enkele associatie van klinische voorspellende factoren toe om een subgroep met laag risico te identificeren
- voor vrouwen konden wel risicofactoren opgespoord worden: hyperpigmentatie, oedeem of roodheid op beide benen, D-dimeergehalte ≥ 250 ng/ml gedurende behandeling met warfarine, BMI ≥ 30 kg/m² of leeftijd ≥ 65 jaar. Vrouwen zonder één van deze tekenen hadden een recidief risico per jaar van 1,6% (95% BI van 0,3% tot 4,6%). Dit risico is lichtjes hoger dan het recidief risico voor patiënten met een postoperatieve VTE. Bij vrouwen met twee of meer van voornoemde tekenen was het risico per jaar 14,1% (95% BI van 10,9% tot 17,3%).

Vrouwen met een spontane VTE en met één risicofactor of zonder risicofactoren kunnen na zes maanden orale anticoagulatietherapie op een veilige manier de behandeling stopzetten. Dit geldt niet voor mannen.

Referenties

1. De Jonghe M, Roland M. Inschatten van recidiefkans voor veneuze trombo-embolie met D-dimeren. *Minerva* 2005;4(3):41-2.
2. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071-4.
3. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417-26.

● De apotheker helpt patiënten met hartfalen

C. Laekeman

Het begrip farmaceutische zorg is ons bekend¹. Een apotheker binnen het verzorgende team kan voor de patiënt een toegevoegde waarde betekenen. De evaluatie van de winst van de interventie door de apotheker gebeurt meestal aan de hand van surrogaatparameters. Harde eindpunten komen zelden aan bod². Zorg voor patiënten met hartfalen is een ware uitdaging. Ondanks het aanbod van doeltreffende geneesmiddelen, blijft de prognose ongunstig. Heropname binnen het jaar na een eerste hospitalisatie kan oplopen tot 50% en de mortaliteit binnen datzelfde jaar tot 40%. In een systematische review evalueerden Koshman et al.³ de rol van de apotheker bij de begeleiding van patiënten met hartfalen. Zij inclueerden alleen artikels waarbij een interventie door de apotheker vergeleken werd met geen interventie bij verschillende groepen van patiënten. De interventie door de apotheker richtte zich rechtstreeks naar de patiënten: de therapietrouw opvolgen en instructies geven, al dan niet ondersteund met schriftelijke informatie en een video. Het merendeel van de patiënten leed aan hartfalen NYHA-klasse II en III. Ze werden gedurende zes tot twaalf maanden opgevolgd. In de interventiegroep vond men een niet-significante daling van de mortaliteit (OR 0,84; 95% BI van 0,61 tot 1,15; n=2 060). Hospitalisatie omwille van gelijk welke oorzaak verminderde wel significant (OR 0,71; 95% BI van 0,54 tot 0,94; n=2 026). Voor dit eindpunt waren de studies wel heterogeen (Higgins I²=50%). Hospitalisatie omwille van hartfalen daalde eveneens significant in de groep die extra zorg van de apotheker kreeg (OR 0,69; 95% BI van 0,51 tot 0,94; n=1 977). Ook hier waren de studies heterogeen (Higgins I²=40%) en de uitkomst was weinig precies gezien de breedte van het betrouwbaarheidsinterval. Totale mortaliteit en hospitalisatie waren niet verschillend naargelang de apotheker alleen of in team werkt. Het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen was wel lager wanneer de apotheker in team werkt: p=0,02, maar met vijf op vijf studies van onvoldoende methodologische kwaliteit). Omdat er geen verschil was voor de primaire uitkomst, zijn bovendien alle andere resultaten slechts hypothesvormend en vragen ze dus om bevestiging.

Deze studie toont de meerwaarde aan van de apotheker in de zorg voor patiënten met hartfalen op het vlak van morbiditeit, maar niet op het vlak van mortaliteit. De haalbaarheid van dergelijke farmaceutische zorg in België moet nog verder onderzocht worden.

Referenties

1. Laekeman C, De Cort P. Apotheker en patiëntenzorg [Editoriaal]. *Minerva* 2007;6(1):1.
2. Laekeman C. Apothekers doen mee aan de zorg voor diabetespatiënten. *Minerva* 2008;7(6):94-5.
3. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, et al. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:687-94.

Inhalatiecorticosteroiden bij astma: dosis?

P. Chevalier

Bij volwassenen met exacerbaties van astma kan het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan orale corticosteroiden (prednison) niet reduceren¹. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2008 een meta-analyse over het relatieve voordeel van een hogere dosis inhalatiecorticosteroiden (fluticason) voor de behandeling van chronisch astma bij volwassenen en kinderen². De meta-analyse bevat gegevens van 51 RCT's met in totaal 10 797 patiënten. Bij kinderen is de maximale onderzochte dosis 400 tot 500 µg per dag en bij volwassenen 2000 µg per dag. De auteurs evalueren de methodologische kwaliteit op basis van drie criteria: randomisatiebias, concealment of allocation en blinding van de behandeling. 26 RCT's voldoen niet aan deze drie criteria, maar zijn wel opgenomen in de meta-analyse. De primaire uitkomstmaat is de verandering van de ESW ten opzichte van de aanvangswaarde. Bij volwassenen en kinderen met licht tot matig astma is er geen significante dosisrespons voor 50, 100, 200 en 400 tot 500 µg per dag. Er is ook geen statistisch significant verschil tussen doses van 400 tot 500 en doses van 800 tot 1000 µg, noch tussen 50 tot 100 en 800 tot 1000 µg fluticason per dag bij volwassenen. Voor de secundaire uitkomstmaten 'symptomen' en 'nood aan β_2 -mimetica' is er geen verschil, maar wel voor de PEF. De auteurs betwijfelen echter de relevantie van de verschillen voor

Deze meta-analyse stelt opnieuw vraagtekens bij het werkelijke voordeel van hoge doses inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van astma, zowel bij volwassenen als bij kinderen, behalve in het geval van orale corticotherapie. Minerva wees reeds eerder op het nut van een dosisverlaging van inhalatiecorticosteroiden⁴.

dit laatste criterium. Het voordeel om bij ernstig astma hogere doses van 500 µg te gebruiken in plaats van 200 µg per dag, vraagt volgens de auteurs om bevestiging. Bij volwassenen laat een maximale dosis van 2000 µg toe om de orale dosis prednisolon te verminderen. Doses van meer dan 800 µg tot 1000 µg per dag verhogen het risico van orale candidose. De huidige aanbevolen doses zijn gering, matig of hoog³.

Referenties

1. Sturtewagen JP. Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol? *Minerva* 2004;3(10):161-63.
2. Adams NP, Bestall JC, Jones P, et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. Herziene aanbevelingen van «GINA» voor astma, en van "Cold" voor COPD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:1-6.
4. Kegels E. 'Step-down' van inhalatiecorticosteroiden bij stabiel astma. *Minerva* 2004;3(10):159-61.

Aspirine en diabetes: niet in primaire preventie

P. Chevalier

Minerva besprak in 2009 de resultaten van een RCT over het preventieve effect van aspirine bij primaire preventie van cardiovasculaire incidenten of van sterfte bij diabetici met asymptomatisch perifeer vaatlijden^{1,2}. De resultaten van deze studie komen overeen met de conclusies van vroegere studies en meta-analyses: het nut van aspirine voor primaire preventie (geen bewezen vasculaire pathologie) bij patiënten met type 2-diabetes is niet aangetoond.

Een nieuwe RCT van goede methodologische kwaliteit includeert 2 539 Japanners van gemiddeld 65 jaar oud (SD 10) met type 2-diabetes (3). De deelnemers hebben bij aanvang geen voorgeschiedenis van atherosclerotisch vaatlijden, krijgen al of niet aspirine (81 of 100 mg) en worden opgevolgd gedurende gemiddeld 4,37 jaar. De primaire uitkomstmaat is het optreden van alle cardiovasculaire incidenten, een samengesteld eindpunt van o.m. fataal en niet-fataal myocardinfarct, fatale en niet-fatale CVA en perifeer vaatlijden. De secundaire uitkomstmaten bestaan uit de afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaat, combinaties van primaire uitkomstmaten en de totale sterfte. Er is geen statistisch significant verschil in het voordeel van aspirine voor het primaire eindpunt (HR 0,80; 95% BI van 0,58 tot 1,10; log rank test $p=0,16$) noch voor elk van de afzonderlijke elementen van het primaire eindpunt. Er is evenmin een statistisch significant verschil tussen

Deze nieuwe studie in Japan bevestigt dat het nut van aspirine voor primaire preventie bij type 2-diabetici zonder perifeer vaatlijden niet aangetoond is, maar dat de morbiditeit verhoogt.

aspirine en geen aspirine op het vlak van hemorragisch CVA + ernstige gastro-intestinale bloedingen. Het aantal bloedingen (gastro-intestinale of andere), de incidentie van anemie en van niet-hemorragische gastro-intestinale events is hoger met aspirine.

Referenties

1. Chevalier P. Aspirine voor alle patiënten met diabetes? *Minerva* 2009;8(1):8-9.
2. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
3. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.

Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren?

P. Chevalier

Heel wat studies in het cardiovasculaire gebied gebruiken samengestelde eindpunten. Het gaat om eindpunten die bestaan uit een combinatie van verschillende elementen, bijvoorbeeld de associatie van myocardinfarct, angor, revascularisatieprocedure en mortaliteit.

In 304 RCT's met twee studie-armen die gebruik maken van dit soort eindpunt, is in 73% van de gevallen het primaire en in 27% van de gevallen het secundaire eindpunt samengesteld. Hoe kleiner het aantal patiënten, hoe vaker men gebruik maakt van een samengesteld eindpunt. Mortaliteit is de meest frequente component van een samengesteld eindpunt, maar heeft slechts een minimale invloed op de effectgrootte van het samengestelde eindpunt in tegenstelling tot bijvoorbeeld revascularisatie. In 73% van de studies is het totale aantal cardiovasculaire gebeurtenissen gedurende de studie groter dan het totale aantal gebeurtenissen van het samengestelde eindpunt¹.

Dit illustreert dat het werken met een samengesteld eindpunt zinvol kan zijn, maar ook zijn beperkingen heeft en het wijst op de noodzaak om de resultaten van dit soort onderzoek correct te interpreteren.

Waarom een samengesteld eindpunt gebruiken?

Het is vaak moeilijk om de werkzaamheid van een behandeling op het vlak van mortaliteit tijdens een studie aan te tonen. Vooral als het risico van overlijden niet erg hoog is, moet men een groot aantal patiënten includeren. Het opnemen van mortaliteit in een samengesteld primair eindpunt laat toe om de steekproefgrootte en/of de opvolgingsduur te beperken. Heeft het eindpunt 'mortaliteit' evenveel of meer belang dan het eindpunt 'revascularisatieprocedure' dat zich binnen het samengestelde eindpunt op hetzelfde niveau bevindt? Omdat revascularisatie veel frequenter voorkomt, kan deze component ervoor zorgen dat het samengestelde eindpunt (in dit voorbeeld het primaire eindpunt) statistisch significant wordt. Het primaire eindpunt is het eindpunt dat toelaat de werkzaamheid van een behandeling te beoordelen. Ook de power van de studie is berekend op basis van het primaire eindpunt.

Waarom moeten de componenten van een samengesteld eindpunt beantwoorden?

Volgens verschillende auteurs zijn er drie criteria voor een goede keuze van de componenten van een samengesteld eindpunt. Alle individuele componenten moeten van even groot belang zijn voor de patiënt²⁻⁴. Voor de verschillende individuele componenten moet van de behandeling eenzelfde tendens van werkzaamheid te verwachten zijn²⁻⁴. Het samengestelde eindpunt moet ook in het protocol van de studie opgenomen zijn en mag niet in de loop van de studie toegevoegd worden. Het is dus niet toegestaan dat de individuele componenten van een samengesteld eindpunt veranderen tijdens de studie (zie ProACTIVE⁵). Het is evenmin toelaatbaar dat een primair eindpunt (bv. mortaliteit) vervangen wordt door een samengesteld primair eindpunt (bv. mortaliteit of hospitalisatie voor cardiovasculaire redenen (CAPRICORN met carvedilol post myocardinfarct⁶)).

Klinische interpretatie

Ferreira-Gonzales et al.⁷ deden een systematisch literatuuroverzicht van gerandomiseerde, gecontroleerde studies in het cardiovasculaire gebied, gepubliceerd in de meest vooraanstaande tijdschriften. Zij stelden vast dat het belang dat patiënten aan de verschillende componenten van het samengestelde eindpunt in een studie toekennen, zeer uiteenlopend is. Ook de effectgrootte van de verschillende individuele componenten verschilt sterk. De effectgrootte van componenten die voor patiënten belangrijk zijn, is kleiner dan de effectgrootte van minder belangrijke componenten: RRR van 8% voor mortaliteit tegenover 33% voor minder belangrijke componenten voor de patiënt. Net zoals in het hogervermelde voorbeeld¹, stellen deze auteurs een verschil vast tussen de werkzaamheid op niveau van het samengestelde eindpunt en de werkzaamheid op niveau van één of meerdere componenten ervan. Daarom benadrukken Lim et al.¹ het belang om de verschillende individuele gebeurtenissen hiërarchisch te includeren in het samengestelde eindpunt en dit duidelijk te rapporteren. Ook vinden zij het noodzakelijk om naast het aantal patiënten met een bepaalde gebeurtenis ook het aantal individuele gebeurtenissen te rapporteren. Zij concluderen dat het effect van een samengesteld eindpunt niet vergeleken mag worden met het effect van de afzonderlijke componenten¹. Dit sluit aan bij minder recente aanbevelingen³ die wijzen op het belang om bij studies met samengestelde eindpunten ook de resultaten van elke afzonderlijke component te analyseren.

Referenties

1. Lim E, Brown A, Helmy A, et al. Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials. *Ann Intern Med* 2008;149:612-7.
2. Montori VM, Permyer-Miralda C, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005;330:594-6.
3. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003;289:2554-9.
4. Montori VM, Busses JW, Permyer-Miralda C, et al. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite end points: should I dump this lump? *Evid Based Med* 2005;10:162-3.
5. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
6. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
7. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:786-92.

ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) - Cognitive subscale)

De ADAS omvat tien items die niet-cognitieve functies (ADAS-noncog) en elf items die cognitieve functies (ADAS-cog) beoordelen. Oriëntatie, geheugen, taalvaardigheid en praxis worden getest. De ADAS-cogscore varieert tussen 0 en 70. Hoe meer fouten worden gemaakt, hoe hoger men scoort. Zo zal een gezond individu tussen 5 en 10 scoren. Een score van 70 betekent dat de patiënt zwaar dement is.

Case-control onderzoek (Syn: patiënt-controle/gevallen-controle onderzoek)

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 meet en vergelijkt de blootstelling aan een mogelijke risicofactor in elk van beide groepen. Het relatieve risico van blootstelling wordt in een case-control onderzoek uitgedrukt als een odds ratio.

Chi²-toets

Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid. Met behulp van de Chi²-waarde kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. Deze p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat op toeval berust.

Cohortonderzoek (Eng: cohort study)

In een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor), gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

Dwarsdoorsnedeonderzoek (Syn: cross-sectioneel, transversaal, prevalentieonderzoek)

Dit is een vorm van observationeel epidemiologisch onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Exclusie criterium

Exclusiecriteria beschrijven de redenen waarom personen (patiënten) niet werden opgenomen in de studie. Deze criteria moeten bij het begin van de studie worden gedefinieerd.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

Intention to treat

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria (therapietrouw, opvolging gedurende de ganse studieduur,...).

Primair eindpunt

Datgene wat men meet om het resultaat van een gebeurtenis of interventie te bepalen, wordt eindpunt of uitkomst genoemd. De primaire uitkomstma(at)en is (zijn) de eindpunten waarop de statistische analyse en de powerberekening van de studie gebaseerd is.

Publicatiebias (Eng: publication bias)

Er is sprake van publicatiebias indien de publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. Men kan de aanwezigheid van publicatiebias onderzoeken door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncludeerd.

Open (label) onderzoek (Eng: open (label) study)

Bij een open onderzoek opzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Sensitiviteitsanalyse (Eng: sensitivity analysis)

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren, die de resultaten het meest beïnvloeden.

Standaarddeviatie - SD (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.