



MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

juli 2005, volume 4, nummer 6

EDITORIAAL

Tijd als interventie bij diabetes type 2?

E. Vermeire

86

MINERVA

Statinen voor alle diabetespatiënten?

P. Sunaert, T. Christiaens, L. Feyen

87

Beschermt koffie tegen diabetes?

G. Laekeman

89

Revalidatie thuis na een CVA

S. Provoost

91

Kan fysieke activiteit de overleving bij hartfalen verbeteren?

R. Fagard

93

Fysieke training versus PTCA bij stabiele angor

R. Fagard, P. Chevalier

95

Elastische confectiekousen ter preventie van posttrombotisch syndroom

T. Poelman

96

Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer

B. Michiels

99

VERKLARENDE WOORDENLIJST

102

Tijd als interventie bij diabetes type 2?

Khalida Ismail et al. publiceerden de resultaten van een systematische review en meta-analyse van klinische studies met psychologische interventies bij personen met diabetes type 2¹. Zij komen tot de conclusie dat psychologische interventies (voornamelijk cognitieve gedragstherapie en aanverwante technieken) bepaalde aspecten van de diabeteszorg kunnen verbeteren. Het HbA_{1c} verbeterde met een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van -0,32 (95% BI -0,57 tot -0,07), hetgeen in absolute cijfers neerkomt op een daling met 0,76% (95% BI -1,34 tot -0,18). Dit verschil lijkt voldoende om de voortgang van diabetische microvasculaire complicaties af te remmen. Er is ook een reductie van allerlei psychische problemen, zoals depressie en vormen van stress, met een SMD van -0,58 (95% BI -0,95 tot -0,20). Wel kan men stellen dat in deze meta-analyse het beschreven effect klein en de follow-up periode kort is (maximaal zes maanden), dat de studies gebeurden met kleine aantallen deelnemers die een slechte metabole controle hadden (HbA_{1c} ≥9,8 mg/dl) en dat de onderzochte interventies vrij heterogeen zijn. Toch is duidelijk dat ook niet-medicamenteuze interventies een bijdrage kunnen leveren tot de reductie van diabetesgerelateerde complicaties.

Personen die leven met diabetes type 2 hebben het niet gemakkelijk. De behandeling van hun ziekte bestaat uit het steeds aanpassen van hun levenswijze en is vaak ook gecombineerd met geneesmiddelen. Artsen confronteren deze personen met de te volgen weg, met een behandelingsaanbod, met de behandelingsdoelen en met nadruk op de eigen verantwoordelijkheid om complicaties te vermijden. De arts gaat ervan uit dat de zieke persoon het nut van de behandeling inziet en haar trouw opvolgt. Een echte dialoog komt hierover zelden op gang². Artsen zijn zich onvoldoende bewust van het feit dat, als zij aan een persoon met diabetes een zorgaanbod doen, ze dat aanbod ook best regelmatig bijsturen. Mensen met een chronische ziekte maken om tal van redenen een keuze uit het behandelingsaanbod en verwachten hiervoor begrip en een blijvende ondersteuning^{3,4}.

De vraag naar begrip is tevens een vraag naar de individuele aanpassing van het behandelingsaanbod. De ondersteuning is op haar beurt nodig opdat mensen met diabetes hun levenswijze zouden kunnen blijven aanpassen en hun geneesmiddelen, trouw aan de aangepaste voorschriften, zouden blijven innemen. Begrip en ondersteuning wijzen beide op de noodzaak van continuïteit en weder-

zijdse actualisering van informatie, op herhaling en aanpassing, op psychologische en educationele ondersteuning.

Elke persoon met diabetes heeft een eigen visie op ziekte en gezondheid, op geneeskunde, op behandelingen al of niet met geneesmiddelen, en leeft in een omgeving met voor hem of haar belangrijke derden⁴. Kent de arts deze leefwereld, is hij/zij zich bewust van veranderingen in deze leefwereld? Kent de arts de obstakels die de persoon met diabetes ervaart om met deze ziekte te leven? Immers met een ziekte leven is totaal iets anders dan voor een ziekte te worden behandeld!

Maatschappelijke werkers, orthopedagogen en sociologen spreken vaak over een *werkveld*. Dit begrip zou het best ook in de huisartsgeneeskunde worden ingevoerd. Het werkveld van de huisarts bij diabetes type 2 is meer dan een patiënt, meer dan een ziekte. In dit werkveld is *vertaling* een essentieel instrument, waarbij de betekenis van een gegeven bestaat door en in een bepaalde *context*. Het gaat om een rotatoir proces rond één centrale as. De centrale as is het voorkomen van diabetesgerelateerde complicaties; de elementen die er omheen spinnen zijn de arts met zijn wetenschap en de patiënt met zijn leefwereld. Deze vertaling is geen eenmalig gegeven, maar een continu tolleren rond die centrale as, waarbij de 'elektronen in de verschillende schalen' niet stabiel zijn, maar verrassend wisselend.

Dé diabetespatiënt bestaat niet, de persoon die tracht te leven met diabetes wel. Om dezelfde reden kan een arts geen diabetes behandelen, maar wel mensen die er mee trachten te leven, een heel en wijzigend leven lang. In het diabeteswerkveld van de huisarts zijn vele instrumenten voorhanden: tijd is nodig om al deze instrumenten te kunnen gebruiken. Waarom tijd dan ook niet beschouwen als een interventie bij diabetes type 2?

E. Vermeire

Literatuur

1. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004;363:1589-97.
2. Vermeire E. Diabeteszorg: concordance versus compliance. [editoriaal] *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;2(3):120-1.
3. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Therapietrouw bij patiënten. Drie decennia van onderzoek. *Huisarts Nu* 2003;32:343-52.
4. Vermeire E, Van Royen P, Coenen S, et al. The adherence of type 2 diabetes patients to their therapeutic regimens: a qualitative study from the patient's perspective. *Pract Diab Int* 2003;20:209-14.

Statinen voor alle diabetespatiënten?

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

Duiding: P. Sunaert, T. Christiaens, L. Feyen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis en met relatief lage LDL-waarden de werkzaamheid van 10 mg atorvastatine versus placebo ter preventie van cardiovasculair lijden?

Achtergrond

Evaluatie van het cardiovasculaire risicoprofiel (leefstijlfactoren, bloeddruk en lipiden) en de aanpak van cardiovasculaire risicofactoren zijn bij diabetes mellitus type 2-patiënten minstens even belangrijk als de controle van de glykemie. Het belang van dergelijke multifactoriële aanpak werd aangetoond in de Stenostudie¹. Bij diabetespatiënten met cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis start men in dit kader met een statine, ook bij lipidenwaarden die tot voor kort als gunstig werden beschouwd. Over de preventieve werkzaamheid van een statine bij diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis bestaat nog onduidelijkheid.

Bestudeerde populatie

Uit 132 centra in het Verenigd Koninkrijk en Ierland rekruteerde men 2 838 diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculair lijden (angor, infarct, coronaire heelkunde, CVA, ernstig perifere vasculair lijden) in de voorgeschiedenis, met minstens één van de volgende risicofactoren: hypertensie, retinopathie, micro- of macro-albuminurie of roken en met een LDL-cholesterol <160 mg/dl en triglyceriden <600 mg/dl. De deelnemers waren gemiddeld 62 jaar oud

(40 tot 75 jaar), 68% was man en 94% blank. Hun gemiddelde LDL-cholesterol was 117 mg/dl, 65% van de patiënten werd behandeld met orale antidiabetica en 19% met insuline.

Onderzoeksopzet

In deze gecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde multicenterstudie kregen de patiënten dagelijks ofwel 10 mg atorvastatine, ofwel een placebo aan hun bestaande behandeling toegevoegd. De follow-up verliep maandelijks gedurende de eerste drie maanden en daarna zesmaandelijks. Tijdens de follow-up mocht de behandelende arts indien nodig een statine aan de onderzoeksmedicatie toevoegen.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, met name acuut coronair lijden (instabiele angor, myocardinfarct inclusief 'stil infarct', acute coronaire dood en reanimatie bij hartstilstand), coronaire heelkunde en CVA. Secundaire eindpunten waren het effect van atorvastatine op de totale mortaliteit en op een samengesteld cardiovasculair eindpunt. De analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe.

Resultaten

Omwille van de positieve tussentijdse resultaten werd de studie in juni 2003 afgesloten, twee jaar vroeger dan voorzien. De gemiddelde follow-up was 3,9 jaar. Gemiddeld 85% van de deelnemers in de interventiegroep en 9% in de placebogroep nam tijdens de studie



Tabel: Primaire en secundaire eindpunten van de CARDS-studie.

	Placebo n=1 410	Atorvastatine 10 mg n=1 428	HR (95% BI)	p-waarde	NNT/ 4 jaar [#]
Primaire eindpunten					
Acuut coronair lijden*	127 (9,0%)	83 (5,8%)	0,63 (0,48-0,83)	0,001	27
Acuut coronair lijden (excl. instabiele angor)	77 (5,5%)	51 (3,6%)	0,64 (0,45-0,91)	nb	45
Coronaire revascularisatie	68 (4,8%)	47 (3,3%)	0,67 (0,53-0,97)	nb	58
CVA	34 (2,4%)	24 (1,7%)	0,69 (0,41-1,16)	nb	NS
Secundaire eindpunten					
Totale sterfte	39 (2,8%)	21 (1,5%)	0,52 (0,31-0,89)	nb	69
Alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen	82 (5,8%)	61 (4,3%)	0,73 (0,52-1,01)	0,059	NS
	189 (13,4%)	134 (9,4%)	0,68 (0,55-0,85)	0,001	23

* acuut coronair lijden: myocardinfarct, inclusief 'stil infarct', instabiele angor, coronaire sterfte, reanimatie na hartstilstand

[#] NNT berekend op basis van aantal patiëntjaren (5 166 patiëntjaren in de placebogroep en 5 384 in de atorvastatinegroep)

NS: niet significant

nb: niet beschikbaar in het artikel

een statine. In totaal werden 210 eerste cardiovasculaire gebeurtenissen geregistreerd: 83 (5,8%) in de interventiegroep en 127 (9%) in de placebogroep. De ongecorrigeerde **hazard ratio** voor het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis bedroeg 0,63 (95% BI 0,48 tot 0,83; $p=0,0001$) in het voordeel van de atorvastatinegroep (*zie tabel*). Correctie voor leeftijd, geslacht en onderzoekscentrum had geen substantieel effect: HR 0,64 ($p=0,002$). Patiënten die bij randomisatie een LDL-waarde boven of onder de mediaanwaarde van 120 mg/dl hadden, vertoonden hetzelfde effect van de behandeling (HR 0,62; 95% BI 0,43 tot 0,91 versus HR 0,63; 95% BI 0,42 tot 0,94 voor het primaire eindpunt). Tweeëntachtig patiënten uit de placebogroep en 61 uit de atorvastatinegroep overleden tijdens het onderzoek. In beide groepen stopte de arts bij 1% van de patiënten de therapie omwille van bijwerkingen die mogelijk te wijten waren aan de studiemedicatie. Er waren geen gevallen van rhabdomyolyse.

BESPREKING

Primaire preventie in een hoogrisicopopulatie

Diabetes type 2-patiënten hebben een twee- tot viermaal hogere kans op cardiovasculaire sterfte in vergelijking met niet-diabetespatiënten. In een Finse cohortstudie (follow-up van zeven jaar) was het risico van myocardiinfarct bij diabetespatiënten zonder coronair lijden in de voorgeschiedenis even hoog als bij niet-diabetespatiënten mét coronair lijden in de voorgeschiedenis^{2,3}. Een dergelijk hoog risico vraagt een strikte aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren, vergelijkbaar met die in secundaire preventie. Gegevens over de werkzaamheid van een statine bij diabetespatiënten zonder cardiovasculair lijden waren beperkt en tegenstrijdig⁴. De CARDS-studie is de eerste, goed opgezette studie die exclusief bij diabetes type 2-patiënten het effect van een statine nagaat bij patiënten zonder bewezen cardiovasculair lijden. De patiënten in het onderzoek hadden naast diabetes wel minstens één bijkomende risicofactor voor cardiovasculair lijden. Het onderzoek geeft dus geen uitsluiting over de diabetespatiënt zonder additionele risicofactoren.

Implicaties voor de praktijk

Het is niet eenvoudig om in de tekst resultaten te vinden die klinisch relevant zijn. Het aantal patiënten dat gedurende vier jaar moet worden behandeld om één eerste cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen (NNT), wordt enkel vermeld voor het samengestelde primaire eindpunt. Het vraagt zoek- en rekenwerk om de NNT's te berekenen voor de andere klinische eindpunten. Op basis van de beschikbare gegevens is het ook niet mogelijk om de spreiding rond de NNT te berekenen. Dit maakt het voor de doorsnee lezer moeilijk om de resultaten te vergelijken met eerder onderzoek.

De CARDS-studie bevestigt de resultaten van de HPS-studie, waarin men aantoonde dat het opstarten

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat 10 mg atorvastatine werkzaam en veilig is ter preventie van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis bij diabetes type 2-patiënten zonder hoge LDL-waarden. Er zijn geen argumenten voor een drempelwaarde van LDL-cholesterol. Volgens de auteurs moet de focus in de discussie worden verlegd van "is het nodig om een statine te geven aan alle diabetespatiënten" naar "zijn er diabetici met een risico dat laag genoeg is om geen statine te krijgen".

Financiering

'UK Department of Health', 'Diabetes UK' en Pfizer

Belangenvermenging

De sponsors waren stemgerechtigd lid van de stuurgroep van de studie. Opvolging, verzameling en gegevensinvoer gebeurde bij de firma Pfizer. Verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme en Pfizer. Het coördinatiecentrum werd gefinancierd door Pfizer.

van 40 mg simvastatine bij 2 912 diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, het risico van cardiovasculair lijden verminderde met 33% (NNT 24 gedurende vijf jaar)⁵. De auteurs van de CARDS-studie adviseerden om bij elke diabetes type 2-patiënt een statine voor te schrijven, tenzij men kan aantonen dat het risico van cardiovasculair lijden voldoende klein is. Op basis van cohortstudies en de positieve resultaten van deze twee trials hebben onder andere de 'European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice'⁶ en de 'ADA'⁷ hun richtlijnen aangepast. Zij bevelen aan om bij alle diabetes type 2-patiënten een statine voor te schrijven, ook bij patiënten zonder cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis. Argumenten voor deze aanpak zijn dat een belangrijk percentage van de diabetes type 2-patiënten een hoog risico hebben van cardiovasculair lijden en dat een dergelijk advies eenvoudig te vertalen is naar de praktijk, namelijk 'een statine voor alle diabetes type 2-patiënten'.

Enige terughoudendheid verantwoord?

Binnen de groep van diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis bestaan belangrijke verschillen in risico naargelang de aanwezigheid van andere risicofactoren naast diabetes. In de CARDS-studie had 63% van de patiënten één, 30% twee en 7% meer dan twee bijkomende risicofactoren. Meer dan 80% van de patiënten had hypertensie, waarvan men weet dat dit het risico van cardiovasculair lijden sterk verhoogt. Over de winst van het opstarten van een statine bij diabetespatiënten zonder bijkomende risicofactoren ontbreken gegevens, evenals over het langdurige gebruik van statinen. Daarnaast kan men niet buiten beschouwing laten dat twee eerdere onderzoeken, de ALLHAT-LLA- en ASCOT-LLA-studies geen effect hebben kunnen aantonen in

primaire preventie bij diabetes type 2-patiënten^{8,9}. In de ALLHATT-studie kan dit eventueel verklaard worden door het feit dat het verschil in statinegebruik tussen de placebo- en de interventiegroep op het einde van de studie slechts 40% bedroeg, met als resultaat een beperkt verschil in LDL-cholesterol (23,8 mg/dl)⁸. In de CARDS-studie verminderde de LDL-cholesterolwaarde met 40% (-47 mg/dl). Voor de ASCOT-LLA wordt het beperkt aantal coronaire gebeurtenissen (3% in de atorvastatine- en 3,6% in de placebo-

groep) dat bij de diabetespatiënten was opgetreden tijdens de studieperiode als mogelijke verklaring aangehaald⁸⁻¹⁰.

Zowel in de HPS- als in de CARDS-studie wordt de risicoreductie niet beïnvloed door de uitgangswaarden van de lipiden. Niet de waarden van de lipiden, maar het globale risicoprofiel is dus bepalend voor de beslissing om een statine op te starten. Op de vraag welke waarden men moet nastreven, wordt in dit onderzoek geen antwoord gegeven.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het opstarten van atorvastatine 10 mg het aantal eerste cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert bij diabetes type 2-patiënten met minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor. De reductie treedt op onafhankelijk van de startwaarde van het LDL-cholesterol. Hoewel bepaalde richtlijnen aanraden om op basis van deze resultaten bij alle diabetes type 2-patiënten een statine op te starten, blijft het belangrijk om bij de individuele patiënt een globaal risicoprofiel op te maken en op basis van deze evaluatie te beslissen om al dan niet een statine voor te schrijven. Er zijn nog onvoldoende argumenten om bij diabetes type 2-patiënten zonder additionele risicofactoren systematisch een statine voor te schrijven.

Literatuur zie blz. 101

Beschermt koffie tegen diabetes?

Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-9.

Duiding: G. Laekeman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het drinken van koffie en de incidentie van diabetes mellitus type 2?

Achtergrond

Verskillende epidemiologische studies onderzochten positieve of negatieve gevolgen van koffie en cafeïne op cardiovasculaire ziekte, neurologische aandoeningen, vormen van kanker, blaas- en nierstenen en diabetes. In een recent cohortonderzoek vond men dat zware koffiedrinkers (meer dan zeven koppen per dag) minder kans hadden om diabetes te ontwikkelen¹.

Bestudeerde populatie

Deze studie combineert de resultaten van drie cohorten in drie verschillende Finse regio's. Men includeerde personen tussen 35 en 64 jaar die bij aanvang geen diabetes hadden en van wie alle follow-up gegevens beschikbaar waren. Personen die tijdens de follow-up een coronaire hartziekte of CVA hadden doorgemaakt, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden de

gegevens bestudeerd van 6 974 mannen en 7 655 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 47 jaar en een BMI van ongeveer 27.

Onderzoeksopzet

Bij de aanvang van elke cohort (in 1982, 1987 en 1992) werd aan de deelnemers gevraagd om thuis een vragenlijst in te vullen over medische voorgeschiedenis, sociaal-economische factoren, lichaamsbeweging (weinig, gematigd of sterk), rookgewoonten, gebruik van alcohol, koffie en thee en scholingsgraad. Koffiegebruik werd ingedeeld in vijf categorieën: 0-2, 3-4, 5-6, 7-9 en 10 of meer koppen. De diagnose van diabetes mellitus type 2 was gebaseerd op de WGO-criteria van 1980. De follow-up liep tot december 1998.

Uitkomstmeting

Men gebruikte het **Cox proportional hazards model** om het verband te analyseren tussen de consumptie van koffie en het risico van diabetes mellitus type 2. Men corrigeerde voor leeftijd, studiejaar, BMI, systo-



primaire preventie bij diabetes type 2-patiënten^{8,9}. In de ALLHATT-studie kan dit eventueel verklaard worden door het feit dat het verschil in statinegebruik tussen de placebo- en de interventiegroep op het einde van de studie slechts 40% bedroeg, met als resultaat een beperkt verschil in LDL-cholesterol (23,8 mg/dl)⁸. In de CARDS-studie verminderde de LDL-cholesterolwaarde met 40% (-47 mg/dl). Voor de ASCOT-LLA wordt het beperkt aantal coronaire gebeurtenissen (3% in de atorvastatine- en 3,6% in de placebo-

groep) dat bij de diabetespatiënten was opgetreden tijdens de studieperiode als mogelijke verklaring aangehaald⁸⁻¹⁰.

Zowel in de HPS- als in de CARDS-studie wordt de risicoreductie niet beïnvloed door de uitgangswaarden van de lipiden. Niet de waarden van de lipiden, maar het globale risicoprofiel is dus bepalend voor de beslissing om een statine op te starten. Op de vraag welke waarden men moet nastreven, wordt in dit onderzoek geen antwoord gegeven.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het opstarten van atorvastatine 10 mg het aantal eerste cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert bij diabetes type 2-patiënten met minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor. De reductie treedt op onafhankelijk van de startwaarde van het LDL-cholesterol. Hoewel bepaalde richtlijnen aanraden om op basis van deze resultaten bij alle diabetes type 2-patiënten een statine op te starten, blijft het belangrijk om bij de individuele patiënt een globaal risicoprofiel op te maken en op basis van deze evaluatie te beslissen om al dan niet een statine voor te schrijven. Er zijn nog onvoldoende argumenten om bij diabetes type 2-patiënten zonder additionele risicofactoren systematisch een statine voor te schrijven.

Literatuur zie blz. 101

Beschermt koffie tegen diabetes?

Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-9.

Duiding: G. Laekeman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het drinken van koffie en de incidentie van diabetes mellitus type 2?

Achtergrond

Vershillende epidemiologische studies onderzochten positieve of negatieve gevolgen van koffie en cafeïne op cardiovasculaire ziekte, neurologische aandoeningen, vormen van kanker, blaas- en nierstenen en diabetes. In een recent cohortonderzoek vond men dat zware koffiedrinkers (meer dan zeven koppen per dag) minder kans hadden om diabetes te ontwikkelen¹.

Bestudeerde populatie

Deze studie combineert de resultaten van drie cohorten in drie verschillende Finse regio's. Men includeerde personen tussen 35 en 64 jaar die bij aanvang geen diabetes hadden en van wie alle follow-up gegevens beschikbaar waren. Personen die tijdens de follow-up een coronaire hartziekte of CVA hadden doorgemaakt, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden de

gegevens bestudeerd van 6 974 mannen en 7 655 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 47 jaar en een BMI van ongeveer 27.

Onderzoeksopzet

Bij de aanvang van elke cohort (in 1982, 1987 en 1992) werd aan de deelnemers gevraagd om thuis een vragenlijst in te vullen over medische voorgeschiedenis, sociaal-economische factoren, lichaamsbeweging (weinig, gematigd of sterk), rookgewoonten, gebruik van alcohol, koffie en thee en scholingsgraad. Koffiegebruik werd ingedeeld in vijf categorieën: 0-2, 3-4, 5-6, 7-9 en 10 of meer koppen. De diagnose van diabetes mellitus type 2 was gebaseerd op de WGO-criteria van 1980. De follow-up liep tot december 1998.

Uitkomstmeting

Men gebruikte het **Cox proportional hazards model** om het verband te analyseren tussen de consumptie van koffie en het risico van diabetes mellitus type 2. Men corrigeerde voor leeftijd, studiejaar, BMI, systo-



lische bloeddruk, scholingsgraad, lichaamsbeweging, alcoholgebruik, theeconsumptie en roken.

Resultaten

In totaal werden gedurende een gemiddelde follow-up van twaalf jaar 381 gevallen van diabetes type 2 vastgesteld. Men zag een significante daling van het risico van diabetes vanaf het drinken van vijf koppen koffie per dag. Bij mannen was deze daling slechts significant vanaf het drinken van minstens tien koppen per dag (zie tabel). Bij subgroepanalyse zag men geen significant omgekeerd verband tussen koffie en diabetes bij personen tussen 35 en 49 jaar, bij rokers, bij gebruikers van alcohol en bij personen met een BMI <25 en >30. De kans op diabetes type 2 was

tweemaal groter met in een percolator gebrouwen koffie dan met gefilterde koffie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat er een omgekeerd verband bestaat tussen het drinken van koffie en het risico van diabetes mellitus type 2. De redenen voor deze associatie blijven onduidelijk.

Financiering

Finse Academie en het Nationaal Instituut voor Volksgezondheid van Finland

Belangenvermenging

De sponsors participeerden niet aan de studie. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Tabel: Hazard ratio (95% BI) voor het ontwikkelen van diabetes in functie van het aantal gedronken koppen koffie per dag gecorrigeerd voor leeftijd, studiejaar, BMI, systolische bloeddruk, scholingsgraad, lichaamsbeweging, alcoholgebruik, theeconsumptie en roken.

	Aantal koppen koffie per dag					p-waarde
	≤2	3-4	5-6	7-9	≥10	
Mannen	1,00	0,73 (0,47-1,13)	0,70 (0,45-1,05)	0,67 (0,40-1,12)	0,45 (0,25-0,81)	0,12
Vrouwen	1,00	0,71 (0,48-1,05)	0,39 (0,25-0,60)	0,39 (0,20-0,74)	0,21 (0,06-0,69)	<0,001
Allen	1,00	0,76 (0,57-1,01)	0,54 (0,40-0,73)	0,55 (0,37-0,81)	0,39 (0,24-0,64)	<0,001

BESPREKING

Methodologische zwaktes

Het onderzoek vertoont enkele zwakke kanten. De auteurs citeren er zelf enkele. Er werd geen glucosetolerantietest uitgevoerd bij aanvang van de studie. Daardoor missen we informatie over asymptomatische diabetesgevallen. De deelnemers moesten zelf rapporteren over hun koffiegebruik. We weten ook heel weinig over hun dieetgewoonten en de sterkte van de koffie. We dienen rekening te houden met een 'recall bias' (wie kan tot op een kop nauwkeurig zijn koffiegebruik inschatten?). De auteurs corrigeren onder andere voor BMI, systolische bloeddruk en lichaamsbeweging, maar niet alle potentiële **confounders** zijn kwantitatief te corrigeren (bijvoorbeeld dieetfactoren).

Effect van koffie

Koffie verbetert 'taakswitch' processen, verhoogt de reactiesnelheid en stimuleert het kortetermijngeheugen (althans bij een 'midden' leeftijdsgroep)². Een gemiddelde Belgische kop koffie bevat 67 mg cafeïne en de Belg drinkt gemiddeld 4,3 koppen per dag. Die gewoonte levert een dagelijkse dosis van 290 mg cafeïne³. De vraag naar effecten van koffiedrinken op lange termijn is dus relevant.

Volgens deze Finse studie beschermt koffie tegen het optreden van ouderdomsdiabetes. De auteurs bevestigen hiermee de bevindingen van een analoge

Nederlandse studie¹. Ook ander feitenmateriaal ondersteunt de mogelijk gunstige invloed van koffie. Bij gezonde vrijwilligers verhoogt 200 mg cafeïne in koffie de glucosetolerantie zonder de productie van insuline te beïnvloeden⁴. Een Japanse groep vond een inverse relatie tussen de prevalentie van nuchtere hyperglykemie (≥110 mg/dl) en koffiegebruik⁵.

De Finse auteurs kunnen alleen hypothesen naar voor schuiven om hun resultaten te verklaren. Mogelijk speelt een inhibitie van glucose-6-fosfatase door het in (normale) koffie aanwezige chlorogeenzuur een rol. Koffie bevat kleine hoeveelheden magnesium (11 mg per 100 gram koffie), hetgeen kan bijdragen tot een verhoogde glucosetolerantie. De aanwezigheid van fytoestrogenen in koffie is eventueel een voordeel voor de vrouwelijke populatie.

Andere effecten van koffie

De associatie tussen koffiedrinken en reflux oesofagitis is lang niet zeker, alhoewel we meestal aanraden met koffie te stoppen in geval van reflux⁶. Het drinken van vier of meer koppen koffie per dag leidt niet tot reumatoïde artritis⁷. Er bestaat geen oorzakelijk verband tussen koffie en het optreden van ovariumcarcinoom, terwijl koffie de kans op levercarcinoom vermindert^{8,9}. De leverenzymen lijken eerder in omgekeerde richting te worden beïnvloed, dus zeker geen verhoging van transaminasen¹⁰. Plotse hartdood

bij risicopatiënten staat daarentegen wel in verband met koffieconsumptie. Het relatieve risico (RR) om binnen het uur na consumptie van koffie aan een hartinfarct te sterven bedraagt 1,73 (BI 95% 1,13 tot 2,65) bij patiënten met gemiddeld 2,8 risicofactoren voor

ischemische hartziekte ¹¹. En intens koffiegebruik (meer dan 800 ml per dag) verhoogt bij mannen de kans op een hartinfarct (fataal en niet-fataal in een retrospectieve observatie over veertien jaar; RR 1,06 tot 1,94) ¹².

BESLUIT



Deze observationele studie besluit dat er een dosisafhankelijke relatie bestaat tussen koffiedrinken en het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Minstens vijf koppen (vrouwen) of minstens tien koppen (mannen) koffie per dag verlagen de kans op diabetes type 2. Koffiedrinken kan anderzijds het cardiovasculaire risico verhogen.

Literatuur

1. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-8.
2. Voskamp AM. Wat kunnen we zelf eigenlijk vertellen over ons en koffie? *Voeding Nu* 2005;7:15-7.
3. Jooker K, Kupers P, Laurysen S, Sermeus G. De brandstof van de Belg? *Test Gezondheid* 2004;11:8-12.
4. Pizziol A, Tikhonoff V, Paleari CD, et al. Effects of caffeine on glucose tolerance: a placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:846-9.
5. Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:703-4.
6. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Lifestyle related factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730-5.
7. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3055-60.
8. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1011-9.
9. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005;116:150-4.
10. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005;128:24-32.
11. Selb Semerl J, Selb K. Coffee and alcohol consumption as triggering factors for sudden cardiac death: case-crossover study. *Croat Med J* 2004;45:775-80.
12. Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT. Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr* 2004;134:2381-6.

Revalidatie thuis na een CVA

Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomized trials. *Lancet* 2004;363:352-6.

Duiding: S. Provoost

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van revalidatietherapie thuis op het dagelijkse functioneren van patiënten in het eerste jaar na het doormaken van een CVA?

Achtergrond

Multidisciplinaire 'stroke units' in hospitalen kunnen invaliditeit en kosten ten gevolge van een CVA verminderen ¹. Er bestaat minder evidentie over het effect van revalidatietherapie (kinesitherapie, ergotherapie en multidisciplinaire zorg) in de thuiszorg nadat de patiënt het hospitaal heeft verlaten.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten tot november 2001 in het Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, CINAHL, PsycLIT, EMBASE, AMED, de Social Science Citation Index en Science Citation Index. De zoektocht werd aangevuld met het doornemen van referentielijsten.

Geselecteerde studies

Men zocht naar RCT's die revalidatietherapieën (kinesitherapie, ergotherapie en multidisciplinaire therapie) vergeleken met geen therapie bij niet-gehospitaliseerde patiënten binnen een jaar na het doormaken van een CVA. Van de 4 946 gescreende



bij risicopatiënten staat daarentegen wel in verband met koffieconsumptie. Het relatieve risico (RR) om binnen het uur na consumptie van koffie aan een hartinfarct te sterven bedraagt 1,73 (BI 95% 1,13 tot 2,65) bij patiënten met gemiddeld 2,8 risicofactoren voor

ischemische hartziekte ¹¹. En intens koffiegebruik (meer dan 800 ml per dag) verhoogt bij mannen de kans op een hartinfarct (fataal en niet-fataal in een retrospectieve observatie over veertien jaar; RR 1,06 tot 1,94) ¹².

BESLUIT



Deze observationele studie besluit dat er een dosisafhankelijke relatie bestaat tussen koffiedrinken en het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Minstens vijf koppen (vrouwen) of minstens tien koppen (mannen) koffie per dag verlagen de kans op diabetes type 2. Koffiedrinken kan anderzijds het cardiovasculaire risico verhogen.

Literatuur

1. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002;360:1477-8.
2. Voskamp AM. Wat kunnen we zelf eigenlijk vertellen over ons en koffie? *Voeding Nu* 2005;7:15-7.
3. Jooker K, Kupers P, Laurysen S, Sermeus G. De brandstof van de Belg? *Test Gezondheid* 2004;11:8-12.
4. Pizzoli A, Tikhonoff V, Paleari CD, et al. Effects of caffeine on glucose tolerance: a placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:846-9.
5. Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:703-4.
6. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Lifestyle related factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730-5.
7. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3055-60.
8. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1011-9.
9. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S, et al. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005;116:150-4.
10. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005;128:24-32.
11. Selb Semerl J, Selb K. Coffee and alcohol consumption as triggering factors for sudden cardiac death: case-crossover study. *Croat Med J* 2004;45:775-80.
12. Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT. Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr* 2004;134:2381-6.

Revalidatie thuis na een CVA

Legg L, Langhorne P. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomized trials. *Lancet* 2004;363:352-6.

Duiding: S. Provoost

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van revalidatietherapie thuis op het dagelijkse functioneren van patiënten in het eerste jaar na het doormaken van een CVA?

Achtergrond

Multidisciplinaire 'stroke units' in hospitalen kunnen invaliditeit en kosten ten gevolge van een CVA verminderen ¹. Er bestaat minder evidentie over het effect van revalidatietherapie (kinesithérapie, ergotherapie en multidisciplinaire zorg) in de thuiszorg nadat de patiënt het hospitaal heeft verlaten.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten tot november 2001 in het Cochrane Controlled Trials Register, MEDLINE, CINAHL, PsycLIT, EMBASE, AMED, de Social Science Citation Index en Science Citation Index. De zoektocht werd aangevuld met het doornemen van referentielijsten.

Geselecteerde studies

Men zocht naar RCT's die revalidatietherapieën (kinesithérapie, ergotherapie en multidisciplinaire therapie) vergeleken met geen therapie bij niet-gehospitaliseerde patiënten binnen een jaar na het doormaken van een CVA. Van de 4 946 gescreende



publicaties includeerde men veertien studies met informatie over 1 617 patiënten.

Bestudeerde populatie

De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieerde van 55 tot 75,5 jaar met een gemiddelde van 70 jaar (gelijk verdeeld over beide geslachten). De geïncludeerde patiënten waren weinig tot matig invalide. Exlusiecriteria waren onder andere voorgeschiedenis van CVA, ernstige communicatiestoornissen, dementie of andere ernstige aandoeningen die interfereren met therapietrouw en uitkomstmeting van de revalidatietherapie en patiënten in residentiële zorg.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomst was de mate waarin de thuisrevalidatie een afname van het ADL-functioneren (inclusief overlijden) van de patiënt kon verhinderen. Secundaire uitkomsten waren overlijden, langdurige opname in een instelling, uitvoeren van uitgebreide dagelijkse activiteiten, psychisch functioneren en levenskwaliteit van de patiënt en zijn verzorger en ziekenhuisopnames. Voor de binaire uitkomsten berekende men volgens het **fixed effects model** odds ratio's met 95% betrouwbaarheidsintervallen. Rekening houdende met statistische heterogeniteit gebruikte men voor de continue uitkomstmaten het **random effects model**.

Resultaten

De mediane follow-up duur bedroeg zes maanden (IQR 6-12). Het primaire eindpunt werd in zes van de veertien studies (34% van het totale aantal patiënten) onderzocht. De achteruitgang in ADL was kleiner in de groep die thuisrevalidatietherapie kreeg ver-

sus de controlegroep (OR 0,67; 95% BI 0,49 tot 0,97; $p=0,03$). Er werd geen heterogeniteit tussen de studies vastgesteld ($p=0,67$). Wanneer hierbij de studies werden gevoegd die enkel afhankelijkheid onderzochten (twaalf studies; 83% van het totaal aantal patiënten), vond men een analoge OR 0,72 (95% BI 0,57 tot 0,92; $p=0,009$). Voor deze uitkomstmaat berekende men een NNT van 14 (95% BI 9 tot 52). Uit twaalf studies (73% van het totaal aantal patiënten) kon men voor afhankelijkheid in ADL een **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** berekenen van 0,14 (95% BI 0,02 tot 0,25; $p=0,02$) in het voordeel van de groep die revalidatie kreeg. Ook voor de uitgebreide ADL-score (62% van het totaal aantal patiënten) werd uit negen studies een gestandaardiseerd gemiddeld verschil gevonden van 0,17 (95% BI 0,04 tot 0,30; $p=0,01$) in het voordeel van de groep die revalidatie kreeg. Voor de secundaire eindpunten waren de data onvolledig (voor minder dan 50% van de studiepopulatie beschikbaar).

Conclusie van de auteurs

De auteurs van deze review besluiten dat revalidatietherapie voor CVA-patiënten die thuis wonen de mogelijkheden tot het zelf verrichten van activiteiten in het dagelijkse leven (ADL) verbetert en het risico van afname van deze mogelijkheden reduceert.

Financiering

'UK Stroke Association' en 'Chest Heart and Stroke Scotland'. De sponsors waren niet betrokken bij de opzet en het uitvoeren van de studie en bij het schrijven van het artikel.

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Methodologische overwegingen

In deze Cochrane review hebben de auteurs grondig gereflecteerd over hun bevindingen. Zij stellen vast dat revalidatietherapie voor CVA-patiënten thuis het risico van ADL-scorevermindering reduceert. Deze conclusie is overtuigend: de zoektocht was uitgebreid met een selectie van kwalitatief goede studies en de auteurs konden beschikken over gedetailleerde informatie die door de originele onderzoekers ter beschikking was gesteld. **Funnel plot** analyse toonde geen significante publicatiebias. Een eigen **sensitiviteitsanalyse** met tien studies die aan nog striktere methodologische voorwaarden (randomisatie en blinding) voldeden, gaf analoge resultaten. Toch zijn er enkele bedenkingen te maken bij deze onderzoeken. Onderzoek over revalidatietherapie is moeilijk te blinderen en bovendien is er kans op contaminatie tussen de onderzochte groepen. Deze onderzoeken includeren patiënten die behandeld werden in een relatief geïsoleerde thuiszorgsituatie, zodat de kans op contaminatie klein is. Het is zelfs mogelijk dat door het strikte studieprotocol, waarin andere voorwaarden

voor succes worden gecontroleerd, het effect van een complex proces als revalidatietherapie onderschat wordt. De opvolgtermijn was kort: slechts één studie volgt de patiënten gedurende twaalf maanden, drie studies over ongeveer 24 weken en de rest over kortere periodes. Men onderzocht in deze review drie therapieën, namelijk kinesitherapie, ergotherapie en een multidisciplinaire teambenadering. Er waren wel wat verschillen in de kenmerken van de in de studies toegepaste therapieën, maar voor alle therapieën was één belangrijk basiskenmerk overal gelijk: een taakgerichte benadering. Het ging hier om patiënten uit de thuiszorgsituatie, maar toch werden alle therapieën georganiseerd door ziekenhuispersoneel met een specifieke interesse of kennis van de CVA-problematiek. Men bestudeerde dus hospitaalgestuurde thuiszorg, hetgeen in België eerder uitzonderlijk lijkt.

Beperkt effect?

De auteurs geven toe dat het effect van revalidatietherapie dat zij aantonen eerder beperkt is. Maar ze vertellen er onmiddellijk bij geen andere interventie

te kennen die meer kan betekenen voor CVA-patiënten in het eerste jaar na een CVA. Deze resultaten zijn een aanvulling op een eerder gepubliceerde studie, die aantoonde dat fysiotherapie na een jaar enkel nog een kleine, maar wel significante verbetering gaf op mobiliteit en gangsnelheid, maar niet op zelfredzaamheid^{2,3}.

Onbeantwoorde vragen

Een aantal vragen blijft onbeantwoord: wat is de precieze inhoud van de revalidatietherapie voor CVA-patiënten, wat is de methodologie om deze inhoud samen te stellen in functie van de CVA-lletsels, wat is de ideale structuur en duur voor deze therapie en wat zijn de economische voordelen hiervan? De review

sluit af met de bedenking dat de discussie en verder onderzoek dus niet langer dienen te handelen over het al dan niet effectief zijn van revalidatietherapie – zij het nu kinesitherapie, ergotherapie of een multidisciplinaire aanpak – maar dat men dient te focussen op de vraag hoe met deze interventies een maximaal effect kan worden bereikt. Ook in België moeten hulpverleners voldoende aandacht hebben voor een systematische aanpak van CVA-patiënten na ontslag uit het ziekenhuis. Deze review leert ons dat een aantal interventies nuttig zijn om het ADL-functioneren van CVA-patiënten te verbeteren of in stand te houden. Er is onderzoek nodig om te bepalen hoe deze therapievormen het best aansluiten bij de specifieke noden van de individuele CVA-patiënt.

BESLUIT



Deze systematische review besluit dat bij CVA-patiënten een thuisbehandeling met kinesitherapie, ergotherapie of via multidisciplinaire teams in het eerste jaar na ontslag uit het ziekenhuis het ADL-functioneren kan verbeteren en een afname van het functioneren kan beletten. Hoe deze thuisbehandeling het best wordt opgevat en uitgevoerd, dient verder onderzocht te worden.

Literatuur zie blz. 101

Kan fysieke activiteit de overleving bij hartfalen verbeteren?

ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189-200.

Duiding: R. Fagard

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de invloed van fysieke training op de overleving van patiënten met hartfalen als gevolg van systolische disfunctie?

Achtergrond

Het is bekend dat fysieke training bij patiënten met hartfalen het inspanningsvermogen doet toenemen en een gunstig effect heeft op klinische symptomen zoals dyspneu en vermoeidheid. Nochtans wordt fysieke training weinig toegepast bij patiënten met hartfalen, mogelijk omdat gegevens over de invloed ervan op mortaliteit beperkt zijn.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane Library, referentielijsten van overzichtsartikels, abstracts en experts.

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde gecontroleerde studies, waarbij patiënten die sinds drie maanden stabiel hartfalen hadden als gevolg van systolische disfunctie (ejectiefractie <50%) ofwel gesuperviseerde dynamische fysieke training, ofwel een standaardbehandeling kregen. Het trainingsprogramma moest minstens acht weken duren, er mochten geen gelijktijdige interventies gebeuren die de resultaten konden beïnvloeden en een follow-up van minstens drie maanden was vereist. Uiteindelijk werden op basis van deze inclusiecriteria negen Europese studies geselecteerd.

Onderzoekspopulatie

Individuele gegevens van 801 patiënten waren beschikbaar. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 60 jaar met 88% mannen; de gemiddelde NYHA-klasse was 2,6 en de gemiddelde ejectiefractie 27%. De piekzuurstofopname bedroeg 15 ml/min/kg.



te kennen die meer kan betekenen voor CVA-patiënten in het eerste jaar na een CVA. Deze resultaten zijn een aanvulling op een eerder gepubliceerde studie, die aantoonde dat fysiotherapie na een jaar enkel nog een kleine, maar wel significante verbetering gaf op mobiliteit en gangsnelheid, maar niet op zelfredzaamheid^{2,3}.

Onbeantwoorde vragen

Een aantal vragen blijft onbeantwoord: wat is de precieze inhoud van de revalidatietherapie voor CVA-patiënten, wat is de methodologie om deze inhoud samen te stellen in functie van de CVA-lletsels, wat is de ideale structuur en duur voor deze therapie en wat zijn de economische voordelen hiervan? De review

sluit af met de bedenking dat de discussie en verder onderzoek dus niet langer dienen te handelen over het al dan niet effectief zijn van revalidatietherapie – zij het nu kinesitherapie, ergotherapie of een multidisciplinaire aanpak – maar dat men dient te focussen op de vraag hoe met deze interventies een maximaal effect kan worden bereikt. Ook in België moeten hulpverleners voldoende aandacht hebben voor een systematische aanpak van CVA-patiënten na ontslag uit het ziekenhuis. Deze review leert ons dat een aantal interventies nuttig zijn om het ADL-functioneren van CVA-patiënten te verbeteren of in stand te houden. Er is onderzoek nodig om te bepalen hoe deze therapievormen het best aansluiten bij de specifieke noden van de individuele CVA-patiënt.

BESLUIT



Deze systematische review besluit dat bij CVA-patiënten een thuisbehandeling met kinesitherapie, ergotherapie of via multidisciplinaire teams in het eerste jaar na ontslag uit het ziekenhuis het ADL-functioneren kan verbeteren en een afname van het functioneren kan beletten. Hoe deze thuisbehandeling het best wordt opgevat en uitgevoerd, dient verder onderzocht te worden.

Literatuur zie blz. 101

Kan fysieke activiteit de overleving bij hartfalen verbeteren?

ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189-200.

Duiding: R. Fagard

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de invloed van fysieke training op de overleving van patiënten met hartfalen als gevolg van systolische disfunctie?

Achtergrond

Het is bekend dat fysieke training bij patiënten met hartfalen het inspanningsvermogen doet toenemen en een gunstig effect heeft op klinische symptomen zoals dyspneu en vermoeidheid. Nochtans wordt fysieke training weinig toegepast bij patiënten met hartfalen, mogelijk omdat gegevens over de invloed ervan op mortaliteit beperkt zijn.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane Library, referentielijsten van overzichtsartikels, abstracts en experts.

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde gecontroleerde studies, waarbij patiënten die sinds drie maanden stabiel hartfalen hadden als gevolg van systolische disfunctie (ejectiefraction <50%) ofwel gesuperviseerde dynamische fysieke training, ofwel een standaardbehandeling kregen. Het trainingsprogramma moest minstens acht weken duren, er mochten geen gelijktijdige interventies gebeuren die de resultaten konden beïnvloeden en een follow-up van minstens drie maanden was vereist. Uiteindelijk werden op basis van deze inclusiecriteria negen Europese studies geselecteerd.

Onderzoekspopulatie

Individuele gegevens van 801 patiënten waren beschikbaar. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 60 jaar met 88% mannen; de gemiddelde NYHA-klasse was 2,6 en de gemiddelde ejectiefraction 27%. De piekzuurstofopname bedroeg 15 ml/min/kg.



Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was overlijden en het secundaire eindpunt was overlijden of ziekenhuisopname. Voor de analyse gebruikte men het **Cox proportional hazards model**.

Resultaten

Gedurende een gemiddelde follow-up van 705 dagen (SD 729) waren er 88 sterfgevallen in de trainingsgroep (n=395) en 105 in de controlegroep (n=406). Dit kwam neer op een **hazard ratio** van 0,65 (95% BI 0,46 tot 0,92; p=0,015) en een NNT van 17. Voor het secundaire eindpunt was de hazard ratio 0,72 (95% BI 0,56 tot 0,93; p=0,011). Bij subgroepanalyse vonden de auteurs geen significante interactie tussen het gunstige resultaat van fysieke training en respectievelijk

geslacht, leeftijd, NYHA-klasse, oorzaak van hartfalen, ejectionfractie, piekzuurstofopname en duur van de training.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat adequate gesuperviseerde fysieke training van patiënten met stabiel hartfalen niet gevaarlijk is en geassocieerd is met een globale reductie van de mortaliteit. Verder onderzoek is nodig om de trainingsprogramma's te optimaliseren en om de meest geschikte patiëntengroepen te identificeren.

Financiering

Royal Brompton and Harefield NHS Trust Clinical Research Committee (V.K.)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Fysieke activiteit voordeel na myocardinfarct

Longitudinale follow-up onderzoeken hebben aangetoond dat fysieke inactiviteit en lage fitness geassocieerd zijn met een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, zowel in de algemene bevolking, als bij personen met hoog cardiovasculair risico, met hypertensie en patiënten met ischemisch hartlijden¹. Ook bij patiënten met hartfalen neemt de piekzuurstofopname of het inspanningsvermogen een belangrijke plaats in bij de inschatting van de prognose. Deze parameter is tevens één van de elementen in de beslissing tot transplantatie². Om een causaal verband aan te tonen moet epidemiologisch onderzoek evenwel bevestigd worden met interventieonderzoek. Het spreekt voor zich dat dit moeilijk uit te voeren is in de bevolking. Maar voor patiënten die een myocardinfarct doormaakten, is reeds lang bekend uit meta-analyses dat pluridisciplinaire cardiale revalidatie de mortaliteit reduceert met ongeveer 25%^{3,4}.

Stabiel hartfalen

In deze studie werd een meta-analyse uitgevoerd op

streng geselecteerde gerandomiseerde trials waarin fysieke training werd vergeleken met standaardbehandeling bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen. De auteurs concludeerden dat fysieke training de mortaliteit significant reduceert met 35%, en de combinatie van mortaliteit of ziekenhuisopname met 28%. De medisch gesuperviseerde trainingsprogramma's bleken daarenboven niet gevaarlijk bij deze patiënten met stabiel hartfalen. Men zou natuurlijk liever de resultaten zien van grote gerandomiseerde gecontroleerde studies dan van een meta-analyse van kleinere studies met 27 tot 181 patiënten, maar vermoedelijk zullen we het op zijn minst geruime tijd moeten doen met deze resultaten. Het is belangrijk dat men geen publicatiebias kon aantonen en dat de gegevens consistent waren in de verschillende prospectief vastgelegde subgroepen, hetgeen de resultaten kracht bijzet. Een belangrijk punt is ook dat de meta-analyse uitgevoerd werd op individuele patiëntgegevens, wat de waarde van de meta-analyse verhoogt.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat medisch gesuperviseerde fysieke training van patiënten met hartfalen op basis van systolische disfunctie de overleving verbetert.

Literatuur

1. Fagard RH. Physical exercise and coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2002;57:91-100.
2. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation* 2000;101:1152-7.
3. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.

Fysieke training versus PTCA bij stabiele angor

Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.

Duiding: R. Fagard, P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van fysieke training vergeleken met percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) met stenting op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden?

Achtergrond

Uit verschillende studies is gebleken dat fysieke training bij patiënten met ischemisch hartlijden gunstige gevolgen heeft op het klachtenpatroon, de inspanningscapaciteit, de myocardperfusie, de progressie van coronaire atheromatose en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit¹⁻³. Het nut van percutane coronaire interventies met stenting is duidelijk aangetoond bij myocardinfarct en bij acuut coronair syndroom, maar is niet overtuigend bij de patiënt met enkel stabiele inspanningsangor en één significante stenose, behalve als het de proximale linker a. coronaria descendens (LAD) betreft.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 101 patiënten, gemiddeld 60 jaar oud, met stabiele coronaire hartziekte en een stenose $\geq 70\%$ op één kransslagader, die werd aangetoond met coronarografie en in aanmerking kwam voor PTCA. Exclusiecriteria waren acuut coronair syndroom of myocardinfarct in de voorbije twee maanden, CABG of PTCA in de voorbije twaalf maanden, belangrijke $>25\%$ stenose van de linker coronaire arterie of hooggradige stenose van de linker a. coronaria descendens, ejectionfracie $<40\%$, belangrijk kleplijden, insulineafhankelijke diabetes mellitus, roken en aandoeningen waardoor fysieke activiteit onmogelijk is.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde klinische studie werden de deelnemers verdeeld in een groep die fysieke training kreeg (n=51) en een groep die PTCA met stenting onderging (n=50). De training startte gemiddeld 21 dagen na randomisatie en de PTCA werd gemiddeld vijftien dagen na randomisatie uitgevoerd. Training bestond uit dagelijks twintig minuten fietsen op een fietsergometer en wekelijks deelnemen aan aërobe oefeningen.

BESPREKING

Context

De auteurs hebben het aangedurfd om in een tijd van invasieve en agressieve aanpak van de patiënt met

Uitkomstmeting

Uitkomstmaten waren klinische symptomen, angor-vrije inspanningscapaciteit, myocardperfusie, kosten-effectiviteit en een gecombineerd klinisch eindpunt van ischemische incidenten (cardiale mortaliteit, CVA, CABG, angioplastiek, myocardinfarct en toenemende angor met hospitalisatie tot gevolg). De statistische analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe.

Resultaten

Tijdens de follow-up van twaalf maanden had 12% van de patiënten in de trainingsgroep en 30% in de controlegroep een ischemisch incident (OR 0,33; 95% BI 0,12 tot 0,90; $p=0,023$). De klinische symptomen verbeterden significant in beide groepen. De ischemiedrempel bij inspanning verhoogde significant in beide groepen terwijl enkel in de trainingsgroep een significante toename van de piekzuurstofopname (met 16%) werd waargenomen. De progressie van coronaire atheromatose was minder uitgesproken in de getrainde groep dan in de PTCA-groep ($p=0,035$). Zowel in de trainingsgroep als in de PTCA-groep zag men met myocardscintigrafie een significant verbeterde myocardperfusie distaal van de stenose. De kosten voor fysieke training bedroegen gemiddeld 3 708 USD per jaar, vergeleken met 6 086 USD voor de PTCA-groep.

Conclusie van de auteur

De auteurs besluiten dat bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden een fysiek trainingsprogramma gedurende een jaar, vergeleken met PTCA, resulteert in een betere overleving zonder incidenten en een betere inspanningscapaciteit tegen minder kosten, voornamelijk door een reductie van het aantal ziekenhuisopnames en revascularisaties.

Financiering

De studie werd gefinancierd met een 'unconditional scientific grant' van Aventis Duitsland.

Belangenvermenging

Niet vermeld

coronair hartlijden, een gerandomiseerde gecontroleerde studie op te zetten die een fysiek trainingsprogramma vergelijkt met percutane coronaire interven-

Fysieke training versus PTCA bij stabiele angor

Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.

Duiding: R. Fagard, P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van fysieke training vergeleken met percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) met stenting op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden?

Achtergrond

Uit verschillende studies is gebleken dat fysieke training bij patiënten met ischemisch hartlijden gunstige gevolgen heeft op het klachtenpatroon, de inspanningscapaciteit, de myocardperfusie, de progressie van coronaire atheromatose en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit¹⁻³. Het nut van percutane coronaire interventies met stenting is duidelijk aangetoond bij myocardinfarct en bij acuut coronair syndroom, maar is niet overtuigend bij de patiënt met enkel stabiele inspanningsangor en één significante stenose, behalve als het de proximale linker a. coronaria descendens (LAD) betreft.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 101 patiënten, gemiddeld 60 jaar oud, met stabiele coronaire hartziekte en een stenose $\geq 70\%$ op één kransslagader, die werd aangetoond met coronarografie en in aanmerking kwam voor PTCA. Exclusiecriteria waren acuut coronair syndroom of myocardinfarct in de voorbije twee maanden, CABG of PTCA in de voorbije twaalf maanden, belangrijke $>25\%$ stenose van de linker coronaire arterie of hooggradige stenose van de linker a. coronaria descendens, ejectionfracie $<40\%$, belangrijk kleplijden, insulineafhankelijke diabetes mellitus, roken en aandoeningen waardoor fysieke activiteit onmogelijk is.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde klinische studie werden de deelnemers verdeeld in een groep die fysieke training kreeg (n=51) en een groep die PTCA met stenting onderging (n=50). De training startte gemiddeld 21 dagen na randomisatie en de PTCA werd gemiddeld vijftien dagen na randomisatie uitgevoerd. Training bestond uit dagelijks twintig minuten fietsen op een fietsergometer en wekelijks deelnemen aan aërobe oefeningen.

BESPREKING

Context

De auteurs hebben het aangedurfd om in een tijd van invasieve en agressieve aanpak van de patiënt met

Uitkomstmeting

Uitkomstmaten waren klinische symptomen, angor-vrije inspanningscapaciteit, myocardperfusie, kosten-effectiviteit en een gecombineerd klinisch eindpunt van ischemische incidenten (cardiale mortaliteit, CVA, CABG, angioplastiek, myocardinfarct en toenemende angor met hospitalisatie tot gevolg). De statistische analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe.

Resultaten

Tijdens de follow-up van twaalf maanden had 12% van de patiënten in de trainingsgroep en 30% in de controlegroep een ischemisch incident (OR 0,33; 95% BI 0,12 tot 0,90; $p=0,023$). De klinische symptomen verbeterden significant in beide groepen. De ischemiedrempel bij inspanning verhoogde significant in beide groepen terwijl enkel in de trainingsgroep een significante toename van de piekzuurstofopname (met 16%) werd waargenomen. De progressie van coronaire atheromatose was minder uitgesproken in de getrainde groep dan in de PTCA-groep ($p=0,035$). Zowel in de trainingsgroep als in de PTCA-groep zag men met myocardscintigrafie een significant verbeterde myocardperfusie distaal van de stenose. De kosten voor fysieke training bedroegen gemiddeld 3 708 USD per jaar, vergeleken met 6 086 USD voor de PTCA-groep.

Conclusie van de auteur

De auteurs besluiten dat bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden een fysiek trainingsprogramma gedurende een jaar, vergeleken met PTCA, resulteert in een betere overleving zonder incidenten en een betere inspanningscapaciteit tegen minder kosten, voornamelijk door een reductie van het aantal ziekenhuisopnames en revascularisaties.

Financiering

De studie werd gefinancierd met een 'unconditional scientific grant' van Aventis Duitsland.

Belangenvermenging

Niet vermeld

coronair hartlijden, een gerandomiseerde gecontroleerde studie op te zetten die een fysiek trainingsprogramma vergelijkt met percutane coronaire interven-



tie (PTCA). Over een periode van twaalf maanden vonden zij vergelijkbare gunstige effecten op klinische symptomen, op de ischemiedrempel bij inspanning en op de myocardperfusie. De getrainde patiënten hadden minder mortaliteit en morbiditeit ('harde' klinische eindpunten), een betere inspanningstolerantie en minder progressie van de coronaire atheromatose. Daarenboven bedroegen de kosten van een getrainde patiënt slechts ongeveer 60% van de kosten van een PTCA-patiënt.

Methodologische overwegingen

Een beperking van de studie is zeker het kleine aantal patiënten. Een grotere en bij voorkeur multicenterstudie moet deze resultaten bevestigen, zeker voor de harde klinische eindpunten. Anderzijds kunnen zowel PTCA als een trainingsprogramma vermoedelijk betere resultaten opleveren dan in deze studie. De PTCA-technieken zijn immers verder geëvolueerd, waardoor de incidentie van restenose kan worden verminderd. De auteurs hebben enkel fysieke training toegepast in de trainingsgroep, terwijl in het kader van pluridisciplinaire cardiale revalidatie ook aandacht wordt besteed aan reductie van risicofactoren via dieet en rookgedrag, alsook aan psychosociale factoren.

Pluridisciplinaire aanpak

Meta-analyses van gecontroleerde studies van pluri-

disciplinaire revalidatie bij patiënten met ischemisch hartlijden hebben aangetoond dat de mortaliteit op deze wijze met 25 à 30% kan worden gereduceerd^{2,5}. De werkzaamheid van vele andere niet-medicamenteuze interventies is onderzocht in secundaire preventie van ischemische cardiale incidenten⁴: een dieet met veel vis, een mediterraan dieet, psychologische hulp om met stress om te gaan (beperkte evidentie) of te stoppen met roken (evidentie op basis van epidemiologische studies), maar geen evidentie voor farmacologische doseringen van verschillende vitamines (C, E en bèta-caroteen). Of meer fysieke activiteit ook aan ouderen moet worden geadviseerd, is nog de vraag. Een recente studie toont aan dat in een populatie van 75 jaar en ouder (gemiddeld 80 jaar en 58% mannen) met stabiele angor, een coronaire interventie (PTCA zonder stent of overbrugging) in het eerste jaar een betere overleving geeft dan een medicamenteuze aanpak⁵. Maar men vergeleek dit niet met fysieke training. Al deze elementen (belang van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen, grenzen aan de mogelijkheden van een pluridisciplinaire revalidatie, indicaties en beperkingen voor chirurgisch ingrijpen, aanwezigheid van comorbiditeit) moeten in overweging worden genomen om de beste therapeutische aanpak bij een individuele patiënt te bepalen (waarschijnlijk onafhankelijk van diens leeftijd).

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden en ééntaksziekte fysieke training, in vergelijking met PTCA met stenting, na één jaar resulteert in minder ischemische incidenten en mortaliteit en een betere inspanningscapaciteit tegen lagere kosten.

Literatuur zie blz. 101

Elastische confectiekousen ter preventie van posttrombotisch syndroom

Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.

Duiding: T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan bij patiënten die een symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) doormaakten het dragen van elastische confectiekousen gedurende twee jaar posttrombotisch syndroom voorkomen?

Achtergrond

Twintig tot 50% van de patiënten met symptomati-

sche proximale diepe veneuze trombose krijgt na verloop van tijd posttrombotische verwickelingen¹. Deze hebben een belangrijke impact op de levenskwaliteit². Eerder onderzoek toonde aan dat naast adequaat toegediende anticoagulantia het gebruik van op maat gemaakte elastische kousen de incidentie van posttrombotisch syndroom kan reduceren³.

tie (PTCA). Over een periode van twaalf maanden vonden zij vergelijkbare gunstige effecten op klinische symptomen, op de ischemiedrempel bij inspanning en op de myocardperfusie. De getrainde patiënten hadden minder mortaliteit en morbiditeit ('harde' klinische eindpunten), een betere inspanningstolerantie en minder progressie van de coronaire atheromatose. Daarenboven bedroegen de kosten van een getrainde patiënt slechts ongeveer 60% van de kosten van een PTCA-patiënt.

Methodologische overwegingen

Een beperking van de studie is zeker het kleine aantal patiënten. Een grotere en bij voorkeur multicenterstudie moet deze resultaten bevestigen, zeker voor de harde klinische eindpunten. Anderzijds kunnen zowel PTCA als een trainingsprogramma vermoedelijk betere resultaten opleveren dan in deze studie. De PTCA-technieken zijn immers verder geëvolueerd, waardoor de incidentie van restenose kan worden verminderd. De auteurs hebben enkel fysieke training toegepast in de trainingsgroep, terwijl in het kader van pluridisciplinaire cardiale revalidatie ook aandacht wordt besteed aan reductie van risicofactoren via dieet en rookgedrag, alsook aan psychosociale factoren.

Pluridisciplinaire aanpak

Meta-analyses van gecontroleerde studies van pluri-

disciplinaire revalidatie bij patiënten met ischemisch hartlijden hebben aangetoond dat de mortaliteit op deze wijze met 25 à 30% kan worden gereduceerd^{2,5}. De werkzaamheid van vele andere niet-medicamenteuze interventies is onderzocht in secundaire preventie van ischemische cardiale incidenten⁴: een dieet met veel vis, een mediterraan dieet, psychologische hulp om met stress om te gaan (beperkte evidentie) of te stoppen met roken (evidentie op basis van epidemiologische studies), maar geen evidentie voor farmacologische doseringen van verschillende vitamines (C, E en bèta-caroteen). Of meer fysieke activiteit ook aan ouderen moet worden geadviseerd, is nog de vraag. Een recente studie toont aan dat in een populatie van 75 jaar en ouder (gemiddeld 80 jaar en 58% mannen) met stabiele angor, een coronaire interventie (PTCA zonder stent of overbrugging) in het eerste jaar een betere overleving geeft dan een medicamenteuze aanpak⁵. Maar men vergeleek dit niet met fysieke training. Al deze elementen (belang van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen, grenzen aan de mogelijkheden van een pluridisciplinaire revalidatie, indicaties en beperkingen voor chirurgisch ingrijpen, aanwezigheid van comorbiditeit) moeten in overweging worden genomen om de beste therapeutische aanpak bij een individuele patiënt te bepalen (waarschijnlijk onafhankelijk van diens leeftijd).

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden en ééntaksziekte fysieke training, in vergelijking met PTCA met stenting, na één jaar resulteert in minder ischemische incidenten en mortaliteit en een betere inspanningscapaciteit tegen lagere kosten.

Literatuur zie blz. 101

Elastische confectiekousen ter preventie van posttrombotisch syndroom

Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:249-56.

Duiding: T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan bij patiënten die een symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) doormaakten het dragen van elastische confectiekousen gedurende twee jaar posttrombotisch syndroom voorkomen?

Achtergrond

Twintig tot 50% van de patiënten met symptomati-

sche proximale diepe veneuze trombose krijgt na verloop van tijd posttrombotische verwickelingen¹. Deze hebben een belangrijke impact op de levenskwaliteit². Eerder onderzoek toonde aan dat naast adequaat toegediende anticoagulantia het gebruik van op maat gemaakte elastische kousen de incidentie van posttrombotisch syndroom kan reduceren³.

Bestudeerde populatie

Op de dienst interne geneeskunde van een universitair ziekenhuis in Italië includeerde men 180 patiënten van gemiddeld 62 jaar oud, die voor de eerste maal een symptomatische proximale DVT, bevestigd met compressie-echografie, doormaakten. Exclusiecriteria waren ipsilateraal recidief DVT, bilateraal DVT, vooraf bestaand enkelulcus of tekenen van chronische veneuze insufficiëntie, korte levensverwachting en contra-indicaties voor gebruik van elastische kousen (bijvoorbeeld perifere arteriële insufficiëntie).

Onderzoeksoepzet

In deze gecontroleerde gerandomiseerde klinische studie werden de patiënten een week na ziekenhuisopname verdeeld in een groep die overdag elastische onderbeenkousen (beschikbaar in vijf maten, kostprijs circa 35 euro) met een druk van 30 tot 40 mm Hg ter hoogte van de enkel zou dragen (n=90) en een controlegroep die dit niet zou doen (n=90). Daarnaast werd in het ziekenhuis een vitamine K-antagonist voor een periode van ten minste drie maanden opgestart. De patiënten werden na drie en zes maanden teruggezien en daarna om de zes maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was het optreden en de ernst van posttrombotisch syndroom, gemeten met behulp van een gestandaardiseerde schaal. In vergelijking met het contralaterale been scoorde men vijf symptomen (pijn, krampen, zwaartegevoel, jeuk, tintelingen) en zes objectieve tekenen (pretibiaal oedeem, induratie van de huid, hyperpigmentatie, nieuwe varices, roodheid en pijn tijdens kuitcompressie) op een schaal van 0 tot 3. 'Ernstig posttrombotisch syndroom' werd gedefinieerd als aanwezigheid van een veneus ulcus of een score ≥ 15 bij twee opeenvolgende bezoeken; voor 'mild posttrombotisch syndroom' lag de score tussen 5 en 14 bij twee opeenvolgende bezoeken. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. Men berekende de cumulatieve incidentie en deed een **Cox-regressieanalyse**.

Resultaten

De gemiddelde duur van de follow-up bedroeg 50,5 maanden in de interventiegroep en 47,5 maanden in

de controlegroep. Zes patiënten in de interventiegroep stopten de behandeling wegens jeuk, erytheem, ongemak of problemen met gebruik. Uiteindelijk droegen 78 patiënten in de interventiegroep gedurende twee jaar 80% van de dag hun kousen en de meesten bleven ze na twee jaar verder dragen. Ook twaalf controlepatiënten droegen elastische kousen. In beide groepen werd bij ongeveer 65 patiënten in 70% van de metingen een INR tussen 2 en 3 bereikt. In de controlegroep namen vijftien en in de interventiegroep zes patiënten een NSAID of aspirine. Na twee jaar kregen in de controlegroep 44/90 en in de interventiegroep 23/90 patiënten posttrombotische complicaties (*zie tabel*). Het posttrombotisch syndroom was ernstig bij tien controlepatiënten en drie patiënten die kousen droegen. Een recidief veneuze trombo-embolie deed zich voor bij twaalf patiënten in de interventiegroep en dertien in de controlegroep. De cumulatieve incidentie voor 'ernstig posttrombotisch syndroom' was 3,5% (95% BI 0 tot 7,3) in de interventiegroep en 11,7% (95% BI 4,8 tot 18,6) in de controlegroep. Na correctie voor basiskarakteristieken was de hazard ratio voor posttrombotisch syndroom 0,49 (95% BI 0,29 tot 0,84; $p=0,011$) in het voordeel van de interventiegroep met een NNT van 4,3 (95% BI 2,8 tot 10,8). Enkel ipsilateraal recidief DVT en leeftijd waren geassocieerd met het optreden van posttrombotisch syndroom: HR 3,32 (95% BI 1,04 tot 10,62; $p=0,04$) voor recidief DVT en HR 1,36 (95% BI 1,15 tot 1,60; $p=0,003$) voor elke toename in leeftijd van tien jaar.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat posttrombotische complicaties optreden bij bijna de helft van de patiënten met een proximale diepe veneuze trombose en dat elastische onderbeenkousen (in standaardmaten) deze frequentie kunnen reduceren met ongeveer 50%.

Financiering

New Medical Service, Linea Flebologica Flebysan, Rovigo (Italië)

Belangenvermenging

Geen aangegeven. De sponsor was niet betrokken bij de verzameling, analyse en interpretatie van de gegevens en de publicatie van het artikel.

Tabel: Cumulatieve incidentie (95% BI) van posttrombotisch syndroom na zes maanden, na één jaar en na twee jaar bij dragers en niet-dragers van elastische kousen.

	Geen elastische kousen (n=90)	Elastische kousen (n=90)
Na 6 maanden	40,0% (29,9-50,1)	21,1% (12,7-29,5)
Na 1 jaar	46,7% (36,4-57,0)	22,2% (13,8-30,7)
Na 2 jaar	49,1% (38,7-59,4)	24,5% (15,6-33,4)

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

In deze studie includeerde men uitsluitend patiënten met bewezen symptomatische proximale diepe veneu-

ze trombose. Gezien de aard van de interventie is het een open-label onderzoek. Toch hebben de onderzoekers hun uiterste best gedaan om de kans op verteke-

ning te beperken. Vóór randomisatie werd aan de patiënten gezegd dat het effect van elastische kousen nog niet bewezen was. De opvolgconsultaties werden geleid door telkens andere onafhankelijke onderzoekers en aan de patiënten werd gevraagd om hen tijdens het consult geen informatie te geven over hun behandeling en ook hun kousen niet te dragen. De scoreformulieren werden geanalyseerd door een onafhankelijk comité dat niet betrokken was bij het klinisch onderzoek en niets afwist van de toegewezen behandeling. Men gebruikte een gevalideerde schaal met hoge sensitiviteit en specificiteit en een goede 'interobserver' overeenkomst, die goed correleert met de hinder die de patiënt in het dagelijkse leven ondervindt⁴. Een vergelijking met een gouden standaard die de aanwezigheid van posttrombotische schade objectief kan meten is (nog) niet mogelijk en de variatie tussen de beoordelaars van invasieve bloedige veneuze meting is te groot⁵.

Effectiviteit van elastische kousen

Na het doormaken van een diepe veneuze trombose kunnen veneuze obstructie en klepdestructie persistenten en leiden tot oedeemvorming en verminderde microcirculatie. Door het dichtdrukken van de oppervlakkige venen ondersteunen elastische kousen de werking van de kuitspierpomp en verbeteren ze de antegrade flow⁵. Nog twee andere studies onderzochten het effect van elastische kousen. De studie van Brandjes, die als enige is opgenomen in het hoofdstuk over posttrombotisch syndroom in *Clinical Evidence*^{3,6}, komt tot dezelfde conclusie als Prandoni. Ook hier zag men met elastische kousen een significante reductie van de incidentie van posttrombotisch syndroom (van 47% naar 20% voor mild tot matig en van 23% naar 11% voor ernstig posttrombotisch syndroom). Het enige substantiële verschil met de studie van Prandoni is dat men hier op maat gemaakte kousen in plaats van

confectiekousen gebruikte. In de studie van Ginsberg⁷ zag men geen verschil voor pijn en zwelling, maar de bestudeerde populatie was verschillend. Men includeerde patiënten met klepinsufficiëntie een jaar na een doorgemaakte DVT, zodat ook patiënten met een asymptomatische DVT en een geringere kans op posttrombotisch syndroom deelnamen. De controlegroep in deze studie droeg 'placebokousen' (twee maten te groot). Het is niet uitgesloten dat bij sommige patiënten deze voldoende druk ter hoogte van de enkels uitoefenden. Daarnaast waren de 'echte' kousen die men gebruikte minder 'sterk' dan die in andere studies. Dit verklaart mogelijk waarom men geen verschil kon vinden tussen beide groepen. Een recente Cochrane Review⁸, die de drie studies in een meta-analyse poolde, concludeert dat therapeutische elastische kousen (dus zowel de maatkousen als de confectiekousen) de incidentie van posttrombotisch en 'ernstig' posttrombotisch syndroom reduceren: respectievelijk OR 0,31 (95% BI 0,20 tot 0,48) en OR 0,39 (95% BI 0,20 tot 0,76). Op welk moment na een diepe veneuze trombose men het best start met het dragen van elastische kousen, of men ze na twee jaar nog verder moet dragen, welke type en welke sterkte van kous het best wordt gebruikt, is uit deze studies niet af te leiden.

Hoge compliantie

Niettegenstaande de veelbelovende resultaten van studies worden elastische kousen niet systematisch voorgeschreven bij de behandeling van DVT (enquête bij 700 Nederlandse huisartsen)⁹. Dit is des te jammer omdat uit meerdere onderzoeken blijkt dat de compliantie meer dan 80% bedraagt. Op klachten die de compliantie verkleinen zoals cosmetische bezwaren, te warm of pijnlijk bij dragen, jeuk wanneer de kousen 's avonds worden uitgetrokken, kan bovendien goed worden geanticipeerd¹⁰.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat bij patiënten met een diepe veneuze trombose, die naast een behandeling met anticoagulantia gedurende twee jaar elastische confectiekousen dragen, de kans op posttrombotisch syndroom met ongeveer de helft gereduceerd kan worden.

Literatuur

1. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
2. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of post-thrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1144-8.
3. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
4. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, et al. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemostasis* 1994;24(Suppl 1):157.
5. Kolbach DN. Klinische aspecten van het post-trombotisch syndroom. *Trommbus* 2003;31:25-8.
6. Fitzmaurice D, Hobbs R, McManus R. Thromboembolism. Compression stockings. *Clin Evid* 2004;12:298.
7. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-9.
8. Kolbach DN, Sandbrink MWC, Hamulyak K, et al. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
9. van der Velde EF, Kraaijenhagen RA, van Weert HC, et al. Survey of the management of deep vein thrombosis in general practice in the Netherlands. *Neth J Med* 2000;57:135-41.
10. van der Veer G, Eekhof JAH, Walma EP. NHG-Standaard Varices. *Huisarts Wet* 1993;36:23-30.

Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer

AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met milde tot matige vorm van de ziekte van Alzheimer het effect van donepezil vergeleken met placebo op functionaliteit, afhankelijkheid, psychische en gedragsymptomen, het psychisch welbevinden van de verzorgers en de tijd tot opname in een instelling?

Achtergrond

Uit studies blijkt dat cholinesterase-inhibitoren na drie tot twaalf maanden kleine verbeteringen geven in cognitieve en globale beoordelingsschalen bij milde tot matige ziekte van Alzheimer¹. Deze studies geven echter een vertekend beeld door selectieve uitval en korte follow-up en kunnen bovendien geen verbetering van kwaliteit van leven aantonen. Vragen over de duur van een behandeling, de optimale dosering, de rol van genetische factoren in het voorspellen van de respons na twaalf weken behandeling en over wie uiteindelijk baat heeft bij een behandeling met donepezil, bleven onbeantwoord.

Bestudeerde populatie

Patiënten met de ziekte van Alzheimer die op klinische basis werd gediagnosticeerd volgens de DSM-IV-criteria, al of niet met een bijkomende diagnose van vasculaire demencie, kwamen in aanmerking voor inclusie. Bijkomende inclusiecriteria waren: niet in een instelling opgenomen zijn en beschikken over een vaste verzorger. Patiënten die reeds een cholinesterase-inhibitor gebruikten of bij wie donepezil gecontraïndiceerd was, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 565 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 76 jaar (46-93) en 60% vrouwen in de studie opgenomen. De gemiddelde MMSE-score bij aanvang van de studie was 19 (10-26). Ongeveer 16% leed aan vasculaire demencie, 4% had Parkinsonisme en 10% vertoonde psychotische symptomen. Deze algemene karakteristieken waren niet significant verschillend tussen de interventie- en de controlegroep.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie werden de deelnemers verdeeld in een groep die 5 mg donepezil per dag kreeg en een groep die placebo kreeg. De 486 patiënten die na deze inlooperperiode van twaalf weken overbleven, werden voor een langere follow-up (driemaal 48 weken) opnieuw gerandomiseerd in een placebogroep (n=244) en een 5 of 10 mg donepezilgroep (n=242).

De behandelperiodes van 48 weken werden gescheiden door een wash-out periode van vier tot zes weken.

Uitkomstmeting

De twee primaire uitkomsten waren opname in een instelling en toename van de lichamelijke beperking, gedefinieerd als het verlies van twee van de vier basale en zes van de elf instrumentale activiteiten van de BADLS-score. Overlijden door de ziekte van Alzheimer, neveneffecten van de behandeling en studie-uitval werden eveneens opgevolgd. Daarnaast werd ook een economische evaluatie uitgevoerd.

Resultaten

Tijdens de inlooperperiode van twaalf weken stapten significant meer patiënten die donepezil namen uit de studie (11% versus 5%, $p=0,007$) omwille van neveneffecten. Over de eerste twee jaar werd een gemiddelde verbetering vastgesteld van de cognitie met 0,8 punten (95% BI 0,5 tot 1,2; $p<0,0001$) op de MMSE-schaal en van de lichamelijke beperking met 1,0 punt (95% BI 0,5 tot 1,6; $p<0,0001$) op de BADLS-schaal. Na drie jaar was er geen significant verschil tussen de donepezil- en de placebogroep in plaatsing in een instelling (42% versus 44%; $p=0,4$) en in toename van de lichamelijke beperking (58% versus 59%; $p=0,4$). Evenmin werd tussen beide groepen een verschil gevonden wat psychische en gedragsstoornissen betreft, psychisch welbevinden van de voornaamste verzorger, verzorgingskosten, onbetaalde verzorgingstijd, neveneffecten en overlijden ten gevolge van Alzheimer. Er werd geen verschil gezien tussen de 5 en 10 mg donepezildosering. Multivariate analyse toonde een slechtere cognitieve respons in geval van een hogere NPI-score bij aanvang ($p=0,01$) en bij afwezigheid van een vasculaire component ($p=0,02$). De functionele respons was kleiner bij patiënten die tegelijkertijd leden aan de ziekte van Parkinson ($p=0,008$). Kostenbatenanalyse toonde geen kostenbesparing voor de donepezilgroep.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een behandeling met donepezil niet kosteneffectief is en geen klinisch relevante voordelen oplevert. Voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer zijn effectievere behandelingen dan cholinesterase-inhibitoren nodig.

Financiering

'NHS Executive R&D (West Midlands)' en de 'Health



Authorities van West-Midlands, East Lancashire, Lechyd Morgannwg en North Nottingham'

Belangenvermenging

De sponsor was niet betrokken bij de studieopzet, verzameling, verwerking en interpretatie van de

resultaten en de publicatie van het artikel. Eisai en Pfizer, de bedrijven waarbij de studiemedicatie werd gekocht, waren niet betrokken bij de studie en publicatie. Twee onderzoekers werden wel door deze firma's betaald voor het bijwonen van congressen.

BESPREKING

Onafhankelijke studie

Ongeveer 6% van de mensen die ouder zijn dan 65 jaar en 30% ouder dan 90 jaar lijdt aan één of andere vorm van dementie. Dementie is zeldzaam vóór de leeftijd van 60 jaar. Alzheimer en vasculaire dementie (inclusief 'mixed dementia') zijn verantwoordelijk voor 35-50% van alle dementiegevallen². De auteurs hadden een ambitieus plan om een grote studie op te zetten, die een weerspiegeling zou geven van de dagelijkse realiteit en de bedoeling had om op verschillende onbeantwoorde vragen een antwoord te formuleren. Deze studie verschilt daardoor op verschillende vlakken van de reeds uitgevoerde RCT's^{1,3}. Een belangrijk verschil is de onafhankelijke financiering tegenover de rechtstreekse sponsoring door de donepezilproducenten. Zo konden opzet, analyse en rapportage onafhankelijk gebeuren. Anderzijds werd hierdoor de power van deze studie nadelig beïnvloed. De onderzoekers hadden gehoopt om in twee à drie jaar drieduizend Alzheimerpatiënten te kunnen includeren, maar uiteindelijk werden dit er om verschillende redenen slechts 565. De voornaamste reden was een tegenwerking van de fabrikant van donepezil die de levering van de onderzoeksmedicatie vertraagde. De studie kon evenmin worden verlengd omdat na publicatie van de NICE-richtlijn in 2001 alle Alzheimerpatiënten de mogelijkheid kregen om donepezil te nemen. Een nadeel van deze kleinere onderzoekspopulatie is een beperking in de subgroepanalyse (mede door de aanzienlijke uitval). In ieder geval wordt hiermee het belang van voldoende financiering van onafhankelijk onderzoek aangetoond.

Dicht bij de dagelijkse praktijk

Een ander verschil met vorige studies betreft de inclusiecriteria: in deze studie werd geopteerd voor een inclusie op basis van klinische tekenen (DSM-IV-criteria), een CT-scan werd niet gevraagd. Omdat de patiënten nog niet in een instelling waren opgenomen, was het een heterogene groep met een MMSE-score van 10 tot 26 (mild tot matig Alzheimer), waarbij vasculaire dementie niet was uitgesloten. De bedoeling van de onderzoekers was om zo dicht mogelijk bij de klinische realiteit te werken. Het mogelijk verwateren van het effect doordat slechts een deel van de geïncludeerde patiënten baat zou hebben bij een donepezilbehandeling, probeerde men op te vangen door subgroepanalyse. In eerdere RCT's werd gestreefd naar een meer homogeen samengestelde onderzoekspopulatie.

Een derde verschil is het gebruik van andere uitkomstmaten: in deze studie werd vooral gekeken naar een uitstel van plaatsing in een instelling en de verbetering van het functioneren en lichamelijke beperkingen, terwijl andere RCT's vooral verbetering in cognitie en klinische verbetering (beoordeeld door de behandelende arts) opvolgden. In deze studie werd ook een statistisch significante verbetering vastgesteld op cognitie, maar het verschil was klein en klinisch niet relevant. Daarnaast heeft men in deze studie ook oog voor kwaliteit van leven van de patiënt en van de voornaamste mantelzorger, uitkomstmaten die in vorige RCT's onvoldoende werden opgevolgd. Men deed tevens een economische evaluatie die in het nadeel van donepezil uitviel. Een vierde verschil is de langere opvolging (tot ongeveer drie jaar vergeleken met maximaal 54 weken in andere RCT's), inclusief een betere opvolging van patiënten die uit de studie stapten. De uitval was aanzienlijk en te wijten aan verschillende factoren zoals overlijden, opname in een instelling en teveel neveneffecten. Van de 565 deelnemers zijn er maar twintig die gedurende drie jaar in de studie gebleven (de uitval was vergelijkbaar in beide groepen).

Aanvulling op bestaande evidentie

De resultaten van deze studie zijn een aanvulling van reeds ingenomen standpunten. De Cochrane review¹ en Clinical Evidence⁴ geven aan dat donepezil een stabilisatie of hooguit een lichte verbetering van de cognitieve functies kan bewerkstelligen, maar dat door gebrek aan aanvullende parameters zoals kwaliteit van leven, dagelijks functioneren en economische evaluatie en tal van neveneffecten, deze behandeling niet zomaar gestart dient te worden bij alle Alzheimerpatiënten. De NICE-richtlijn 2001⁵ werd mede door de magere bevindingen van deze AD2000-studie aangepast: donepezil wordt niet meer aanbevolen voor de behandeling van milde tot matige vormen van Alzheimer⁶. De NHG-Standaard⁷ adviseert eveneens om geen cholinesteraseremmers te gebruiken in de behandeling van de ziekte van Alzheimer. De uitspraken over de cholinesteraseremmers, die terug te vinden zijn in de kernboodschappen van het dementienummer van Minerva^{8,9} en die pleiten voor terughoudendheid in het voorschrijven van deze medicatie, het versterken van de mantelzorg en het terugschroeven van het gebruik van psychofarmaca, worden door deze studie bevestigd.

BESLUIT

Deze studie besluit dat de mogelijke winst in cognitie van een behandeling met donepezil bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer klinisch niet relevant is en niet resulteert in beter functioneren of een betere levenskwaliteit of in uitstel tot opname in een instelling. Donepezil is daarom niet aangewezen in de behandeling van milde tot matige Alzheimerdementie.

Literatuur

1. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
2. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(11 Suppl):S4-9.
3. Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-64.
4. Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. Effects of treatments on cognitive symptoms. *Clin Evid* 2004;12:1366-80.
5. National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE 2001. Technology Appraisal Guidance, no 19. http://www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf
6. National Institute of Clinical Excellence. Appraisal Consultation Document: Alzheimer's disease - donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review). NICE 2005. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=245909>
7. Wind AW, Gussekloo J, Vernooij-Dassen MJFJ, et al. NHG-Standaard Dementie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:754-67.
8. Redactie. Kernboodschappen. *Minerva* 2002;1(1):14.
9. Roland M. Donepezil. *Minerva* 2002;1(1):5-6.

Literatuur bij Statinen voor diabetespatiënten blz. 87

1. Sunaert P, Feyen L. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva* 2004;3(1):11-3.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
4. Lemiengre M. Cholesterolverlagende therapie anno 2004: ALLHAT-LLT. *Minerva* 2004;3(3):41-50.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
7. American Diabetes Association Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2005;28(S1):4-36.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
10. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004;364:641-2.

Literatuur bij Revalidatie thuis na een CVA blz. 91

1. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
2. Green J, Forster A, Bogle S, Young J. Physiotherapy for patient with mobility problems more than 1 year after stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:199-203.
3. Oostra K. Heeft fysiotherapie een jaar na CVA nog zin? *Minerva* 2003;2(2):29-30.

Literatuur bij Fysieke training versus PTCA bij stabiele angor blz. 95

1. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96:2534-41.
2. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945-50.
3. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
4. Pignone M, Rihal C, Ltd B. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *Clin Evid* 2004;11:197-239.
5. Pfisterer M, for the TIME investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.

BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale)

Op deze vragenlijst duidt de verzorger aan in welke mate een patiënt in de afgelopen twee weken vijftien activiteiten van het dagelijkse leven kon uitvoeren. De score varieert van 0 tot 60.

Confounder

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

Cox proportional hazards model/Cox-regressieanalyse

Dit is een statistisch model (Cox, 1972) om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van co-variabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Fixed/random effects model

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de toegepaste onderzoeksmethoden, door de resultaten van de verschillende studies te plotten of met behulp van een statistische toets (Q-toets). Indien er geen statistische heterogeniteit is, kan men bij meta-analyse gebruik maken van het *fixed effects model*. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten. Indien er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men gebruik maken van het *random effects model*. Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Funnel plot

Dit is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Engels: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

Continue uitkomsten worden meestal weergegeven als een gemiddelde. In een meta-analyse kan men van elke studie een gemiddeld verschil (mean difference) tussen interventie- en controlegroep berekenen. Indien in de verschillende studies een ander meetinstrument wordt gebruikt, kan men de uitkomsten standaardiseren door het verschil te delen door de gepoolde standaarddeviatie ('standardised mean difference').

Hazard ratio

Zie Cox proportional hazards model

IQR

Men kan de gemeten waarden van een variabele indelen naar frequentie van voorkomen. Elk kwartiel komt overeen met 25% van de metingen. De IQR is de 'interquartile range' tussen de 25e en de 75e percentiel.

MMSE (Mini-Mental State Examination)

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht, taal en constructieve praxis. De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

NPI (NeuroPsychiatric Inventory)

Deze schaal drukt de ernst uit van psychische- en gedragsymptomen (waanvoorstellingen, hallucinaties, agitatie, depressie, angst, euforie, apathie, ongeremd gedrag, irritatie, aberrant gedrag) bij dementie. De totale score varieert van 0 tot 144. Hoe hoger de score, des te meer symptomen.

Sensitiviteitsanalyse

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