

Minerva anno 2002

Waarde Minervalezer

Het jaar 2002 wordt voor Minerva een belangrijk overgangsjaar.

In een vroeger editoriaal werd al allusie gemaakt op het feit dat vanaf januari 2002 Minerva vooral zou worden gefinancierd door het ministerie van Sociale Zaken. Daarnaast heeft het ICHO nog een inbreng en blijft de WVVH zorgen voor lay-out, druk- en verzendingskosten. Daarbij doen nu ook drie Franstalige collega's van de universitaire huisartsencentra van de drie Waalse universiteiten hun intrede in de redactie: dr. Geneviève Bruwier (Université de Liège), dr. Pierre Chevalier (Université Catholique de Louvain) en dr. Michel Roland (Université Libre de Bruxelles).

De bedoeling is om dit jaar ook een Franstalig Minerva op te starten. Over de juiste modaliteiten wordt nog onderhandeld, maar het is zeker dat alle WVVH-leden en HIBO's verder Minerva gratis zullen blijven ontvangen. Ook niet-leden van de WVVH, apothekers en specialisten zullen de kans krijgen om zich te abonneren op Minerva. In Wallonië zal er eenzelfde strategie gevoerd worden.

In de komende zes maanden zullen gewone nummers afgewisseld worden met themanummers: een actualisering van het themanummer rond hypolipimierende middelen, een themanummer over astma en een over de medicamenteuze behandeling bij dementie.

Naast de Folia Pharmacotherapeutica en de aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering neemt Minerva zijn plaats in als EBM-tijdschrift voor de eerste lijn in België.

*Namens de redactie,
M. De Meyere, hoofdredacteur*

Acute behandeling van diepe veneuze trombose: subcutaan of intraveneus?

MERLI G, SPIRO TE, OLSSON CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.

Duiding: J. LANNOY

Klinische vraag Is subcutane toediening van enoxaparine, een- of tweemaal per dag even effectief en veilig als continue intraveneuze toediening van ongefractioneerd heparine in de behandeling van veneuze trombo-embolie?

Achtergrond Verschillende RCT's en meta-analyses toonden reeds aan dat subcutane toediening van heparine met een laag moleculair gewicht (LMWH) even effectief is als een continue intraveneuze toediening van ongefractioneerd heparine in de acute behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie. Veel van deze studies hebben echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Bovendien verschillen de heparines met laag moleculair gewicht in chemische en farmacologische eigenschappen zodat studieresultaten van één molecuul niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere moleculen. Deze studie onderzoekt het effect van enoxaparine.

Bestudeerde populatie Van de 5.254 gescreende patiënten werden er 900 patiënten met een symptomatische DVT, bevestigd met venografie of echografie, in de studie opgenomen. Van de 900 hadden er 287 een symptomatische longembolie, bevestigd met hoge-probabiliteits-V/Q scan of positieve pulmonaire angiografie. De voornaamste exclusiecriteria waren: gebruik van heparine of warfarine langer dan 24 uur voorafgaand aan de studie, nood aan trombolitica, bestaande bloeding of verhoogd bloedingsrisico, actief maag- of duodenumulcus. De deelnemers waren tussen 18 en 91 jaar oud met een gemiddelde leeftijd van 60,7 jaar. De belangrijkste risicofactoren waren: obesitas (45%), voorgeschiedenis van DVT of longembolie (24,1%), recente chirurgische ingreep (19,7%), kanker (15,7%), varicosis (15,3%) en verlengde immobilisatie (12,9%).

Onderzoeksopzet Deze gerandomiseerde, gedeeltelijk geblindeerde, **multicenterstudie** werd uitgevoerd in 74 ziekenhuizen in 16 landen. Twee groepen kregen **blind** ofwel 1 mg/kg enoxaparine tweemaal daags (n=312) ofwel 1,5 mg/kg enoxaparine eenmaal daags (n=298) subcutaan toegediend. De derde groep (n=290) was niet geblindeerd en kreeg continu ongefractioneerd heparine via infuus toegediend onder dagelijkse controle van PTT. Deze behandelingen werden minstens vijf dagen voortgezet. Na 72 uur werd aan de initiële behandeling warfarine toegevoegd. Wanneer de **INR** twee opeenvolgende dagen tussen twee en drie bleef werden de

patiënten uit het ziekenhuis ontslagen. Behandeling met orale anticoagulantia werd minstens drie maanden voortgezet. De follow-up liep over drie maanden. Niet-geblindeerde waarnemers controleerden het correct gebruik van de medicatie en onderzochten de patiënten op verergering of recidief van DVT of longembolie en op optreden van bloeding of andere complicaties.

Uitkomstmeting De primaire uitkomst was een recidief diepe veneuze trombose of longembolie binnen drie maanden na randomisatie. De analyse werd uitgevoerd op alle patiënten die ten minste één dosis van de studiemedicatie kregen toegediend en op alle evalueerbare patiënten. De veiligheid werd gemeten aan de hand van het optreden van symptomatische bloedingen bij alle in de studie geïncludeerde patiënten.

Resultaten Volgens de analyse van alle deelnemende patiënten recidiveerde trombo-embolie bij 12 van de 290 patiënten (4,1%) die ongefractioneerde heparine kregen, bij 13 van de 298 patiënten (4,4%) die eenmaal daags enoxaparine kregen en bij 9 van de 312 patiënten (2,9%) die tweemaal daags enoxaparine kregen. Vergeleken met ongefractioneerde heparine was het verschil in uitkomst 0,2% (95% BI -3,04 tot 3,49) voor eenmaal daags enoxaparine en -1,2% (95% BI -4,2 tot 1,7) voor tweemaal daags enoxaparine. Analyse van uitsluitend de evalueerbare patiënten (82,2% van de geïncludeerde patiënten) leverde gelijkaardige resultaten op. Een ernstige bloeding trad op bij 6 van de 290 patiënten (2,1%) die ongefractioneerde heparine kregen, bij 5 van de 298 patiënten (1,7%) die eenmaal daags enoxaparine kregen en bij 4 van de 312 patiënten (1,3%) die tweemaal daags enoxaparine kregen. De verschillen waren niet statistisch significant. Er was evenmin een significant verschil in het optreden van alle bloedingen en trombocytopenie tussen de drie groepen. De auteurs concluderen dat de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie met subcutane toediening van enoxaparine een- of tweemaal daags even effectief en veilig is als continue intraveneuze toediening van ongefractioneerde heparine

Belangenvermenging/financiering De studie werd uitgevoerd en gefinancierd door de firma Aventis. De tweede auteur (SPIRO) is verbonden aan de firma Aventis.

BESPREKING

Wat voegt deze studie toe?

De conclusies van de auteurs bevestigen de gegevens uit vorige onderzoeken, een meta-analyse en overzichtspublicaties¹⁻³. Heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH) zijn even doeltreffend in de acute behandeling van DVT als ongefractioneerde heparine aan een **INR** van 2-3. Zowel het aantal sterfgevallen als het aantal ernstige bloedingen en het optreden van trombocytopenie zijn niet statistisch significant verschillend voor beide behandelingsvormen.

Specifiek aan deze studie is dat ze uitgevoerd werd met één LMW-heparine, namelijk enoxaparine, aan een gestandaardiseerde dosis en voor een relatief grote groep patiënten. De toediening van enoxaparine gebeurde geblindeerd.

Deze studie beantwoordt echter niet de vraag of LMW-heparines de plaats van de niet-gefractioneerde heparines kunnen innemen voor de behandeling van longembolen. Zoals in andere studies is het aantal patiënten met longembolen te gering om daaruit definitieve conclusies te trekken¹.

De suggestie zijdelings vermeld in dit artikel, namelijk dat de behandeling van DVT in het thuismilieu kan gebeuren, berust op twee studies die de toediening thuis van LMW-heparines subcutaan voor DVT vergelijkt met de toediening van niet-gefractioneerde heparines in het ziekenhuismilieu^{4,5}. In deze studies ging het om een geselecteerde groep patiënten. Respectievelijk twee derde en een derde van de patiënten werden geëxcludeerd wegens verhoogd risico op bloedingen en valneigingen, gebrek aan therapietrouw en con-comiterende aandoeningen.

Methodologische overwegingen

Deze studie is goed opgezet, maar werd uitgevoerd in een ziekenhuissetting en niet in de eerste lijn. Er is een duidelijke richtlijn voor de behandeling van DVT (dosis, toedieningsvorm, frequentie en duur). De meta-analyse³ en de overzichtspublicaties^{1,2} daarentegen berusten op studies die met verschillende LMW-heparines gebeurden. Ze bestaan uit een pooling van studies met methodologisch wisselende kwaliteit: sterk uiteenlopend aantal geïncludeerde patiënten, niet dubbelblind, uitkomstmaten zoals majeure bloedingen en recidieven van DVT zijn al dan niet vermeld, wisselend percentage proximale DVT's.

In deze studie is uit de patiëntenkarakteristieken te achterhalen welk type DVT behandeld wordt. Het percentage proximale DVT's bedraagt hier 80,8%. Dit gegeven is van belang gezien het grote verschil in voorkans op verwickelingen tussen proximale en distale DVT's⁷.

Overwegingen voor de huisartspraktijk

In welke mate waarborgt deze studie een verandering van gedrag van de huisarts, of met andere woorden, *beschikken we over voldoende argumenten om de behandeling van een symptomatische proximale DVT in eigen beleid, op een veilige wijze en met voldoende levenskwaliteit voor de patiënt en zijn familie thuis uit te voeren?*

Vier vragen dienen daarvoor een onderbouwd antwoord te krijgen:

- is de prevalentie van DVT voldoende groot om vlot herkend te worden door de huisarts,
- hebben de diagnostische middelen voldoende bewijskracht en zijn ze beschikbaar om vlot tot een zekerheidsdiagnose te leiden,
- ligt het voorschrijven, de toediening en de opvolging van de therapie binnen de mogelijkheden van de eerstelijnszorg,
- is de patiënt en zijn/haar omgeving bereid en in staat deze therapie thuis toe te passen?

DVT is een *frequent voorkomende aandoening*. De prevalentie bedraagt afhankelijk van de populatie 0,1% tot 0,18% per jaar¹. Een verhoogd risico treedt op na operatie, trauma, bij immobiliteit, hoge leeftijd, maligniteit, hartfalen, zwangerschap en kraambed, oestrogeengebruik, varicosis, obesitas en erfelijke tromboseneiging⁷. DVT, gelokaliseerd proximaal

van de knie, leidt onbehandeld in 15-20% van de gevallen tot een longembolie. DVT, gelokaliseerd distaal van de knie, leidt niet tot een longembolie. Distale trombose ascendeert in 20-30% der gevallen tot een proximale trombose: 70-80% van de trombi blijven dus in de kuit gelokaliseerd⁷.

Het stellen van de *diagnose* bij symptomatische DVT gebeurt aan de hand van een echografie van de beenvenen¹⁰. De **sensitiviteit** van deze methode voor het aantonen van een proximale diepe veneuze trombose is 92%, de **specificiteit** 100%. Voor detectie van een distale diepe veneuze trombose is echografie niet geschikt; de sensitiviteit hiervoor is ongeveer 40%. Flebografie is de gouden standaard: de sensitiviteit hiervan bedraagt 95%⁷. Flebografie is aangewezen bij persisterende verdenking op DVT bij niet-conclusieve (herhaalde) echografie van de beenvenen en bij verdenking op recidief DVT.

Een recent middel voor diagnose van DVT zijn de D-dimeertesten. Het gebruik hiervan kan mogelijk een rol van betekenis krijgen⁷. D-dimeertesten hebben bij de diagnose van symptomatische proximale DVT een sensitiviteit van 89-100% (afhankelijk van de studies) en een specificiteit van 76%. Een negatieve D-dimeertest met een klinisch gering vermoeden op proximale DVT sluit de diagnose uit in 99% der gevallen⁸.

De diagnose van de symptomatische diepe veneuze trombose, meer specifiek de proximale vorm kan dus door de huisarts vlot gesteld worden. De aandoening is belangrijk en komt voldoende frequent voor om een belangrijke plaats in te nemen binnen het diagnostische landschap van de huisarts.

De *standaardbehandeling* bestaat nog steeds in het toedienen van anticoagulantia. Gewoonlijk wordt er gestart met heparine intraveneus of subcutaan tweemaal daags gedurende vijf dagen. Dit gebeurt in het ziekenhuis. Nadien wordt overgegaan op de perorale toediening van anticoagulantia gedurende minimaal drie maanden¹, onder monitoring van de INR. Eén studie toonde aan dat er geen significant verschil is in de behandeling van DVT met een INR-waarde 2-3 versus 3-4,5².

Deze behandeling is dus omslachtig en niet zonder risico. De therapietrouw van de patiënt en het titreren van de coumarine om een optimale INR-waarde te bereiken maken slechts één zwak punt uit van deze behandeling. Daar bovenop komt nog dat schommelingen van INR-waarden veroorzaakt kunnen worden door voedingsmiddelen, de gezondheidstoestand van de patiënt en de interactie van de coumarinepreparaten met veel courante medicatie. Aspirine en NSAID's zijn voldoende gevreesd, maar ook minder voor de hand liggende interacties kunnen voor het ontregelen van de INR zorgen en een bloeding tot gevolg hebben: tetracyclines, sulfamiden, erythromycine, maar ook met het gebruik van paracetamol zou voorzichtigheid geboden zijn⁹.

De LMW-heparines bezitten een langer plasmahalfleven dan de niet-gefractioneerde heparines en vertonen minder interindividuele variabiliteit in het anticoagulerend effect aan vaste dosissen. Bij dierproeven vertonen ze een gunstigere antitrombose/hemorragische ratio. Deze farmacokinetische eigenschappen zorgen voor een stabiel en aanhoudend anticoagulerend effect. Tot op heden zijn geen interacties met andere geneesmiddelen gevonden. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van stollingsremmende

medicatie (aspirines, NSAID's ...). De toediening gebeurt subcutaan een- tot tweemaal per dag, los van labomonitoring. In de uitgevoerde studies werden ze, na opleiding, hetzij door de patiënt zelf, hetzij door de familie toegediend.

De behandeling van een symptomatische DVT kan thuis gestart en verder gezet worden zonder labomonitoring met een toediening van eenmalig enoxaparine subcutaan aan een dosis van 1,5 mg/kg/24 uur of een tweemaalige toediening van 1 mg/kg/24 uur, gevolgd door perorale anticoagulantia gedurende minimaal drie maanden.

Voor de huisarts op het eerste zicht dus een eenvoudige therapie met een beperkt risico. Toch moet men hier de term 'beperkt risico' in de eerstelijnscontext bekijken: 3 tot 5% overlijden, 3,8 tot 4,6% heeft een recidief van DVT, 1,7% heeft majeure bloedingen en 1,8% krijgt een trombocytopenie; in totaal zijn dit 10 tot 13% ernstige complicaties. De laatste twee complicaties leiden tot hospitalisatie. Twee onderzoeken vermeldden dat 25 tot 50% van de patiënten die thuis werden behandeld met LMW-heparines, gemiddeld 2,2 tot 2,7 dagen gehospitaliseerd moest worden^{4,5}.

De patiënt staat hier voor een dilemma. Een opname kan worden vermeden evenals regelmatige bloedcontroles. De literatuur vermeldt als voordeel een grotere onafhankelijkheid voor de patiënt. In onze situatie, waarbij de subcutane toediening van LMW-heparines door de thuisverpleging gebeurt, bestaat een belangrijke beperking van de vrijheid van de patiënt. Het alternatief dat de patiënt zelf of de mantelzorg voor de toediening van de subcutane injectie instaat (zoals in de studies, waarbij echter ook de dosissen per patiënt in functie van het gewicht voor gebruik klaargemaakt meegegeven werden^{4,5}), neemt dit euvel weg. Wil men dus aan de patiënt deze therapie toedienen en tevens zijn autonomie vrijwaren, dan zal aan de patiënt of zijn omgeving de techniek van de injectie aangeleerd moeten worden. In het concrete geval van enoxaparine, waarbij 1,5 mg/kg eenmaal of 1 mg/kg tweemaal per dag toegediend moet worden, zit men met een praktisch probleem. De dosissen per spuit zijn 20, 40, 60, 80 en 100 mg. Hoe handig en veilig is het dan om bijvoorbeeld aan een patiënt van 85 kg te vragen dagelijks 122,5 mg enoxaparine subcutaan toe te dienen? Deze problemen zouden aan de basis kunnen liggen van minder gunstige resultaten van de toediening van LMW-heparines in de thuissituatie³.

Naast dit eerste spoor van technische ondersteuning dient er ook voldoende aandacht te zijn voor het tweede spoor in het beleid, namelijk de beleving van de patiënt. Hoe zwaar weegt voor een acute en gevreesde aandoening het veiligheidsgevoel van de verzorging binnen het ziekenhuis voor een periode van vijf dagen ten opzichte van een omslachtige behandeling thuis?

Een grondige kennis van de cijfergegevens en objectieve informatie over voor- en nadelen van de twee behandelingsvormen zijn nodig om samen met de patiënt te overleggen welke therapie in zijn/haar specifieke situatie de voorkeur zal genieten.

Deze studie geeft een houvast voor het vastleggen van de aangepaste dosis enoxaparine. Een doorbraak in de toepassing ervan kan slechts gebeuren indien de toedieningsvorm vereenvoudigd wordt (een injectiepen) en het veiligheidsgevoel van de patiënt voor de thuisbehandeling van proximale DVT veralgemeend wordt.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat in de acute fase van de behandeling van diepe veneuze trombose enoxaparine, een heparine met laag moleculair gewicht (LMW-heparine), een- of tweemaal daags *subcutaan* toegediend, even effectief en veilig is als continue toediening van heparine per infuus. In de acute fase wordt tevens gestart met orale anticoagulantia. Na het bereiken van een aanvaardbare INR-waarde (tussen 2 en 3) worden de LMW-heparines gestaakt. Behandeling met orale anticoagulantia wordt nog gedurende minstens drie maanden voortgezet.

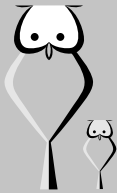
Verder onderzoek in de *eerste lijn* is nodig omtrent de keuze om een patiënt al dan niet ook in de acute fase thuis te behandelen.

De redactie

- Literatuur**
- 1 VAN DEN BELT AGM, PRINS MH, LENSING AWA, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
 - 2 FITZMAURICE D, HOBBS FDR, McMANUS R. Thromboembolism. *Clinical Evidence* 2001;5:158-68.
 - 3 GOULD MK, DEMBITZER AD, DOYLE RL, et al. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
 - 4 LEVINE M, GENT M, HIRSCH J, et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
 - 5 KOOPMAN MM, PRANDONI P, PIOVELLA F, et al. Treatment of venous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-87.
 - 6 SCHAFER AI. Low molecular weight heparin. An opportunity for home treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:724-26.
 - 7 Diepe veneuze trombose. In: Diagnostisch Kompas. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 1999:128.
 - 8 DOUKETIS J. Commentary on "A negative D-dimer test result alone or combined with low risk clinical status effectively ruled out symptomatic DVT". *Evidence-Based Medicine* 2000;5:93. Comment on: LENNOX AE, DELIS KT, SERUNKUMA S. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg* 1999;30:194-804.
 - 9 WERKGROEP HUISARTSENFORMULARIUM OCMW GENT. Mogelijke interactie warfarine en paracetamol. *Geneesmiddelenbrief* 1998;3:22.
 - 10 LEMIENGRE M. Compressie-echografie bij diepe veneuze trombose. *Huisarts Nu (Minerva)* 1998;27:180-4.

Gebruikte productnamen

Enoxaparine: Clexane®



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie van hoofdluis?

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

Duiding N. Reusens

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

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

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

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

Behandeling van hoofdluis: nat kammen versus malathion

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

Duiding N. Haedens

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

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

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

Bespreking

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

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

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

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

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

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

Gebruikte productnamen

Malathion: Para Plus®, Prioderm®, Radikal®

Permethrine: Salvor®, Nix®

Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen?

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

Duiding J. Wens

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

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

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

Bespreking

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

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

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

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

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

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

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

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

Hebben probiotica een plaats in de preventie van atopie?

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

Duiding M. Van Winckel

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

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

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

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

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

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