



# Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

## Inhoud december 2020 volume 19 nummer 10

### Duiding

- Is septoplastie een effectieve behandeling bij volwassenen met neusobstructie?  
Thibaut Van Zele 113
- Meerwaarde van apolipoproteïnen bij de inschatting van het cardiovasculaire risico?  
Michel Langlois 117

### Bondig

- Een actieve levensstijl en mortaliteit: speelt de hoeveelheid en/of de intensiteit van het dagelijks aantal stappen een rol?  
Katrien De Cocker 122

# Is septoplastie een effectieve behandeling bij volwassenen met neusobstructie?

## Referentie

van Egmond MMHT, Rovers MM, Hannink G, Hendriks CTM, van Heerbeek N. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:314-21. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30354-X

## Duiding

Thibaut Van Zele, Dienst neus-, keel- en oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent

## Klinische vraag

Wat is het effect van septoplastie in vergelijking met een niet-heelkundige behandeling op vlak van levenskwaliteit en neusdoorgankelijkheid bij volwassen patiënten met neusobstructie en neusseptumdeviatie?

## Achtergrond

Septoplastie is bij volwassenen de meest uitgevoerde neus-, keel- en ooroperatie. Zo werd in 2010 in Nederland per 10 000 inwoners bij ongeveer 7 personen een septoplastie uitgevoerd, al dan niet in combinatie met een verkleining van de onderste neusschelpen. Er bestaat echter twijfel over de effectiviteit van deze ingreep. Tot op heden ontbreken er gerandomiseerde gecontroleerde studies alsook niet-gerandomiseerde vergelijkende studies die de effectiviteit van septoplastie onderzocht hebben (1). Dat heeft voor gevolg dat we evenmin beschikken over onderbouwde richtlijnen.

## Samenvatting

### Methodologie

#### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassen ( $\geq 18$  jaar) patiënten met neusobstructie en septumdeviatie waarvoor septoplastie (met of zonder gelijktijdige verkleining van de onderste neusschelpen) geïndiceerd was, op basis van een klinisch onderzoek (anterieure rhinoscopie en nasale endoscopie) dat een gedeveerd neusseptum als belangrijkste oorzaak van de neusobstructie aantoonde
- exclusiecriteria: begeleidende klachten zoals belemmerde sinusdrainage, slaapstoornissen of hoofdpijn als belangrijkste indicatie, onderste neusschelphypertrofie zonder septumdeviatie, voorgeschiedenis van neusseptumchirurgie, onbehandelde allergische rhinitis of allergische rhinitis niet reagerend op een medicamenteuze behandeling, septumperforatie als indicatie voor septoplastie, septoplastie in het kader van een cosmetische rhinoplastie, cheilo- of palatoschisis
- uiteindelijk includeerde men 203 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 38 (SD 15) jaar die gedurende mediaan 7 (IQR 3 tot 15) jaar last hadden van neusobstructie.

### Onderzoeksopzet

Pragmatische, multicenter, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met twee onderzoeksgroepen:

- septoplastie met of zonder uni- of bilaterale correctie van de neusschelpen (naargelang het oordeel van de arts) (n=102)
- watchful waiting of medicamenteuze behandeling (meestal topische corticosteroiden) (n=101)
- follow-upbezoeken gepland na 3, 6, 12 en 24 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gezondheidsgelateerde levenskwaliteit 12 maanden na randomisatie, gemeten met de **Glasgow Health Status Inventory (GHSI)**; een verschil van 10 (SD 15) punten op GHSI werd als klinisch relevant beschouwd

- secundaire uitkomstmaten: objectieve metingen van de neusdoorgankelijkheid met de **Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF)** en de **4-Phase Rhinomanometry (4PR)\***; subjectieve metingen van neussymptomen en levenskwaliteit met gestandaardiseerde vragenlijsten zoals de **Nose Obstruction Symptom Evaluation (NOSE)**, de **Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)**, de **EuroQol (EQ-5DL-3L)**, de **Glasgow Benefit Inventory (GBI)**
- analyse volgens intention to treat.

## Resultaten

- na 12 maanden was de gemiddelde GHSI-score statistisch significant hoger in de septoplastiegroep (72,2 (SD12,2)) dan in de controlegroep (63,9 (SD 14,5)), wat neerkwam op een gemiddeld scoreverschil van 8,3 (95% BI van 4,5 tot 12,1) tussen beide groepen; na 6 maanden zag men het grootste gemiddelde verschil (11,1 met 95% BI van 7,4 tot 14,9) in het voordeel van de septoplastiegroep
- na 12 maanden bedroeg de peak flow (PNIF) vóór decongestie 124,3 l/min (SD 37,6) in de septoplastie- versus 95,0 l/min in de controlegroep (gemiddeld verschil van 29,3 l/min (95% BI van 16,9 tot 41,8) en was het gemiddelde verschil in neusweerstand (4PR) vóór decongestie statistisch niet significant verschillend tussen beide groepen
- na 12 maanden scoorde de septoplastiegroep beter op de NOSE- (17,8 met 95% BI van 11,0 tot 24,7) en de SNOT-22-vragenlijst (9,7 met 95% BI van 4,5 tot 15,0); op de EQ-5D-3L noteerde men geen statistisch significante verschillen
- postoperatieve complicaties deden zich voor bij 18% van de geopereerde patiënten; meestal ging het om milde bloedingen en infecties; één patiënt moest wegens septumabces opgenomen worden voor intraveneuze behandeling met antibiotica.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat septoplastie effectiever was dan een niet-heelkundige behandeling voor neusobstructie bij volwassenen met neusseptumdeviatie. Het effect bleef aanhouden tot het einde van de follow-up op 24 maanden.

## Financiering van de studie

De studie werd bekostigd door ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

## Belangenconflicten van auteurs

Potentiële belangenconflicten zijn vermeld voor 4 auteurs, maar geen belangrijke belangenconflicten konden worden geïdentificeerd.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om de eerste RCT die het effect van septoplastie onderzocht bij patiënten met neusobstructie als gevolg van neusseptumdeviatie. Er waren tot dan alleen observationele studies over dit onderwerp uitgevoerd waarbij men pre- en postoperatief de neusdoorgankelijkheid en levenskwaliteit onderzocht (2-6). Deze onderzoeken hadden een hoog risico van bias en gebruikten daarenboven vaak inconsistente classificaties voor septumdeviatie en uitkomstmaten. De huidige RCT overkomt een belangrijk deel van deze gebreken door de gecontroleerde en gerandomiseerde opzet, het includeren van een grote studiepopulatie die gedurende lange tijd wordt opgevolgd met gestandaardiseerde vragenlijsten en objectieve uitkomstmetingen. De randomisatie gebeurde correct en was gestratificeerd volgens geslacht, leeftijd (<35 jaar of >35 jaar) en ernst van de septumdeviatie (mild, matig, ernstig). Concealment of allocation werd gegarandeerd.

Een groot probleem in het analyseren van de effectiviteit van septoplastie is het gebrek aan een internationaal aanvaarde classificatie om neusseptumdeviaties te omschrijven. Daarnaast zijn objectieve parameters niet altijd betrouwbaar om de verbetering in neusdoorgankelijkheid te

evalueren aangezien het hier vaak gaat om een subjectieve reflectie van de patiënt. Deze studie slaagt daar ten dele in door zowel verschillende subjectieve vragenlijsten als objectieve meetinstrumenten te gebruiken. Het is bovendien een belangrijk pluspunt dat men als primair eindpunt koos voor de GHSI-vragenlijst, die zowel generische als ziektespecifieke levenskwaliteit includeert. Wel moeten we er rekening mee houden dat het een subjectieve uitkomstmaat blijft van een niet-geblindeerde interventie.

De onderzoekers kozen voor een pragmatische studie die de dagelijkse praktijk goed weerspiegelt (7). Patiënten in beide groepen mochten naast hun toegewezen behandeling bijkomend gebruik maken van andere geneesmiddelen zoals fysiologisch water, xylometazoline, paracetamol, ibuprofen. Bij aanhoudende klachten konden patiënten in de controlegroep alsnog voor een septoplastie kiezen. Uiteindelijk zag men een cross-over van 30 patiënten van de controlegroep naar de septoplastiegroep. Dit kan geleid hebben tot een verdunning van het effect van septoplastie tijdens de intention-to-treat-analyse. Een per protocol-analyse gaf echter geen andere resultaten. Ook werd de studie uitgevoerd in meerdere centra met mogelijke verschillen in heelkundige techniek en expertise. Dat kan ons een duidelijker beeld geven van de reële waarde van de behandeling. Het feit dat men in de niet-geopereerde groep zowel een medicamenteuze behandeling als een expectatief beleid zonder behandeling volgde, kan de interpretatie van de resultaten wel bemoeilijken.

### **Interpretatie van de resultaten**

Deze studie toont na 12 maanden een statistisch significant effect van heekunde versus medicatie of geen therapie op gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (GHSI-score) bij patiënten met neusobstructie ten gevolge van een septumdeviatie. Het effect op de GHSI-score was maximaal na 6 maanden en bleef ook na 24 maanden statistisch significant. Een klinisch relevant verschil van 10 punten op de GHSI-score werd echter alleen na 6 maanden bekomen. Ook voor twee andere subjectieve vragenlijsten, de NOSE en de SNOT-22, werd een voordeel met septoplastie aangetoond. Bij de objectieve metingen van de neusdoorgankelijkheid was er voor de PNIF-meting wel en voor de 4PR-meting geen statistisch significant voordeel met septoplastie. De gevoeligheid van de 4PR-meting werd achteraf echter door een andere studie in vraag gesteld (8). Een gestratificeerde analyse toonde aan dat de resultaten niet verschilden in functie van geslacht, leeftijd en het type ingreep (septoplastie alleen versus septoplastie + verkleining van de onderste neusschelpen).

### **Ongewenste effecten**

Er is een vrij hoge postoperatieve complicatieratio van 18% die voornamelijk uit bloedingen en infecties bestond. Deze complicaties waren meestal mild en goed te behandelen. Er waren weinig gevallen van septumperforatie en septumabces (3%), die we als ernstige complicaties mogen beschouwen. Dat is in lijn met wat men verwacht uit de dagelijkse praktijk.

### **Wat zeggen de richtlijnen?**

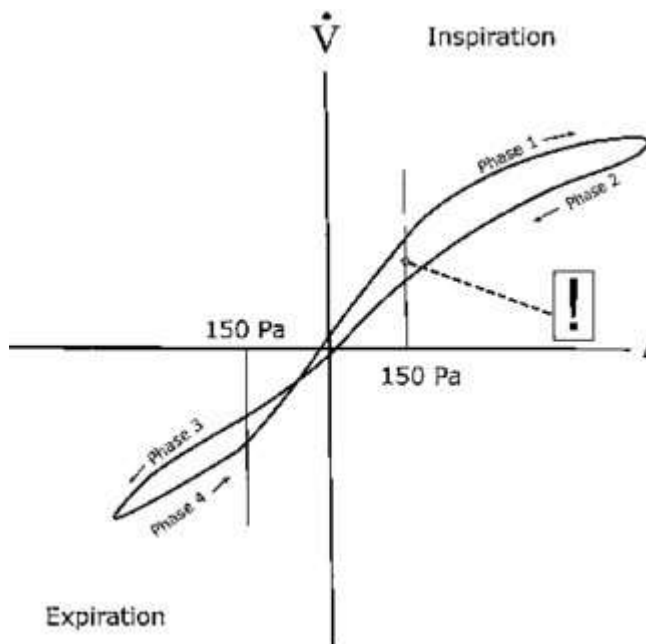
Bij het vermoeden van een mechanische occlusie als oorzaak van neusobstructie moet eerst een rhinoscopie en nasale endoscopie uitgevoerd worden. Bij een afwijking van het neustussenschot (meestal in het voorste derde van het tussenschot) moet men voor en na decongestie onderzoeken in hoeverre het tussenschot in contact staat met de zijwand. Om de planning van een eventuele operatie te ondersteunen wordt akoestische rhinometrie of rhinomanometrie gebruikt om de nasale luchtstroom te meten. Een operatie van het tussenschot kan zowel in hospitalisatie als dagopname plaatsvinden (9).

## **Besluit van Minerva**

Deze methodologisch correct uitgevoerde pragmatische multicenter open-label RCT toont aan dat septoplastie met of zonder verkleining van de onderste neusschelpen na 1 jaar leidt tot een statistisch significante verbetering van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en objectief gemeten neusdoorgankelijkheid. Postoperatieve complicaties zoals bloedingen en infecties komen vaak voor maar kennen meestal een mild verloop.

#### \*4-Phase Rhinomanometry (4PR)

Hierbij meet men de weerstand en de luchtstroom in de neus tijdens de in- en expiratie door de neus. Het resultaat is een curve met twee fases van luchtstroom tijdens inspiratie en twee fases van luchtstroom tijdens expiratie.



#### Referenties

1. van Egmond MM, Rovers MM, Tillema AH, van Neerbeek N. Septoplasty for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: a systematic review. *Rhinology* 2018;56:195-208. DOI: 10.4193/Rhin18.016
2. Stewart MG, Smith TL, Weaver EM, et al. Outcomes after nasal septoplasty: results from the Nasal Obstruction Septoplasty Effectiveness (NOSE) study. *Otolaryng Head Neck* 2004;130:283-90. DOI: 10.1016/j.otohns.2003.12.004
3. Bezerra TF, Stewart MG, Fornazieri MA, et al. Quality of life assessment septoplasty in patients with nasal obstruction. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78:57-62. DOI: 10.1590/S1808-86942012000300011
4. Hytonen ML, Lilja M, Makitie AA, et al. Does septoplasty enhance the quality of life in patients? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2497-503. DOI: 10.1007/s00405-012-1931-9
5. Buckland JR, Thomas S, Harries PG. Can the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:43-7. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2003.00663.x
6. Moore M, Eccles R. Objective evidence for the efficacy of surgical management of the deviated septum as a treatment for chronic nasal obstruction: a systematic review. *Clin Otolaryngol* 2011;36:106-13. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2011.02279.x
7. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
8. van Egmond MM, van Heerbeek N, Ter Haar EL, Rovers MM. Clinimetric properties of the Glasgow Health Status Inventory, Glasgow Benefit Inventory, Peak Nasal Inspiratory Flow, and 4-Phase Rhinomanometry in adults with nasal obstruction. *Rhinology* 2017;55:126-34. DOI: 10.4193/Rhin16.296
9. Verstopte neus. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update: 1/03/2017. Laatste contextnazicht: 27/12/2019.

# Meerwaarde van apolipoproteïnen bij de inschatting van het cardiovasculaire risico?

## Referentie

Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. Data from UK Biobank. *Circulation* 2019;140:542-52.  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149

## Duiding

Michel Langlois, gastprofessor Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde en gezondheidswetenschappen; klinisch bioloog AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, dienst Laboratoriumgeneeskunde

## Klinische vraag

Voegen apolipoproteïnen (apoB en apoA1) en gemeten of berekend LDL-cholesterol iets toe aan de standaardbepalingen van totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculaire risico bij personen in te schatten?

## Achtergrond

Om het cardiovasculaire risico in te schatten wordt ondermeer gebruik gemaakt van de concentratie totale cholesterol en/of high-density lipoproteïne (HDL)-cholesterol in het bloed (1). Omdat het grootste deel van de totale cholesterol zich bevindt in low-density lipoproteïne (LDL)-cholesterol, kan non-HDL-cholesterol (= totaal - HDL-cholesterol) beschouwd worden als goed alternatief voor rechtstreeks gemeten LDL-cholesterol. Apolipoproteïne A1 en B (apoA1 en apoB) zijn de belangrijkste eiwitcomponenten van respectievelijk HDL- en non-HDL-cholesterol. Een eerder uitgevoerde meta-analyse van prospectieve studies toonde aan dat bepaling van apoA1 en apoB slechts in geringe mate de voorspelling van cardiovasculaire ziekte verbetert (2).

## Samenvatting

### Methodologie

#### Bestudeerde populatie

- tussen 2007 en 2010 rekruteerde de UK Biobank 502 639 personen van 37 tot 73 jaar oud uit 22 centra in het Verenigd Koninkrijk voor systolische en diastolische bloeddrukmeting; laboratoriumbepalingen van totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol, apoA1, apoB met berekeningen van non-HDL-cholesterol en LDL-cholesterol; registratie van rookstatus (actief, gestopt, nooit gerookt), etniciteit, zelfgerapporteerde type 1- of type 2-diabetes, zelfgerapporteerd gebruik van insuline, statines, antihypertensiva, zelfgerapporteerde voorgeschiedenis van angor, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, TIA.

### Onderzoeksopzet

Observationeel prospectief onderzoek

- personen werden na inclusie opgevolgd tot overlijden, eerste ziekenhuisopname wegens cardiovasculaire gebeurtenis, einde van de follow-up (tot 31 januari 2018 voor centra in Engeland en Wales; tot 30 november 2016 voor centra in Schotland) of lost to follow-up
- men maakte gebruik van verschillende databanken voor overlijden en hospitalisatie.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verband tussen lipide/proteïne-concentratie en incidentie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (samengestelde uitkomst); berekend met Cox proportional hazards model waarbij men corrigeerde voor leeftijd, geslacht, etniciteit,



systolische en diastolische bloeddruk, antihypertensiva, diabetes en roken (in overeenstemming met de ACC/AHA richtlijnen)

- secundaire uitkomstmaat: verband tussen lipide/proteïne-concentratie en incidentie van cardiovasculaire mortaliteit; berekend met Cox proportional hazards model waarbij men corrigeerde voor leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, antihypertensiva en roken (in overeenstemming met de SCORE-tabel)
- sensitiviteitsanalyse waarbij men het nut van LDL-cholesterol- en apoB bepaalde in een discordante subgroep van personen waarbij de percentielen voor LDL-cholesterol en apoB-concentratie verschilden met >10 procentpunten.

## Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 8,9 (IQR 8,2 tot 9,5) jaar
- van de 346 686 personen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis en zonder statinegebruik waarvoor lipidenbepalingen beschikbaar waren, maakten 6 216 personen (1,8%) een fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenis en 1 656 deelnemers (0,5%) een fatale cardiovasculaire gebeurtenis door
  - 1 SD-toename in LDL-cholesterol (+31mg/dL), non-HDL-cholesterol (+39,2 mg/dL) en apoB (+0,23 g/L) was geassocieerd met een vergelijkbare toename in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (HR respectievelijk 1,20 (95% BI van 1,17 tot 1,23), 1,21 (95% BI van 1,18 tot 1,24) en 1,23 (95% BI van 1,20 tot 1,26)); 1 SD-toename in HDL-cholesterol en apoA1 was geassocieerd met een vergelijkbare afname in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (HR respectievelijk 0,81 (95% BI van 0,79 tot 0,84) en 0,81 (95% BI van 0,78 tot 0,83))
  - in de discordante subgroep voor LDL-cholesterol en apoB (n=63 520) was alleen apoB geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico (HR 1,23 met 95% BI van 1,12 tot 1,35)
  - toevoeging van gemeten of berekend LDL-cholesterol of van apolipoproteïnen aan een risicoscore met klassieke risicofactoren, totaal cholesterol en HDL-cholesterol leidde niet tot een beter discriminerend vermogen
- voor 68 649 personen met of zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis die statines gebruikten zag men:
  - per 1 SD-toename in LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol en apoB een vergelijkbare toename in cardiovasculair risico (HR respectievelijk 1,15 (95% BI van 1,1 tot 1,19), 1,16 (95% BI van 1,16 (95% BI van 1,12 tot 1,20) en 1,16 (95% BI van 1,12 tot 1,20))
  - toevoeging van gemeten of berekend LDL-cholesterol of apolipoproteïnen aan een risicoscore met klassieke risicofactoren en non-HDL-cholesterol leidde niet tot een beter discriminerend vermogen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een niet-nuchtere bepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol meestal voldoende is om het cardiovasculaire risico op basis van een lipidenbepaling in te schatten. Er is op populatieniveau geen substantiële verbetering van de risicovoorspelling door toevoeging van apolipoproteïnen, gemeten of berekend LDL-cholesterol.

## Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door de Chest, Heart, and Stroke Association Scotland; en een van de auteurs werd gefinancierd door een Medical Research Council Doctoral Training Partnership.

## Belangenconflicten van auteurs

Een van de auteurs meldde dat hij een onderzoekssubsidie kreeg van Roche, AstraZeneca en Boehringer Ingelheim; een tweede auteur meldt dat hij adviesvergoeding, presentatievergoeding en honorarium ontving van Roche, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo-Nordisk, Amgen, Sanofi/Regeneron en Janssen.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Het gaat over een uitgebreid cohortonderzoek met een grote groep personen die in aanmerking kwamen voor cardiovasculaire risicoscreening. Het gemiddelde cardiovasculaire risico was relatief laag. Door de grootte van de onderzoekspopulatie deden er zich tijdens de mediane follow-up van ongeveer 9 jaar echter een aanzienlijk aantal cardiovasculaire gebeurtenissen voor. Men maakte gebruik van betrouwbare databanken om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op te sporen. De laboratoriumbepalingen voor de verschillende lipiden/proteïnen gebeurden op een gestandaardiseerde manier. LDL-cholesterol werd op basis van een directe methode (zonder ultracentrifugatie voor afscheiding van de lipoproteïnenfracties) gemeten. Voor de berekening van LDL-cholesterol gebruikte men de klassieke Friedewaldformule (totaal cholesterol – cholesterol – triglyceriden/5) (in mg/dl) en de gewijzigde Martin/Hopkinsformule (totaal cholesterol – HDL cholesterol – triglyceriden/variabele noemer (gepersonaliseerde noemer van de breuk in functie van triglyceriden en non-HDL-cholesterol van de patiënt)) (3). Non-HDL-cholesterol berekende men door totaal cholesterol te verminderen met HDL-cholesterol. Voor apoB mat men het apolipoproteïne aanwezig op LDL-partikels. Alle laboratoriumbepalingen werden uitgevoerd bij personen in niet-nuchtere toestand, dat wil zeggen zonder het traditionele voorafgaandelijke 12-uur vasten. Het verband tussen lipide/proteïne-concentratie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit werd berekend met een Cox proportional hazards model dat corrigeerde voor andere cardiovasculaire risicofactoren. Personen met een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden en personen die reeds statines gebruikten, werden apart geanalyseerd.

### Interpretatie van de resultaten

De UK Biobank-studie biedt een aantal belangrijke inzichten. Vanuit een klinisch oogpunt wil de arts bij het zien van een patiënt weten: "Wat is de kans dat mijn patiënt een cardiovasculaire ziekte zal ontwikkelen in de toekomst?" Klinisch nuttige biomerkers geven een nauwkeurige inschatting van het risico en beïnvloeden het preventieve beleid bij individuele patiënten. Uit de resultaten van de UK Biobank-studie blijkt dat totaal cholesterol en HDL-cholesterol adequate parameters zijn om het cardiovasculaire risico in te schatten bij de meeste personen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis. De extra voorspellende waarde van apolipoproteïnen bleek verwaarloosbaar te zijn op populatieniveau wanneer totaal cholesterol en HDL-cholesterol vervangen of eraan toegevoegd werden. Voor een meerderheid van de patiënten moet het meten van totaal cholesterol en HDL-cholesterol dus volstaan. In het kader van 'personalized medicine' moeten we echter ook rekening houden met discordante testresultaten. ApoB en LDL-cholesterol (of non-HDL-cholesterol) zullen bij de meeste personen sterk gecorreleerd zijn. Maar, bij een bepaald percentage patiënten komen deze testen niet overeen. Door beide parameters te onderzoeken in een groep met discordante testresultaten kunnen we beoordelen in hoeverre ze klinisch gelijkwaardig zijn (4). In de subpopulatie van de UK Biobank-studie met discordante testresultaten (>10 procentpunten verschil in de percentielen voor LDL-cholesterol en apoB-concentratie) bleek alleen apoB geassocieerd te zijn met een verhoogd cardiovasculair risico en zag men geen verhoogd risico met direct gemeten of berekend LDL-cholesterol, noch met non-HDL-cholesterol. Deze discordante subpopulatie van deelnemers vertegenwoordigde ongeveer 15% van de UK Biobank-studiepopulatie en was relatief gezonder dan de algemene Britse bevolking. In andere studiepopulaties bedroeg het aandeel van personen met discordante apoB en LDL-cholesterol testresultaten ten minste een kwart van de algemene bevolking en zag men in deze groep een grotere prevalentie van cardiometabole risicofactoren zoals obesitas, metabool syndroom en diabetes mellitus (4). Omdat elk LDL-partikel één apoB-proteïne draagt, biedt apoB een accurate en ondubbelzinnige kwantificering van het aantal LDL-partikels in het bloed, terwijl het cholesterolgehalte van de partikels (gemeten of berekend als LDL-cholesterol) sterk kan variëren en tot risico-onderschatting kan leiden bij personen met overmatig kleine, cholesterolarme LDL-partikels zoals diabetici (4). De eerste boodschap van de UK Biobank-studie is daarom dat voor de meeste gezonde personen het standaard lipidenprofiel volstaat om het



atherosclerotisch cardiovasculaire risico te beoordelen, maar dat er een subgroep van personen (15-25%) met laag of normaal LDL-cholesterol bestaat waarvoor apoB de risicobeoordeling verder kan verfijnen. De klinische consequenties hiervan zijn echter nog onduidelijk en moeten verder worden onderzocht.

Een tweede belangrijke vaststelling van de UK Biobank-studie is dat niet-nuchtere lipidenbepalingen bruikbaar zijn voor de beoordeling van het cardiovasculaire risico. Risico-inschattingen van cardiovasculaire ziekten op basis van niet-nuchtere bloedmonsters in de UK Biobank waren vergelijkbaar met deze van andere studies die gebruik maakten van nuchtere of niet-nuchtere lipiden. Zo vond een recente analyse van de ASCOT-LLA-studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) vergelijkbare associaties van niet-nuchtere en nuchtere lipiden en apolipoproteïnen met cardiovasculair risico (5). Het weglaten van het traditionele vasten voor bloedafname betekent een logistieke vereenvoudiging van de organisatie van patiëntenconsultaties in de klinische praktijk en heeft dus geen impact op de interpretatie van de lipidenbepalingen, met uitzondering van een minimale verhoging van de triglyceriden die klinisch niet belangrijk is (6). De diagnostische cut-off waarde voor hypertriglyceridemie wordt daarom aangepast voor niet-nuchtere (>175 mg/dl) en nuchtere (>150 mg/dl) triglyceriden (6). De tweede boodschap van de UK Biobank-studie is dan ook dat een correcte beoordeling van het lipidenprofiel niet moet gebeuren op een nuchter bloedstaal.

Ten derde, kunnen we ons afvragen wat de waarde is van directe LDL-cholesterol-bepalingen in plaats van het berekende LDL-cholesterol. De meeste grote epidemiologische studies waarop het cardiovasculaire risico-predictiemodel is gebaseerd, gebruikten de Friedewaldformule om LDL-cholesterol te berekenen (4). De huidige UK Biobank-studie vergelijkt direct gemeten LDL-cholesterol, berekend LDL-cholesterol met 2 formules, en berekend non-HDL-cholesterol. Toevoegen van direct LDL-cholesterol, Friedewald-berekend LDL- of Martin/Hopkins-berekend LDL-cholesterol aan een predictiemodel met totaal en HDL-cholesterol leverde geen betere voorspelling op van cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit. Vandaar de derde boodschap van de UK Biobank-studie dat directe meting van LDL-cholesterol geen extra risico-informatie biedt in vergelijking met berekend LDL-cholesterol of berekend non-HDL-cholesterol. In tegenstelling tot een directe meting kunnen deze berekeningen kosteloos gehaald worden uit het standaard lipidenprofiel. De gewijzigde Martin/Hopkinsformule is hierbij accurater dan de Friedewaldformule bij zeer lage LDL-cholesterolconcentraties <70 mg/dl en niet-nuchtere toestand (3). Wanneer LDL-cholesterol niet berekend kan worden (bij hoge triglyceriden >400 mg/dl), kan non-HDL-cholesterol als alternatief gebruikt worden om het risico in te schatten en is een extra directe LDL-meting niet nodig (4).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De SCORE-risicotabel maakt gebruik van totaal cholesterol en HDL-cholesterol om het cardiovasculaire risico in te schatten (1). De 2018 American Heart Association & American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines identificeren verhoogde apoB-concentratie als een 'risico-versterkende factor' voor cardiovasculair lijden in geval van primaire preventie (7). Aanwezigheid van  $\geq 1$  risicoversterkende factor (waaronder apoB) kan de balans doen kantelen in de richting van een vluigere initiatie van statinetherapie bij patiënten met een matig cardiovasculair risico (7). Ook recente consensusrichtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC), de European Atherosclerosis Society (EAS) en de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) adviseren om bij voorkeur apoB (indien beschikbaar) of non-HDL-cholesterol te gebruiken voor risico-inschatting bij patiënten met triglyceriden >175 mg/dl, obesitas, metabool syndroom of diabetes mellitus (8,9). Tot slot is vasten niet meer nodig voor bloedafname in kader van een lipidenbepaling, zoals ook opgemerkt in de 2018 AHA/ACC en Europese ESC/EAS guidelines (7,8).

## **Besluit van Minerva**

Deze grootschalige en methodologisch correct uitgevoerde cohortstudie toont aan dat een niet-nuchtere lipidenbepaling van totaal cholesterol en HDL-cholesterol (met kosteloze berekening van non-HDL-

cholesterol) bij personen met een laag risicoprofiel, waaronder de afwezigheid van cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis, voldoende accuraat is om het risico op fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen in te schatten. Toevoeging van apolipoproteïnen en gemeten of berekend LDL-cholesterol heeft geen meerwaarde bij de meeste personen. Mogelijks bestaat er een subgroep van patiënten met meerdere cardiometabole risicofactoren zoals obesitas en diabetes, waarbij apoB-lipoproteïnen nuttig kunnen zijn om het atherosclerotisch cardiovasculair risico te identificeren dat niet opgevangen kan worden door LDL-cholesterol of non-HDL-cholesterol.

## Referenties

1. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Ebpracticenet. Domus Medica 1/09/2007.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571
3. Brownstein AJ, Martin SS. More accurate LDL-C calculation: externally validated, guideline endorsed. *Clin Chim Acta* 2020;506:149-53. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.030
4. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL Cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:1006-33. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037
5. Mora S, Chang CL, Moorthy MV, Sever PS. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm. *JAMA Intern Med* 2019;179:898-905. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0392
6. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw152
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
9. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:496-517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253



### Een actieve levensstijl en mortaliteit: speelt de hoeveelheid en/of de intensiteit van het dagelijks aantal stappen een rol?

#### Referentie

Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, et al.  
Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. JAMA 2020;323:1151-60.  
DOI: 10.1001/jama.2020.1382

#### Duiding

Katrien De Cocker, post-doctoraal onderzoeker,  
Vakgroep Bewegings- en Sportwetenschappen,  
Faculteit Geneeskunde en  
Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent

Een systematische review met meta-analyse op basis van 14 studies, eerder besproken in Minerva, toonde bij volwassenen een statistisch significant verband aan tussen sedentaire tijd enerzijds en morbiditeit en mortaliteit anderzijds, ongeacht de hoeveelheid fysieke activiteit (1,2). Uit een andere systematische review met meta-analyse, eveneens toegelicht in een korte duiding, bleek dat de associatie tussen een hoge mate van sedentair gedrag en een verhoogd sterfterisico teniet werd gedaan wanneer volwassenen in hoge mate fysiek actief waren (dat is minstens 60-75 minuten per dag) (3,4).

In welke mate het dagelijks aantal stappen en de stapintensiteit de mortaliteit beïnvloeden was de onderzoeksvraag van een meer recente Amerikaanse cohortstudie (5). De onderzoekers vroegen aan 6 355 volwassenen boven de 40 jaar om gedurende 7 dagen een *ActiGraph* accelerometer\* ter hoogte van de heup te dragen. Uiteindelijk includeerde men 4 840 personen (waarvan 54% vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar die gedurende minstens 1 dag de stappenteller  $\geq 10$ u/dag gedragen hadden. Tijdens de follow-up van gemiddeld 10,1 jaar stelde men in dit cohort 1 165 overlijdens (primaire uitkomstmaat) vast, waaronder er 406 cardiovasculair en 283 kanker gerelateerd (secundaire uitkomstmaten) waren. Overlijdens werden vastgesteld met de National Death Index (6) en voor de classificatie van de doodsoorzaak gebruikte men ICD-10. Het is echter niet duidelijk in hoeverre de doodsoorzaak telkens accuraat werd weergegeven. Om het verband tussen aantal stappen per dag en mortaliteit te onderzoeken maakte men gebruik van het Cox proportional hazard model met correctie voor leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit, opleidingsniveau, rookgedrag, alcoholgebruik, voedingspatroon, algemene gezondheid, mobiliteitsbeperkingen, diagnose van diabetes, hartziekte, hartfalen, CVA, kanker, chronische bronchitis en emfyseem (door de deelnemers zelf gerapporteerd) en BMI (gemeten tijdens bezoek). Het is mogelijk dat andere niet in rekening gebrachte confounders, zoals perifeer vaatlijden en ernst van de comorbiditeit, de resultaten vertekend hebben.

Personen met 6 000 stappen/dag, 8 000 stappen/dag, 10 000 stappen/dag en 12 000 stappen/dag hadden statistisch significant een lager risico van overlijden (primaire uitkomstmaat) dan personen met 4 000 stappen/dag (respectievelijk HR 0,68 met 95% BI van 0,64 tot 0,72; HR 0,49 met 95% BI van 0,44 tot 0,55; HR 0,40 met 95% BI van 0,34 tot 0,46; HR 0,35 met 95% BI van 0,28 tot 0,45). Vanaf 12 000 stappen/dag zag men geen extra winst meer in relatieve risicodaling. In een sensitiviteitsanalyse werd aangetoond dat de associatie niet verschild naargelang opleidingsniveau, rookstatus, alcoholgebruik, voedingspatroon, comorbiditeit, algemene gezondheid, mogelijkheid om langdurig te stappen, duur van follow-up, maar wel naargelang bewegingsbeperking (alhoewel statistisch significant zowel bij patiënten met als zonder bewegingsbeperking). Ook het risico op overlijden als gevolg van cardiovasculaire aandoeningen en kanker was statistisch significant lager bij personen met 6 000, 8 000, 10 000 en 12 000 stappen/dag in vergelijking met personen met 4 000 stappen/dag. Na correctie voor het aantal stappen per dag zag men geen associatie tussen globale mortaliteit, cardiovasculaire en kankergerelateerde mortaliteit enerzijds en de peak 1-minute en peak 30-minute cadans anderzijds. De resultaten van deze studie liggen in lijn met een observationele studie bij oudere vrouwen (7). Tot slot is het belangrijk om ook te vermelden dat men in de huidige studie geen oog had voor andere fysieke

activiteiten zoals fietsen en zwemmen. Evenmin hield men rekening met een verandering in stapfrequentie tijdens de follow-up.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen wordt minstens 5 keer per week matige fysieke activiteit gedurende 30 minuten aanbevolen (8). Het Vlaams Instituut Gezond Leven beveelt 10 000 stappen per dag aan voor volwassenen en 8 000 stappen per dag voor 65-plussers (9).

## **Besluit**

Deze uitgebreide en methodologisch correct uitgevoerde cohortstudie toont aan dat een dagelijks groter aantal stappen vanaf  $\geq 6$  000 stappen per dag geassocieerd is met een lagere globale, cardiovasculaire en kankergerelateerde mortaliteit in vergelijking met  $\leq 4$  000 stappen per dag. Rekening houdend met het aantal stappen per dag bleek de stapintensiteit niet gerelateerd te zijn met het sterfterisico. Een groot aantal confounders zoals leeftijd, een aantal comorbiditeiten en mobiliteitsbeperkingen werden in rekening gebracht.

\* Dit toestel meet met intervallen van één minuut zowel het aantal stappen als de stapintensiteit (of de cadans). Het toestel berekent het mediane aantal stappen per dag. Daarnaast identificeert het toestel langere periodes van stappen (bijvoorbeeld  $\geq 2$  opeenvolgende minuten met  $\geq 60$  stappen/min) en berekent het ook het gemiddelde aantal stappen per minuut (cadans) tijdens deze periodes. Het toestel berekent tevens de peak 1-minute en de peak 30-minute cadans. Dat zijn respectievelijk de gemiddelde cadans van de hoogste cadans per dag en van het gemiddelde van de 30 hoogste cadansen per dag.

### **Referenties**

1. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:123-32. DOI: 10.7326/M14-1651
2. De Cocker K, DeSmet A, Verloigne M. De relatie tussen sedentaire tijd en morbiditeit, mortaliteit en hospitalisatie. *Minerva* 2015;14(6):72-3.
3. De Cocker K. Kan fysieke activiteit het verband tussen sedentair gedrag en mortaliteit afzwakken of zelfs teniet doen? *Minerva bondig* 15/05/2017.
4. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016;388:1302-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30370-1
5. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, et al. Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. *JAMA* 2020;323:1151-60. DOI: 10.1001/jama.2020.1382
1. National Center for Health Statistics. The Linkage of National Center for Health Statistics. Survey data to the National Death Index-2015 Linked Mortality File (LMF): Methodology Overview and Analytic Considerations. Centers for Disease Control and Prevention, 2019. Accessed February 18, 2020. Url: [https://www.cdc.gov/nchs/data/datalinkage/LMF2015\\_Methodology\\_Analytic\\_Considerations.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/datalinkage/LMF2015_Methodology_Analytic_Considerations.pdf)
6. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, et al. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern Med* 2019;179:1105-12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0899
7. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Ebpracticenet. *Domus Medica* 1/09/2007.
8. Waarom 10.000 stappen? Vlaams Instituut Gezond Leven 2020. Url: <https://10000stappen.gezondleven.be/waarom-10000-stappen>