

Deprimerend onderzoek?

Dit is de titel van een recent editoriaal in *The Lancet* ¹. *"Het is moeilijk om de pijnlijke smart in te schatten van de ouders, nabestaanden en vrienden van een kind dat zich van het leven berooft. Dat zoiets werd versneld door een verondersteld heilzaam medicament is een catastrofe. Het is onvoorstelbaar dat deze farmaca werden toegediend op basis van selectieve besluiten van zogenaamd gunstig onderzoek"*¹. In hetzelfde nummer van *The Lancet* verscheen een systematische review over gepubliceerde versus niet-gepubliceerde data betreffende SSRI's voor depressie bij kinderen ². Hieruit blijkt dat gepubliceerde data een gunstig profiel schetsen: meer voordelen dan bijwerkingen. Indien men echter de niet-gepubliceerde data ook in rekening brengt, wegen de voordelen niet meer op tegen de bijwerkingen, behalve voor fluoxetine. Meer nog: paroxetine, sertraline, venlafaxine en citalopram zouden zelfs niet werkzaam zijn voor deze indicatie bij kinderen en er is zelfs een toegenomen risico van suïcide en ernstige bijwerkingen...

In een recente hearing van het Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) wordt de firma GlaxoSmithKline beschuldigd van misleiding omdat ze de verhoogde frequentie van zelfdoding bij kinderen had verzwegen ³. In een memorandum van dezelfde firma stond te lezen *"het is onaanvaardbaar dat we het besluit zouden formuleren dat paroxetine niet werkzaam is, want dit zou de geloofwaardigheid van het profiel ondermijnen"*¹.

Literatuur

1. Depressing research [Editorial]. *Lancet* 2004;363:1335.
2. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
3. Moynihan R. FDA advisory panel calls for suicide warnings over new antidepressants. *BMJ* 2004;328:328-03.
4. De Meyere M. Verborgene manipulatie: Minerva niet kritisch genoeg? [Editoriaal] *Minerva* 2004;3(2):18-9.
5. De Meyere M. Sertraline bij kinderen en jongeren met een majeure depressie. *Minerva* 2004;3(2):20-1.

Eén en ander sluit aan bij enkele kritische bijdragen die recent ook in *Minerva* zijn verschenen ^{4,5}. *The Lancet* wijst erop dat farmaceutische firma's die belangrijke data niet publiceren, de kwaliteit van de guidelines feitelijk ondermijnen ^{1,2}. Dit kan namelijk leiden tot aanbevelingen voor het gebruik van farmaca die uiteindelijk niet werkzaam blijken te zijn of te veel bijwerkingen hebben, of beide. In een globale medische cultuur waar EBM-praktijk gezien wordt als een gouden standaard, zijn deze feiten een ramp.

Samen met de auteurs van het grote tijdschrift *The Lancet* pleiten alle redacteurs van het kleine *Minerva* voor een dringende verplichting om alle publicaties toegankelijk te maken voor andere onderzoekers, alsmede voor de overheid, die onder meer aanbevelingen realiseert.

Daarnaast herinneren wij artsen en onderzoekers van de farmaceutische industrie eraan dat geen medisch onderzoek mogelijk is zonder het vertrouwen en de medewerking van vrijwilligers. *"Deze zullen nooit toelaten dat biomedisch onderzoek wordt uitgevoerd ten koste van het leven van kinderen"*¹. Hiermee is de cirkel rond. Patiënten hebben de sleutel in handen om al dan niet hun medewerking te verlenen aan biomedisch onderzoek. Het moment is nu gekomen om hier dringende en ernstige voorwaarden aan te verbinden.

M. De Meyere,
Mede namens alle redactieleden

BESLUIT

Deze studie ondersteunt de recente richtlijnen⁷⁻⁹, die aanbevelen dat de huisarts de diagnose van hypertensie pas stelt na bevestiging door goed uitgevoerde thuismetingen door de patiënt zelf⁸.

Literatuur

1. Bland MJ, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;I:307-10.
2. Ayman AP, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. The difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940;200:465-74.
3. Fagard R, Staessen J, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1977;29:22-9.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:871-997.
5. De Cort P. 'Wittejaseffect' en 'wittejahypertensie': prevalentie en determinanten. In: Vergelijkende studie van de bloeddruk, verkregen met verschillende methoden bij personen boven de 60 jaar [Doctoraatsthesis]. Leuven: KUL, 1998.
6. Beltman F, Van Der Meer K, Fennema M. De diagnostiek van wittejahypertensie door middel van thuisbloeddrukmeting. *Huisarts Wet* 2000;43:155-8.
7. Stergiou GS, Sklepa II, Zourbaki AS, et al. Which is the best strategy to diagnose hypertension: based on home, ambulatory or clinic blood pressure measurements. *Am J Hypertens* 1998;11:65A.
8. De Cort P, Philips H, Goovaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
9. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.

Prognostische waarde van ambulante bloeddrukmeting

Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.

Duiding: J. Matthys

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Kan ambulante bloeddrukmeting cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit voorspellen bij patiënten met behandelde hypertensie?

Achtergrond

Tot op heden was het onduidelijk of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting, net zoals conventionele bloeddrukmeting, cardiovasculaire accidenten kan voorspellen bij patiënten met behandelde hypertensie. Eerdere studies werden namelijk uitgevoerd met initieel onbehandelde patiënten.

Bestudeerde populatie

Er werden 1 963 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 56-57 jaar in de studie opgenomen. Voor inclusie werd vereist dat er binnen een tijdspanne van twee jaar voorafgaand aan het onderzoek bij minstens twee afzonderlijke consultaties hypertensie

werd vastgesteld (na drie metingen gemiddelde diastolische bloeddruk >90 mm Hg met gebruik en >95 mm Hg zonder gebruik van antihypertensiva). Bovendien dienden de patiënten ten minste drie maanden voor inclusie antihypertensiva te gebruiken om de bloeddruk lager dan 140/90 mm Hg te houden. De exclusiecriteria waren: secundaire hypertensie, insulinedependente diabetes mellitus, recent CVA, recent myocardinfarct, recente ziekenhuisopname voor chronisch hartfalen, recente cardiovasculaire ingreep, nierinsufficiëntie, COPD, gedaalde levensverwachting door comorbiditeit, zwangerschap en experimenteel medicatiegebruik.

Onderzoeksopzet

Na 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring werden de deelnemers opgevolgd gedurende 5,5 jaar. De onderzoekers waren geblindeerd voor bloeddrukdata en identificeerden op basis van de patiëntendossiers



majeure cardiovasculaire eindpunten volgens de criteria van de 'Systolische Hypertensie in Europe trial'¹: CVA, acuut myocardinfarct, congestief hartfalen, plotse dood, angina pectoris, perifere vasculair lijden.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het aantal fatale en niet-fatale cardiovasculaire accidenten. De secundaire eindpunten waren fataal of niet-fataal acuut myocardinfarct of CVA, globale mortaliteit en sterfte door cardiovasculaire oorzaken.

Een **Cox proportional hazards model** werd gebruikt om de relatieve risico's (met 95% BI) te schatten voor de verhoging van één standaarddeviatie van de gemiddelde systolische en diastolische ambulante bloeddruk (over 24 uur, tijdens de dag en de nacht). Er werd gecorrigeerd voor klassieke risicofactoren (geslacht, leeftijd, BMI, rookgedrag, diabetes mellitus, serumcholesterolconcentratie, hypolipemiërende medicatie en cardiovasculaire voorgeschiedenis) en conventionele bloeddruk (het gemiddelde van drie metingen tijdens het laatste consult vóór inclusie).

Resultaten

De gemiddelde follow-up was vijf jaar. Fatale of niet-fatale cardiovasculaire accidenten traden op bij 157 patiënten. In totaal overleden 78 patiënten, van wie 38 door een cardiovasculaire oorzaak. Cardiovasculaire accidenten waren frequenter bij oudere patiënten ($p < 0,001$), mannen ($p < 0,001$), diabetici ($p < 0,001$) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte ($p < 0,001$), hogere cholesterolspiegel ($p < 0,001$) en hoger gebruik van hypo-

lipemiërende medicatie ($p < 0,001$). Fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen, alsook overlappend ten gevolge van eender welke oorzaak, waren frequenter bij patiënten met een ambulante bloeddrukmeting ≥ 135 mm Hg (zie tabel 1). Een hogere ambulante bloeddrukmeting was geassocieerd met hogere leeftijd, mannelijk geslacht, roken, diabetes en hogere conventionele bloeddrukwaarden. Gemiddeld hogere waarden voor ambulante systolische en diastolische bloeddrukmeting waren onafhankelijke risicofactoren voor nieuwe cardiovasculaire accidenten, maar niet voor totale mortaliteit en mortaliteit door cardiovasculaire oorzaak (zie tabel 2).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een hogere ambulante systolische en diastolische bloeddruk bij patiënten met behandelde hypertensie, cardiovasculaire verwickelingen voorspelt, ook na correctie voor klassieke risicofactoren en conventionele bloeddrukmeting.

Financiering

De studie werd gesponsord door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen, de Universiteit Gent, het Universitair Ziekenhuis Gent, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer, Servier-Eutherapie Benelux, de Rotary Club van Gent en de Stichting Gezondheidszorg Nollet.

Belangenvermenging

De auteurs vermelden dat de farmaceutische industrie niet betrokken werd in de uitvoering van de studie en de interpretatie van de resultaten. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Tabel 1: Primaire en secundaire cardiovasculaire eindpunten volgens het resultaat van 24-uurs ambulante bloeddrukmeting (ABM).

	24-uurs ABM <135 mm Hg (n=1 153)	24-uurs ABM \geq 135 mm Hg (n=810)	p-waarde
Fataal of niet-fataal cardiovasculair accident	56	101	<0,001
Fataal of niet-fataal myocardinfarct of CVA	22	55	<0,001
Totale mortaliteit	35	43	0,01

Tabel 2: Relatief risico (95% BI) voor één SD-stijging van ambulante systolische en diastolische bloeddruk na correctie voor andere risicofactoren en conventionele bloeddrukmeting.

	Fataal of niet-fataal cardiovasculair accident	Fataal of niet-fataal myocardinfarct of CVA	Totale mortaliteit
Systolische bloeddruk			
Over 24 uur	1,34 (1,11-1,62)	1,52 (1,16-2,00)	1,03 (0,79-1,33)
Tijdens dag	1,30 (1,08-1,58)	1,56 (1,19-2,05)	1,03 (0,79-1,34)
Tijdens nacht	1,27 (1,07-1,51)	1,25 (0,97-1,62)	1,06 (0,82-1,36)
Diastolische bloeddruk			
Over 24 uur	1,21 (1,01-1,46)	1,41 (1,08-1,85)	1,16 (0,90-1,49)
Tijdens dag	1,24 (1,03-1,49)	1,46 (1,11-1,92)	1,15 (0,89-1,49)
Tijdens nacht	1,18 (0,98-1,40)	1,25 (0,96-1,64)	1,17 (0,91-1,50)

BESPREKING

In de discussie relateren de auteurs de resultaten aan andere studies. We refereren hier aan één studie, namelijk de Systolic Hypertension in Europe trial¹. In een substudie van de Syst-Eur-studie ondergingen 800 patiënten ambulante bloeddrukmeting tijdens de run-in fase, vooraleer ze werden gerandomiseerd over placebo en actieve behandeling. Men stelde vast dat ambulante bloeddrukmeting cardiovasculaire complicaties voorspelde na cumulatieve correctie voor geslacht, leeftijd, rookgedrag, aan- of afwezigheid van cardiovasculaire complicaties, al dan niet in West-Europa levend en conventionele bloeddrukmetingen. De deelnemers in deze studie waren ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie. In tegenstelling tot deze studie, voorspelde ambulante bloeddrukmeting de uitkomst niet in de actief behandelde groep. Een ander verschil tussen deze studie en de Syst-Eur-studie was dat als maat voor de conventio-

nele bloeddruk het gemiddelde van drie bloeddrukmetingen uit één consult werd genomen, terwijl in de Syst-Eur-studie de conventionele bloeddruk berekend werd op basis van zes bepalingen (twee metingen tijdens drie consulten).

De diagnose van wittejakshypertensie kan alleen worden gesteld door middel van een ambulante methode van bloeddrukmeting. In de huisartspraktijk is de meest aangewezen methode hiervoor: thuismeting door de patiënt zelf door middel van een gevalideerd automatisch toestel^{2,3}. Vooralsnog is nog onduidelijk wat de precieze plaats is van een meer omslachtige methode van ambulante meting, bijvoorbeeld op basis van een 24-uurs ambulante monitoring.

Wel bestaan er aanwijzingen dat 24-uurs ambulante bloeddrukmeting in de follow-up bij behandelde hypertensiepatiënten kosteneffectief kan zijn⁴.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij behandelde hypertensiepatiënten een hogere ambulante gemeten bloeddruk (systolisch zowel als diastolisch) het optreden van cardiovasculaire complicaties kan voorspellen.

Literatuur

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-63.
2. De Cort P. Moet wittejakshypertensie bij ouderen worden behandeld? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:331-2.
3. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
4. Lorgelly P, Siatis I, Brooks U, et al. Is ambulatory blood pressure monitoring cost-effective in the routine surveillance of treated hypertensive patients in primary care? *Br J Gen Pract* 2003;53:794-6.

Heelkunde bij obesitas

- Zinzindohoue F, Chevallier J-M, Douard R, et al. Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity. Prospective study of 500 consecutive patients. *Ann Surg* 2003;237:1-9.
- Ceelen W, Walder J, Cardon A, et al. Surgical treatment of severe obesity with a low-pressure adjustable gastric band. Experimental data and clinical results in 625 patients. *Ann Surg* 2003;237:10-6.

Duiding: B. Michiels, E. Vermeire, M. Peeters

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en wat zijn de neveneffecten van de laparoscopisch aangebrachte verstelbare maagband (Zinzindohoue et al: Lap-band; Ceelen et al: Swedish adjustable gastric band, SAGB) bij personen met morbide obesitas?

Achtergrond

De prevalentie van obesitas (BMI ≥ 30) stijgt. In de Verenigde Staten bedroeg deze 19,8% in 2000. Omdat dieet vaak weinig succesvol is, wordt steeds vaker gekozen voor heelkunde bij personen met een BMI >40 of >35 met comorbiditeit. De heelkundige



BESLUIT

Deze studie ondersteunt de recente richtlijnen⁷⁻⁹, die aanbevelen dat de huisarts de diagnose van hypertensie pas stelt na bevestiging door goed uitgevoerde thuismetingen door de patiënt zelf⁸.

Literatuur

1. Bland MJ, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;I:307-10.
2. Ayman AP, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. The difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940;200:465-74.
3. Fagard R, Staessen J, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1977;29:22-9.
4. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:871-997.
5. De Cort P. 'Wittejaseffect' en 'wittejahypertensie': prevalentie en determinanten. In: Vergelijkende studie van de bloeddruk, verkregen met verschillende methoden bij personen boven de 60 jaar [Doctoraatsthesis]. Leuven: KUL, 1998.
6. Beltman F, Van Der Meer K, Fennema M. De diagnostiek van wittejahypertensie door middel van thuisbloeddrukmeting. *Huisarts Wet* 2000;43:155-8.
7. Stergiou GS, Skleva II, Zourbaki AS, et al. Which is the best strategy to diagnose hypertension: based on home, ambulatory or clinic blood pressure measurements. *Am J Hypertens* 1998;11:65A.
8. De Cort P, Philips H, Goovaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
9. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.

Prognostische waarde van ambulante bloeddrukmeting

Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.

Duiding: J. Matthys

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Kan ambulante bloeddrukmeting cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit voorspellen bij patiënten met behandelde hypertensie?

Achtergrond

Tot op heden was het onduidelijk of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting, net zoals conventionele bloeddrukmeting, cardiovasculaire accidenten kan voorspellen bij patiënten met behandelde hypertensie. Eerdere studies werden namelijk uitgevoerd met initieel onbehandelde patiënten.

Bestudeerde populatie

Er werden 1 963 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 56-57 jaar in de studie opgenomen. Voor inclusie werd vereist dat er binnen een tijdspanne van twee jaar voorafgaand aan het onderzoek bij minstens twee afzonderlijke consultaties hypertensie

werd vastgesteld (na drie metingen gemiddelde diastolische bloeddruk >90 mm Hg met gebruik en >95 mm Hg zonder gebruik van antihypertensiva). Bovendien dienden de patiënten ten minste drie maanden voor inclusie antihypertensiva te gebruiken om de bloeddruk lager dan 140/90 mm Hg te houden. De exclusiecriteria waren: secundaire hypertensie, insulinedependente diabetes mellitus, recent CVA, recent myocardinfarct, recente ziekenhuisopname voor chronisch hartfalen, recente cardiovasculaire ingreep, nierinsufficiëntie, COPD, gedaalde levensverwachting door comorbiditeit, zwangerschap en experimenteel medicatiegebruik.

Onderzoeksopzet

Na 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring werden de deelnemers opgevolgd gedurende 5,5 jaar. De onderzoekers waren geblindeerd voor bloeddrukdata en identificeerden op basis van de patiëntendossiers



majeure cardiovasculaire eindpunten volgens de criteria van de 'Systolische Hypertensie in Europe trial'¹: CVA, acuut myocardinfarct, congestief hartfalen, plotse dood, angina pectoris, perifere vasculair lijden.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het aantal fatale en niet-fatale cardiovasculaire accidenten. De secundaire eindpunten waren fataal of niet-fataal acuut myocardinfarct of CVA, globale mortaliteit en sterfte door cardiovasculaire oorzaken.

Een **Cox proportional hazards model** werd gebruikt om de relatieve risico's (met 95% BI) te schatten voor de verhoging van één standaarddeviatie van de gemiddelde systolische en diastolische ambulante bloeddruk (over 24 uur, tijdens de dag en de nacht). Er werd gecorrigeerd voor klassieke risicofactoren (geslacht, leeftijd, BMI, rookgedrag, diabetes mellitus, serumcholesterolconcentratie, hypolipemiërende medicatie en cardiovasculaire voorgeschiedenis) en conventionele bloeddruk (het gemiddelde van drie metingen tijdens het laatste consult vóór inclusie).

Resultaten

De gemiddelde follow-up was vijf jaar. Fatale of niet-fatale cardiovasculaire accidenten traden op bij 157 patiënten. In totaal overleden 78 patiënten, van wie 38 door een cardiovasculaire oorzaak. Cardiovasculaire accidenten waren frequenter bij oudere patiënten ($p < 0,001$), mannen ($p < 0,001$), diabetici ($p < 0,001$) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte ($p < 0,001$), hogere cholesterolspiegel ($p < 0,001$) en hoger gebruik van hypo-

lipemiërende medicatie ($p < 0,001$). Fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen, alsook overlappend ten gevolge van eender welke oorzaak, waren frequenter bij patiënten met een ambulante bloeddrukmeting ≥ 135 mm Hg (zie tabel 1). Een hogere ambulante bloeddrukmeting was geassocieerd met hogere leeftijd, mannelijk geslacht, roken, diabetes en hogere conventionele bloeddrukwaarden. Gemiddeld hogere waarden voor ambulante systolische en diastolische bloeddrukmeting waren onafhankelijke risicofactoren voor nieuwe cardiovasculaire accidenten, maar niet voor totale mortaliteit en mortaliteit door cardiovasculaire oorzaak (zie tabel 2).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een hogere ambulante systolische en diastolische bloeddruk bij patiënten met behandelde hypertensie, cardiovasculaire verwickelingen voorspelt, ook na correctie voor klassieke risicofactoren en conventionele bloeddrukmeting.

Financiering

De studie werd gesponsord door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen, de Universiteit Gent, het Universitair Ziekenhuis Gent, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer, Servier-Eutherapie Benelux, de Rotary Club van Gent en de Stichting Gezondheidszorg Nollet.

Belangenvermenging

De auteurs vermelden dat de farmaceutische industrie niet betrokken werd in de uitvoering van de studie en de interpretatie van de resultaten. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Tabel 1: Primaire en secundaire cardiovasculaire eindpunten volgens het resultaat van 24-uurs ambulante bloeddrukmeting (ABM).

	24-uurs ABM <135 mm Hg (n=1 153)	24-uurs ABM \geq 135 mm Hg (n=810)	p-waarde
Fataal of niet-fataal cardiovasculair accident	56	101	<0,001
Fataal of niet-fataal myocardinfarct of CVA	22	55	<0,001
Totale mortaliteit	35	43	0,01

Tabel 2: Relatief risico (95% BI) voor één SD-stijging van ambulante systolische en diastolische bloeddruk na correctie voor andere risicofactoren en conventionele bloeddrukmeting.

	Fataal of niet-fataal cardiovasculair accident	Fataal of niet-fataal myocardinfarct of CVA	Totale mortaliteit
Systolische bloeddruk			
Over 24 uur	1,34 (1,11-1,62)	1,52 (1,16-2,00)	1,03 (0,79-1,33)
Tijdens dag	1,30 (1,08-1,58)	1,56 (1,19-2,05)	1,03 (0,79-1,34)
Tijdens nacht	1,27 (1,07-1,51)	1,25 (0,97-1,62)	1,06 (0,82-1,36)
Diastolische bloeddruk			
Over 24 uur	1,21 (1,01-1,46)	1,41 (1,08-1,85)	1,16 (0,90-1,49)
Tijdens dag	1,24 (1,03-1,49)	1,46 (1,11-1,92)	1,15 (0,89-1,49)
Tijdens nacht	1,18 (0,98-1,40)	1,25 (0,96-1,64)	1,17 (0,91-1,50)

BESPREKING

In de discussie relateren de auteurs de resultaten aan andere studies. We refereren hier aan één studie, namelijk de Systolic Hypertension in Europe trial¹. In een substudie van de Syst-Eur-studie ondergingen 800 patiënten ambulante bloeddrukmeting tijdens de run-in fase, vooraleer ze werden gerandomiseerd over placebo en actieve behandeling. Men stelde vast dat ambulante bloeddrukmeting cardiovasculaire complicaties voorspelde na cumulatieve correctie voor geslacht, leeftijd, rookgedrag, aan- of afwezigheid van cardiovasculaire complicaties, al dan niet in West-Europa levend en conventionele bloeddrukmetingen. De deelnemers in deze studie waren ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie. In tegenstelling tot deze studie, voorspelde ambulante bloeddrukmeting de uitkomst niet in de actief behandelde groep. Een ander verschil tussen deze studie en de Syst-Eur-studie was dat als maat voor de conventio-

nele bloeddruk het gemiddelde van drie bloeddrukmetingen uit één consult werd genomen, terwijl in de Syst-Eur-studie de conventionele bloeddruk berekend werd op basis van zes bepalingen (twee metingen tijdens drie consulten).

De diagnose van wittehypertensie kan alleen worden gesteld door middel van een ambulante methode van bloeddrukmeting. In de huisartspraktijk is de meest aangewezen methode hiervoor: thuismeting door de patiënt zelf door middel van een gevalideerd automatisch toestel^{2,3}. Vooralnog is nog onduidelijk wat de precieze plaats is van een meer omslachtige methode van ambulante meting, bijvoorbeeld op basis van een 24-uurs ambulante monitoring.

Wel bestaan er aanwijzingen dat 24-uurs ambulante bloeddrukmeting in de follow-up bij behandelde hypertensiepatiënten kosteneffectief kan zijn⁴.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij behandelde hypertensiepatiënten een hogere ambulante gemeten bloeddruk (systolisch zowel als diastolisch) het optreden van cardiovasculaire complicaties kan voorspellen.

Literatuur

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-63.
2. De Cort P. Moet wittehypertensie bij ouderen worden behandeld? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:331-2.
3. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
4. Lorgelly P, Siatis I, Brooks U, et al. Is ambulatory blood pressure monitoring cost-effective in the routine surveillance of treated hypertensive patients in primary care? *Br J Gen Pract* 2003;53:794-6.

Heelkunde bij obesitas

- Zinzindohoue F, Chevallier J-M, Douard R, et al. Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity. Prospective study of 500 consecutive patients. *Ann Surg* 2003;237:1-9.
- Ceelen W, Walder J, Cardon A, et al. Surgical treatment of severe obesity with a low-pressure adjustable gastric band. Experimental data and clinical results in 625 patients. *Ann Surg* 2003;237:10-6.

Duiding: B. Michiels, E. Vermeire, M. Peeters

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en wat zijn de neveneffecten van de laparoscopisch aangebrachte verstelbare maagband (Zinzindohoue et al: Lap-band; Ceelen et al: Swedish adjustable gastric band, SAGB) bij personen met morbide obesitas?

Achtergrond

De prevalentie van obesitas (BMI ≥ 30) stijgt. In de Verenigde Staten bedroeg deze 19,8% in 2000. Omdat dieet vaak weinig succesvol is, wordt steeds vaker gekozen voor heelkunde bij personen met een BMI >40 of >35 met comorbiditeit. De heelkundige



BESPREKING

In de discussie relateren de auteurs de resultaten aan andere studies. We refereren hier aan één studie, namelijk de Systolic Hypertension in Europe trial¹. In een substudie van de Syst-Eur-studie ondergingen 800 patiënten ambulante bloeddrukmeting tijdens de run-in fase, vooraleer ze werden gerandomiseerd over placebo en actieve behandeling. Men stelde vast dat ambulante bloeddrukmeting cardiovasculaire complicaties voorspelde na cumulatieve correctie voor geslacht, leeftijd, rookgedrag, aan- of afwezigheid van cardiovasculaire complicaties, al dan niet in West-Europa levend en conventionele bloeddrukmetingen. De deelnemers in deze studie waren ouderen met geïsoleerde systolische hypertensie. In tegenstelling tot deze studie, voorspelde ambulante bloeddrukmeting de uitkomst niet in de actief behandelde groep. Een ander verschil tussen deze studie en de Syst-Eur-studie was dat als maat voor de conventio-

nele bloeddruk het gemiddelde van drie bloeddrukmetingen uit één consult werd genomen, terwijl in de Syst-Eur-studie de conventionele bloeddruk berekend werd op basis van zes bepalingen (twee metingen tijdens drie consulten).

De diagnose van wittejashypertensie kan alleen worden gesteld door middel van een ambulante methode van bloeddrukmeting. In de huisartspraktijk is de meest aangewezen methode hiervoor: thuismeting door de patiënt zelf door middel van een gevalideerd automatisch toestel^{2,3}. Vooralsnog is nog onduidelijk wat de precieze plaats is van een meer omslachtige methode van ambulante meting, bijvoorbeeld op basis van een 24-uurs ambulante monitoring.

Wel bestaan er aanwijzingen dat 24-uurs ambulante bloeddrukmeting in de follow-up bij behandelde hypertensiepatiënten kosteneffectief kan zijn⁴.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij behandelde hypertensiepatiënten een hogere ambulante gemeten bloeddruk (systolisch zowel als diastolisch) het optreden van cardiovasculaire complicaties kan voorspellen.

Literatuur

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-63.
2. De Cort P. Moet wittejashypertensie bij ouderen worden behandeld? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:331-2.
3. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
4. Lorgelly P, Siatis I, Brooks U, et al. Is ambulatory blood pressure monitoring cost-effective in the routine surveillance of treated hypertensive patients in primary care? *Br J Gen Pract* 2003;53:794-6.

Heelkunde bij obesitas

- Zinzindohoue F, Chevallier J-M, Douard R, et al. Laparoscopic gastric banding: a minimally invasive surgical treatment for morbid obesity. Prospective study of 500 consecutive patients. *Ann Surg* 2003;237:1-9.
- Ceelen W, Walder J, Cardon A, et al. Surgical treatment of severe obesity with a low-pressure adjustable gastric band. Experimental data and clinical results in 625 patients. *Ann Surg* 2003;237:10-6.

Duiding: B. Michiels, E. Vermeire, M. Peeters

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en wat zijn de neveneffecten van de laparoscopisch aangebrachte verstelbare maagband (Zinzindohoue et al: Lap-band; Ceelen et al: Swedish adjustable gastric band, SAGB) bij personen met morbide obesitas?

Achtergrond

De prevalentie van obesitas (BMI ≥ 30) stijgt. In de Verenigde Staten bedroeg deze 19,8% in 2000. Omdat dieet vaak weinig succesvol is, wordt steeds vaker gekozen voor heelkunde bij personen met een BMI >40 of >35 met comorbiditeit. De heelkundige



technieken voor obesitas kunnen worden onderverdeeld in twee groepen: het creëren van malabsorptie door bypasstechnieken en technieken die het maagvolume reduceren. Bij de verstelbare maagband wordt proximaal in de maag een zakje gemaakt dat het innemen van grote hoeveelheden voedsel verhindert en tevens het hongergevoel beperkt. Dit is even effectief als de verticale gastroplastiek, maar veiliger omdat bij het aanbrengen van de maagband de tractus digestivus niet wordt geopend. De laparoscopische aanpak maakt het bovendien nog veiliger en comfortabeler. In Europa wordt veel gebruik gemaakt van de originele Lap-band.

Bestudeerde populatie

In de studie van Zinzindohoue werden 500 personen (86% vrouwen) met een BMI >40 of >35 met comorbiditeit geïncludeerd. Van de deelnemers had 72% comorbiditeit: hypertensie (27,8%), diabetes (13%), dyslipidemie (30%), degeneratieve gewrichtsproblemen (19,7%), slaapapnoe (5%) en longziekten (3%). Zij hadden een gemiddelde leeftijd van 40,4 jaar (van 16,3 tot 66,3) en een preoperatieve BMI van gemiddeld 44,3 (van 35 tot 65,8).

Aan de studie van Ceelen namen 625 (80% vrouwen) personen deel. Van hen had 61,8% degeneratieve gewrichtsproblemen, 25,8% hypertensie, 7,2% diabetes, 8,2% leed aan COPD en 3,2% vertoonde slaapapnoe. De mediane leeftijd was 36 (van 36,3 tot 38) jaar en de mediane BMI was 40 (van 40,2 tot 41,3).

Onderzoeksoepzet

Bij alle deelnemers (beide studies) werd via laparoscopische weg een maagband (Lap-band of SAGB) aangebracht, waarbij proximaal van de cardia een zakje van 15 ml werd gemaakt. De opblaasbare ballon in de band werd met een sonde verbonden aan een poort die subcutaan werd vastgehecht. Na de ingreep kon, onder radioscopische controle, via deze poort vloeistof in de ballon worden ingespoten zodat de ledigingsnelheid van het cardiazakje postoperatief individueel kon worden aangepast op verschillende tijdstippen.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de gewichtsreductie. De secundaire uitkomsten waren de vroege en late complicaties, heringrepen en de afname van de comorbi-

diteit. Enkel de studie van Zinzindohoue heeft ook de evolutie van de kwaliteit van leven opgevolgd volgens het 'Bariatric Analysis and Reporting Outcome System' (BAROS), waarbij gedurende 24 maanden werd gepeild naar zelfwaardering, fysieke activiteit, sociaal leven, werkomstandigheden en seksuele tevredenheid.

Resultaten

De bereikte gewichtsreductie in beide studies is vergelijkbaar, ondanks een initieel verschil van BMI bij de start (zie tabel 1). De gewichtsafname is het grootst tijdens de eerste twee jaar, daarna is er een afvlakking van de curve. In beide studies was de comorbiditeit significant verbeterd. In de studie van Zinzindohoue gaf 76% van de patiënten al op zes maanden na de ingreep een significante verbetering aan van hun levenskwaliteit.

In de studie met de Lap-band werden achttien peroperatieve complicaties (inwendige bloeding en maagperforatie) en zeven vroege postoperatieve complicaties (maagperforatie, verschuiven van de band, longproblemen) gerapporteerd. Met de SAGB waren er 27 vroege (<30 dagen) postoperatieve complicaties (verschuiven van de band, wondcomplicaties). Late postoperatieve complicaties (80 met de Lap-band en 95 met de SAGB) waren vooral het verschuiven van de band en disfunctie van de onderhuidse poort. Voor respectievelijk 52 en 53 patiënten was heringreep noodzakelijk.

Conclusie van de auteurs

Zinzindohoue et al. besluiten dat de Lap-band die laparoscopisch wordt geplaatst een effectieve ingreep is met een aanvaardbaar laag aantal complicaties. De helft van het overgewicht verdwijnt binnen de twee jaar.

Ceelen et al. besluiten dat SAGB een effectieve en veilige nieuwe techniek is om ernstige obesitas te behandelen. Langetermijnstudies (>3 jaar) zijn nodig om de blijvende effectiviteit en de veiligheid te bevestigen.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel 1: Evolutie van de BMI bij follow-up na 1, 2 en 3 jaar in de studies van Zinzindohoue et al. en van Ceelen et al.

	Zinzindohoue et al.	Ceelen et al.
BMI preoperatief	44,3 (35-65,8) [†]	40,1 (40,2-41,3) [‡]
BMI 1 jaar postoperatief	34,2 (28-40) [†]	31,6 (31,2-33) [‡]
BMI 2 jaar postoperatief	32,8 (27-38) [†]	31,8 (30,6-32,3) [‡]
BMI 3 jaar postoperatief	31,9 (25-38) [†]	32,0 (30,5-33,8) [‡]

† gemiddelde waarden; ‡ mediane waarden

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

In de heelkundige literatuur komen echte RCT's niet vaak voor. Ook de hier besproken studies zijn cohort-onderzoeken zonder controlegroep. Er zijn mogelijk fouten opgetreden in de selectie; misschien zijn alleen de supergemotiveerde patiënten bij de chirurg terechtgekomen. Heel wat patiëntengegevens gingen verloren in de follow-up, zonder dat hiervoor verklaringen werden gegeven (het zou bijvoorbeeld kunnen dat de ontevreden patiënten niet meer kwamen opdagen voor follow-up).

Hoewel beide studies dezelfde in- en exclusiecriteria hanteerden, is er toch een verschil in de kenmerken van de gevolgde cohorten. De populatie in de studie van Zinzindohoue is gemiddeld iets ouder, met iets meer vrouwen, iets hogere gemiddelde BMI en een grotere spreiding in de initiële BMI-waarden. Vergelijking van de effectiviteit en neveneffecten tussen de twee studies is hierdoor moeilijk. Beide studies hebben af te rekenen met een te korte opvolgperiode, zodat de effectiviteit van de ingreep overschat kan worden. Enkel het effect en de neveneffecten van heel de interventie, dat wil zeggen heelkunde plus begeleiding (dieet, motivatie), kan hier beoordeeld worden.

Voor- en nadelen

Er bestaan tal van heelkundige technieken (maagsectie, horizontale en verticale gastroplastiek, intestinale bypassoperaties, aanpasbare maagbanden, laparoscopie versus laparotomie) die de laatste jaren sterk geëvolueerd zijn om de nadelen te verminderen. Vooral de verstelbare maagbanden zijn in trek, omdat ze enkele voordelen bieden tegenover de bypassoperaties: reversibiliteit van de ingreep (maagdarm tractus blijft intact), regelbaarheid postoperatief en afwezigheid van nutritionele tekorten¹. Daartegenover blijft het een dure ingreep met potentiële verwikkelingen.

Effectiviteit van chirurgie versus dieet

Een Cochrane review besluit dat bij morbide obesitas ondanks de beperkte evidentie alle soorten chirurgie effectiever zijn dan de conventionele behandeling. De verschillende vergelijkende studies geven echter geen uitsluitsel over welke techniek nu de beste resultaten en de minste neveneffecten biedt². Slechts één niet-gerandomiseerde studie vergelijkt de conventionele aanpak (dieet en begelei-

ding) met chirurgische ingrepen (bypassoperaties en maagverkleiningen, inclusief 'gastric banding')³. Uit deze studie blijkt dat na twee jaar de gewichtsreductie in de geopereerde groep substantieel (-28 kg) was, tegenover geen gewichtsreductie in de conventioneel behandelde groep. Na acht jaar was de gewichtsreductie gedaald in de geopereerde groep (-20 kg) en was er een lichte toename in gewicht in de conventioneel behandelde groep. Tevens werd na twee jaar een verbetering van diabetes (en insulineresistentie) vastgesteld in de geopereerde groep, een effect dat na acht jaar weliswaar was afgenomen, maar nog significant merkbaar was (OR 0,17; 95% BI 0,08-0,38; p=0,0001). De systolische bloeddruk was na twee jaar ook gedaald, maar na acht jaar was er geen verschil meer in beide groepen. Hierbij valt op te merken dat hoe intensiever de begeleiding en de opvolging zijn, des te beter en duurzamer het resultaat is. Dit geldt uiteraard ook voor de conventionele aanpak van obesitas⁴.

Complicaties en falen

Wat de postoperatieve complicaties betreft, zijn er een aantal inherent aan de techniek en de vakkundigheid van de chirurg. Vermits in geen van beide studies de gebruikte techniek werd vergeleken met een andere, is het onmogelijk om te concluderen of een SAGB beter is dan een klassieke Lap-band. Om het verschuiven van de band te vermijden, worden allerlei chirurgische oplossingen bedacht. Maar meestal is de patiënt die zich postoperatief niet houdt aan zijn strikt semi-vloeibaar dieet, mede de oorzaak van dit probleem. Vandaar dat NICE de volgende richtlijnen geeft⁵: alleen morbide obesitas (BMI >40 of BMI >35 met comorbiditeit) bij volwassenen komt in aanmerking voor chirurgie, wanneer alle conventionele methoden geen resultaat hebben opgeleverd of tegenaangewezen zijn. Suiker- en/of alcoholafhankelijkheid en psychiatrische problematiek zijn contra-indicaties; een multidisciplinair team (chirurg, endocrinoloog, diëtiste, psycholoog, huisarts) is aangewezen voor de screening en de nazorg met voldoende follow-up momenten. Het team moet al de gegevens over iedere patiënt zorgvuldig registreren, zodat analyse van de bereikte resultaten kan gebeuren over een grotere groep patiënten en over een voldoende lange periode.

BESLUIT



Deze twee studies tonen aan dat bij gemotiveerde obese patiënten met een BMI >40 of >35 met aan obesitas gebonden comorbiditeit (zoals diabetes, hypertensie of gewrichtsaandoeningen), waarbij de conventionele aanpak niet werkt, het chirurgisch aanbrengen van een 'maagband' het gewicht kan reduceren. Hierdoor verbetert de kwaliteit van leven en daalt de comorbiditeit. Studies met een langere follow-up (>5 jaar) zijn nodig om de duurzaamheid van het effect en de nevenwerkingen van de ingreep op lange termijn te evalueren.

Literatuur

1. O'Brien PE, Dixon JB. Lap-band: outcomes and results (review). *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003;13: 265-70.
2. Colquitt J, Clegg A, Sidhu M, Royle P. Surgery for morbid obesity (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Torgerson JS, Sjostrom L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study - rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 1):2-4.
4. Thorogood M, Hillsdon M, Summerbell C. What are the effects of lifestyle interventions to maintain weight loss. *Clinical Evidence* 2003;10:111-2.
5. National Institute of Clinical Excellence. NICE issues guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity 2002/041. <http://www.nice.org.uk> (geraadpleegd op 25.06.04)

Ijzersuppletie zinvol bij onverklaarde moeheid?

Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi C-L, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003;326:1124-7.

Duiding: T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van ijzersuppletie bij vrouwen met onverklaarde moeheid in afwezigheid van anemie?

Achtergrond

Moeheid wordt vaak in relatie gebracht met ferriprive anemie. Er bestaat weinig evidentie voor een verband tussen moeheid en ijzerdeficiëntie in afwezigheid van anemie.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 144 vrouwen tussen 18 en 55 jaar die omwille van moeheid de huisarts consulteerden (gemiddeld 34 jaar). Vrouwen met anemie, gedefinieerd als een hemoglobinegehalte <11,7 g/dl, duidelijke fysieke of psychiatrische oorzaken van moeheid of met chronisch vermoeidheidssyndroom, werden geëxcludeerd.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie kreeg de interventiegroep (n=75) gedurende een periode van vier weken langwerkend ijzersulfaat aan een dosis van 80 mg per dag per os. De placebogroep (n=69) kreeg een preparaat met hetzelfde uitzicht en dezelfde smaak.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de graad van moeheid door de patiënten, uitgezet op een visueel analoge schaal, gaande van 1 (geen moeheid) tot 10 (zeer sterke moeheid). De deelnemers kregen eveneens 24 vragen over moeheid, angst en depressie voorgelegd die ze op een visueel analoge schaal van 1 tot 5 moesten scoren. Men analyseerde het verschil tussen begin en einde van de studie zowel per protocol als volgens intention-to-treat.

Resultaten

In elke groep was er een uitval van vier vrouwen. De compliantie varieerde van 95% in de interventiegroep tot 98% in de placebogroep (p=0,25). De graad van moeheid na één maand daalde met 1,82 (SD 1,7) punten op 10 in de groep die ijzersupplement kreeg en met 0,85 (SD 2,1) punten in de groep die placebo kreeg. Dit gaf een verschil in daling van 0,95 punten (95% BI 0,32 tot 1,62; p=0,004). Bij subgroepanalyse bleek het verschil enkel significant te zijn in de groep die bij aanvang van de studie een ferritinegehalte <50 µg/l had.

Op de vragenlijst stelde men een daling vast van 7,5 (SD 8,0) punten op 40 voor de interventiegroep versus 4,6 (SD 7,5) punten voor de placebogroep, hetgeen een verschil in daling gaf van drie punten (95% BI 0,3 tot 5,6; p=0,03). Depressieve symptomen verbeterden in beide groepen (-2,1 versus -1; p=0,31) en angstsymptomen namen meer af in de interventiegroep (-1,7 versus 1,3; p=0,003). Met **multiële regressie-analyse** zag men dat na correctie voor leeftijd, initiële graad van depressie en angst en ferritineconcentratie, ijzersuppletie de belangrijkste variabele was die geassocieerd kon worden met de afname van moeheid.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat niet-anemische vrouwen met onverklaarde moeheid een voordeel kunnen hebben bij ijzersuppletie. Het is mogelijk dat dit effect beperkt is tot vrouwen met een grensnormale of lage ferritineconcentratie in het bloed.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Robapharm.

Belangenvermenging

De auteurs kregen financiële steun van Robapharm.

Literatuur

1. O'Brien PE, Dixon JB. Lap-band: outcomes and results (review). *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003;13: 265-70.
2. Colquitt J, Clegg A, Sidhu M, Royle P. Surgery for morbid obesity (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Torgerson JS, Sjostrom L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study - rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 1):2-4.
4. Thorogood M, Hillsdon M, Summerbell C. What are the effects of lifestyle interventions to maintain weight loss. *Clinical Evidence* 2003;10:111-2.
5. National Institute of Clinical Excellence. NICE issues guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity 2002/041. <http://www.nice.org.uk> (geraadpleegd op 25.06.04)

Ijzersuppletie zinvol bij onverklaarde moeheid?

Verdon F, Burnand B, Fallab Stubi C-L, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003;326:1124-7.

Duiding: T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van ijzersuppletie bij vrouwen met onverklaarde moeheid in afwezigheid van anemie?

Achtergrond

Moeheid wordt vaak in relatie gebracht met ferriprive anemie. Er bestaat weinig evidentie voor een verband tussen moeheid en ijzerdeficiëntie in afwezigheid van anemie.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 144 vrouwen tussen 18 en 55 jaar die omwille van moeheid de huisarts consulteerden (gemiddeld 34 jaar). Vrouwen met anemie, gedefinieerd als een hemoglobinegehalte <11,7 g/dl, duidelijke fysieke of psychiatrische oorzaken van moeheid of met chronisch vermoeidheidssyndroom, werden geëxcludeerd.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde studie kreeg de interventiegroep (n=75) gedurende een periode van vier weken langwerkend ijzersulfaat aan een dosis van 80 mg per dag per os. De placebogroep (n=69) kreeg een preparaat met hetzelfde uitzicht en dezelfde smaak.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de graad van moeheid door de patiënten, uitgezet op een visueel analoge schaal, gaande van 1 (geen moeheid) tot 10 (zeer sterke moeheid). De deelnemers kregen eveneens 24 vragen over moeheid, angst en depressie voorgelegd die ze op een visueel analoge schaal van 1 tot 5 moesten scoren. Men analyseerde het verschil tussen begin en einde van de studie zowel per protocol als volgens intention-to-treat.

Resultaten

In elke groep was er een uitval van vier vrouwen. De compliantie varieerde van 95% in de interventiegroep tot 98% in de placebogroep (p=0,25). De graad van moeheid na één maand daalde met 1,82 (SD 1,7) punten op 10 in de groep die ijzersupplement kreeg en met 0,85 (SD 2,1) punten in de groep die placebo kreeg. Dit gaf een verschil in daling van 0,95 punten (95% BI 0,32 tot 1,62; p=0,004). Bij subgroepanalyse bleek het verschil enkel significant te zijn in de groep die bij aanvang van de studie een ferritinegehalte <50 µg/l had.

Op de vragenlijst stelde men een daling vast van 7,5 (SD 8,0) punten op 40 voor de interventiegroep versus 4,6 (SD 7,5) punten voor de placebogroep, hetgeen een verschil in daling gaf van drie punten (95% BI 0,3 tot 5,6; p=0,03). Depressieve symptomen verbeterden in beide groepen (-2,1 versus -1; p=0,31) en angstsymptomen namen meer af in de interventiegroep (-1,7 versus 1,3; p=0,003). Met **multiële regressie-analyse** zag men dat na correctie voor leeftijd, initiële graad van depressie en angst en ferritineconcentratie, ijzersuppletie de belangrijkste variabele was die geassocieerd kon worden met de afname van moeheid.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat niet-anemische vrouwen met onverklaarde moeheid een voordeel kunnen hebben bij ijzersuppletie. Het is mogelijk dat dit effect beperkt is tot vrouwen met een grensnormale of lage ferritineconcentratie in het bloed.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Robapharm.

Belangenvermenging

De auteurs kregen financiële steun van Robapharm.

BESPREKING

Onverklaarde moeheid?

Uit het Transitieproject in Nederland waarbij gedurende een jaar patiëntencontacten van huisartsen geregistreerd werden, bleek 38% van alle vrouwen tussen 15 en 64 jaar recentelijk last te hebben gehad van moeheid. Negen procent van hen raadpleegde hiervoor de huisarts¹. Verdon et al. willen in hun studie de onderzoekspopulatie beperken tot vrouwen met onverklaarde moeheid. Daartoe gebruiken ze een aantal exclusiecriteria. Definities voor psychiatrische of fysische oorzaken van moeheid en voor het chronisch vermoeidheidssyndroom worden echter niet gegeven. Evenmin is duidelijk of de geïncludeerde vrouwen sinds kort of reeds langer klaagden van moeheid en hoeveel consulten aan de onverklaarde moeheid voorafgingen. Uit het Transitieproject bleek namelijk dat 38% van de zorgepisoden die begonnen met de klacht 'moeheid', uiteindelijk gelabeld werden als 'onverklaarde moeheid'. Men constateerde echter ook dat naarmate de zorgepisode van moeheid langer duurde, de symptoomdiagnose vaker vervangen en dus verklaard werd door een chronische ziekte (hartfalen, diabetes mellitus) of een psychosociaal probleem (depressie, somatisatiestoornis)¹. Om somatische oorzaken van moeheid uit te sluiten, deden de onderzoekers wel een volledig bloedonderzoek, hoewel bloedonderzoek bij moeheidsklachten slechts 2 tot 11% van de gevallen bijdraagt tot het stellen van een somatische diagnose². De onderzoekspopulatie van deze studie is dus minder scherp afgelijnd dan door de onderzoekers wordt voorgesteld.

Moeheid meten

De Achilleshiel van onderzoek naar het effect van een behandeling bij moeheid is ongetwijfeld het meten van de moeheid. Welke schaal kan het effect van een behandeling op de meest relevante manier meten? In deze studie gebruikt men een visuele analoge schaal, die de subjectieve graad van moeheid meet. Maar hoe moeten we een extra daling van ongeveer 1 punt op een schaal van 10 interpreteren? Daarnaast wordt een multidimensionele moeheidschaal gebruikt, die zowel moeheid als angst en depressie meet. Dit is voor een complexe klacht als moeheid relevanter, maar het effect van ijzersuppletie op een algemene gezondheidsschaal, zoals de SF-36 algemene gezondheidsschaal, zou interessanter geweest zijn³.

Relatie ijzertekort en moeheid?

Dit is het eerste placebogecontroleerde onderzoek dat suggereert dat ijzertekort zonder aanwezigheid van anemie kan leiden tot moeheid en dat behandeling met ijzer de moeheid kan doen dalen. De relatie tussen moeheid en ijzerdeficiëntie is echter nog onvoldoende bevestigd in epidemiologisch onderzoek. Zo werd in het Transitieproject ijzerdeficiëntie zonder anemie niet als mogelijke diagnose onderzocht onder de 38% vrouwen met onverklaarde moeheid¹. Evenmin is bekend of ferritine de beste indicator is voor ijzerdeficiëntie. In de Verenigde Staten is de prevalentie van ijzerdeficiëntie (arbitrair gedefinieerd als ferritine <12 µg/l), bij vrouwen 5 tot 11%⁴. Welk percentage vrouwen klachten had van moeheid, werd echter niet onderzocht.

BESLUIT



Bij vrouwen tussen 25 en 45 jaar oud met onverklaarde moeheid en een laag ferritinegehalte (<50 µg/l) kan ijzersuppletie worden overwogen. Toch is het nog te vroeg om bepaling van ijzerstatus en eventuele behandeling met ijzersuppletie systematisch aan te bevelen. Grootschaliger en langduriger placebogecontroleerd onderzoek met algemene gezondheidsschalen is nodig om te bepalen welke vrouwen het meeste baat zullen hebben bij ijzersuppletie.

Literatuur

1. Kenter EGH, Okkes IM. Prevalentie en behandeling van vermoeide patiënten in de huisartspraktijk; gegevens uit het transitieproject. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:796-801.
2. de Vries H, Fechter MM, Koehoorn J, et al. Moeheid. *Huisarts Wet* 2002;45:27-31.
3. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DCK. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:337-42.
4. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973-6.

Asymptomatische bacteriële vaginose in de zwangerschap

Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.

Duiding: H. Verstraelen, M. Temmerman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Leidt behandeling van asymptomatische verstoorde vaginale flora en bacteriële vaginose vroeg in het tweede zwangerschapstrimester met clindamycine per os tot een reductie van het optreden van laattijdige miskraam en vroeggeboorte?

Achtergrond

Vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van perinatale sterfte en morbiditeit, prenataal verworven handicap en ontwikkelingsstoornissen op kinderleeftijd. Vroeggeboorte (<37 weken) en laattijdige miskraam (13-24 weken) zijn sterk gecorreleerd met bacteriële vaginose en verstoring van de vaginale flora tijdens de zwangerschap¹.

Bestudeerde populatie

In twee Britse centra werden 11 189 zwangere (12-22 weken) vrouwen uitgenodigd voor screening. Aan de 6 120 zelf afgenomen vaginale stalen werd een Nugent-score toegekend: 5 380 vrouwen (87,9%) hadden normale flora (Nugent-score 0-3) of een onbruikbaar staal, 740 vrouwen (12,1%) hadden een verstoorde flora (Nugent-score 4-6) of bacteriële vaginose (Nugent-score 7-10). Van de 740 zwangere met verstoorde flora werden er 246 voor randomisatie uitgesloten op basis van de exclusiecriteria: symptomatische bacteriële vaginose, meerlingzwangerschap, leeftijd <16 jaar, maternaal systemisch lijden, afwijkingen van cervix of uterus, spontane miskraam en foetale congenitale afwijking. De geïncludeerde vrouwen waren gemiddeld 28,5 (SD 5,5) jaar oud en de gemiddelde zwangerschapsduur was 15,6 (SD 2,6) weken in de behandelingsgroep en 15,7 (SD 2,6) weken in de controlegroep. De obstetrische voorgeschiedenis was niet significant verschillend in beide groepen.

Onderzoekopzet

De 494 zwangere met asymptomatische verstoorde flora werden dubbelblind gerandomiseerd in een behandelingsgroep (tweemaal daags 300 mg clindamycine gedurende vijf dagen) (n=249) en in een controlegroep (identieke placebocapsules) (n=245). De power om een absolute risicoreductie van 9% in de primaire uitkomstmaat te kunnen waarnemen, was

90%. Tijdens de follow-up werden verloskundige gegevens opgespoord in de ziekenhuisdossiers.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was laattijdige miskraam (13-24 weken) of vroeggeboorte (24-37 weken). Secundaire uitkomstmaten waren zwangerschapsduur bij geboorte, geboortegewicht en opname op een afdeling neonatale intensieve zorgen. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Vrouwen behandeld met clindamycine hadden een significant lager aantal laattijdige miskramen en spontane vroeggeboorten dan vrouwen in de placebogroep (13/244 of 5,3% versus 38/241 of 15,8%). Dit resulteerde in een ARR van 10,4% (95% BI 5,0-15,8; p=0,0003) met een NNT van 10 (95% BI 6-20). Er waren geen significante verschillen voor de secundaire uitkomsten. Er was evenmin een significant verschil in het optreden van nevenwerkingen (gastro-intestinaal, huiduitslag, vulvovaginale candidiasis, keelirritatie, hoofdpijn).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat behandeling met clindamycine per os bij niet-geselecteerde zwangere vrouwen met verstoorde vaginale flora of bacteriële vaginose zonder symptomen aan het begin van het tweede zwangerschapstrimester, resulteert in een significante vermindering van het aantal laattijdige miskramen en spontane vroeggeboorten.

Financiering

De studie werd gefinancierd door de 'National Health Services' (NHS Executive London, Research and Development Programme). Clindamycine en placebo werden gratis ter beschikking gesteld door Pharmacia-Upjohn Pharmaceuticals.

Belangenvermenging

Eén van de auteurs (PH) ontving vergoedingen voor lezingen, expertises, bijwonen van congressen en deelnemen aan klinische studies van Osmetech, 3M en Pharmacia-Upjohn.

BESPREKING

Methodologische beperkingen

De studie was methodologisch goed opgezet: geblindeerde randomisatie, dubbelblind en een power van 90%. Methodologische tekortkomingen van de studie zijn eerder beperkt en betreffen onder meer: gebrek aan power om een significant effect op de secundaire uitkomstmaten aan te tonen en zeker ook het feit dat het harde eindpunt een gecombineerde uitkomstmaat is (vroeggeboorte én laattijdige miskraam). De omvang van de studie laat niet toe een significant effect op vroeggeboorte alleen aan te tonen.

Andere studies

Gelet op de goed gedocumenteerde associatie tussen bacteriële vaginose in de vroege zwangerschap en vroeggeboorte¹, lijkt behandeling van bacteriële vaginose met lokale of systemische antibiotica tijdens de zwangerschap een voor de hand liggende interventie ter preventie van vroeggeboorte. Toch kon men in een recente Cochrane Review geen significante reductie van het aantal vroeggeboorten vaststellen door behandeling van bacteriële vaginose. Er zijn echter wel beperkte aanwijzingen voor een gunstig effect bij vrouwen met in het verleden een ongunstige zwangerschapsgeschiedenis^{2,3}. De interventiestudie van Ugwumadu is dan ook de eerste die een significant effect op vroeggeboorte aantoont door behandeling van asymptomatische verstoorde vaginale flora in de vroege zwangerschap. Ze verschilt dan ook in meerdere opzichten van eerdere studies. Het is de eerste RCT met een korte perorale kuur van clindamycine. Van de tien RCT's opgenomen in de Cochrane Review waren er vijf met metronidazol per os en één met amoxicilline per os, één met metronidazol intravaginaal en drie met clindamycine intravaginaal. In

deze studie was de gemiddelde zwangerschapsduur bij behandeling 15,6 weken. In slechts drie van de tien in de Cochrane Review opgenomen RCT's, werd met screening gestart vóór zestien weken. Een vroege behandeling is meer in overeenstemming met de huidige pathofysiologische inzichten, namelijk dat bacteriële vaginose in de vroege zwangerschap geassocieerd is met subklinische endometritis, hetgeen mogelijk interfereert met een normaal zwangerschapsverloop en een gezonde ontwikkeling van de foetus. Daarbij werden zowel patiënten met intermediaire flora (Nugent-score 4-6) als met bacteriële vaginose (Nugent-score 7-10) geïncubeerd en stelden men vast dat het behandelingseffect positief gecorrigeerd was met de graad van verstoring.

Number Needed to Screen

Behandeling is volgens de Kaplan-Meier schatting effectief voor vroeggeboorten bij 33-36 weken en zowel bij vrouwen met als zonder voorgeschiedenis van eerder ongunstige zwangerschapsgeschiedenis. De NNT in deze studie is 10 (95% BI 6-20); dat wil zeggen dat om één vroeggeboorte of late miskraam te voorkomen, tien vrouwen met clindamycine moeten worden behandeld. Als we daarbij in rekening brengen dat men na screening van 6 120 vrouwen 740 staaltjes (prevalentie 12%) met asymptomatisch verstoorde flora vond, komen we tot een NNS (Number Needed to Screen) van 120 (10 x 12). In deze populatie betekent dit dat om één laattijdige miskraam of vroeggeboorte te voorkomen, 120 vrouwen gescreend moeten worden op verstoorde vaginale flora en dat alle vrouwen die positief screenen behandeld moeten worden. Deze NNS is van belang voor een kosten-effectiviteitsanalyse.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat een kortstondige orale behandeling met clindamycine de kans op een laattijdige miskraam of een vroeggeboorte reduceert bij zwangere vrouwen bij wie, op basis van een eenvoudige screeningstest, in de vroege zwangerschap een verstoorde vaginale flora en bacteriële vaginose wordt vastgesteld. De bevindingen van deze studie moeten worden bevestigd in grotere multicenter studies, alvorens men een 'screen-and-treat'-houding kan implementeren in de prenatale zorg⁴.

Literatuur

1. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:139-47.
2. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:752-8.
4. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. *Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.

Is screening naar colorectale kanker kosteneffectief?

Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002;137:96-104.

Duiding: L. Annemans



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de meest kosteneffectieve screeningsmethode voor colorectale kanker?

Achtergrond

Colorectale kanker is de tweede belangrijkste kankergerelateerde doodsoorzaak in de Verenigde Staten. Uit verschillende studies is reeds gebleken dat screening de incidentie van en de mortaliteit door colorectale kanker kan reduceren. Voor de beleidsmakers is het echter belangrijk te weten welke methode van screening het meest kosteneffectief is.

Methode

Geraadpleegde bronnen

Voor deze systematische review zochten de onderzoekers van januari 1993 tot september 2001 in Medline en de British National Health Service Economic Evaluation Database (NHSEED).

Geselecteerde studies

Men includeerde zeven **kosten-effectiviteitsanalyses** en een **kosten-nutsanalyse** die één of meerdere vormen van screening vergeleken met niet screenen: jaarlijkse screening naar occulte fecale bloeding met een fecale occult bloed test (FOBT), vijfjaarlijkse sigmoidoscopie, combinatie van beide, vijfjaarlijks dubbelcontrast bariuminloop en colonoscopie éénmalig of op 55- en op 65-jarige leeftijd.

Bestudeerde populatie

Men maakte gebruik van modellen waarin volwassen personen werden geïncludeerd tussen 50 en 85 jaar oud met een gemiddeld risico voor colorectale kanker.

Uitkomstmeting

Voor elke strategie onderzocht men de kosten (in USD) per gewonnen levensjaar of per QALY.

Resultaten

De kosten-effectiviteitsratio's voor screening versus

geen screening lagen tussen \$ 10 000 en \$ 25 000 per gewonnen levensjaar. Eénmalige colonoscopie tussen 50 en 54 jaar kost \$ 10 000 per gewonnen levensjaar. De vijf studies die verschillende strategieën vergelijken, komen tot heterogene conclusies. De 'meest kosteneffectieve strategie' hangt af van wat men bereid is te betalen voor een gewonnen levensjaar. Voor de prijs van \$ 20 000 per extra gewonnen levensjaar is jaarlijkse screening met de FOBT aanvaardbaar. Maar als men \$ 50 000 over heeft voor een extra gewonnen levensjaar, zal men voor colonoscopie of de combinatie FOBT-sigmoidoscopie kiezen (grotere doeltreffendheid aan een voor die maatschappij nog steeds aanvaardbare kost).

Eénmalige colonoscopie tussen 50 en 54 jaar lijkt kosteneffectiever dan starten tussen 45 en 49 jaar (\$ 69 000 per QALY bij mannen). Starten met jaarlijkse FOBT op 40 jaar vergeleken met starten op 50 jaar, voegt één dag toe aan de levensverwachting. Op 75-jarige leeftijd wordt 68% van de potentiële mortaliteitsreductie bereikt.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat screening naar colorectale kanker kosteneffectief lijkt, maar dat de optimale strategie niet kan worden bepaald aan de hand van de bestaande gegevens. Bijkomende gegevens over compliance, complicaties van screening in de dagelijkse praktijk en gegevens over pathofysiologie van colorectale kanker zijn nodig. Meer analyses zijn vereist om de optimale start- en stopleeftijd voor screening te bepalen.

Financiering

Agency for Healthcare Research and Quality (V.S.)

Belangenvermenging

De meeste auteurs kregen fondsen van diverse overheids- en onderzoeksorganisaties. Banden met de farmaceutische industrie zijn niet vermeld.

BESPREKING

Modellen

Het nut van screening naar colorectaal carcinoom is nog steeds het onderwerp van discussie bij zorgverstrekkers en beleidsmakers in de gezondheidszorg. Wanneer men het heeft over 'nut', moet men daarbij niet enkel denken aan 'doeltreffendheid' of aan risico-batenverhouding, maar ook aan **kosteneffectiviteit**. Inderdaad, zelfs als de doeltreffendheid van een medische interventie wordt aangetoond, maar die is zeer duur, kan men zich afvragen of het geld dat hieraan besteed wordt, goed besteed is. Vandaar dat evidence-based guidelines rekening moeten houden met de kosteneffectiviteit van de aanbevolen interventies^{1,2}. Dit is al vaak onderzocht voor de scree-

ning. Inderdaad, zelfs als de doeltreffendheid van een medische interventie wordt aangetoond, maar die is zeer duur, kan men zich afvragen of het geld dat hieraan besteed wordt, goed besteed is. Vandaar dat evidence-based guidelines rekening moeten houden met de kosteneffectiviteit van de aanbevolen interventies^{1,2}. Dit is al vaak onderzocht voor de scree-

ning naar colorectaal carcinoom. De ideale methode om dit te doen is een langdurige prospectieve opvolging, waarbij een groep personen niet gescreend wordt en een andere groep wel (eventueel volgens verschillende modaliteiten qua techniek, frequentie en startleeftijd). Dergelijke studies bestaan echter niet. Daarom zoekt men zijn toevlucht tot beslissingsmodellen, die gebaseerd zijn op de principes van de medische beslistkunde. In de Verenigde Staten alleen al werden tientallen van dergelijke onderzoeken uitgevoerd. Deze medische beslismodellen combineren gegevens uit de literatuur over incidentie van colorectaal carcinoom (in functie van leeftijd en geslacht), de doeltreffendheid van screening (accuraatheid van de test, compliantie met het programma, eventuele complicaties), de kosten van screening, het aantal ontdekte kankergevallen, het aantal vermeden overlijdens ten gevolge van kanker en de besparing per vroegtijdig ontdekt geval. Opvallend is dat alle publicaties andere inputcijfers gebruiken, waardoor het voor de geïnteresseerde lezer zeer moeilijk, zonet onmogelijk wordt hier een uitspraak over te doen. Het is nu de verdienste van Pignone et al. dat zij een poging hebben gedaan om een systematische review uit te voeren van deze gepubliceerde economische evaluaties.

Heterogene resultaten

Hoewel de auteurs van deze review bovenstaande poging tot conclusie hebben gemaakt, stellen ze: *"wegens het gebrek aan empirische data om na te gaan of de assumpties in de modellen al dan niet correct zijn, kunnen we geen definitieve uitspraak doen omtrent de meest doeltreffende of meest kosteneffectieve strategie voor het screenen naar colorectaal carcinoom."*

De oorzaak van de variatie in de resultaten ligt bij de variatie in inputvariabelen. Khandker et al. hanteren bijvoorbeeld de meest optimistische inputvariabelen voor screening; 60% van de kankers en 80% van de mortaliteit zouden worden vermeden! Maar ook andere elementen spelen mee: de kostprijs van screening (van \$ 3,5 tot \$ 38), de tijdsduur tussen vroege en late detectie van kanker (van 2 tot 5,5 jaar), de kos-

ten van primaire kanker (van \$ 22 000 tot \$ 60 000) enzovoort. Ook zijn de verschillende auteurs niet altijd systematisch optimistisch of pessimistisch in hun assumpties. Sonnenberg et al. gebruiken bijvoorbeeld de laagste doeltreffendheidscijfers van alle auteurs voor een fecaal occult bloed test en voor sigmoidoscopie, terwijl ze de hoogste doeltreffendheid van alle auteurs veronderstellen voor colonoscopie. Daarom is het beter de artikels één voor één te beoordelen op de kwaliteit van de onderliggende assumpties en de validiteit van de assumpties in hun respectieve referentielijsten na te gaan³. Men kan zich vervolgens baseren op de resultaten van het artikel met de best gevalideerde en onderbouwde assumpties. Dit houdt in dat deze assumpties verifieerbaar en conservatief zijn en ondersteund worden door meerdere bronnen.

Maatschappelijke grens

Wanneer men weet dat in een aantal westerse landen de grens voor wat gezondheidseconomisch aanvaardbaar is, vaak rond de € 20 000 per gewonnen levensjaar ligt, dan is het duidelijk dat, naargelang de analyse, men zowel voor als tegen het maatschappelijk nut van een aantal screeningsstrategieën kan besluiten. Deze maatschappelijke grens is het voorwerp van tal van discussies. Er blijken zowel verschillen tussen de landen als binnen één land te bestaan. Verschillen in bereidheid tot betalen voor een effect *tussen* landen hebben onder andere te maken met verschillen in economische welvaart en de manier waarop economische overwegingen in rekening worden genomen in het gezondheidszorgbeleid. Maar ook *binnen* een land stelt men verschillen vast in de grenzen voor maatschappelijke bereidheid tot betalen. Voor bepaalde ziektebeelden, zoals levensbedreigende aandoeningen of andere zeer ernstige aandoeningen, blijkt men hogere maatschappelijke waarden te hanteren dan voor andere. Hetzelfde geldt voor interventies die de billijkheid van de verdeling van gezondheidseffecten verhogen. Door dergelijke bijkomende overwegingen en door het feit dat verschillende studies vaak niet *stricto sensu* met elkaar vergelijkbaar zijn, wordt het hanteren van een unieke grenswaarde voor bereidheid tot betalen voor een gezondheidseffect eerder onrealistisch⁴.

BESLUIT



Deze gezondheidseconomische evaluatie van screening naar colorectale kanker laat niet toe om besluiten te trekken over de optimale screeningsstrategie.

Literatuur

1. Lohr KN, Eleazer K, Mausekopf J. Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines. *Health Policy* 1998;46:1-19.
2. Ramsey SD. Incorporating economic analysis into clinical practice guidelines: a guide for users. *ACP J Club* 2002;137:A11-3.
3. Welsing PM, Severens JL, Laan RF. Optimistic assumptions in modelling studies have a substantial influence on the cost-effectiveness result. *Rheumatology* (Oxford) 2003;42:1574-5.3.
4. Cleemput I. Different thresholds for cost-effectiveness. Belgian Society of Pharmaco-epidemiology: Brussels, December 5, 2003. (irina.cleemput@pandora.be)

De Ottawa knieregels

Bachmann L, Haberzeth S, Steurer J, ter Riet G. The accuracy of the Ottawa knee rule to rule out knee fractures. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:121-4.

Duiding: P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is het mogelijk om bij een trauma van de knie met behulp van de 'Ottawa knieregels' een fractuur uit te sluiten en onnodige radiografieën te vermijden?

Achtergrond

Het is belangrijk, in het bijzonder voor de huisarts, te beschikken over klinische tests die toelaten om met een hoge waarschijnlijkheid een ziekte of letsel uit te sluiten zonder een aanvullend onderzoek. Stiell et al. hadden reeds de uitgebreid gevalideerde 'Ottawa enkelregels' geïntroduceerd ter uitsluiting van een fractuur van de enkel of de achtervoet¹. Daarna ontwierpen zij een vergelijkbare test ter uitsluiting van een kniefractuur. De incidentie van verzwikking of verstuiking van de knie bedraagt in België 1,4 per 1 000 personen die een huisarts consulteren². De incidentie voor fracturen is lager (cijfer niet bekend). Bachmann et al. evalueerden in deze meta-analyse de betrouwbaarheid van deze test.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs hebben verschillende databanken geraadpleegd (Premedline, Medline, Embase, Cinalh, Biosis, Cochrane Library, Science Citation Index), evenals de referentielijsten van de geïncludeerde studies en experts.

Geselecteerde studies

De artikelen die melding maakten van de sensitiviteit en de specificiteit van de Ottawa knieregels voor dia-

gnostiek van een kniefractuur die werd bevestigd met radiografie en follow-up, werden geselecteerd.

Bestudeerde populatie

Van de elf geselecteerde studies werden er zes met 4 249 patiënten geïncludeerd in de meta-analyse. De patiënten hadden zich aangemeld op een urgentiedienst.

Uitkomstmeting

De gepoolde sensitiviteit, specificiteit en likelihood ratio's van de test zijn berekend.

Resultaten

De **negatieve likelihood ratio** van de 'Ottawa knieregels' was 0,05 (95% BI 0,02-0,23), de **sensitiviteit** 98,5% (95% BI 93,2-100) en de **specificiteit** 48,6% (95% BI 43,4-51,0).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat na een acuut knietrauma een negatief resultaat van de 'Ottawa knieregels' een kniefractuur uitsluit. Maar aangezien de test geijkt is voor een sensitiviteit van 100% en de prevalentie van kniefracturen laag is, zijn andere grootschalige multicenter studies nodig om de kosteneffectiviteit van de implementatie van de test in de dagelijkse praktijk te bepalen.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

De Ottawa knieregels³

Radiografie bij patiënten met een knietrauma is alleen nodig wanneer zij zich met één van de volgende criteria aanmelden:

- 1) ouder dan 55 jaar,
- 2) geïsoleerde pijn ter hoogte van de knieschijf (zonder botpijn elders op de knie),
- 3) pijn ter hoogte van de fibulakop,
- 4) onmogelijk om de knie in 90° flexie te brengen,
- 5) onmogelijk om onmiddellijk en op de spoedgevallendienst gewicht te dragen tijdens vier stappen (onmogelijk om tweemaal op elk been steunend gewicht te verplaatsen, met of zonder manken).

BESPREKING

Geen conclusies over kinderen

Er werd grotendeels zonder taalrestrictie gezocht in de literatuur en de studies werden onafhankelijk van elkaar gevalideerd door twee onderzoekers. Van 104 beschikbare studies werden er elf geselecteerd volgens gedefinieerde criteria. Slechts zes werden geïncludeerd in de meta-analyse (met motivatie voor het niet includeren). Eén enkele studie gaat over kinderen. Zoals de auteurs zelf aangeven, zijn de conclusies van de meta-analyse niet geldig voor kinderen en berusten zij op een te gering aantal studies om betrouwbaarheid van de test in elke context te kunnen bevestigen. De test is ontworpen om een maximale sensitiviteit (100%) te kunnen bereiken. Er zijn dus zeer weinig vals-negatieve resultaten (5/4 249), hetgeen de interpretatie van de heterogeniteitsanalyse erg moeilijk maakt.

Urgentiedienst versus huisartspraktijk

Deze meta-analyse komt op een zeer hoge sensitiviteit van de test (98,5%) en een zeer lage negatieve likelihood ratio. Vijf patiënten op 4 249 (0,12%) hebben een kniefractuur, ondanks een negatieve Ottawa-score. In een urgentiedienst is bij patiënten die zich aanmelden met een knietrauma de prevalentie van kniefractuur circa 7%. De waarschijnlijkheid van een fractuur bij een negatieve Ottawa-score is in deze setting 0,37% (95% BI 0,15-1,48%). Dit betekent een post-test waarschijnlijkheid lager dan 1,5%. De

prevalentie van een kniefractuur in de huisartspraktijk ligt veel lager (exacte cijfers zijn niet beschikbaar, maar minder dan 1,4 per 1 000 consultaties). De waarschijnlijkheid van een fractuur na een negatieve test is in de dagelijkse praktijk van de huisarts dus nog veel lager. Aangezien in deze meta-analyse slechts een gering aantal studies werd geïncludeerd, dient het resultaat van deze meta-analyse dus nog gevalideerd te worden in andere settings.

Belang voor de praktijk

De aard van het trauma (stoot, val, torsie) is voor de arts een eerste indicator voor een mogelijke fractuur. Een fractuur is vier keer meer waarschijnlijk na een stoot of val dan na een torsietrauma⁴. Binnen de beschreven beperkingen zijn deze 'Ottawa knieregels' een nuttig instrument om de noodzaak van radiografie in te schatten bij het diagnosticeren van een fractuur. De 'Ottawa knieregels' zouden, ook in België, veel meer moeten worden geïmplementeerd in de klinische praktijk. Maar, de uitdrukkelijke vraag van de patiënt of de noodzaak van een radiografie om legale redenen (verzekering) zijn belemmeringen die de toepasbaarheid ervan in de praktijk beperken. De 'Ottawa knieregels' zijn niet nuttig bij de diagnostiek van andere knieletsels, die vaker voorkomen dan fracturen (ligamenten, meniscus). De aanpak hiervan verdient een aparte bespreking.

BESLUIT



De Ottawa knieregels kunnen nuttig zijn om in geval van een knietrauma de noodzaak van radiografisch onderzoek in te schatten en aldus het gebruik ervan te beperken. Ze bezitten een zeer goede sensitiviteit. Er zijn echter nog onvoldoende studies over de betrouwbaarheid van deze test en praktische problemen beperken de toepasbaarheid ervan.

Literatuur

1. Chevalier P. Ottawa enkelregels ter uitsluiting van een fractuur. *Minerva* 2003;2(7):111-3.
2. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Integonetwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
3. Stiell I, Wells G, Hoag R, et al. Implementation of the Ottawa knee rule for the use of radiography in acute knee injuries. *JAMA* 1997;278:2075-9.
4. Expert panel on musculoskeletal imaging. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria. Acute trauma to the knee. www.acr.org/dyna/?id=appcrit&pdf=0365-374_acute_trauma_to_knee_ac (geraadpleegd op 25.06.04)



Accuraatheid

Dit is de mate waarin de resultaten van een test overeenkomen met de gekozen 'gouden standaard'. De accuraatheid (Engels: accuracy) omvat de sensitiviteit zowel als de specificiteit.

ARR (Absolute risicoreductie)

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep (Ri-Rc). Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (Engels: absolute risk reduction).

Cox proportional hazards model

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.

Doeltreffendheid

De doeltreffendheid (Engels: effectiveness) van een geneesmiddel of interventie verwijst naar de mate waarin het doel van de behandeling wordt bereikt in de alledaagse praktijk (dat wil zeggen buiten de condities van een klinisch-epidemiologisch onderzoek).

NNT (Number Needed to Treat)

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. $NNT = 1/ARR(\%) \times 100$

Kosteneffectiviteit

In een kosten-effectiviteitsanalyse vergelijkt men zowel de effectiviteit als de kosten van verschillende behandelingen of interventies. Op deze wijze kan men bepalen welke behandeling of interventie tegen de minste kosten het gewenste effect geeft of welk effect binnen een bepaald budget haalbaar is. De resultaten van een kosten-effectiviteitsanalyse kunnen worden uitgedrukt in een kosten-effectiviteitsratio (Engels: cost-effectiveness ratio). Dit is het verschil in kosten tussen twee interventies, gedeeld door het verschil in effect tussen de twee interventies.

Kosten-nutsanalyse

Een kosten-nutsanalyse (Engels: cost-utility analysis) is een economische evaluatie waarbij het effect van verschillende behandelingen of interventies wordt uitgedrukt in gewonnen 'utilities', zoals DALY of QALY. Een dergelijke uitkomstmaat gaat verder dan een kost in geld, maar betreft ook de voorkeur van het individu of de maatschappij in de uitkomst.

Multipale regressieanalyse

Bij regressieanalyse gebruikt men het verband dat er tussen twee variabelen bestaat om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele. Indien er interactie is tussen de variabelen gebruikt men een multipale regressieanalyse.

Negatieve likelihood ratio

De negatieve likelihood ratio (LR-) geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. $LR- = 1 - \text{sensitiviteit} / \text{specificiteit}$. De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

QALY (Quality Adjusted Life Years)

Dit wordt gedefinieerd als één jaar in goede gezondheid. Als door een interventie de levensverwachting wordt verlengd met één jaar in goede gezondheid, dan is de uitkomst één QALY. Evenzo, als de interventie de levensduur niet verlengt, maar wel de kwaliteit van leven doet toenemen van bijvoorbeeld tweederde kwaliteit naar volledige kwaliteit gedurende drie jaar, dan is de uitkomst eveneens één QALY.

Sensitiviteit en specificiteit

De *sensitiviteit* (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen. De *specificiteit* van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.