

Informatie over medicatie: maatwerk

Wat wenst de patiënt te weten over medicatie? Een zorgende arts of apotheker moet zich die vraag stellen. Hierover gegevens verzamelen komt neer op het steeds herhalen van een aantal basiselementen gedistilleerd uit de communicatiewetenschappen. Dikwijls laten we ze achterwege uit routine of vergeetachtigheid. Tijd om een kernachtige analyse te maken van wat de literatuur ons leert. We formuleren vervolgens enkele aanbevelingen.

Duurzaam informeren betekent degelijke boodschappen aanbieden in een goed herkenbaar en duidelijk gestructureerd kader. Artsen en apothekers zijn vlot bereikbaar voor patiënten. De trefkans met de weetgierige patiënt is dus groot. Volgens een onderzoek in Vlaanderen scoort de arts 77% en de apotheker 54% als vaak geraadpleegde informant over geneesmiddelen ¹. Een recente enquête door Test-Gezondheid in apotheken wijst op hiaten wat het geven van informatie betreft. Zo krijgt slechts 6% van de patiënten bij afleveren van een Pulmicort Turbohaler® in de apotheek spontaan volledige uitleg over het goed gebruik ².

In Frankrijk gaf de 'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé' (ANAES) een instructiebundel uit voor artsen ³. Hierin vernemen we welke de wettelijke beschikkingen zijn inzake informatie aan patiënten. De wetgever gaat hierbij uit van de stelling: "*Celui qui est légalement ou contractuellement tenu d'une obligation particulière d'information doit apporter la preuve de l'exécution de cette obligation*". De informatieve taak van de arts concentreert zich hierbij rond drie aspecten:

- de (ziekte)toestand van de patiënt, de mogelijke evolutie en noodzakelijke zorgen;
- de aard van de therapie en verwachte resultaten;
- eventuele therapeutische alternatieven.

Deze informatie overstijgt de instructie over geneesmiddelen alleen.

Wat deze laatste betreft, heeft België een belangrijke rol gespeeld door de introductie van de bijsluiter voor patiënten. Reeds in 1984 werd bij Koninklijk Besluit de invoering van patiëntgerichte bijsluiters verplicht gemaakt voor producenten van geneesmiddelen. Het project resulteerde in een doctoraatsthesis met onderzoek over leesbaarheid en gedrag ⁴. Die bijsluiter is nog steeds de meest geraadpleegde bron voor betrouwbare informatie over geneesmiddelen: 81% van de patiënten raadpleegt hem dikwijls ¹.

We moeten patiënten beschouwen als partners. Geven van verantwoordelijkheid door het eerlijk delen van informatie leidt tot een trouwer volgen van de voorgeschreven therapie. Activeren en responsabiliseren van patiënten resulteert in een betere behandeling van hypertensie en diabetes. 'Self empowerment' is te verkiezen boven het afstandelijk paternalistisch informeren ⁵. Dat geldt ook voor de aanmaak van geschreven informatie. Patiënten worden te weinig vooraf betrokken in de bepaling van informatiebehoefte. Schriftelijk materiaal wordt aangemaakt zonder een structurele inspraak van patiënten. Het resultaat vertoont dan ook tal van motgaten. Patiënten blijven dikwijls op hun honger zitten wat incidentie en mogelijke oorzaken van hun aandoening betreft. Ze voelen zich bedrogen door een te optimistische kijk op het resultaat van behandelingen. Ze vragen realistische informatie met een goed evenwicht tussen therapeutische en ongewenste effecten. Patiënten willen bovendien meer weten over het geheel van beschikbare behandelingen met inbegrip van alternatieve therapieën. Indien mogelijk moet de informatie gestoeld zijn op evidentie en betrouwbare bronnen. Ze moet ook geregeld geactualiseerd worden. Ten slotte vraagt de patiënt een goed gestructureerde, overzichtelijke, gepast geïllustreerde en beknopte vorm. De kwaliteit van wat we bieden primeert boven het gebruikte kanaal ⁵.

Voor concrete aanbevelingen in de dagelijkse praktijk baseren we ons op een recent Canadees onderzoek. Het steunt op gestructureerde interviews in negentien focusgroepen met patiënten, apothekers en artsen ⁶.

- We informeren onze patiënten over *nevenwerkingen en risico's*. Deze informatie wordt als onontbeerlijk geacht om volwaardig mee te kunnen beslissen over een behandeling. Een zekere scepsis ten opzichte van de therapie kan het gevolg zijn ⁴. Maar oprechte informatie maakt problemen gemakkelijker bespreekbaar. Een eerlijk overleg primeert immers boven het via omwegen vaststellen van therapieontrouw of het volgen van niet-voorgeschreven therapieën.

- We geven onze patiënten een *overzicht van mogelijke behandelingen*, met inbegrip van alternatieve geneeswijzen. Patiënten blijken ook geïnteresseerd in wat ze zelf kunnen doen vooraleer er professioneel moet ingegrepen worden.
- We bespreken met de patiënt *hoelang een geneesmiddel moet genomen worden*. Gaat het bijvoorbeeld over een levenslang gebruik? Ook dat onderdeel is belangrijk met betrekking tot het nemen van een beslissing.
- Aan elk geneesmiddel hangt een prijskaartje. De discussie over al dan niet inzetten van generische geneesmiddelen is ons ondertussen bekend. Of de patiënt de goedkoopste oplossing wil of niet, een gesprek over de kosten schept vertrouwen.
- We hebben aandacht voor het *persoonlijk karakter* van de in te stellen behandeling. Een patiënt werkt liever met een geneesmiddel of een behandeling specifiek voor zijn of haar situatie, dan te horen dat wat we voorstellen voor nagenoeg iedereen kan dienen.

Dat laatste aspect is ons enigszins vreemd. Hoe stellen we bijvoorbeeld een standaardtherapie bij hypertensie als uniek voor? Gewoon door de begeleiding telkens weer af te stemmen op de individuele patiënt. Informatie in dialoogvorm is per definitie persoonlijk omdat we zo elk geval specifieke aandacht geven. Het hoe en het wat van de therapie maken een wezenlijk deel uit van de instructie. Interesse in het resultaat zet de kroon op het werk. Dat laatste is bijvoorbeeld bijzonder belangrijk bij de zogenaamde routinematige aflevering van chronisch te gebruiken geneesmiddelen in de apotheek. Ten slotte nog iets over omgaan met geschreven informatie. Die mag de mondelinge instructie geenszins vervangen, maar moet als complementair gezien worden. De ervaring leert hoe nonchalant in medicofarmaceutische kringen wordt omgesprongen met allerlei folders, pamfletjes, blaadjes en brochures. Vooral apotheken lijken wel een vergaarplaats voor kleurrijke geschriften waarbij publiciteit de objectiviteit al snel verdringt. Jammer, want er bestaan duidelijk uitgewerkte regels voor het aanvaarden of verwerpen van aangeboden materiaal¹.

We maken bij voorkeur gebruik van informatie zonder publiciteit zoals de folders van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen (WVVH) of de Geneesmiddelenwijzer^{7,8}. Patiëntvriendelijke publicaties in boekvorm zijn beschikbaar^{2,9}.

*"Celui qui est légalement ou contractuellement tenu d'une obligation particulière d'information doit apporter la preuve de l'exécution de cette obligation"*³. Aan ons om onze meerwaarde te bewijzen.

G. Laekeman

Literatuur

1. Laekeman G, Leemans L. Communicatie in de apotheek. ACCO: Leuven, 1999:14-21 en 40-5.
2. www.test-aankoop.be (geraadpleegd op 2 mei 2003)
3. Information des patients – Recommandations destinées aux médecins. Edité par Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2000 (59 pages). www.anaes.fr.
4. Van Haecht CHM, Vander Stichele R, De Backer G, Bogaert M. Impact of patient package inserts on patients' satisfaction, adverse drug reactions and risk perception: the case of NSAIDs for posttraumatic pain relief. *Patient Education and Counseling* 1991;17:205-15.
5. Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Sharing decisions with patients: is the information good enough? *BMJ* 1999;318:318-22.
6. Nair K, Dolovich L, Cassels A, et al. What patients want to know about their medications. *Can Fam Physician* 2002;48:104-10.
7. www.wvvh.be (geraadpleegd op 2 mei 2003)
8. www.kava.be (geraadpleegd op 2 mei 2003)
9. Laekeman G. Geneesmiddelen: wat de bijsluiter niet vertelt. ACCO: Leuven, 2002:176.

Kan vitaminesuppletie bij bejaarden respiratoire infecties voorkomen?

Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:715-21.

Duiding: G. Laekeman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan dagelijkse inname van preparaten met polyvitaminen en mineralen of vitamine E supplementen de incidentie en de ernst van respiratoire infecties bij bejaarden reduceren?

Achtergrond

Een leeftijdsgebonden verlaging van de immunologische respons kan het risico van infectieziekten verhogen. Men zag dat met fysiologische dosissen polyvitaminen en mineralen en met een hogere dosis vitamine E de cellulaire immuniteit verbeterde. Het effect van dergelijke preparaten op het optreden van infectieziekten bij niet-geïstitutionaliseerde bejaarden werd nog niet aangetoond.

Bestudeerde populatie

In deze studie werden 652 personen ouder dan 60 jaar met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar, opgenomen. Personen die de voorbije twee maanden voedingssupplementen innamen werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria waren: gebruik van immunosuppressiva en vitamine K-antagonisten, voorgeschiedenis van kanker, leverziekte en vetmalabsorptie. Van de deelnemers had 10% COPD en 3% astma. De helft had vroeger gerookt en 9% rookte nog tijdens inclusie. 75% van de opgenomen bejaarden was gevaccineerd voor influenza en 40% had ooit voedingssupplementen gebruikt. Bij respectievelijk 6% en 0,2% van de deelnemers waren de vitamine C- en de vitamine E-spiegels suboptimaal. De basiskarakteristieken waren gelijkmatig verdeeld over de studiegroepen.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 11 417 ouderen tussen september 1998 en maart 1999 gerekruteerd op basis van een bevolkingsregister in enkele Nederlandse steden. In totaal werden 652 personen gerandomiseerd. Eén groep (n=163) kreeg een preparaat van polyvitaminen en mineralen, een tweede groep (n=164) kreeg een vitamine E-preparaat aan

een dosis van 200 mg/dl, een derde groep (n=172) kreeg een combinatie van polyvitaminen en mineralen en vitamine E en een vierde groep (n=153) kreeg placebo. De medicatie werd dagelijks in twee tabletten tijdens de maaltijd ingenomen. Gedurende een periode van vijftien maanden werd aan de deelnemers opgedragen acute symptomen van een luchtweginfectie te noteren in een dagboek en telefonisch te melden aan een studieverpleegster.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren de incidentie en ernst van acute respiratoire infecties. Men definieerde deze als plots begonnen rhinitis, keelpijn en hoest die langer dan twee dagen duurt. Secundaire eindpunten waren: begeleidende symptomen (malaise, spierpijn, koorts, beven, zweten, sputumproductie, wheezing, pijnlijke ademhaling, hoofdpijn, sinuspijn, tranende ogen, oorpijn, bedrust, huisarrest, beperking in dagelijkse activiteiten en medicatiegebruik), indicatoren van ernst (totale duur, aantal symptomen, koorts, medicatiegebruik en beperking van dagelijkse activiteiten). Tevens werden resultaten van laboratoriumonderzoek bij 107 klinische diagnoses gerapporteerd (bloed en keelwissers werden getest op acht respiratoire virussen en *Mycoplasma pneumoniae*. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De gemiddelde observatieduur was 441 dagen in elke groep en 92% van de deelnemers nam gedurende drie wintermaanden deel aan de studie. De uitval was 16% en 6% nam minder dan 80% van de studiemedicatie in.

In totaal werden 1 024 episodes van respiratoire infecties genoteerd, waarvan 763 episodes (75%) bevestigd door de studieverpleegster. Bij de microbiologische analyses werd in 58% van de 107 onderzochte gevallen een pathogeen gevonden.

Voor de deelnemers die preparaten met polyvitaminen en mineralen hadden genomen was de **rate ratio** voor acute respiratoire infecties ten opzichte van



placebo 0,95 (95% BI 0,75-1,15; $p=0,58$) en voor de deelnemers die vitamine E-supplementen hadden genomen, was deze 1,12 (95% BI 0,88-1,25; $p=0,21$). De ernst van de infecties werd niet beïnvloed door de inname van preparaten met polyvitaminen en mineralen. Bij samenbrengen van de twee groepen met vitamine E was er, vergeleken met de twee groepen zonder vitamine E, een toename in

ziekteduur (mediaan 19 vs 14 dagen), symptomen, koorts en belemmering van dagelijkse activiteiten (52,3% vs 41,1%). De auteurs besluiten dat noch preparaten met polyvitaminen en mineralen, noch preparaten met hoge dosissen vitamine E de incidentie en de ernst van luchtweginfecties bij niet-geïstitutionaliseerde bejaarden kunnen reduceren.

Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door de Nederlandse organisatie voor onderzoek in de gezondheidszorg (ZonMw). De firma Roche zorgde voor de studiemedicatie. Er is geen belangenvermenging vermeld.

BESPREKING

In hoeverre is de methodologie van het onderzoek betrouwbaar?

Klinisch onderzoek in de ambulante praktijk brengt nogal wat variabelen met zich mee. We zoeken naar mogelijke wolfjizers en schietgeweren in het hoge gras. Deze studie heeft een aantal sterke punten. Een uitval van 16% over een gemiddelde periode van 441 dagen mag als bijzonder laag beschouwd worden. Bovendien voldeed 94% van de patiënten aan het criterium voor therapietrouw (inname van 80% van de totale studiemedicatie). Hogere eisen qua therapietrouw zijn onrealistisch gezien het ambulante karakter van de studie. Elke studieperiode van een patiënt omvatte een voldoende lange periode, namelijk minstens drie wintermaanden (november, december en januari in Nederland). Aan het einde van de studie valideerden de auteurs of de blinding in de studie was geslaagd. En globaal genomen herkennen we in het onderzoek een situatie die uit het leven is gegrepen. Een zwak punt is dat slechts in 58% van de gevallen een infectie microbiologisch bevestigd werd. De auteurs baseren zich hiervoor op objectieve én subjectieve parameters. De diagnose gebeurde in driekwart van de gevallen telefonisch door een verpleegkundige.

Wat leren we en wat zeggen andere studies?

Polyvitaminen en mineralen moeten volgens publicitaire argumenten bijdragen tot de gezondheid van 60-plussers. De bevindingen in dit onderzoek relativeren de werkzaamheid van deze populaire preparaten. Extra supplementen vitamine E al dan niet gecombineerd met multivitaminen en mineralen doen de ernst van de symptomen zelfs toenemen bij infecties.

In welke mate zijn studiepopulatie (≥ 60 jaar) en klinische eindpunten (incidentie en ernst van respiratoire infecties) vergelijkbaar met andere studies? De auteurs verwijzen naar de studie van Chandra ¹.

Daar was het aantal patiënten kleiner, maar de duur van de studie en de leeftijd van de deelnemers waren wel vergelijkbaar. Chandra's studie gaf een positief resultaat: één jaar inname van een gelijkaardig preparaat met vitamines en mineralen deed de immunocompetentie toenemen ten opzichte van placebo. Maar, in de studie van Chandra meet men voornamelijk **intermediaire eindpunten** (zoals serumconversie bij vaccinatie tegen griep, type lymfocyten en antibioticagebruik). Relatief veel patiënten kwamen in zijn studie aan de start met suboptimale concentraties aan vitamines en mineralen in het bloed (afhankelijk van de micronutriënt variërend van 0 tot 22,9%). Chavance et al. konden bij geïstitutionaliseerde patiënten na vier maanden geen voordeel aantonen van vitamines en mineralen ². De observatieduur was hier beduidend korter. Girodon et al. voerden een studie uit met ambulante patiënten (≥ 65 jaar) gedurende één jaar ³. Zij vonden wel een beschermende invloed van mineralen op infecties. De gebruikte mineralen verhoogden tevens de serumconversie bij griepvaccinatie. Het ging om een combinatie van zink en selenium al dan niet toegevoegd aan vitamine A, C en E. Deze samenstelling verschilt sterk van deze gebruikt in de studie van Graat en ze staat verder van een doorsnee voeding af.

De opzet van de studie van Chandra komt het best overeen met dat van het onderzoek van Graat. Wat leren we uit de vergelijking?

De voedingsstatus van patiënten speelt mogelijk een belangrijke rol met betrekking tot deficiënties. Daarbij heeft het wellicht niet zoveel zin monopreparaten met vitamine E te gebruiken. In geen van beide studies wordt melding gemaakt van manifeste nevenwerkingen. We zouden dus voorzichtig kunnen stellen dat een complex van vitamines en mineralen niet blijkt te schaden. Maar multivitaminen en mineralen zijn wellicht overbodig voor het gros van de zelfstandig levende senioren.

Voorschrijven of afleveren van vitaminen en mineralen voor senioren hoeft zeker geen algemene praktijk te worden. Is dit toch wenselijk, dan zijn een aantal aspecten van belang. Ten eerste dient men zich af te vragen in welke mate er redenen zijn om tekorten aan vitaminen en mineralen te vermoeden? Wat is de kwalitatieve samenstelling van het preparaat? Weinig geven van veel (polyvitaminen en

mineralen preparaat) verdient de voorkeur boven veel geven van weinig (monopreparaat). Welke is de kwantitatieve samenstelling van het preparaat? Te hoge doses zijn niet aan te raden, vooral voor de vet-oplosbare vitaminen A, D en E⁴. En ten slotte is de prijs van het preparaat vooral voor de patiënt die alle kosten draagt, van belang.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Multivitaminen- en mineralensupplementen of vitamine E zijn niet zinvol ter preventie van respiratoire infecties bij niet-geïstitutionaliseerde bejaarden zonder voedingsdeficiënties.

De redactie

Literatuur

1. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet* 1992; 40:1124-7.
2. Chavance M, Herbeth B, Lemoine A, et al. Does vitamin supplementation prevent infections in healthy elderly subjects? A controlled trial. *Internat J Vit Res* 1993;63:11-6.
3. Girodon F, Galan P, Monget AL, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalised elderly patients. *Arch Intern Med* 1999;159:748-54.
4. Bogaert M, Maloteaux JM. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2001. Brussel: BCFI, 2001.

Aan dit nummer werkten mee:

R. Bruyninckx, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
 P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
 P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
 M. De Jonghe, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
 G. Laekeman, Geneesmiddelenvoorlichting, Katholieke Universiteit Leuven
 M. Roland, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles



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

Preventie van OMA bij risicokinderen met een bovenste luchtweginfectie

Autret-Leca E, Giraudeau B, Ployet M-J, Jonville-Béra A-P. Amoxicillin/Clavulanic acid is ineffective at preventing otitis media in children with presumed viral upper respiratory infection: a randomized, double-blind equivalence, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:652-6.

Duiding: P. Chevalier

Samenvatting

Acute otitis media (OMA) is een frequent voorkomende aandoening bij jonge kinderen: meer dan 50% van de kinderen jonger dan één jaar en 83% van de kinderen jonger dan drie jaar maken ooit een OMA door ¹. Sommige kinderen krijgen recidiverend OMA's ('otitis prone children'), meestal als complicatie van een infectie van de bovenste luchtwegen. Deze luchtweginfecties zijn zeer frequent bij kinderen en er bestaat geen effectief middel om ze te voorkomen. Het is daarom interessant en nuttig om een geneesmiddel te vinden dat kan voorkomen dat tijdens een bovenste luchtweginfectie een OMA optreedt, vooral bij een kind met een groter risico van OMA.

Het doel van deze vergelijkende, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is het effect van amoxi-clavulaanzuur vergeleken met placebo, te beoordelen in de preventie van OMA bij kinderen met een infectie van de bovenste luchtwegen en een hoog risico van OMA. In de studie worden 203 kinderen van drie maanden tot drie jaar met recidiverende OMA geïncludeerd, die consulteerden voor een infectie van de bovenste luchtwegen. Recidiverende otitis wordt gedefinieerd als ten minste twee episodes in de afgelopen zes maanden voor kinderen jonger dan één jaar en ten minste twee episodes in de afgelopen twaalf maanden bij kinderen ouder dan één jaar. Ze worden opgevolgd in pediatrie praktijk (30 pediaters) in Frankrijk. Ze krijgen ofwel 75 mg/kg/dag amoxi-clavulaanzuur in drie

dagdosissen (n=104), ofwel een placebo (n=99) in siroopvorm gedurende vijf dagen.

De uitkomstmaat is het optreden van een OMA in de acht tot twaalf dagen na de start van de behandeling. De diagnostische criteria voor OMA zijn die van Paradise ²: bomberend trommelvlies, diffuse of gelokaliseerde myringitis of spontane otorree. De resultaten worden geanalyseerd volgens **intention-to-treat**, maar de cijfers van de **per protocol analyse** worden ook weergegeven. De incidentie van OMA is 16,2% bij de kinderen die een placebo kregen (16/99) en 9,6% bij de kinderen die met amoxi-clavulaanzuur werden behandeld (10/104). Het absolute risicoverschil is dus 6,6% (éénzijdig 95% BI 14,3%; p=0,288); statistisch en klinisch niet significant.

Er is geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor het gebruik van paracetamol of het optreden van ongewenste effecten (gastro-intestinale complicaties in respectievelijk 24,2% en 23,1%; huidrupties in 6,1% en 3,9% van de gevallen).

De auteurs berekenen dat men 94 (risico)kinderen moet behandelen met antibiotica om zes gevallen van OMA te vermijden. Ze besluiten dat, gezien het risico van het ontwikkelen van resistente kiemen door herhaaldelijke blootstelling aan antibiotica, het voorschrijven van antibiotica voor bovenste luchtweginfecties gereduceerd moet worden, zelfs bij kinderen met een hoog risico van OMA.

Bespreking

De methodologie van de studie met inbegrip van de randomisatie is correct. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. Onder andere worden kinderen met een OMA uitgesloten. De karakteristieken van beide groepen worden vermeld en zijn equivalent.

Deze studie kan dus geen statistisch en klinisch voordeel aantonen voor het gebruik van amoxi-clavulaanzuur ter preventie van OMA tijdens een bovenste luchtweginfectie bij kinderen met recidiverende OMA, dus met een groter risico van een recidief. Er zijn enkele mogelijkheden voor vertekening van de resultaten. De selectie van de studiepopulatie, patiënten die behandeld worden door een pediatr, vertoont mogelijk een socio-econo-

mische bias: zijn de conclusies geldig voor kinderen uit minder geïsoleerde milieus op gebied van hygiëne? De diagnostische criteria van OMA zijn niet voldoende precies zoals beschreven in recente aanbevelingen^{1,3}, in sommige gevallen betreft het misschien OME (otitis media met effusie). Een groep kinderen van drie maanden tot drie jaar is relatief heterogeen wat de natuurlijke evolutie betreft, maar vooral wat het risico van complicaties betreft en dus de therapeutische houding die hieruit voortvloeit^{1,4}.

Voor de behandeling van een bevestigde OMA is een antibioticum zelden aangewezen. Amoxicilline blijft nog steeds eerste keus^{1,4}. De vraag is waarom de auteurs in deze studie voor de combinatie met clavulaanzuur hebben gekozen. Maar deze vraag blijft academisch, aangezien zelfs met het brede spectrum van amoxi-clavulaanzuur geen preventief effect kan worden aangetoond bij kinderen met een hoog risico van OMA.

BESLUIT

In deze studie met kinderen met een risico van OMA bij een acute infectie van de luchtwegen, is amoxi-clavulaanzuur ter preventie van OMA niet effectief. In het algemeen is het voorschrijven van een antibioticum ter preventie van OMA bij kinderen niet gerechtvaardigd.

Belangenvermenging/financiering:

De studie is gefinancierd door het Frans agentschap voor geneesmiddelen. De firma Smithkline Beecham leverde de placebosiroop. Belangenvermenging is niet vermeld.

Literatuur

1. Chevalier P, Janssens S, Van Lierde S. Acute middenoorontsteking. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. WVVH-BAPCOC-SSMG, 2001.
2. Paradise J. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J Pediatr* 1987;111:948-51.
3. L'Otite Moyenne Aiguë chez l'enfant. Histoire Naturelle. *Revue Prescrire* 2003;23(237):194-208.
4. L'Otite Moyenne Aiguë de l'enfant. Arrêter l'escalade antibiotique. *Revue Prescrire* 2003;23(238):270-86.

Abdominaal aneurysma: opereren of afwachten?

- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437-44.
- The United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with the surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1445-52.

Duiding: R. Bruyninckx

Samenvatting

In deze Amerikaanse (Lederle et al.) en Engelse (UKSATP) gerandomiseerde gecontroleerde studies onderzocht men of de overleving verbetert bij onmiddellijk herstel van kleine (diameter 4 tot 5,5 cm) aneurysmata van de abdominale aorta (AAA). De studiepopulaties bestonden uit 1 135 (Lederle et al.) en 1 090 (UKSATP) personen, van wie telkens (ongeveer) de helft binnen de zes weken werd geopereerd (interventiegroep). De anderen werden opgevolgd met een zesmaandelijks echografische controle van de diameter van het abdominale aneurysma (controlegroep). Zodra de diameter groter werd dan 5,5 cm of indien de diameter toenam met 1 cm per jaar (of 0,7 cm per zes maanden) of indien klachten optraden die toegewezen werden aan het abdomina-

le aneurysma, werd een operatie uitgevoerd. De primaire uitkomstmaat was de totale mortaliteit.

In de Amerikaanse studie (Lederle et al.) waren, na een opvolging van gemiddeld 4,9 jaar, in de interventiegroep 143 (25,1%) en in de controlegroep 122 van de deelnemers (21,5%) overleden. Dit verschil in totale mortaliteit was niet significant (RR 1,21; 95% BI 0,95 tot 1,40). Ook bij stratificatie naar diameter of leeftijd waren de verschillen niet significant. Er was evenmin een significant verschil in de aneurysmagerelateerde mortaliteit tussen de interventiegroep (17 overlijdens; 3%) en de controlegroep (15 overlijdens; 2,6%). De kans op ruptuur was groter in de controlegroep (1,9% vergeleken met 0,4% in interventiegroep). De jaarlijkse kans op ruptuur in de

mische bias: zijn de conclusies geldig voor kinderen uit minder geïsoleerde milieus op gebied van hygiëne? De diagnostische criteria van OMA zijn niet voldoende precies zoals beschreven in recente aanbevelingen^{1,3}, in sommige gevallen betreft het misschien OME (otitis media met effusie). Een groep kinderen van drie maanden tot drie jaar is relatief heterogeen wat de natuurlijke evolutie betreft, maar vooral wat het risico van complicaties betreft en dus de therapeutische houding die hieruit voortvloeit^{1,4}.

Voor de behandeling van een bevestigde OMA is een antibioticum zelden aangewezen. Amoxicilline blijft nog steeds eerste keus^{1,4}. De vraag is waarom de auteurs in deze studie voor de combinatie met clavulaanzuur hebben gekozen. Maar deze vraag blijft academisch, aangezien zelfs met het brede spectrum van amoxi-clavulaanzuur geen preventief effect kan worden aangetoond bij kinderen met een hoog risico van OMA.

BESLUIT

In deze studie met kinderen met een risico van OMA bij een acute infectie van de luchtwegen, is amoxi-clavulaanzuur ter preventie van OMA niet effectief. In het algemeen is het voorschrijven van een antibioticum ter preventie van OMA bij kinderen niet gerechtvaardigd.

Belangenvermenging/financiering:

De studie is gefinancierd door het Frans agentschap voor geneesmiddelen. De firma Smithkline Beecham leverde de placebosiroop. Belangenvermenging is niet vermeld.

Literatuur

1. Chevalier P, Janssens S, Van Lierde S. Acute middenoorontsteking. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. WVVH-BAPCOC-SSMG, 2001.
2. Paradise J. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J Pediatr* 1987;111:948-51.
3. L'Otite Moyenne Aiguë chez l'enfant. Histoire Naturelle. *Revue Prescrire* 2003;23(237):194-208.
4. L'Otite Moyenne Aiguë de l'enfant. Arrêter l'escalade antibiotique. *Revue Prescrire* 2003;23(238):270-86.

Abdominaal aneurysma: opereren of afwachten?

- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437-44.
- The United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with the surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1445-52.

Duiding: R. Bruyninckx

Samenvatting

In deze Amerikaanse (Lederle et al.) en Engelse (UKSATP) gerandomiseerde gecontroleerde studies onderzocht men of de overleving verbetert bij onmiddellijk herstel van kleine (diameter 4 tot 5,5 cm) aneurysmata van de abdominale aorta (AAA). De studiepopulaties bestonden uit 1 135 (Lederle et al.) en 1 090 (UKSATP) personen, van wie telkens (ongeveer) de helft binnen de zes weken werd geopereerd (interventiegroep). De anderen werden opgevolgd met een zesmaandelijks echografische controle van de diameter van het abdominale aneurysma (controlegroep). Zodra de diameter groter werd dan 5,5 cm of indien de diameter toenam met 1 cm per jaar (of 0,7 cm per zes maanden) of indien klachten optraden die toegewezen werden aan het abdomina-

le aneurysma, werd een operatie uitgevoerd. De primaire uitkomstmaat was de totale mortaliteit.

In de Amerikaanse studie (Lederle et al.) waren, na een opvolging van gemiddeld 4,9 jaar, in de interventiegroep 143 (25,1%) en in de controlegroep 122 van de deelnemers (21,5%) overleden. Dit verschil in totale mortaliteit was niet significant (RR 1,21; 95% BI 0,95 tot 1,40). Ook bij stratificatie naar diameter of leeftijd waren de verschillen niet significant. Er was evenmin een significant verschil in de aneurysmagerelateerde mortaliteit tussen de interventiegroep (17 overlijdens; 3%) en de controlegroep (15 overlijdens; 2,6%). De kans op ruptuur was groter in de controlegroep (1,9% vergeleken met 0,4% in interventiegroep). De jaarlijkse kans op ruptuur in de

controlegroep was 0,6%. De operatieve mortaliteit na 30 dagen was 2,7% in de interventiegroep vergeleken met 2,1% in de controlegroep. Het aantal hospitalisaties was 39% lager in de controlegroep.

In de Engelse studie waren er, na een opvolging van gemiddeld acht jaar, in de interventiegroep 7,1% overlijdens per 100 patiëntjaren vergeleken met 8,3% in de controlegroep. Dit verschil was niet significant (HR 0,83; 95% BI 0,69 tot 1,00; $p=0,05$). Er was evenmin een significant verschil na stratificatie voor leeftijd, geslacht of initiële diameter van het abdominale aneurysma. In het begin was er een hogere mortaliteit in de interventiegroep, maar na acht jaar was de mortaliteit in de interventiegroep 7,2% lager dan in de controlegroep ($p=0,03$). De operatieve mortaliteit na 30 dagen was 5,5% in de

interventiegroep vergeleken met 7,2% in de controlegroep ($p=0,30$).

Ruptuur van een abdominaal aneurysma was de oorzaak van overlijden bij 5% van de mannen en bij 14% van de vrouwen ($p=0,001$). Meer patiënten in de interventiegroep waren gestopt met roken in vergelijking met de controlegroep (OR 12,8%; 95% BI 4,20 tot 38,90; $p<0,001$).

De auteurs van beide studies concluderen dat operatief herstel van een abdominaal aneurysma van de aorta met een diameter kleiner dan 5,5 cm de overleving niet verbetert. De auteurs van de Britse studie voegen er aan toe dat de lagere totale mortaliteit na acht jaar in de interventiegroep te maken kan hebben met het feit dat meer personen in de interventiegroep stopten met roken.

Bespreking

Het gevaar van een aneurysma van de abdominale aorta (AAA) is een ruptuur met een zeer hoge mortaliteit door de massieve bloeding, waardoor een hypovolemische shock en weefselhypoxie ontstaan. Een selectief herstel van een AAA is echter ook niet zonder risico, getuige de operatieve mortaliteit van 2,7 à 5,5%.

Als huisarts zullen we de vraag stellen waar de drempel van selectief herstel dan wel ligt. Hierover verschillen volgens de auteurs van de Engelse studie de meningen tussen de 4 en 6 cm diameter. Voor dit onderzoek werd de drempel gelegd op een diameter van 5,5 cm, of een toename van 7 mm per zes maanden (1 cm per jaar), of het ontstaan van klachten toegewezen aan het aneurysma. Waarom deze drempel werd gekozen, wordt in het artikel niet beschreven. Dit onderzoek geeft wel een gedeeltelijk antwoord op de vraag: patiënten met een traag groeiend abdominaal aneurysma hebben geen winst van een snel selectief herstel.

Dit wordt aangetoond in een onderzoek met grote groepen, een opvolging gedurende 4,9 en 8 jaar, waarbij men niet mag vergeten dat de patiënten gemiddeld al 68 à 69 jaar oud zijn bij inclusie en er een flinke comorbiditeit aanwezig is.

Deze hoge comorbiditeit is vooral de oorzaak van de hoge mortaliteit, namelijk in de Amerikaanse studie na 4,9 jaar: 25,1% in de interventiegroep en 21,5% in de controlegroep. Deze mortaliteit wordt slechts gedeeltelijk veroorzaakt door het aneurysma, immers slechts 17 van de 143 overlijdens in interventiegroep (12%) en 15 van 122 in controlegroep (12%) worden in verband gebracht met het aneurysma; met andere woorden 88% heeft een andere doodsoorzaak! De (relatief) lage ruptuurkans van een abdominaal aneurysma, namelijk 0,6% per jaar, heeft een kleine invloed op de totale mortaliteit. Ook een daling van de operatieve mortaliteit heeft een geringe invloed op de overleving.

Het Amerikaanse onderzoek gebeurde in een populatie van oud-strijders, met als voordeel dat deze groep heel goed opgevolgd kon worden en als nadeel dat er een ondervertegenwoordiging van vrouwen was. Hierdoor kunnen de besluiten niet onmiddellijk veralgemeend worden, zeker omdat vrouwen een groter risico van ruptuur hebben dan mannen. Dit blijkt ook uit de Engelse studie waar bij 5% van de mannen en bij 14% van de vrouwen het aneurysma ruptureert. Belangrijk is dat de afwachtende houding 39% minder hospitalisaties als gevolg heeft en dit was kostenbesparend.

Er dient opgemerkt te worden dat het (net) niet significant voordeel voor de interventiegroep in de Engelse studie verklaard werd door een betere opvolging van het stoppen met roken in deze groep. Sinds 1998 werd in de Engelse studie een aantal operaties laparoscopisch uitgevoerd: dit gaf geen wijziging in de resultaten. Of deze operatiemethode de overleving beïnvloedt, kan op dit ogenblik door dit onderzoek niet worden aangetoond.

Na deze onderzoeken kan men besluiten dat de drempel om over te gaan tot snel operatief herstel ligt bij een diameter van boven 5,5 cm; hoeveel hierboven is niet duidelijk. Het lijkt logisch dat de kans op ruptuur stijgt met toename van de diameter. In een groep van AAA-patiënten, met een diameter tussen 6,0 en 6,9 cm, die wegens medische contra-indicatie (vooral hart- en longproblemen) niet geopereerd werden, was de jaarincidentie van ruptuur 10,2% en boven 7,0 cm zelfs 32%¹. Er dient uiteraard wel opgemerkt te worden dat in deze groep een zeer hoge comorbiditeit aanwezig was. Verder onderzoek met de drempel op 6 cm is nodig. Of er nog patiënten gevonden zullen worden voor een dergelijk onderzoek en of de ethische commissies dit zullen toelaten, zijn andere vragen.

BESLUIT

Bij *mannelijke* patiënten met een aneurysma van de abdominale aorta, dat trager groeit dan 7 mm per zes maanden of 1 cm per jaar en die klachtenvrij zijn, is een afwachtend beleid met een zesmaandelijks echografische opvolging te verdedigen. Onmiddellijk operatief herstel leidt niet tot een reductie van de mortaliteit. Dit besluit is echter niet toepasbaar op *vrouwen*, aangezien het risico van ruptuur bij vrouwen hoger is.

Belangenvermenging/financiering:

De Amerikaanse studie van Lederle et al. werd gefinancierd door de 'Department of Veterans Affairs Office of Research and Development' (V.S.). Er is geen belangenvermenging gemeld.

De Engelse studie werd gefinancierd door de 'Medical Research Council', de 'British Heart Foundation' en de 'BUPA Foundation'. Belangenvermenging is niet vermeld.

Literatuur

1. Lederle FA, Johnsons GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72.

Kan Ginkgo biloba het geheugen verbeteren?

Solomon PR, Adams F, Silver A, et al. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:835-40.

Duiding: M. Roland en M. De Jonghe

Samenvatting

Er worden in de apotheken nogal wat medicamenten, waaronder ginkgo biloba, vrij verkocht omdat ze geheugen, aandacht en andere cognitieve functies zouden verbeteren. Voor deze indicatie bestaat er nochtans geen ondersteuning door methodologisch goed uitgevoerde studies. Bij demente patiënten met een klinisch relevante cognitieve achteruitgang moet, ondanks enkele positieve resultaten¹, het belang van ginkgo biloba nog bewezen worden². Om de werking van ginkgo biloba bij patiënten in *goede algemene toestand* en met klinisch intacte cognitieve functies te evalueren, werd een dubbelblinde RCT uitgevoerd. Tussen juli 1996 en september 1998 werden 98 mannen en 132 vrouwen, die thuis woonden en ouder waren dan 60 jaar, met een score op de Mini-Mental State Examination Scale (MMSE) hoger dan 26, en in goede algemene gezondheid, gerekruteerd. Alle deelnemers verklaarden dat dagelijkse activiteiten, waaronder boodschappen doen, zich verplaatsen en financiële verrichtingen regelen, onafhankelijk werden uitgevoerd. Tevens hadden ze allemaal een compagnon met wie ze regelmatig (> vier keer per week gedurende ≥ 1 uur) contact hadden en die een vra-

genlijst wilde invullen. Patiënten met een psychiatrisch of neurologisch antecedent of personen die de afgelopen 60 dagen een antidepressivum of een psychoactieve stof hadden ingenomen, werden uitgesloten. De patiënten kregen gedurende zes maanden driemaal per dag 40 mg ginkgo biloba of placebo. De primaire eindpunten bestonden uit een reeks gestandaardiseerde en gevalideerde testen met betrekking tot het verbale en niet-verbale leerproces, het geheugen, de aandacht en de concentratie. Verder waren er testen voor taalsamenhang, een zelfevaluatie van het geheugen en globale evaluatie door de compagnon. Van de deelnemers beëindigde 88% de studie.

De resultaten, berekend volgens **intention-to-treat**, tonen aan dat de groep die ginkgo neemt voor geen enkel eindpunt significant beter scoorde, noch op de gestandaardiseerde neuropsychologische testen, noch op de verschillende evaluaties door de deelnemers zelf en hun compagnons. De auteurs concluderen dat voor volwassenen met goede cognitieve functies, behandeling met ginkgo biloba geen enkel meetbaar voordeel biedt met betrekking tot het geheugen en de geassocieerde cognitieve functies.

Bespreking

De verkoop van vrij te verkrijgen producten stijgt voortdurend en dit voor dikwijls betwistbare indicaties, ondersteund door methodologisch zwakke studies. Ginkgo is één van deze producten dat mikt op de verbetering van de cognitieve functies, vooral het geheugen, zelfs bij objectief 'normale' patiënten. Enkele methodologisch zwak-

BESLUIT

Bij *mannelijke* patiënten met een aneurysma van de abdominale aorta, dat trager groeit dan 7 mm per zes maanden of 1 cm per jaar en die klachtenvrij zijn, is een afwachtend beleid met een zesmaandelijks echografische opvolging te verdedigen. Onmiddellijk operatief herstel leidt niet tot een reductie van de mortaliteit. Dit besluit is echter niet toepasbaar op *vrouwen*, aangezien het risico van ruptuur bij vrouwen hoger is.

Belangenvermenging/financiering:

De Amerikaanse studie van Lederle et al. werd gefinancierd door de 'Department of Veterans Affairs Office of Research and Development' (V.S.). Er is geen belangenvermenging gemeld.

De Engelse studie werd gefinancierd door de 'Medical Research Council', de 'British Heart Foundation' en de 'BUPA Foundation'. Belangenvermenging is niet vermeld.

Literatuur

1. Lederle FA, Johnsons GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72.

Kan Ginkgo biloba het geheugen verbeteren?

Solomon PR, Adams F, Silver A, et al. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:835-40.

Duiding: M. Roland en M. De Jonghe

Samenvatting

Er worden in de apotheken nogal wat medicamenten, waaronder ginkgo biloba, vrij verkocht omdat ze geheugen, aandacht en andere cognitieve functies zouden verbeteren. Voor deze indicatie bestaat er nochtans geen ondersteuning door methodologisch goed uitgevoerde studies. Bij demente patiënten met een klinisch relevante cognitieve achteruitgang moet, ondanks enkele positieve resultaten¹, het belang van ginkgo biloba nog bewezen worden². Om de werking van ginkgo biloba bij patiënten in *goede algemene toestand* en met klinisch intacte cognitieve functies te evalueren, werd een dubbelblinde RCT uitgevoerd. Tussen juli 1996 en september 1998 werden 98 mannen en 132 vrouwen, die thuis woonden en ouder waren dan 60 jaar, met een score op de Mini-Mental State Examination Scale (MMSE) hoger dan 26, en in goede algemene gezondheid, gerekruteerd. Alle deelnemers verklaarden dat dagelijkse activiteiten, waaronder boodschappen doen, zich verplaatsen en financiële verrichtingen regelen, onafhankelijk werden uitgevoerd. Tevens hadden ze allemaal een compagnon met wie ze regelmatig (> vier keer per week gedurende ≥ 1 uur) contact hadden en die een vra-

genlijst wilde invullen. Patiënten met een psychiatrisch of neurologisch antecedent of personen die de afgelopen 60 dagen een antidepressivum of een psychoactieve stof hadden ingenomen, werden uitgesloten. De patiënten kregen gedurende zes maanden driemaal per dag 40 mg ginkgo biloba of placebo. De primaire eindpunten bestonden uit een reeks gestandaardiseerde en gevalideerde testen met betrekking tot het verbale en niet-verbale leerproces, het geheugen, de aandacht en de concentratie. Verder waren er testen voor taalsamenhang, een zelfevaluatie van het geheugen en globale evaluatie door de compagnon. Van de deelnemers beëindigde 88% de studie.

De resultaten, berekend volgens **intention-to-treat**, tonen aan dat de groep die ginkgo neemt voor geen enkel eindpunt significant beter scoorde, noch op de gestandaardiseerde neuropsychologische testen, noch op de verschillende evaluaties door de deelnemers zelf en hun compagnons. De auteurs concluderen dat voor volwassenen met goede cognitieve functies, behandeling met ginkgo biloba geen enkel meetbaar voordeel biedt met betrekking tot het geheugen en de geassocieerde cognitieve functies.

Bespreking

De verkoop van vrij te verkrijgen producten stijgt voortdurend en dit voor dikwijls betwistbare indicaties, ondersteund door methodologisch zwakke studies. Ginkgo is één van deze producten dat mikt op de verbetering van de cognitieve functies, vooral het geheugen, zelfs bij objectief 'normale' patiënten. Enkele methodologisch zwak-

ke studies (kleine cohortonderzoeken, minder relevante primaire eindpunten, korte studieduur) proberen dit gebruik te ondersteunen en komen tot tegenstrijdige conclusies: effect aanwezig^{1,3} of afwezig⁴.

Daarentegen gaat het hier om een goed uitgevoerde RCT. De studie vergelijkt grote groepen die ofwel het verondersteld actief product, ofwel het placebo innemen gedurende een voldoende lange tijd. Men maakt gebruik van een groot aantal testen om dezelfde klinisch relevante variabele, namelijk de cognitieve functies, met verschillende parameters te beoordelen. Reeds het feit dat een groot aantal geïncludeerde deelnemers in de ginkgo-groep (111/118) evenveel als in de controlegroep (108/117) tot het einde aan de studie meedoet, kan suggereren dat ginkgo ook een placebo is. Het merendeel van de patiënten die de studie stopten deed dit omwille van een tekort aan compliantie (zeven in de ginkgogroep en negen in de placebogroep). Geen enkele nevenwerking werd vastgesteld tijdens deze studie. Dit is een onwaarschijnlijke vaststelling aangezien ieder placebo een **nocebo**-effect heeft. En inderdaad, de neveneffecten werden niet systematisch vermeld. Deze houding is volgens de auteurs gerechtvaardigd omdat ginkgo erkend is voor haar grote veiligheid, maar is discutabel vanuit methodologisch standpunt.

Waar ligt dan het reële belang van deze studie waarbij men zoekt naar een gunstig effect van ginkgo biloba op het geheugen, in een zowel fysiek als mentaal gezonde populatie? Zou het niet juister zijn een klinisch relevantere vraag te stellen: voorkomt ginkgo biloba het geheugenverlies bij fysiek en mentaal gezonde bejaarden? Deze studie zou echter een veel langere prospectieve evaluatie vereisen om een significant verschil voor het eindpunt 'cognitie' te kunnen aantonen.

Het lijkt er eerder op dat de auteurs de bedrieglijke publiciteit wilden aanklagen van een product waarvan de verkoop sterk is toegenomen in natuurwinkels, zoals in Groot-Brittannië of de Verenigde Staten of in de apotheken van landen die het product als geneesmiddel erkennen, zoals Duitsland (meer dan vijf miljoen voorschriften in 1998)⁵. In die zin hebben de auteurs een bescheiden bijdrage geleverd, zelfs al zijn de gebruikte extracten zonder twijfel onvoldoende gestandaardiseerd om te passen in de aanbevelingen van de producenten voor het gebruik van het EGb 761-extract².

De meeste beschikbare studies over ginkgo biloba evalueren het effect en de veiligheid van de moleculen in de behandeling van patiënten met dementie of met verminderde cognitieve functies. Toch concluderen Birks et al. recent dat een grote, methodologisch goed opgebouwd studie met analyse van de resultaten volgens intention-to-treat nodig is om het effect van ginkgo bij dergelijke personen te onderzoeken². De momenteel beschikbare resultaten zijn klinisch en methodologisch onvoldoende overtuigend.

BESLUIT

Op basis van deze methodologisch goed uitgevoerde studie kan men concluderen dat er geen argumenten zijn om ginkgo biloba voor te schrijven in een dosis van 120 mg/dag gedurende zes weken ter verbetering van het geheugen of andere cognitieve functies bij gezonde patiënten ouder dan 60 jaar met goede cognitieve functies. Geen enkel significant resultaat werd aangetoond vanuit het standpunt van de arts, de patiënt of zijn omgeving.

Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door het 'National Institute on Aging', de 'Howard Hughes Medical Foundation', en de 'Essel Foundation'. Belangenvermenging is niet vermeld.

Literatuur

1. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997;278:1327-32.
2. Birks J, Grimley E J, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
3. Polich, J, Gloria, R. Cognitive effects of a Ginkgo biloba/vinpocetine compound in normal adults: Systematic assessment of perception, attention and memory. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16:409.
4. Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. *Physiol Behav* 2001;73:659-65.
5. Winslow LC, Kröll DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med* 1998;158:2192-9.

Productnamen van Ginkgo biloba-extract:

Memfit®, Tavonin®

Fitnessstraining voor fibromyalgie

Richards SCM, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:185-8.

Duiding: P. De Cort

Samenvatting

De auteurs van deze studie evalueren de invloed van cardiovasculaire fitnessoefeningen in de behandeling van patiënten met fibromyalgie. Hiervoor verdelen ze aselect 132 ambulante patiënten uit een reumakliniek die voldoen aan de internationaal gehanteerde criteria van fibromyalgie van de American College of Rheumatology¹. Deze patiënten worden in twee gelijke groepen gedurende twaalf weken gevolgd. De ene helft wordt behandeld met relaxatie- en stretchoefeningen, de andere groep krijgt een individueel aangepast aërobic oefenprogramma. De belangrijkste uitkomstmeting is gebaseerd op een door de patiënten zelf ingevulde, gevalideerde schaal (van 1 tot 7) voor globale gezondheidsimpresie. Secundaire uitkomsten betreffen het tellen van het aantal pijnpunten, het zelf scoren van de 'fibromyalgie symptomen vragenlijst' en twee schalen die de fysieke en mentale vermoeidheid meten.

Na drie maanden scoort 35% van de 'oefengroep' versus 18% van de 'relaxatiegroep' beter tot veel beter op de globale gezondheidsschaal (significant verschil, $p=0,01$). Deze resultaten worden bevestigd na één jaar. De daling van het aantal pijnpunten is significant voor beide groepen, zodanig zelfs dat na twaalf maanden slechts 55% van de geïncludeerde patiënten de diagnostische criteria bereiken. Deze gunstige effecten treden significant meer op bij diegenen die met oefentherapie worden behandeld, evenals de score op de 'fibromyalgie vragenlijst' vanaf de zesde maand ($p<0,05$). De vermoeidheid daalde na drie en zes maanden significant in beide groepen, zonder verschil tussen beide groepen. De auteurs besluiten dat aërobic fitnessstraining een gemakkelijke, goedkope, toegankelijke en effectieve behandeling is voor fibromyalgie.

Bespreking

Dergelijke studies kunnen niet dubbelblind worden uitgevoerd: de patiënt kent natuurlijk zijn interventie. Maar deze studie is wel 'observer blind': het meten van de uitkomsten gebeurt door onderzoekers die niet op de hoogte zijn van het gevolgde therapieprogramma van de patiënt.

Het is wel opvallend dat zowel in de 'relaxatiegroep' als in de 'oefengroep' respectievelijk 72% en 68% van de patiënten voldoen aan de criteria van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS)! Er bestaat dus een overlapping met deze aandoening, hetgeen de studiepopulatie heterogeen maakt. Daarenboven ontbreekt een controlegroep en zijn, door de relatief kleine patiëntengroepen, de betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten breed.

De medicamenteuze behandelingsmogelijkheden in geval van fibromyalgie zijn beperkt^{2,3}. Volgens een meta-analyse doen antidepressiva (vooral de tricyclische: acht van de dertien trials met amitriptyline) de symptomen van vermoeidheid, slaapstoornissen en pijn verbeteren, maar methodologische problemen (**heterogeniteit**) verzwakken deze uitspraak³.

Oefentherapie en het bekrachtigen van een positieve cognitieve ingesteldheid, zijn een adjuverende therapie of een alternatief waarover stilaan meer evidentie komt. Een Pubmed-search van alle RCT's sedert 2000 met als trefwoorden 'fibromyalgia and exercise' levert veertien studies op, deze inbegrepen. Alhoewel wij ons niet wagen aan een meta-analytische uitspraak van deze resultaten, is het toch een in het oog lopende vaststelling dat slechts één studie geen duidelijk voordeel van fitnessstraining en biofeedback aantoonde ten opzichte van 'usual care'⁴. Maar voorzichtigheid is ook hier geboden, want de meeste studies zijn kleinschalig en van korte duur. Het voorliggend onderzoek is het grootste uit deze reeks.

Opvallend is tevens dat een overzichtartikel over gedragstherapie en oefentherapie in geval van het chronisch vermoeidheidssyndroom tot een gelijkaardige conclusie komt, namelijk dat oefentherapie (en cognitieve gedragstherapie) ook in deze indicatie een veelbelovende behandelingsmethode is⁵.

Alhoewel deze studie gecoördineerd wordt vanuit een reumakliniek, gebeurt de rekrutering van de patiënten bij huisartsen en heeft de behandeling vooral plaats in ambulante 'gezondheidscentra', zeg maar fitnesszalen. We mogen daarom stellen dat de resultaten van dit onderzoek generaliseerbaar zijn naar de eerste lijn.

BESLUIT

Deelname aan een geïndividualiseerd, progressief oefenprogramma, type uithoudingstraining zoals steppen en fietsen, uitgevoerd in een 'professionele' of 'recreatieve' oefenzaal, lijkt een waardevolle behandelingsmethode voor patiënten met fibromyalgie.

Belangenvermenging/financiering:

Deze studie werd gefinancierd door de 'National Health Service' (V.K.). Er is geen belangenvermenging gemeld.

Literatuur

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
Deze criteria, opgesteld in 1980 en verbeterd in 1990, gelden nog steeds als normerend voor de diagnostiek en zijn als volgt samengevat: verspreide pijn, zowel in linker als rechter, bovenste en onderste lichaamshelft, gedurende minstens drie maanden. Axiale skeletpijn (cervicale, dorsale en lumbale wervels, thorax) moet steeds aanwezig zijn. Daarenboven moeten minstens elf van de achttien gedefinieerde pijnpunten positief zijn bij palpatie met de vingers.
2. Leventhal LJ. Management of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999;131:850-8.
3. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000;15:659-66.
4. Van Santen M, Bolwijn P, Verstappen F, et al. A randomized, controlled trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:575-81.
5. Whitin P, Bagnall A, Sowden A, et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. A systematic review. *JAMA* 2001;286:360-8.



Aselect

Uitsluitend door toeval geselecteerd.

Bias (Nederlands: vertekening)

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek; zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

Heterogeniteit

Studies zijn *homogeen* wanneer ze onderling goed overeenkomen wat onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn *heterogeen* wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden, door het plotten van de resultaten van de verschillende studies of met behulp van een statistische toets.

Hazard Ratio/Rate (HR)

De relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

Intention-to-treat

Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

MMSE (Mini Mental State Examination)

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen of vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

Nocebo

Een nocebo is iets dat een gevoel van ziek zijn induceert zonder dat hiervoor een medische reden is. Het is tegengesteld aan placebo.

Odds Ratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan. De *odds ratio* (OR) is de verhouding van twee odds.

Patiëntjaren

Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Per protocol analyse

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Zie ook intention-to-treat.

Rate Ratio

Dit is de verhouding tussen twee proporties. Zie ook relatief risico.

Relatief Risico (RR)

Het quotiënt van deze twee risico's noemt men het relatief risico (RR). In een interventieonderzoek is dit relatief risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep.

Stratificatie

Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status enzovoort. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of versturende variabelen op te vangen.