



MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

november 2005, volume 4, nummer 9

EDITORIAAL

Van het Britse 'House of Commons' tot het Belgische Parlement 137
M. De Meyere

MINERVA

Behandeling van basocellulair carcinoom 138
L. Brochez

Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging 140
B. Michiels

Eenmalige dosis dexamethason bij kinderen met milde kroep 142
A. De Sutter

Antibiotica tegen atypische kiemen bij pneumonie 145
S. Coenen

Thuisgebaseerde aanpak van depressie bij bejaarden 147
R. Rogiers, T. Poelman

De plaats van atenolol bij hypertensie 150
P. De Cort

VERKLARENDE WOORDENLIJST 153

Behandeling van basocellulair carcinoom

Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329:705-9.

Duiding: L. Brochez



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende behandelingen voor basocellulair carcinoom?

Achtergrond

Het basocellulaire carcinoom is de meest frequente kanker en wordt steeds vaker gezien bij jongere personen. Het metastaseert zelden, maar kan wel belangrijke lokale weefseldestructie veroorzaken. Alhoewel de aanpak van basocellulair carcinoom in de eerste plaats bestaat uit chirurgie (eventueel met controle van de snijranden), worden verschillende andere mogelijke behandelingen voorgesteld, zoals curettage, cryochirurgie, laser, radiotherapie, topische behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod, fotodynamische therapie en intralesioneel interferon.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline (1966-2003), Embase (1980-2003), Cochrane Skin Group Specialised Register (2003), Cochrane Library (2004), in referentielijsten van studies en systematische reviews, en contacteerden experts.

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde, gecontroleerde studies die interventies bij vooraf histologisch bevestigd basocellulair carcinoom onderzochten. Er werden achttien studies geïncludeerd, vier van hoge kwaliteit en veertien van matige kwaliteit.

Onderzoekspopulatie

Het aantal geïncludeerde patiënten in de studies varieerde van 35 tot 174, met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 60 jaar¹. De diameter van de letsels was in de meeste studies niet groter dan 2 cm.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was klinische tumorcontrole na een follow-up van drie tot vijf jaar. Secundaire uitkomstmaten waren een microscopisch bevestigd vroegtijdig recidief (binnen zes maanden) en bijwerkingen van de behandeling.

BESPREKING

Gebrek aan goede studies

De jaarlijkse incidentie van basocellulair carcinoom

Resultaten

De achttien geïncludeerde studies waren zeer heterogeen, waardoor pooling van de data niet voor alle behandelingen mogelijk was.

Chirurgische excisie met peroperatoire controle van de snijranden versus radiotherapie van een basocellulair carcinoom in het gelaat (diameter <40 mm) resulteerde in één studie (n=347) na een follow-up van vier jaar in minder tumorherval (OR 0,09; 95% BI 0,01-0,67) en een beter cosmetisch resultaat. Eén studie (n=93) vergeleek *cryotherapie* met *radiotherapie* en vond na een jaar significant meer recidieven na cryotherapie (39% vs 4%). Eén studie (n=96) vond bij superficieel en nodulair basocellulair carcinoom van het gelaat na een jaar geen significant verschil in aantal recidieven tussen *cryochirurgie* of *chirurgische excisie*. Eén studie (n=88) vond bij superficieel en nodulair basocellulair carcinoom geen significant verschil in ziekteherval na *fotodynamische therapie* versus *cryochirurgie* (5% vs 13%). Het cosmetisch resultaat was significant beter in de groep met fotodynamische therapie.

Er waren geen vergelijkende studies met intralesioneel interferon, 5-fluorouracil en imiquimod.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat kwalitatief onderzoek van de behandeling van basocellulair carcinoom ontbreekt. De meeste studies includeren patiënten met basocellulair carcinoom op plaatsen met een laag risico. Zij stellen dat chirurgie en radiotherapie de meest effectieve behandelingen lijken. Chirurgie kent het minst therapiefalen. Andere behandelingen kunnen een plaats hebben, maar moeten nog vergeleken worden met chirurgie.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Alle auteurs zijn betrokken in een vijf jaar durende gerandomiseerde, gecontroleerde studie, waarin imiquimod wordt vergeleken met excisie in de behandeling van superficieel en nodulair basocellulair carcinoom. Deze studie wordt gesponsord door 'Cancer Research UK.'

wordt geschat op 200 per 100 000 in onze streken, tot ongeveer 1% in bepaalde regio's van Australië^{2,3}.

De incidentie neemt nog steeds toe, in blanke populaties in de Verenigde Staten met meer dan 10% per jaar³. Omwille van de lokaal destructieve groei is het basocellulaire carcinoom potentieel zeer mutilerend, in het bijzonder in het gelaat of bij inadequade behandeling³. De auteurs van deze systematische review merken op dat er, ondanks de hoge incidentie van basocellulair carcinoom en de mogelijke impact op het gebied van volksgezondheid, opmerkelijk weinig kwalitatief goede studies zijn over een adequate aanpak. Opvallend is dat de auteurs het klinisch herhal bij een opvolging van drie à vijf jaar als primaire uitkomst nemen, ondersteund door het gegeven dat twee derde van de recidieven zich voordoen in de eerste drie jaar en 18% vijf tot tien jaar na behandeling. Slechts één van de geïncludeerde studies volgde de patiënten meer dan drie jaar op¹, in de andere studies varieerde de follow-up van zes maanden tot twee jaar. Nochtans wordt in dertien studies een histologische evaluatie verricht na acht tot zestien weken².

Excisie als basisbehandeling

Chirurgie blijft de referentiebehandeling bij basocellulair carcinoom². Bij excisie met een vrije marge van 2 tot 4 mm wordt in 95% van de gevallen voldoende controle bereikt. Bij een incomplete excisie volgens histologische diagnose verdient een onmiddellijke re-excisie de voorkeur². De Mohs micrografische chirurgie is een gespecialiseerde arbeidsintensieve vorm van chirurgie met peroperatoire controle van de snijranden. De bedoeling is een adequate tumorcontrole te verkrijgen met zoveel mogelijk sparen van normaal weefsel. In een recent gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studie werd excisie met 3 mm vrije marge vergeleken met Mohs chirurgie voor primair en recidief basocellulair carcinoom van minimaal 1 cm diameter in het gelaat⁴. Het verschil in aantal recidieven na 30 maanden follow-up (van 1%, maximaal 3,7% voor primair basocellulair carcinoom en van 3%,

maximaal 5% voor een recidief) was niet significant. Het esthetische resultaat was vergelijkbaar. Er traden echter wel meer complicaties op na excisie met een marge van 3 mm vergeleken met Mohs chirurgie van een recidief basocellulair carcinoom. Curettage, elektrodissectie, cryochirurgie en CO₂-laser zijn andere destructieve technieken met mogelijk meer therapiefalen². Nadeel van deze technieken is het ontbreken van histologische controle van de tumormarges en mogelijk een langere wondheling in vergelijking tot excisie met sluiting².

Behandeling met 5-fluorouracil geeft vaak een hevige lokale reactie met belangrijke littekenvorming, waardoor het gebruik, zeker in het gelaat, beperkt wordt². Een studie die radiotherapie vergeleek met chirurgie en controle van de snijranden op vriescoupe, toonde een significant hogere recidiefkans in de radiotherapiegroep³. Bovendien was het cosmetische resultaat in deze groep duidelijk minder goed. Radiotherapie bij basocellulair carcinoom kan overwogen worden indien curatieve chirurgie om een of andere reden niet mogelijk is¹. Fotodynamische therapie, imiquimod en interferon zijn nieuwere, duurdere behandelingen. Gezien de systemische bijwerkingen van interferon⁵ zal deze behandeling echter minder gemakkelijk een plaats vinden in de routinepraktijk. Een recente studie toonde bij nodulair basocellulair carcinoom na een jaar follow-up een niet-significante trend van een groter aantal tumorrecidieven na fotodynamische therapie vergeleken met chirurgie (17% versus 4%)⁶. De recidieven bij superficiële basocellulaire carcinomen zijn gewoonlijk lager⁷. Het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie was echter superieur aan dat van chirurgie^{6,7}. Een vehikelgecontroleerde fase III-studie bij superficiael basocellulair carcinoom toont dat bij 80% histologische tumorklaring wordt bereikt bij dagelijkse applicatie van imiquimod gedurende zes weken⁸. Een gecontroleerde studie die imiquimod vergelijkt met chirurgie is momenteel lopende.

BESLUIT



Deze systematische review besluit dat chirurgie de referentiebehandeling is bij basocellulair carcinoom. Radiotherapie is een alternatief, maar geeft een minder gunstig cosmetisch resultaat. Vergelijkende studies met andere behandelingen ontbreken. Verdere studies zijn nodig om de exacte plaats te bepalen van alle verschillende behandelingen, inclusief de nieuwe therapieën zoals fotodynamische therapie of imiquimod, bij patiënten met een basocellulair carcinoom.

Literatuur

1. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 3, 2004.
2. Thissen M, Neumann H, Schouten L. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999;135:1177-83.
3. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003;327:794-8.
4. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
5. Avril M, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.
6. Rhodes L, de Rie M, Engstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:17-23.
7. Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with

basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-9.

8. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5%

cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152:939-47.

Productnamen

5-Fluorouracil: Efudix®

Imiquimod: Aldara®

Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging

Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke veranderingen in cardiovasculaire risicofactoren kan men vaststellen na twee en tien jaar opvolging van een groep obese patiënten, die chirurgisch of conventioneel behandeld werden? Wat is het verschil in calorie-inname en fysieke activiteit tussen beide groepen?

Achtergrond

Gewichtsverlies bij obese patiënten geeft op korte termijn een verbetering van metabole en cardiovasculaire risicofactoren, maar of deze effecten blijven bestaan na een langere periode is onbekend. Sommige observationele studies hebben een verhoogde mortaliteit (al of niet cardiovasculair) vastgesteld in associatie met gewichtsverlies.

Bestudeerde populatie

Er werden 4 047 obese patiënten geselecteerd uit een initiële groep van 8 966 geïnteresseerden, die via een mediacampagne waren gerekruteerd. De patiënten moesten tussen 37 en 60 jaar oud zijn en een BMI hebben van minimum 34 voor mannen en 38 voor vrouwen. Exclusiecriteria waren minimaal en enkel bedoeld om te voorkomen dat patiënten chirurgie niet zouden verdragen. Zelfs patiënten met een hartinfarct of een CVA langer dan zes maanden vóór de interventie, werden geïncludeerd. Gedurende twee jaar konden 1 845 geopereerden en 1 660 controlepatiënten worden opgevolgd en 641 geopereerde en 627 controlepatiënten gedurende tien jaar. De gemiddelde leeftijd was circa 48 jaar, ongeveer 31% was man en de gemiddelde BMI was 41. Het gewicht in de geopereerde groep lag 3 kg hoger (119 kg versus 116 kg; $p < 0,001$). Meer geopereerden rookten (25,4% versus 19,5%; $p < 0,05$). De verdeling van geslacht, lengte, bloeddruk, glykemie, lipidenwaarden en urinezuur was gelijk in beide groepen.

Onderzoekopzet

De SOS-studie (Swedish Obese Subjects) is een prospectieve, niet-gerandomiseerde interventiestudie bij obese patiënten. Elke geopereerde werd tezelfdertijd gematched met een conventioneel behandelde obese patiënt. Hierbij werden achttien verschillende basisvariabelen in rekening gebracht. Zowel patiënt als chirurg moesten akkoord gaan met een operatie. De gebruikte chirurgische interventies waren vaste of variabele maagbanden, verticale gastroplastiek of bypassoperaties van de maag. De conventionele behandeling varieerde van gesofisticeerde leefstijlveranderingen (niet nader omschreven) tot geen therapie en was afhankelijk van het deelnemende centrum. De follow-up in beide groepen startte op het moment van de operatie. Controleonderzoeken vonden plaats een halfjaar en één, twee, drie, vier, zes, acht en tien jaar na de ingreep.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst in de gehele SOS-studie was mortaliteit. In dit artikel worden de secundaire uitkomsten gerapporteerd: verandering in lichaamsgewicht, risicofactoren, calorie-inname en fysieke activiteit. Tevens werd de evolutie van de risicofactoren tussen de groepen vergeleken met twee en tien jaar follow-up, zowel voor patiënten met als zonder risicofactoren bij aanvang van de studie.

Resultaten

Over de primaire uitkomst, mortaliteit, wordt niets vermeld. Na twee jaar was er een gewichtsreductie van 23,4% in de geopereerde groep, tegenover 0,1% gewichtstoename in de conventioneel behandelde groep ($p < 0,001$). Na tien jaar bedroeg de gewichtsreductie 16,1% in de geopereerde groep tegenover een gewichtstoename van 1,6% in de controlegroep ($p < 0,001$). De gewichtsreductie was het grootst na de bypassoperaties ($-25 \pm 11\%$ versus $-13,2 \pm 13\%$ bij



basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-9.

8. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5%

cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152:939-47.

Productnamen

5-Fluorouracil: Efudix®

Imiquimod: Aldara®

Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging

Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke veranderingen in cardiovasculaire risicofactoren kan men vaststellen na twee en tien jaar opvolging van een groep obese patiënten, die chirurgisch of conventioneel behandeld werden? Wat is het verschil in calorie-inname en fysieke activiteit tussen beide groepen?

Achtergrond

Gewichtsverlies bij obese patiënten geeft op korte termijn een verbetering van metabole en cardiovasculaire risicofactoren, maar of deze effecten blijven bestaan na een langere periode is onbekend. Sommige observationele studies hebben een verhoogde mortaliteit (al of niet cardiovasculair) vastgesteld in associatie met gewichtsverlies.

Bestudeerde populatie

Er werden 4 047 obese patiënten geselecteerd uit een initiële groep van 8 966 geïnteresseerden, die via een mediacampagne waren gerekruteerd. De patiënten moesten tussen 37 en 60 jaar oud zijn en een BMI hebben van minimum 34 voor mannen en 38 voor vrouwen. Exclusiecriteria waren minimaal en enkel bedoeld om te voorkomen dat patiënten chirurgie niet zouden verdragen. Zelfs patiënten met een hartinfarct of een CVA langer dan zes maanden vóór de interventie, werden geïncludeerd. Gedurende twee jaar konden 1 845 geopereerden en 1 660 controlepatiënten worden opgevolgd en 641 geopereerde en 627 controlepatiënten gedurende tien jaar. De gemiddelde leeftijd was circa 48 jaar, ongeveer 31% was man en de gemiddelde BMI was 41. Het gewicht in de geopereerde groep lag 3 kg hoger (119 kg versus 116 kg; $p < 0,001$). Meer geopereerden rookten (25,4% versus 19,5%; $p < 0,05$). De verdeling van geslacht, lengte, bloeddruk, glykemie, lipidenwaarden en urinezuur was gelijk in beide groepen.

Onderzoeksoepzet

De SOS-studie (Swedish Obese Subjects) is een prospectieve, niet-gerandomiseerde interventiestudie bij obese patiënten. Elke geopereerde werd tezelfdertijd gematched met een conventioneel behandelde obese patiënt. Hierbij werden achttien verschillende basisvariabelen in rekening gebracht. Zowel patiënt als chirurg moesten akkoord gaan met een operatie. De gebruikte chirurgische interventies waren vaste of variabele maagbanden, verticale gastroplastiek of bypassoperaties van de maag. De conventionele behandeling varieerde van gesofisticeerde leefstijlveranderingen (niet nader omschreven) tot geen therapie en was afhankelijk van het deelnemende centrum. De follow-up in beide groepen startte op het moment van de operatie. Controleonderzoeken vonden plaats een halfjaar en één, twee, drie, vier, zes, acht en tien jaar na de ingreep.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst in de gehele SOS-studie was mortaliteit. In dit artikel worden de secundaire uitkomsten gerapporteerd: verandering in lichaamsgewicht, risicofactoren, calorie-inname en fysieke activiteit. Tevens werd de evolutie van de risicofactoren tussen de groepen vergeleken met twee en tien jaar follow-up, zowel voor patiënten met als zonder risicofactoren bij aanvang van de studie.

Resultaten

Over de primaire uitkomst, mortaliteit, wordt niets vermeld. Na twee jaar was er een gewichtsreductie van 23,4% in de geopereerde groep, tegenover 0,1% gewichtstoename in de conventioneel behandelde groep ($p < 0,001$). Na tien jaar bedroeg de gewichtsreductie 16,1% in de geopereerde groep tegenover een gewichtstoename van 1,6% in de controlegroep ($p < 0,001$). De gewichtsreductie was het grootst na de bypassoperaties ($-25 \pm 11\%$ versus $-13,2 \pm 13\%$ bij



maagbandoperaties). Na tien jaar waren de incidenties van diabetes, hypertriglyceridemie en hyperuricemie in het voordeel van de geopereerden. De incidenties van lage HDL-waarden, hypertensie en hypercholesterolemie waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. Herstel van diabetes, hypertriglyceridemie, lage HDL-waarden, hypertensie en hyperuricemie was significant groter in de geopereerde groep (zie tabel). De gemiddelde calorie-inname was lager (verschil van 11,6%; 95% BI 8,1 tot 15,0) en het aantal fysiek actieve deelnemers was groter in de interventiegroep gedurende heel de opvolgperiode. Vijf van de 2 010 geopereerden stierven door complicaties kort na de operatie en 13% vertoonde postoperatieve complicaties (bloeding, trombo-embolie, diepe wondinfecties en longcomplicaties). Bij 2,2% van de geopereerden was

een heringreep noodzakelijk.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat vergeleken met een conventionele aanpak, bariatrische chirurgie een valabele optie lijkt in de behandeling van ernstige obesitas, die resulteert in een gewichtsreductie op lange termijn, een verbeterde leefstijl en een verbetering van de risicofactoren, met uitzondering van hypercholesterolemie.

Belangenvermenging

Eén auteur heeft aandelen van Astra Zeneca.

Financiering

Swedish Medical Research Council en beurzen afkomstig van Hoffmann-La Roche en Bristol-Meyers Squibb

Tabel: Incidentie en herstel van comorbiditeit na tien jaar follow-up (OR met 95% BI).

Comorbiditeit	Nieuwe gevallen	Herstel
Diabetes	0,25 (0,17-0,38)	3,45 (1,64-7,28)
Hypertensie	0,75 (0,52-1,08)	1,68 (1,09-2,58)
Hyperuricemie	0,49 (0,34-0,71)	2,37 (1,61-3,47)
Hypertriglyceridemie	0,61 (0,39-0,95)	2,57 (1,85-3,57)
Laag HDL-cholesterol	0,57 (0,29-1,15)	2,35 (1,44-3,84)
Hypercholesterolemie	1,16 (0,69-1,95)	1,30 (0,92-1,83)

BESPREKING

Sterke en zwakke punten

Dit is een gecontroleerde interventiestudie, hetgeen betekent dat er geen randomisatie en geen blinding plaatsvond. Omwille van ethische en praktische redenen is dit ook moeilijk uitvoerbaar. Obese patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname, gaven zelf aan of zij geopereerd wilden worden, maar het was uiteindelijk de chirurg die besliste over de operatie en de operatietechniek. De criteria voor deze keuzes zijn niet vermeld. Het voordeel van deze werkwijze is dat het een weergave is van de werkelijkheid; een nadeel is dat selectiebias kon zorgen voor betere resultaten van de chirurgische ingrepen. Om hieraan tegemoet te komen werd geopteerd om diegenen in de controlegroep, die in de loop van de follow-up toch geopereerd werden (34/627), in de analyses als controlepatiënten te beschouwen. Deze studie heeft ook af te rekenen met heterogeniteit, zowel in de chirurgische als in de niet-chirurgische interventie. De chirurgische technieken bestonden uit maagbanden, verticale gastroplastiek of meer ingrijpende bypassoperaties. Bovendien veranderde de operatietechnieken in de loop van de tien jaar follow-up. De controlegroep werd onderworpen aan niet-gespecificeerde begeleidingen, diëten of kregen helemaal geen therapie. Er werd bij inclusie een verschillende BMI voor mannen (>34) en vrouwen (>38) gehanteerd; de reden hiervoor is onduidelijk. Opvallend is tevens dat de interventiegroep significant meer rokers bevatte, waarvoor niet werd gecorrigeerd in de berekende gewichtsreductie. Hierdoor kan het effect van de interventie zijn uitgegroot.

Effect op mortaliteit?

De auteurs geven aan dat mortaliteit de primaire uitkomst was, maar rapporteren hier niets over, met de belofte dit in de toekomst te doen. Mogelijk heeft dit te maken met het feit dat de vooropgestelde power niet werd bereikt. In plaats van 2 000 deelnemers in iedere studiearm, heeft men na tien jaar slechts gegevens over 641 patiënten in de interventiegroep en 627 in de controlegroep. Door de relatief jonge leeftijd (<50) is de mortaliteit zeer laag en valt alleen de postoperatieve sterfte op in het nadeel van de interventie. Andere studies hebben echter wel een afname van de mortaliteit kunnen aantonen: 5,5% absolute risicoreductie na vijf jaar follow-up in de geopereerde groep ¹.

Neveneffecten op middellange en lange termijn als gevolg van de gebruikte ingreep (zoals malabsorptie van essentiële voedingsbestanddelen na maagbypassoperaties), worden ook niet vermeld. Evenmin is er melding van de verandering van kwaliteit van leven, hoewel dit wel aan bod kwam in een vroeger verslag van de SOS-studie ². Na twee jaar follow-up was er een duidelijke verbetering van de levenskwaliteit, onafhankelijk van het meetinstrument en evenredig met de gewichtsreductie.

Een belangrijk positief punt van deze studie is de follow-up van tien jaar. Na een spectaculaire gewichtsafname het eerste jaar na chirurgie stelt men toch een progressieve gewichtstoename vast in de volgende jaren, maar na tien jaar blijft het verschil tussen de chirurgische en conventionele aanpak substantieel. Toch zijn er een aantal patiënten die tien jaar na chirurgie

minder dan 5% van hun oorspronkelijke gewicht hebben verloren: 8,8% bij maagbypassoperaties, 13,8% bij de verticale gastroplastieken en 25% bij de maagbandoperaties, vergeleken met 72,7% bij de niet-geopereerden. Van de niet-geopereerden behaalt 3,8% na tien jaar een 20%-gewichtsafname, vergeleken met 73,5% bij de maagbypassoperaties, 35,2% bij de verticale gastroplastieken en 27,6% bij de maagbandoperaties.

Effect op comorbiditeit

Het effect op aandoeningen zoals diabetes en hypertensie wordt bevestigd in andere studies^{1,3}, die ook een gunstig effect op obstructieve slaapapneu en artrose (vooral van knieën en heupen) vermelden. Vooral het effect op preventie en herstel van diabetes is specta-

culair⁴. Bij drie op vier obese diabetespatiënten verdwijnt de diabetes volledig na bariatrische chirurgie. Het effect is het grootst bij de bypassoperaties die malabsorptie veroorzaken¹. Een elegante en adequate therapie voor morbide obesitas blijft moeilijk, van conventionele therapieën (medicamenteus, dieet of leefstijlveranderingen) is geen langdurig effect aangetoond⁵ en chirurgie lijkt een valabele optie om in overweging te nemen bij een BMI boven de 40 of boven de 35 in aanwezigheid van comorbiditeit⁶. Bypassoperaties zijn effectiever dan maagbanden, maar leiden tot meer complicaties en nutritionele problemen. Maagbandingrepen zijn reversibel en postoperatief aanpasbaar, maar zijn minder effectief, leiden tot meer heringrepen en zijn duur^{7,8}.

BESLUIT



Deze studie rapporteert na tien jaar opvolging dat, vergeleken met conventionele behandeling, de verschillende vormen van bariatrische heelkunde een positief effect hebben op gewichtsreductie en comorbiditeit. De gewichtsreductie, het gunstige effect op risicofactoren en herstel van comorbiditeit (vooral diabetes) zijn significant aantoonbaar na tien jaar follow-up, maar geringer dan na twee jaar. Aangezien gegevens over het primaire eindpunt mortaliteit en over neveneffecten op lange termijn ontbreken, kunnen hieruit nog geen aanbevelingen voor de praktijk worden geformuleerd. Meer onderzoek is nodig om de juiste selectiecriteria te definiëren voor bariatrische chirurgie zodat de duurzaamheid van de resultaten na chirurgie kunnen worden geoptimaliseerd.

Literatuur

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
2. Torgerson JS, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study - rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 1):S2-S4.
3. Sheperd TM. Management of morbid obesity: Bariatric surgery in context. *J Fam Pract* 2005;54(Suppl):3-9.
4. Colquitt J, Clegg A, Sidhu M, et al. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2.
5. Arterburn D, DeLaet D, Flum D. Obesity. *Clin Evid* 2005;13:707-25.
6. Dillon A. Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity. *NICE Technology Appraisal Guidance* 2002;46:1-24.
7. Buchwald H. Management of morbid obesity: Surgical options. *J Fam Pract* 2005;54(Suppl):S10-S17.
8. Michiels B, Vermeire E, Peeters M. Heelkunde bij obesitas. *Minerva* 2004;3(6):91-4.

Enmalige dosis dexamethason bij kinderen met milde kroep

Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351:1306-13.

Duiding: A. De Sutter

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van een éénmalige dosis oraal dexamethason versus placebo bij kinderen met milde symptomen van pseudokroep?

Achtergrond

Corticosteroiden zouden bij kinderen met matige tot

ernstige pseudokroep de kans op hospitalisatie en de nood tot intubatie en verneveling met epinefrine reduceren. De meeste kinderen met pseudokroep hebben echter milde symptomen en het is nog niet aangetoond of deze kinderen voordeel hebben bij een orale behandeling met dexamethason.



minder dan 5% van hun oorspronkelijke gewicht hebben verloren: 8,8% bij maagbypassoperaties, 13,8% bij de verticale gastroplastieken en 25% bij de maagbandoperaties, vergeleken met 72,7% bij de niet-geopereerden. Van de niet-geopereerden behaalt 3,8% na tien jaar een 20%-gewichtsafname, vergeleken met 73,5% bij de maagbypassoperaties, 35,2% bij de verticale gastroplastieken en 27,6% bij de maagbandoperaties.

Effect op comorbiditeit

Het effect op aandoeningen zoals diabetes en hypertensie wordt bevestigd in andere studies^{1,3}, die ook een gunstig effect op obstructieve slaapapneu en artrose (vooral van knieën en heupen) vermelden. Vooral het effect op preventie en herstel van diabetes is specta-

culair⁴. Bij drie op vier obese diabetespatiënten verdwijnt de diabetes volledig na bariatrische chirurgie. Het effect is het grootst bij de bypassoperaties die malabsorptie veroorzaken¹. Een elegante en adequate therapie voor morbide obesitas blijft moeilijk, van conventionele therapieën (medicamenteus, dieet of leefstijlveranderingen) is geen langdurig effect aangetoond⁵ en chirurgie lijkt een valabele optie om in overweging te nemen bij een BMI boven de 40 of boven de 35 in aanwezigheid van comorbiditeit⁶. Bypassoperaties zijn effectiever dan maagbanden, maar leiden tot meer complicaties en nutritionele problemen. Maagbandingrepen zijn reversibel en postoperatief aanpasbaar, maar zijn minder effectief, leiden tot meer heringrepen en zijn duur^{7,8}.

BESLUIT



Deze studie rapporteert na tien jaar opvolging dat, vergeleken met conventionele behandeling, de verschillende vormen van bariatrische heelkunde een positief effect hebben op gewichtsreductie en comorbiditeit. De gewichtsreductie, het gunstige effect op risicofactoren en herstel van comorbiditeit (vooral diabetes) zijn significant aantoonbaar na tien jaar follow-up, maar geringer dan na twee jaar. Aangezien gegevens over het primaire eindpunt mortaliteit en over neveneffecten op lange termijn ontbreken, kunnen hieruit nog geen aanbevelingen voor de praktijk worden geformuleerd. Meer onderzoek is nodig om de juiste selectiecriteria te definiëren voor bariatrische chirurgie zodat de duurzaamheid van de resultaten na chirurgie kunnen worden geoptimaliseerd.

Literatuur

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
2. Torgerson JS, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study - rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 1):S2-S4.
3. Sheperd TM. Management of morbid obesity: Bariatric surgery in context. *J Fam Pract* 2005;54(Suppl):3-9.
4. Colquitt J, Clegg A, Sidhu M, et al. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2.
5. Arterburn D, DeLaet D, Flum D. Obesity. *Clin Evid* 2005;13:707-25.
6. Dillon A. Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity. *NICE Technology Appraisal Guidance* 2002;46:1-24.
7. Buchwald H. Management of morbid obesity: Surgical options. *J Fam Pract* 2005;54(Suppl):S10-S17.
8. Michiels B, Vermeire E, Peeters M. Heelkunde bij obesitas. *Minerva* 2004;3(6):91-4.

Enmalige dosis dexamethason bij kinderen met milde kroep

Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351:1306-13.

Duiding: A. De Sutter

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van een éénmalige dosis oraal dexamethason versus placebo bij kinderen met milde symptomen van pseudokroep?

Achtergrond

Corticosteroiden zouden bij kinderen met matige tot

ernstige pseudokroep de kans op hospitalisatie en de nood tot intubatie en verneveling met epinefrine reduceren. De meeste kinderen met pseudokroep hebben echter milde symptomen en het is nog niet aangetoond of deze kinderen voordeel hebben bij een orale behandeling met dexamethason.



Bestudeerde populatie

In vier Canadese pediatrie spoeddiensten rekruteerde men tijdens twee opeenvolgende winters 2 901 kinderen met milde symptomen van pseudokroep (blafhoest binnen 72 uur en een kroepscore volgens Westley van $\leq 2/17$)¹. Exclusiecriteria waren andere oorzaken of voorgeschiedenis van stridor, astma, ernstige systeemaandoening, recente blootstelling aan varicella, immunodeficiëntie, recente behandeling met corticosteroiden, acute behandeling met epinefrine. In totaal werden 720 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 35 (SD 23) maanden in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden de kinderen verdeeld in een groep die één enkele orale dosis (0,6 mg per kg) dexamethason kreeg (n=358) en een groep die placebo kreeg (n=359). Een aanvullende behandeling met waterdamp, antibiotica, verneveling met epinefrine of β -agonisten was toegelaten. De ouders werden telefonisch gecontacteerd op dag 1, 2, 3, 7 en 21 na het toedienen van de behandeling.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was opnieuw een beroep doen op medische hulp binnen zeven dagen na de behandeling. Secundaire eindpunten waren het persisteren van de symptomen (blafhoest en stridor), aantal uren slaapdeprivatie van het kind en de graad van stress van de ouders op dag 1, 2 en 3 na de behandeling. Er werd tevens een analyse gemaakt van de kosten tijdens de 21 dagen na de behandeling. De analyse van het primaire eindpunt gebeurde volgens *intention-to-treat*.

BESPREKING

Relevantie voor de praktijk

Pseudokroep is een frequente aandoening in de huisartspraktijk: ongeveer één op zes contacten met kinderen jonger dan vier jaar betreft 'acute laryngitis/tracheitis' (ICPC-code R 77)². De laatste decennia zijn er heel wat studies verricht naar de werkzaamheid van corticosteroiden bij kinderen met acute laryngitis stridulosa. Op dit ogenblik is goed onderbouwd dat een eenmalige toediening van corticosteroiden inderdaad effectief is. Een Cochrane review³ gebaseerd op 31 studies komt tot de conclusie dat eenmalige toediening van dexamethason of budesonide de symptomen sneller doet verminderen en het aantal extra zorgcontacten of hospitalisaties voor pseudokroep reduceert. Tot dusver zijn de meeste studies uitgevoerd bij kinderen met matige tot ernstige symptomen. Twee van deze studies werden eerder besproken in Minerva⁴. Gegevens over de effectiviteit bij kinderen met milde symptomen zijn nog beperkt. Nochtans is dit voor de huisarts het meest interessant, want de grote meerderheid van de kinderen heeft slechts milde symptomen en wordt thuis behandeld.

Resultaten

Van 708 kinderen van wie de gegevens bekend waren, zochten er 54 (15,3%) in de placebogroep versus 26 (7,3%) in de dexamethasongroep binnen zeven dagen opnieuw medische hulp ($p < 0,001$). Na correctie voor basiskarakteristieken was de OR 2,4 (95% BI 1,4 tot 3,9) en de NNT 13 (95% BI 8 tot 31) in het voordeel van een behandeling met dexamethason. Na 24 uur hadden kinderen in de dexamethasongroep minder symptomen dan die in de placebogroep (OR 3,2; 95% BI 1,5 tot 6,8; $p = 0,003$), maar op dag 3 waren in beide groepen de symptomen bij 75% van de kinderen verdwenen. Op dag 1 was er minder slaapdeprivatie bij het kind en stress bij de ouders in de dexamethasongroep (voor beide $p < 0,001$). De kosten voor de dexamethasongroep waren lager dan de placebogroep ($p = 0,01$). De onderzoekers rapporteerden geen nevenwerkingen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat eenmalige orale toediening van dexamethason bij kinderen met milde kroep een effectieve behandeling is met een klein, maar belangrijk klinisch en economisch voordeel. Alhoewel de effecten van deze behandeling op lange termijn nog niet bekend zijn, ondersteunen deze resultaten het gebruik van dexamethason bij de meeste, zo niet bij alle kinderen met pseudokroep.

Financiering

'Canadian Institutes of Health Research', 'Alberta Children's Hospital Foundation', 'Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute' en 'Stollery Children's Hospital Foundation'

Belangenvermenging

Eén van de auteurs ontving een beurs van Cumberland Pharmaceuticals.

Methodologische beschouwingen

Het betreft een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek van goede kwaliteit: de placebogroep en interventiegroep zijn gelijkwaardig bij de start van de studie, randomisatie en blinding zijn goed uitgevoerd en er is voldoende follow-up. De interventie bestaat uit een éénmalige orale dosis dexamethason, een therapie die door de huisarts gemakkelijker kan worden toegepast. Alle uitkomstmaten zijn relevant voor de dagelijkse praktijk. Deze studie focust specifiek op de 'milde' groep: wel blafhoest, maar weinig stridor of weinig intercostale intrekkingen bij rust (score 2 op de schaal van Westley). Alhoewel het hier nog steeds om kinderen gaat die zich melden op spoedopname en niet in de huisartspraktijk, is deze populatie wellicht vergelijkbaar met de meerderheid van de patiëntjes die de huisarts ziet.

Andere studies

De studie van Geelhoed uit 1996⁵ includeerde slechts honderd kinderen. De inclusie gebeurde op een pediat-

trische spoedopname. Geen van de kinderen vertoonde intercostale intrekkingen of stridor bij rust. Allen kregen een eenmalige dosis dexamethason 0,15 mg/kg of placebo en mochten daarna het ziekenhuis verlaten. Acht kinderen uit de placebogroep kwamen terug of dienden opgenomen te worden omwille van verergering van de symptomen, terwijl dit voor geen van de kinderen uit de dexamethasongroep het geval was. De studie van Luria uit 2001⁶ betrof 364 kinderen met zowel zeer milde als meer ernstige symptomen. De interventie bestond uit ofwel dexamethason oraal 0,6 mg/kg, ofwel dexamethason via aërosol, ofwel placebo. Men stelde vast dat met oraal dexamethason de symptomen sneller verminderden en het aantal extra zorgcontacten voor pseudokroep daalde in vergelijking met placebo of dexamethason in aërosol.

Belangrijk effect?

Deze studie bevestigt nogmaals dat dexamethason 0,6 mg/kg per os nuttig kan zijn: het aantal kinderen dat voor pseudokroep binnen zeven dagen opnieuw contact opneemt met een zorgverlener daalt, de kinderen slapen beter, de ouders zijn iets minder gestrest en de symptomen verminderen sneller. Bovendien is het kosteneffectief en veilig: er zijn immers geen aanwijzingen, noch uit deze noch uit andere studies, dat een eenmalige toediening van corticosteroiden op korte of lange termijn schadelijke effecten heeft. De auteurs concluderen dus dat alle kinderen met pseudokroep het best behandeld kunnen worden met dexamethason: er is een kleine, maar reële winst en er zijn geen (tot nog toe bekende) kosten. Nochtans is het effect klein: er moeten dertien kinderen behandeld worden om één 'terugkeerconsult' te voorkomen; het verschil in ernst van de symptomen

is enkel duidelijk de eerste 24 uur, op dag 3 is er geen verschil meer; het verschil in slaap is in de grootteorde van enkele uren; het verschil in stress bij de ouders is minimaal; evenveel kinderen (ongeveer 10%) in beide groepen rapporteren op de tweede of derde dag een verslechtering van de symptomen. Behandelen bespaart kosten, maar dit aspect kan nu net moeilijk geëxtrapoleerd worden naar andere landen of andere settings.

Indicaties in de praktijk

De studie toont duidelijk aan wat we al weten: pseudokroep is een zelflimiterende aandoening. Na drie dagen is reeds 75% van alle kinderen volledig hersteld, zowel in de placebo- als in de dexamethasongroep. De conclusie van de auteurs om alle kinderen met kroep te behandelen zomaar overnemen, betekent dat we in de toekomst massa's kinderen zullen behandelen met een krachtig en potentieel gevaarlijk medicijn, terwijl het slechts voor een beperkte groep een erg tijdelijk en klein verschil zal maken. Wat zullen de 'kosten' zijn van accidentele overdoseringen of verkeerde indicatiestellingen waarop het risico bij een meer algemeen gebruik ongetwijfeld zal toenemen? En hoe zeker zijn we van de veiligheid op lange termijn? Eenmalige toediening van dexamethason of budesonide kan misschien een belangrijk hulpmiddel zijn bij kinderen met meer uitgesproken symptomen (kroepescore 3 of meer). Het is de vraag of kinderen met weinig symptomen wel een behandeling nodig hebben. Wellicht kan de beslissing 'behandelen of niet' het best in overleg gebeuren met de ouders van het patiëntje, waarbij de verschillende aspecten van de therapie en wat men ervan kan verwachten afgewogen worden tegen het gunstige natuurlijke verloop van pseudokroep.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat na eenmalige toediening van dexamethason (0,6 mg/kg) bij kinderen met milde symptomen van pseudokroep, minder kinderen opnieuw medische hulp zoeken. De symptomen zijn sneller verdwenen, maar na drie dagen is 75% van alle kinderen symptoomvrij. Aangezien pseudokroep een zelflimiterende aandoening is en een behandeling met corticosteroiden slechts geringe voordelen heeft, is het niet aangewezen om alle kinderen met milde symptomen van pseudokroep te behandelen. Een beslissing om toch te behandelen met corticosteroiden dient het best te gebeuren in overleg met de ouders.

Literatuur

- Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double blind study. *Am J Dis Child* 1978;132:484-7.
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- Russell K, Wiebe N, Saenz A, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
- De Sutter A. Behandeling van pseudokroep met corticosteroiden. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(4):177-80.
- Geelhoed G, Turner J, Macdonald WB. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. *BMJ* 1996;313:140-2.
- Luria JW, Gonzalez-del-Ray JA, DiGuilio GA, et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1340-5.

Antibiotica tegen atypische kiemen bij pneumonie

Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330:456-62.

Duiding: S. Coenen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van β -lactamantibiotica versus antibiotica actief tegen atypische verwerkers bij volwassenen met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie?

Achtergrond

Het is nog niet duidelijk wat de meest geschikte antibioticatherapie is in geval van 'community acquired' pneumonie. Eén van de redenen is dat met routine microbiologische tests slechts zelden de bacteriële verwekker wordt geïdentificeerd. Naast *Streptococcus pneumoniae* kunnen immers ook 'atypische' micro-organismen 'community acquired' pneumonie veroorzaken. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* species en *Chlamydia pneumoniae* worden atypische verwekkers genoemd, omdat ze in vitro niet reageren op β -lactamantibiotica. Hun klinische presentatie daarentegen verschilt meestal niet van een pneumokokkenpneumonie. Samen zijn ze verantwoordelijk voor 10 tot 20% van alle gevallen van 'community acquired' pneumonie¹.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Tot december 2003 zocht men in de Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline en Embase. Aanvullend werd gezocht in congresabstracts, werden registratieoverheden gecontacteerd, referentielijsten van reviews doorzocht en farmaceutische firma's gecontacteerd die klinische studies hadden uitgevoerd met antibiotica actief tegen atypische verwekkers.

Geselecteerde studies

Na screening van meer dan 2 000 titels en abstracts includeerde men achttien gerandomiseerde dubbelblinde klinische studies waarbij antibiotica actief tegen atypische verwekkers (chinolonen en macroliden) in monotherapie werden vergeleken met β -lactamantibiotica (penicillines en cefalosporines) in monotherapie bij radiografisch bevestigde 'community acquired' pneumonie. De studies werden uitgevoerd in meer dan dertig landen tussen 1980 en 2000. In totaal werden er negen chinolonen en drie macroliden (een ketolide) onderzocht. Behalve in twee oudere studies waarin initieel intraveneus werd behandeld, ging het om orale preparaten.

Onderzoekspopulatie

De totale populatie bestond uit 6 749 volwassenen met een gemiddelde leeftijd tussen 41 en 61 jaar. De

meeste studies gebruikten specifieke exclusiecriteria (parenterale toediening van antibiotica bij aanvang van de studie, patiënten met nosocomiale of aspiratiepneumonie, immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met belangrijke lever- of nierfunctiestoornissen), waardoor de deelnemers jonger waren en ze een gunstigere prognose hadden dan in observationeel onderzoek. Men vond 311 (4,6%) patiënten (uit dertien studies) met *M. pneumoniae*, 115 (1,7%) (uit zeven studies) met *C. pneumoniae* en 75 (1,1%) (uit tien studies) met *Legionella* species.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de proportie van patiënten die klinisch niet herstelden of verbeterden. Voor de analyse gebruikte men de **intention-to-treat** of de **modified intention-to-treat** populatie (waarbij 'community acquired' pneumonie werd bevestigd en minstens één dosis van de studiemedicatie werd ingenomen) en maakte men gebruik van het **fixed-effects model**. Ook de **per protocol** populatie en de totale mortaliteit werden bestudeerd.

Resultaten

Alle studies rapporteerden over de primaire uitkomstmaat en globaal vond men dat 18% van de patiënten klinisch niet waren hersteld of verbeterd. In geen enkele studie zag men een significant verschil tussen de behandelingen. Tussen de studies was er geen significante heterogeniteit. Wanneer de resultaten werden gepoold, vond men geen meerwaarde van antibiotica actief tegen atypische verwekkers versus β -lactamantibiotica (RR 0,97; 95% BI 0,87 tot 1,07). Men kwam tot dezelfde conclusie voor de macroliden afzonderlijk (RR 0,81; 95% BI 0,58 tot 1,14) en voor de chinolonen afzonderlijk (RR 0,99; 95% BI 0,88 tot 1,11). Per protocol analyse gaf gelijkaardige resultaten. Er was geen vermindering van het effect van β -lactamantibiotica doorheen de jaren, alhoewel wereldwijd de pneumokokkenresistentie toenam. Er werden in totaal 130 sterfgevallen gerapporteerd (mortaliteit van 1,9%) zonder verschil tussen de studiearmen (RR 1,20; 95% BI 0,84 tot 1,71). Alleen voor patiënten met *Legionella* was bij gebruik van antibiotica actief tegen atypische verwekkers de proportie die klinisch niet herstelde of verbeterde significant kleiner (RR 0,40; 95% BI 0,19 tot 0,85).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen evidentie bestaat dat bij patiënten met niet-ernstige 'community acquired'

pneumonie de klinische uitkomst verbetert met antibiotica actief tegen atypische verwekkers. Deze antibiotica hadden wel een betere uitkomst bij patiënten met pneumonie veroorzaakt door *Legionella*. De prevalentie hiervan was echter laag in de geïncludeerde studies. Bèta-lactamantibiotica moeten dus de eerste keuze blijven bij de behandeling van niet-ernstige 'community acquired' pneumonie bij volwassenen.

BESPREKING

Rol van β-lactamantibiotica bevestigd

Tot op heden ontbrak onderbouwing voor het effect van antibiotica actief tegen atypische verwekkers bij volwassen met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie. Als gevolg waren de aanbevelingen voor de antibiotische therapie van deze aandoening tegenstrijdig. Deze meta-analyse geeft de voorschrijver in de eerste lijn evidentie van het hoogste niveau dat β-lactamantibiotica voor de initiële behandeling van deze patiënten een verantwoorde keuze zijn. Ze zijn immers niet inferieur aan een behandeling met antibiotica actief tegen atypische verwekkers, zelfs bij bewezen *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*.

Deze bevindingen zijn relevant voor de eerste lijn, ook al gaat het over een aandoening die per jaar slechts zeven tot acht keer per duizend actieve patiënten gediagnosticeerd wordt in de Vlaamse of Nederlandse huisartspraktijk (meestal zonder radiologische bevestiging)^{2,3} en komen de gegevens uit studies in een hospitalsetting (met radiologische bevestiging). De patiënten in de meta-analyses zijn jong, hebben een gering risico van complicaties of overlijden, en kunnen daarom perfect in de eerste lijn behandeld worden. Daarnaast worden door de onzekere diagnostiek van deze aandoening vaak antibiotica voorgeschreven voor (lage) luchtweginfecties die geen pneumonie zijn. Op basis van deze review kan men stellen dat een behandeling met β-lactamantibiotica voor al deze patiënten een verantwoorde keuze is, indien een behandeling met een antibioticum wordt overwogen. Voldoende hoog gedoseerd amoxicilline is nog steeds te verkiezen als antibiotische therapie, ook al werden sommige antibiotica actief tegen atypische kiemen vergeleken met amoxicilline-clavulaanzuur. Pooling zonder de studies met amoxicilline-clavulaanzuur of zelfs enkel van de studies met amoxicilline, geeft gelijklopende resultaten (respectievelijk OR 0,97; 95% BI 0,86 tot 1,08 en OR 0,97; 95% BI 0,85 tot 1,11), evenals excluderen van de studies vóór 1998 (OR 0,96; 95% BI 0,81 tot 1,14). De initiële therapie van niet-ernstige 'community acquired' pneumonie aanpassen voor infectie met *Legionella* species lijkt niet zinvol, aangezien deze kiem slechts zelden de veroorzaker is (<3%)⁴.

De epidemiologie van verwekkers en hun resistentiepatroon in verschillende regio's bepalen uiteraard ook de keuze van het antibioticum, waardoor men in de Scandinavische landen nog met penicilline kan behandelen. Anderzijds vond men in de meta-analyse geen evidentie voor een afname van het effect van β-lac-

Financiering

De tweede auteur ontving een studiebeurs van de Waikato District gezondheidsraad.

Belangenvermenging

De auteurs ontvingen van verschillende farmaceutische firma's fondsen voor onderzoek en vergoedingen voor deelname aan congressen.

tamantibiotica over de jaren heen, terwijl wereldwijd de pneumokokkenresistentie toeneemt.

Richtlijnen

De conclusie van deze meta-analyse komt overeen met de aanbevelingen van de 'British Thoracic Society' voor 'community acquired' pneumonie⁴, de NHG-Standaard Acute hoesten⁵ en de WVVH-Aanbeveling Acute hoest⁶. Uit een Vlaams onderzoek bleek dat naast een reductie van het aantal voorgeschreven antibiotica, een voorkeur voor amoxicilline in plaats van bijvoorbeeld macroliden, geen verschil gaf in symptoomresolutie bij volwassen patiënten met acute hoest, in duur tot hervatten van dagelijkse activiteiten of werk, noch in het aantal reconsultaties of hospitalisaties. Daartegenover bespaarde de verandering naar amoxicilline het RIZIV tot 7 euro per antibioticumvoorschrift⁷.

In de aanbeveling 'Acute lage luchtweginfecties bij volwassenen', die wordt uitgewerkt voor de 'Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee' (BAPCOC), maakt men niet langer het onderscheid tussen typische en atypische pneumonie⁸. Dit in tegenstelling tot de richtlijn van de 'American Thoracic Society', die tot op heden nog steeds een alternatieve keuze voorstelt voor de initiële behandeling van 'community acquired' pneumonie met vermoeden van atypische verwekkers⁹.

Andere commentatoren van deze meta-analyse komen tot gelijkaardige conclusies^{10,11}. Marrie stelt vragen bij de uitkomstmaat en suggereert om tijd tot symptoomresolutie of tot werkhervatting te evalueren, omdat deze uitkomsten gevoeliger zijn voor veranderingen in de onderzochte groep patiënten. Een tweede commentaar presenteert informatie die niet in het artikel vermeld staat, namelijk dat een gecombineerde uitkomstmaat voor succes werd gebruikt (genezing, afwezigheid van neveneffecten, medische complicaties en noodzaak voor bijkomende consultaties, geen verandering van de initiële therapie en geen hospitalopname of overlijden binnen dertig dagen), en vergelijkt deze en andere uitkomsten tussen ambulante en gehospitaliseerde patiënten. Het succes van een antibioticabehandeling was 83,6% bij ambulante en 80,7% bij gehospitaliseerde patiënten. Er was geen verschil in hospitalopnames (6-7%) tussen de twee groepen, noch in 'health related quality of life'-scores gemeten op zeven en dertig dagen. Ambulante patiënten waren meer tevreden over de zorg in het algemeen (91,2% versus 79,1%; p=0,03).

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse toont aan dat β -lactamantibiotica, met name amoxicilline, de eerste keuze zijn bij patiënten met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie. Deze conclusies komen overeen met de Britse en Nederlandstalige richtlijnen voor de behandeling van volwassenen met 'community acquired' pneumonie^{4-6,8}.

De redactie

Literatuur

1. Bartlett J, Mundy L. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
2. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
3. Okkes I, Oskam S, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl 4): IV1-64.
5. Verheij T, Salomé P, Bindels P, et al. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
7. Coenen S, Van Royen P, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:661-72.
8. Art B, Coenen S, Vints A, Loof GD, et al. Aanbeveling voor goed gebruik van antibiotica. Acute lage luchtweginfecties bij volwassenen. Brussel: BAPCOC. (in voorbereiding)
9. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
10. Marrie TJ. Review: antibiotics active against atypical pathogens do not improve community acquired pneumonia more than β lactam antibiotics. *Evid Based Med* 2005;10:115.
11. Antibiotic choice makes little difference in CAP. *J Fam Pract* 2005;54:494.

Thuisgebaseerde aanpak van depressie bij bejaarden

Ciechanowski P, Wagner E, Schmalting K, et al. Community-integrated home-based depression treatment in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1569-77.

Duiding: R. Rogiers, T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan thuiszorg bijdragen tot een betere detectie en behandeling van dysthymie en mineure depressie bij thuisgebonden bejaarden met somatische en sociaal-economische beperkingen?

Achtergrond

Bij ouderen komen dysthymie en mineure depressie frequent voor. Sociaal isolement, comorbiditeit en functionele beperkingen dragen daartoe bij en beperken bovendien de kans op herkenning en adequate behandeling. Een onbehandelde depressie heeft een negatieve invloed op functioneren en levenskwaliteit, hetgeen kan leiden tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit en hoge gezondheidskosten.

Bestudeerde populatie

Maatschappelijk werkers rekruteerden op basis van

een positief antwoord op twee vragen van de **PRIME-MD-vragenlijst 1** 238 personen ouder dan 60 jaar, die gebruik maakten van dienstverlening voor bejaarden of leefden in een bejaardentehuis. Samen met 181 personen die zich voor deelname zelf hadden aangemeld, werden zij met behulp van het **SCID-interview** gescreend op aanwezigheid van dysthymie of mineure depressie. Na uitsluiten van patiënten zonder depressie of met majeure depressie, bipolaire stoornis, psychose, middelenmisbruik en cognitieve stoornissen, konden uiteindelijk 138 patiënten aan het onderzoek deelnemen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 73 jaar (SD 8,5) en 79% was vrouw. De ene helft leed aan mineure depressie, de andere helft aan dysthymie, 36% nam een antidepressivum. Er waren gemiddeld 4,6 (SD 2,1) chronische medische aandoeningen per patiënt, 72% leefde alleen, 69% had thuisbijstand en bij 58% was het jaarlijks inkomen lager dan 10 000 dollar.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse toont aan dat β -lactamantibiotica, met name amoxicilline, de eerste keuze zijn bij patiënten met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie. Deze conclusies komen overeen met de Britse en Nederlandstalige richtlijnen voor de behandeling van volwassenen met 'community acquired' pneumonie^{4-6,8}.

De redactie

Literatuur

1. Bartlett J, Mundy L. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
2. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
3. Okkes I, Oskam S, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl 4): IV1-64.
5. Verheij T, Salomé P, Bindels P, et al. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
7. Coenen S, Van Royen P, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:661-72.
8. Art B, Coenen S, Vints A, Loof GD, et al. Aanbeveling voor goed gebruik van antibiotica. Acute lage luchtweginfecties bij volwassenen. Brussel: BAPCOC. (in voorbereiding)
9. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
10. Marrie TJ. Review: antibiotics active against atypical pathogens do not improve community acquired pneumonia more than β lactam antibiotics. *Evid Based Med* 2005;10:115.
11. Antibiotic choice makes little difference in CAP. *J Fam Pract* 2005;54:494.

Thuisgebaseerde aanpak van depressie bij bejaarden

Ciechanowski P, Wagner E, Schmalting K, et al. Community-integrated home-based depression treatment in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1569-77.

Duiding: R. Rogiers, T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan thuiszorg bijdragen tot een betere detectie en behandeling van dysthymie en mineure depressie bij thuisgebonden bejaarden met somatische en sociaal-economische beperkingen?

Achtergrond

Bij ouderen komen dysthymie en mineure depressie frequent voor. Sociaal isolement, comorbiditeit en functionele beperkingen dragen daartoe bij en beperken bovendien de kans op herkenning en adequate behandeling. Een onbehandelde depressie heeft een negatieve invloed op functioneren en levenskwaliteit, hetgeen kan leiden tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit en hoge gezondheidskosten.

Bestudeerde populatie

Maatschappelijk werkers rekruteerden op basis van

een positief antwoord op twee vragen van de **PRIME-MD-vragenlijst 1** 238 personen ouder dan 60 jaar, die gebruik maakten van dienstverlening voor bejaarden of leefden in een bejaardentehuis. Samen met 181 personen die zich voor deelname zelf hadden aangemeld, werden zij met behulp van het **SCID-interview** gescreend op aanwezigheid van dysthymie of mineure depressie. Na uitsluiten van patiënten zonder depressie of met majeure depressie, bipolaire stoornis, psychose, middelenmisbruik en cognitieve stoornissen, konden uiteindelijk 138 patiënten aan het onderzoek deelnemen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 73 jaar (SD 8,5) en 79% was vrouw. De ene helft leed aan mineure depressie, de andere helft aan dysthymie, 36% nam een antidepressivum. Er waren gemiddeld 4,6 (SD 2,1) chronische medische aandoeningen per patiënt, 72% leefde alleen, 69% had thuisbijstand en bij 58% was het jaarlijks inkomen lager dan 10 000 dollar.

Onderzoeksoepzet

In dit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek werden de bejaarden verdeeld in een controlegroep die 'usual care' kreeg (n=66) en een interventiegroep die 'specifieke thuiszorg' kreeg met nadruk op verhoging van fysieke en sociale activiteiten (n=72). Deze groep kreeg onder meer acht sessies van 50 minuten 'problem solving therapy' over een verloop van negentien weken onder leiding van een getrainde maatschappelijk werker. Indien tijdens de interventie en de maandelijkse follow-up daarna geen verbetering van de depressie werd vastgesteld gaf een superviserende psychiater aan de huisarts het advies om de antidepressiva aan te passen of medische oorzaken van depressie aan te pakken.

Uitkomstmeting

De ernst van de depressie werd gemeten met de HSCL-20-schaal bij de start en drie en twaalf maanden na randomisatie. Andere uitkomsten waren levenskwaliteit en gebruik van medische voorzieningen. De meting werd uitgevoerd door personen die niet betrokken waren bij de interventie. Analyse gebeurde volgens *intention-to-treat*.

Resultaten

Na twaalf maanden hadden in de interventiegroep significant meer patiënten een 50%-reductie van depressieve symptomen, vergeleken met de patiënten uit de 'usual care'-groep (43% versus 15%; OR 5,21; 95%

BI 2,01 tot 13,49; $p < 0,001$). Ook het aantal patiënten in complete remissie was in de interventiegroep significant hoger (36% versus 12%; OR 4,96; 95% BI 1,79 tot 13,72; $p = 0,002$). Enkel de patiënten uit de interventiegroep vertoonden na twaalf maanden een significante verbetering voor zowel functioneel als emotioneel welzijn, maar niet voor fysiek en sociaal welzijn. Er was geen verschil in gebruik van antidepressiva of medische zorgen tussen beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een in de gemeenschap geïntegreerde en thuisgebaseerde zorgaanpak van depressie, depressieve symptomen reduceert en de gezondheidstoestand van chronisch zieke bejaarden met mineure depressie of dysthymie verbetert.

Financiering

'Prevention Research Centers Program of the Centers for Disease Control and Prevention' en 'University of Washington Health Promotion Research Center' (V.S.)

Belangenvermenging

De sponsors waren niet betrokken bij de opzet en het verloop van de studie, de verzameling, analyse en interpretatie van de gegevens en de publicatie van de resultaten. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De auteurs geven een nauwkeurige beschrijving van het onderzoek, maar uit de gedetailleerde flowchart kan men niet afleiden waarom deelnemers die zichzelf aanmeldden drie keer meer kans hadden om geïncludeerd te worden. We zouden eerder het omgekeerde verwachten, aangezien de maatschappelijk werkers bij de rekrutering reeds een selectieprocedure hanteerden. Welke behandeling de patiënten uit de controlegroep precies kregen is niet bekend. 'Usual care' slaat zowel op medische zorg van verschillende huisartsen als op andere zorg uit de eerste en tweede lijn. Dit maakt de controlegroep zeer heterogeen.

Ook de interventie bestaat uit meerdere behandelingen. Het gaat niet enkel om 'problem solving therapy', maar ook om aanmoediging en planning van fysieke, sociale en 'leuke' activiteiten en controle op gebruik van medicatie. Dit laatste kan geleid hebben tot een juistere dosering en een betere compliantie van de medicamenteuze behandeling. Misschien is de betere uitkomst in de interventiegroep dan ook voor een belangrijk deel hieraan te danken. Uit eerder onderzoek bij bejaarden met dysthymie en mineure depressie is immers gebleken dat 'problem solving therapy' versus behandeling met placebomedicatie geen significante verbetering gaf van depressieve symptomen¹. Bij inclusie maken de onderzoekers een duidelijk onder-

scheid tussen patiënten met dysthymie en mineure depressie. DSM-IV definieert mineure depressie als dagelijkse aanwezigheid van depressieve stemming en anhedonie met één tot drie bijkomende symptomen gedurende minstens twee weken, terwijl men dysthymie eerder ziet als een depressief syndroom dat minstens twee jaar bestaat. In de interventiegroep waren er proportioneel meer patiënten met dysthymie. Het effect hiervan op de resultaten werd niet nagegaan, omdat men bij de beoordeling van de resultaten geen onderscheid maakte tussen dysthymie en mineure depressie. In de studie van Williams zag men geen verschil in resultaten tussen de dysthymie- en de mineure depressiegroep¹. Het klinisch belang van dit onderscheid kunnen we dan ook in vraag stellen en moet verder worden onderzocht. Ten slotte hadden de auteurs zelf geen toegang tot de medische dossiers waardoor zij voor het vaststellen van de medische comorbiditeit en gebruik van gezondheidsdiensten moesten terugvallen op zelfrapportering, hetgeen tot informatiebias kan hebben geleid.

Laagdrempelige zorgaanpak

In deze studie kon men aantonen dat een geselecteerde groep patiënten die normaal weinig of geen beroep doet op hulpverlening, met een laagdrempelige interventie adequaat behandeld kan worden. Cognitieve gedragstherapie verbetert de 'coping' waardoor de depressieve symptomen afnemen, zonder dat de risico-

factoren moeten worden veranderd. We zien immers dat fysiek en sociaal welzijn in de interventiegroep niet verbeterden. Dit komt overeen met de resultaten van een andere studie die aantoonde dat een beperkte psycho-educatieve en fysiek activerende groepsaanpak in een sociaal-economisch zwakke regio succesvol was². Het vernieuwende aan deze studie is dat de behandeling aan huis werd gegeven. Het zorgt voor een extra verlaging van de drempel voor sociaal zwakkere personen. De auteurs maken zich sterk dat de interventie geïmplementeerd kan worden in de werking van sociale diensten die zich met deze populatie bezighouden.

Relevantie voor de huisarts

Het gaat in deze studie om een sterk geselecteerde populatie (slechts 138 van de 1 419 gerekruteerde patiënten werden geïncludeerd) in de Verenigde Staten. De vraag is dus of we deze setting kunnen extrapoleren naar de laagdrempelige huisartsgeneeskunde in België. In de interventie speelde de huisarts een ondergeschikte rol. De 'problem solving therapy'

gebeurde door speciaal daarvoor getrainde maatschappelijk werkers. Naast het trainingsaspect kunnen we ons afvragen of een behandeling met acht sessies van 50 minuten wel haalbaar is voor de huisarts. Maar wellicht heeft ook de Belgische huisarts vaak minder oog voor mildere vormen van depressie bij zijn oudere patiënten die beperkt zijn in hun somatisch en sociaal-economisch functioneren. Er is reeds aangetoond dat het stapsgewijze ('stepped care model') gebruik van diagnostische middelen (de twee essentiële symptomen van depressie navragen, bij positieve indicatie eventueel een meer verfijnde diagnostiek door de verschillende symptomen na te gaan, eventueel aangevuld met een vragenlijst) en een betere samenwerking met de psychiater de zorg kunnen optimaliseren^{3,4}. Daarnaast roept deze studie de vraag op of huisartsen die getraind zijn in het toepassen van cognitieve gedragstherapie misschien een extra dimensie kunnen toevoegen aan de zorg voor hun depressieve patiënten via het stimuleren van fysieke en sociale activiteiten.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat een beperkt aantal cognitief gedragstherapeutische interventies door getrainde maatschappelijk werkers bij bejaarde patiënten, depressieve symptomen kunnen reduceren en het globale welbevinden verhogen. Het gaat echter om een geselecteerde oudere populatie in de Verenigde Staten met veel somatische comorbiditeit en beperkte financiële middelen, die moeilijk bereikbaar is en sociaal geïsoleerd leeft. Het is niet duidelijk in hoeverre deze resultaten van toepassing zijn in onze huisartsgeneeskundige zorg.

Literatuur

1. Williams JW, Barrett J, Oxman T, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care. *JAMA* 2000;284:1519-26.
2. White J. Treating anxiety and stress. A group psycho-educational approach using brief CBT. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 2000.
3. De Coster I, Van Audenhove C, Goetinck M, van den Aemele H. Collegiale consultatie tussen huisarts en psychiater. Sleutelement in de aanpak van depressie. *Huisarts Nu* 2004;33:273-80.
4. van den Aemele H, Van Audenhove C, De Coster I, Goetinck M. Tussen de lijnen: een stepped care programma voor de behandeling van depressie door huisartsen en PAAZ-psychiater. *Psyche* 2002;4:7-9.

De plaats van atenolol bij hypertensie

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH, et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364:1684-9.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van atenolol op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

In de LIFE-studie leek atenolol minder effectief dan losartan in de reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensiepatiënten met linkerkamerhypertrofie¹. Uit een meta-analyse bleek tevens dat het gebruik van atenolol na een hartinfarct in vraag kan worden gesteld².

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten naar relevante studies in de Cochrane Library, Medline en tekstboeken en contacteerden gerenommeerde onderzoekers op het vlak van hypertensie.

Geselecteerde studies

Alle RCT's waarin men bij essentiële hypertensie het effect onderzocht van atenolol in monotherapie versus placebo, versus geen behandeling of versus een ander hypertensivum, kwamen in aanmerking. De primaire eindpunten moesten vooraf duidelijk gedefinieerd zijn. Er werden geen beperkingen gelegd op leeftijd, cardiovasculaire voorgeschiedenis of comorbiditeit. Uiteindelijk werden acht RCT's met een gemiddelde follow-up van 4,6 jaar geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 24 496 patiënten met essentiële hypertensie in de studie opgenomen. Hun gemiddelde leeftijd was 64,8 jaar.

Uitkomstmeting

Men vergeleek totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, CVA, hartinfarct enerzijds tussen atenolol en placebo

of geen behandeling en anderzijds tussen atenolol en andere antihypertensiva.

Resultaten

In vier studies werd atenolol vergeleken met *placebo of geen behandeling* bij 6 825 patiënten van gemiddeld 70 jaar oud, van wie 2 193 met een voorgeschiedenis van TIA. Ondanks een belangrijke daling in bloeddruk vond men vergeleken met placebo geen significant verschil in totale sterfte, cardiovasculaire sterfte of het ontstaan van hartinfarct en CVA in de atenololgroep. In vijf studies vergeleek men atenolol met *andere antihypertensiva* bij 17 671 patiënten van gemiddeld 62 jaar oud. Naast 5 386 patiënten met ongecompliceerde hypertensie waren er 758 patiënten met type 2 diabetes, 2 334 met carotisstenose en 9 193 met ernstige linkerkamerhypertrofie. Vergeleken met andere geneesmiddelen (n=17 671) zag men, ondanks eenzelfde bloeddrukdalend effect, een hogere mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en risico van CVA in de atenololgroep.

Conclusie van de auteurs

De auteurs trekken het gebruik van atenolol als behandeling van hypertensie in twijfel en vragen zich af of atenolol nog in aanmerking kan komen als referentie-geneesmiddel in interventieonderzoek bij patiënten met hypertensie.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

De eerste auteur was betrokken bij de ALPINE-, SCOPE- en ASCOT-studies. De tweede auteur was betrokken bij de LIFE-studie en kreeg een vergoeding van Astra Zeneca voor deelname aan de ALPINE-studie. De derde auteur kreeg financiële steun van Astra Zeneca en Parke-Davis. Alle auteurs maken deel uit van de werkgroep over hypertensie van de 'Swedish Council on Technology Assessment'.

Tabel: Effect van atenolol versus placebo of geen behandeling en versus andere antihypertensiva op totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en preventie van myocardinfarct en CVA bij patiënten met essentiële hypertensie (95% BI).

	Atenolol versus placebo of geen behandeling	Atenolol versus andere antihypertensiva
Totale mortaliteit	RR 1,01 (0,89-1,15)	RR 1,13 (1,02-1,25)
Cardiovasculaire mortaliteit	RR 0,99 (0,83-1,18)	RR 1,16 (1,00-1,34)
Myocardinfarct	RR 0,99 (0,83-1,19)	RR 1,04 (0,89-1,20)
CVA	RR 0,85 (0,72-1,01)	RR 1,30 (1,12-1,50)



BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Wat onmiddellijk opvalt bij deze meta-analyse is, dat door de vaagheid van de inclusiecriteria er qua leeftijd, bloeddruk, cardiovasculaire voorgeschiedenis en comorbiditeit totaal verschillende patiëntenpopulaties zijn geclusterd. Slechts drie van de acht studies gaan over patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie. Nochtans is in de gepresenteerde berekeningen de statistische heterogeniteit slechts eenmaal significant en eenmaal bijna significant. Het is voor de lezer echter duidelijk dat de klinische heterogeniteit bijzonder groot is: de onderzochte populaties zijn zeer heterogeen. Daarnaast is één van de geïncludeerde studies een open opzet. Doordat in vele studies atenolol wordt toegediend als één van de eerste behandelingen of als tweede geneesmiddel, komen ze niet in aanmerking voor deze analyse, waardoor het aantal behouden studies eerder laag is.

Atenolol versus placebo of geen behandeling

De review doet denken aan een gelijkaardige systematische review van Messerli³, die ook is gebaseerd op twee open studies^{4,5}. Beide studies includeerden bejaarde (>65 jaar) eerstelijnspatiënten met ongecompliceerde hypertensie (1 521 patiënten kregen atenolol en 2 678 controlebehandeling) en besluiten dat met atenolol de totale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit, dood door CVA en coronaire morbiditeit niet significant verbeteren. Er wordt wel een significante daling van het aantal CVA's waargenomen (OR 0,61; 95% BI 0,51 tot 0,72). Het is overigens op basis van deze review van Messerli dat de NHG-Standaard Hypertensie besluit dat bij ongecompliceerde hypertensie bij zestigplussers diuretica de voorkeur genieten⁶. De WVVH-Aanbeveling Hypertensie is minder ingrijpend en besluit dat, op basis van deze en andere meta-analyses, diuretica in lage dosissen en β -blokkers (in deze volgorde) de eerste keuze zijn bij ongecompliceerde hypertensie, ongeacht de leeftijd⁷. De meta-analyse van Carlberg includeert iets meer patiënten, omdat door de minder strenge inclusiecriteria twee studies met TIA-patiënten kunnen zijn toegevoegd (1 104 patiënten kregen atenolol en 813 placebo). In één van deze twee zijn zelfs niet alle patiënten hypertensief! Desondanks blijven de conclusies gelijk en kan ook nu geen enkele significante meerwaarde voor een behandeling met atenolol worden aangetoond, ook niet wat preventie van CVA betreft (RR 0,85; 95% BI 0,72 tot 1,01). Maar eigenlijk maakt inclusie van de twee studies met TIA-patiënten deze meta-analyse zo heterogeen, dat ze ondergeschikt is aan die van Messerli en een vergelijkking ermee zelfs misplaatst is.

Atenolol versus andere antihypertensiva.

Opvallend is hier ook dat veel gecompliceerde hypertensiepatiënten zijn geïncludeerd: diabetici (UKPDS: atenolol versus captopril), patiënten met carotis intima wandverdichtingen (ELSA: atenolol versus cal-

ciumantagonist) en ernstige linkerkamerhypertrofie (LIFE: atenolol versus sartaan²). Slechts twee studies includeren ongecompliceerde hypertensiepatiënten: de MRC-trial⁴ en de HAPPHY-studie⁸. De HAPPHY-studie onderzocht een studiepopulatie (40-64 jaar) van enkel diastolische hypertensiepatiënten zonder verwikkelingen, die men randomiseerde in een groep met een thiazidediureticum (n=3 272) of een β -blokker (metoprolol of atenolol, n=3 297). Enkel de totale sterfte in de atenololgroep (n=1 604) is bruikbaar in deze meta-analyse: RR 1,27; 95% BI 0,76 tot 2,11. Maar ook dit 'manoeuvre' komt de kwaliteit van de meta-analyse niet ten goede.

In deze arm van de meta-analyse includeerde men dus veel patiënten met gecompliceerde hypertensie en het tweede medicament waarmee wordt vergeleken, is zeer verschillend. Het is overigens bekend dat β -blokkers niet goed presteren als het gaat over de reductie van linkerkamerhypertrofie of de behandeling bij diabetes of atherosclerose. De resultaten van de studiearm zijn dan ook allerminst verrassend: er is in de atenololgroep een verhoogde totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en incidentie van CVA. Alleen in de preventie van een nieuw myocardinfarct zijn beide onderzoekarmen gelijk, maar juist bij deze berekening is er significante statistische heterogeniteit!

Bedenkingen voor de praktijk

De volgende bedenkingen dringen zich op. In geval van *ongecompliceerde hypertensie* bij patiënten van *mid-delbare leeftijd* kan op basis van deze meta-analyse geen uitspraak worden gedaan. Het merendeel van de patiënten is immers zestigplusser met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar. Daarom moeten we ons beroepen op vroegere meta-analyses⁹: β -blokkers blijven een eerste keuze, rekening houdende met de potentiële voordelen (behandeling van tachycardie, essentiële tremor en migraine) en nadelen (sportbeoefening, obstructief longlijden). In geval van ongecompliceerde hypertensie bij patiënten boven de 60 jaar baseren we ons beter op de review van Messerli, alhoewel die ook haar beperkingen kent (slechts twee studies met β -blokkers als eerste keuze en dan telkens atenolol). Hieruit zouden we kunnen concluderen dat bij bejaarden met ongecompliceerde hypertensie diuretica een betere eerste keuze zijn dan atenolol (een hydrofiële cardioselectieve β -blokker). Maar gegevens met andere β -blokkers, met name de meer lipofiele zoals metoprolol, timolol, prapranolol, moeten in dit verband eerst bestudeerd worden, voordat men een uitspraak kan doen over een mogelijk groepseffect van β -blokkers bij bejaarden. De nadelige gevolgen van β -blokkers bij ongecompliceerde hypertensie op oudere leeftijd zijn dus enkel en beperkt bestudeerd voor het hydrofiële atenolol. Bij een herwerking van de WVVH-Aanbeveling dient dit in overweging te worden genomen.

Door de grote heterogeniteit kunnen we uit deze meta-analyse niet besluiten wat de plaats is van β -

blokkers in de behandeling van *gecompliceerde hypertensie*. In andere studies is aangetoond dat zij wel effectief zijn na myocardinfarct en bij hartfalen. Zo is van het lipofiele metoprolol, timolol en propranolol aangetoond dat ze de totale en cardiovasculaire mortaliteit reduceren na een acuut myocardinfarct². Uit de MERIT HF-studie¹⁰ blijkt dat bij zeventigplussers

het toevoegen van het langwerkende metoprolol aan een klassieke behandeling voor hartfalen, het relatief risico van mortaliteit vermindert met 34% (NNT 27 gedurende een jaar). Aangezien dit gunstige effect eveneens is aangetoond voor carvedilol, bisoprolol en nebivolol, betreft het waarschijnlijk een klasse-effect van de (lipofiele) β -blokkers.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De auteurs van deze meta-analyse waarschuwen voor een beperkt of zelfs nadelig effect van atenolol in de behandeling van bejaarde patiënten met hypertensie. Er zijn echter belangrijke methodologische beperkingen, waardoor deze conclusie in twijfel kan worden getrokken. De WVVH-Aanbeveling blijft daarom geldig: bij jonge patiënten met ongecompliceerde hypertensie zijn β -blokkers, naast thiazidediuretica een eerste keuze. Voor oudere patiënten is verder onderzoek noodzakelijk.

De redactie

Literatuur

1. De Cort P. Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie. *Minerva* 2003;2(1):4-7.
2. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-7.
4. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
5. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
6. Walma EP, Thomas S, Prins A, et al. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
7. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
8. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
9. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):324-7.
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.

Productnamen

Atenolol: Tenormin®

Bisoprolol: Emconcor®, Isoten®

Captopril: Capoten®

Carvedilol: Kredex®, Dimitone®

Metoprolol: Lopresor®, Seloken®, Selozok®

Nebivolol: Nobiten®

Propranolol: Inderal®

Timolol: Blocadren®

Fase III-studie

In een fase III-studie zijn grotere groepen proefpersonen betrokken en worden de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling onderzocht. Dit gebeurt meestal in de vorm van een RCT, waarbij proefpersonen aselekt worden ingedeeld in verschillende onderzoeksgroepen. Vergelijking vindt plaats met een standaardbehandeling of placebo.

Fixed-effects model

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat onderzochte populatie, onderzoeksopzet en analyse methode betreft. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Indien er geen heterogeniteit bestaat tussen studies, kan men bij analyse gebruik maken van het fixed-effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

HSCL 20-schaal

Met de 'Hopkins Symptom Checklist Depression' schaal berekent men aan de hand van twintig vragen een score die correleert met de ernst van de depressie.

Intention-to-treat analyse

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

Kroepscore volgens Westley

Symptoom	Score	Symptoom	Score
<i>Stridor</i>		<i>Inademing</i>	
geen	0	normaal	0
indien onrustig	1	verminderd	1
in rust	2	ernstig verminderd	2
<i>Intrekkingen</i>		<i>Cyanose bij inademen van kamerlucht</i>	
geen	0	geen	0
mild	1	indien onrustig	4
matig	2	in rust	5
ernstig	3	<i>Niveau van bewustzijn</i>	
		normaal	0
		gedesoriënteerd	5

Modified intention-to-treat analyse

Een 'modified intention-to-treat analyse' includeert niet alle gerandomiseerde patiënten, maar alleen de patiënten die beantwoorden aan een extra criterium, bijvoorbeeld patiënten die minstens één dosis van het onderzochte medicament innamen of patiënten bij wie de diagnose bacteriologisch werd bevestigd.

Per protocol analyse

Hierbij sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat.

PRIME-MD

De 'Primary Care Evaluation of Mental Disorders'-vragenlijst wordt gebruikt als screeningsinstrument voor depressie. De twee eerste vragen peilen naar een depressieve stemming (down gevoel, depressief gevoel, hulpeloosheid) en verlies van interesse in dingen die men normaal leuk vindt of in contacten met familie of collega's.

SCID-interview

De 'Structured Clinical Interview for DSM-IV'-vragenlijst is gebaseerd op de DSM-IV-criteria voor dysthymie en mineure depressie.

Redactieraad:

Marc De Meyere (hoofdredacteur), Mieke van Driel (eindredacteur Vlaamse editie), Pierre Chevalier (eindredacteur Franstalige editie), Georges Collette, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Anne Vanwelde (bureauredactie Franstalige editie), Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman (bureauredactie Vlaamse editie), Michel Roland, Etienne Vermeire

Redactiesecretariaat:

Nico De Vos, UZ-1K3, De Pintelaan 185, 9000 Gent • tel. 09 240 24 55 • fax 09 240 49 67
e-mail: nico.devos@ugent.be

Verantwoordelijke uitgever:

Marc De Meyere, Bergbos 233, B-9820 Merelbeke

Minerva is elektronisch te raadplegen op de volgende website: <http://www.minerva-ebm.be>

Minerva komt tot stand met de steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), de WVVH, de SSMG, het Intermutualistisch Agentschap en het Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu.

Minerva *lezersbrieven*



Om een snelle reactie te verzekeren zijn brieven aan de redactie in de taal van de auteurs te raadplegen op de website van Minerva. Ook het antwoord van de redactie is daar te vinden. De brieven staan op de website gerangschikt volgens de duidingen waarnaar ze verwijzen.

Aan dit nummer werkten mee:

L. Brochez, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent
S. Coenen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
M. De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
R. Rogiers, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent



Van het Britse 'House of Commons' tot het Belgische Parlement

In het vorige editoriaal beloofden we terug te komen op het rapport van het Britse 'House of Commons'^{1,2}. In opdracht van de 'Health Committee', de parlementaire fractie voor Volksgezondheid, onderzocht men de invloed van de farmaceutische industrie op het geneesmiddelenonderzoek, de geneesmiddeleninformatie voor artsen en patiënten en de evaluatie van werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen die op de markt komen. Een aantal van de schitterende analyses zijn al eerder aan bod gekomen in Minerva^{3,4}. Enkele voorstellen bespreken we hier.

Men beklemtoont dat vooral informatie voor *patiënten* dient te verbeteren, bijvoorbeeld door betere bijsluiters te maken. Men waarschuwt voor een uitbreiding van de directe geneesmiddeleninformatie vanuit de industrie naar de patiënt. En ten slotte vraagt men dat patiëntenverenigingen hun sponsors en de toegekende bedragen kenbaar maken. Ook de *overheid* wordt onder een berg voorstellen bedolven: een betere werking van de geneesmiddelen- en terugbetalingscommissies, verfijnde post-marketing surveillancesystemen, betere implementatie van guidelines enzovoort. Opvallend is hun pleidooi voor *multidisciplinair* geneesmiddelenonderzoek, waarin zowel klinici, als farmacologen, apothekers en basiswetenschappers betrokken zijn. Daarnaast is meer aandacht nodig voor ongewenste effecten en moet onderzoek over niet-medicamenteuze therapieën gestimuleerd worden. Er is een kritische analyse met voorstellen over de informatie gegeven door de *farmaceutische industrie*: de 'me-too' geneesmiddelen beperken, 'ghost-writing' (auteurs die tegen vergoeding hun naam toevoegen aan een artikel) verbieden, agressieve promotie intomen en de informatie bij promotie van een nieuw geneesmiddel beperken. Het voorstel om een register van geplande en lopende klinische studies op te richten ter preventie van publicatiebias, is reeds uitgevoerd.

De commissie stelt vast dat intensieve promotiecampagnes wel degelijk effect hebben en dat hiertegen weinig

maatregelen getroffen worden. Men stelt daarom voor om reeds in de opleiding medische studenten vertrouwd te maken met het beoordelen van klinische studies en hen te leren omgaan met medisch vertegenwoordigers. Trainingen over rationeel voorschrijven zijn nodig voor alle voorschrijvers en individueel voorschrijfgedrag dient onder striktere controle te komen. Men pleit voor het creëren van geneesmiddelencommissies, waarin naast artsen ook klinisch farmacologen en apothekers betrokken worden. In de ziekenhuizen gebeurt dit al bij de formularia, maar ook in de eerste lijn, waar bijvoorbeeld 80% van alle antibiotica worden voorgeschreven, is dit dringend nodig. Men voegt eraan toe dat deze commissies nieuwe geneesmiddelen eerst moeten goedkeuren vooraleer ze in de eerste lijn worden voorgeschreven.

Er zijn artsen die zich afschermen en geen artsenvertegenwoordigers meer ontvangen. Dit heeft drie voordelen: de werkbelasting vermindert, de kosten voor de patiënt en de gemeenschap dalen en de kwaliteit van de zorg stijgt⁵. Helaas zijn er nog artsen die de weg naar onafhankelijke informatie niet gevonden hebben. Hoelang kan de gemeenschap dit nog aanzien⁶? Daarnaast is in het Verenigd Koninkrijk aangetoond dat het (financieel) aanmoedigen van goede medische zorgen, zoals het beheren van een EMD of de aanpak van cardiovasculair risico, effectief is⁷. Therapeutische vrijheid dient gekaderd te worden in de wetenschappelijke, ethische en maatschappelijke verantwoordelijkheid van de arts, gesteund op de drie pijlers van EBM. In een dialoog met alle gezondheidswerkers kan de gemeenschap uiteindelijk zijn verantwoordelijkheid nemen. Dit is momenteel een heet hangijzer voor zowel artsen als overheid. Waarop wachten we om dit prioritair te behandelen in het parlement, waar de gemeenschap na inspraak van alle betrokkenen knopen kan doorhakken. In Londen gaf men het voorbeeld.

M. De Meyere,
hoofdredacteur

Literatuur

1. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. 2005. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf>
2. Ferner RE. The influence of Big pharma. *BMJ* 2005;330:857-8.
3. Roland M. Minerva: onafhankelijk en volledig? [Editoriaal] *Minerva* 2004;3(4):52.
4. De Meyere M. Is academische geneeskunde te koop? [Editoriaal] *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(6):264-5.
5. Griffith D. Reasons for not seeing drug representatives. *BMJ* 1999;319:69-70.
6. Bogaert M. Informatie over geneesmiddelen aan artsen en apothekers. Brussel: Koninklijke Akademie voor Geneeskunde van België, 2005.
7. Cole A. UK GP activity exceeds expectations. *BMJ* 2005;331: 536.

Behandeling van basocellulair carcinoom

Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329:705-9.

Duiding: L. Brochez

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende behandelingen voor basocellulair carcinoom?

Achtergrond

Het basocellulaire carcinoom is de meest frequente kanker en wordt steeds vaker gezien bij jongere personen. Het metastaseert zelden, maar kan wel belangrijke lokale weefseldestructie veroorzaken. Alhoewel de aanpak van basocellulair carcinoom in de eerste plaats bestaat uit chirurgie (eventueel met controle van de snijranden), worden verschillende andere mogelijke behandelingen voorgesteld, zoals curettage, cryochirurgie, laser, radiotherapie, topische behandeling met 5-fluorouracil of imiquimod, fotodynamische therapie en intralesioneel interferon.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline (1966-2003), Embase (1980-2003), Cochrane Skin Group Specialised Register (2003), Cochrane Library (2004), in referentielijsten van studies en systematische reviews, en contacteerden experts.

Geselecteerde studies

Men selecteerde gerandomiseerde, gecontroleerde studies die interventies bij vooraf histologisch bevestigd basocellulair carcinoom onderzochten. Er werden achttien studies geïncludeerd, vier van hoge kwaliteit en veertien van matige kwaliteit.

Onderzoekspopulatie

Het aantal geïncludeerde patiënten in de studies varieerde van 35 tot 174, met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 60 jaar¹. De diameter van de letsels was in de meeste studies niet groter dan 2 cm.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was klinische tumorcontrole na een follow-up van drie tot vijf jaar. Secundaire uitkomstmaten waren een microscopisch bevestigd vroegtijdig recidief (binnen zes maanden) en bijwerkingen van de behandeling.

BESPREKING

Gebrek aan goede studies

De jaarlijkse incidentie van basocellulair carcinoom

Resultaten

De achttien geïncludeerde studies waren zeer heterogeen, waardoor pooling van de data niet voor alle behandelingen mogelijk was.

Chirurgische excisie met peroperatoire controle van de snijranden versus radiotherapie van een basocellulair carcinoom in het gelaat (diameter <40 mm) resulteerde in één studie (n=347) na een follow-up van vier jaar in minder tumorherval (OR 0,09; 95% BI 0,01-0,67) en een beter cosmetisch resultaat. Eén studie (n=93) vergeleek *cryotherapie* met *radiotherapie* en vond na een jaar significant meer recidieven na cryotherapie (39% vs 4%). Eén studie (n=96) vond bij superficieel en nodulair basocellulair carcinoom van het gelaat na een jaar geen significant verschil in aantal recidieven tussen *cryochirurgie* of *chirurgische excisie*. Eén studie (n=88) vond bij superficieel en nodulair basocellulair carcinoom geen significant verschil in ziekteherstel na *fotodynamische therapie* versus *cryochirurgie* (5% vs 13%). Het cosmetisch resultaat was significant beter in de groep met fotodynamische therapie.

Er waren geen vergelijkende studies met intralesioneel interferon, 5-fluorouracil en imiquimod.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat kwalitatief onderzoek van de behandeling van basocellulair carcinoom ontbreekt. De meeste studies includeren patiënten met basocellulair carcinoom op plaatsen met een laag risico. Zij stellen dat chirurgie en radiotherapie de meest effectieve behandelingen lijken. Chirurgie kent het minst therapiefalen. Andere behandelingen kunnen een plaats hebben, maar moeten nog vergeleken worden met chirurgie.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Alle auteurs zijn betrokken in een vijf jaar durende gerandomiseerde, gecontroleerde studie, waarin imiquimod wordt vergeleken met excisie in de behandeling van superficieel en nodulair basocellulair carcinoom. Deze studie wordt gesponsord door 'Cancer Research UK.'

wordt geschat op 200 per 100 000 in onze streken, tot ongeveer 1% in bepaalde regio's van Australië^{2,3}.



De incidentie neemt nog steeds toe, in blanke populaties in de Verenigde Staten met meer dan 10% per jaar³. Omwille van de lokaal destructieve groei is het basocellulaire carcinoom potentieel zeer mutilerend, in het bijzonder in het gelaat of bij inadequante behandeling³. De auteurs van deze systematische review merken op dat er, ondanks de hoge incidentie van basocellulair carcinoom en de mogelijke impact op het gebied van volksgezondheid, opmerkelijk weinig kwalitatief goede studies zijn over een adequate aanpak. Opvallend is dat de auteurs het klinisch herhal bij een opvolging van drie à vijf jaar als primaire uitkomst nemen, ondersteund door het gegeven dat twee derde van de recidieven zich voordoen in de eerste drie jaar en 18% vijf tot tien jaar na behandeling. Slechts één van de geïncludeerde studies volgde de patiënten meer dan drie jaar op¹, in de andere studies varieerde de follow-up van zes maanden tot twee jaar. Nochtans wordt in dertien studies een histologische evaluatie verricht na acht tot zestien weken².

Excisie als basisbehandeling

Chirurgie blijft de referentiebehandeling bij basocellulair carcinoom². Bij excisie met een vrije marge van 2 tot 4 mm wordt in 95% van de gevallen voldoende controle bereikt. Bij een incomplete excisie volgens histologische diagnose verdient een onmiddellijke re-excisie de voorkeur². De Mohs micrografische chirurgie is een gespecialiseerde arbeidsintensieve vorm van chirurgie met peroperatoire controle van de snijranden. De bedoeling is een adequate tumorcontrole te verkrijgen met zoveel mogelijk sparen van normaal weefsel. In een recent gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studie werd excisie met 3 mm vrije marge vergeleken met Mohs chirurgie voor primair en recidief basocellulair carcinoom van minimaal 1 cm diameter in het gelaat⁴. Het verschil in aantal recidieven na 30 maanden follow-up (van 1%, maximaal 3,7% voor primair basocellulair carcinoom en van 3%,

maximaal 5% voor een recidief) was niet significant. Het esthetische resultaat was vergelijkbaar. Er traden echter wel meer complicaties op na excisie met een marge van 3 mm vergeleken met Mohs chirurgie van een recidief basocellulair carcinoom. Curettage, elektrodissectie, cryochirurgie en CO₂-laser zijn andere destructieve technieken met mogelijk meer therapiefalen². Nadeel van deze technieken is het ontbreken van histologische controle van de tumormarges en mogelijk een langere wondheling in vergelijking tot excisie met sluiting².

Behandeling met 5-fluorouracil geeft vaak een hevige lokale reactie met belangrijke littekenvorming, waardoor het gebruik, zeker in het gelaat, beperkt wordt². Een studie die radiotherapie vergeleek met chirurgie en controle van de snijranden op vriescoupe, toonde een significant hogere recidiefkans in de radiotherapiegroep³. Bovendien was het cosmetische resultaat in deze groep duidelijk minder goed. Radiotherapie bij basocellulair carcinoom kan overwogen worden indien curatieve chirurgie om een of andere reden niet mogelijk is¹. Fotodynamische therapie, imiquimod en interferon zijn nieuwere, duurdere behandelingen. Gezien de systemische bijwerkingen van interferon⁵ zal deze behandeling echter minder gemakkelijk een plaats vinden in de routinepraktijk. Een recente studie toonde bij nodulair basocellulair carcinoom na een jaar follow-up een niet-significante trend van een groter aantal tumorrecidieven na fotodynamische therapie vergeleken met chirurgie (17% versus 4%)⁶. De recidieven bij superficiële basocellulaire carcinomen zijn gewoonlijk lager⁷. Het cosmetische resultaat na fotodynamische therapie was echter superieur aan dat van chirurgie^{6,7}. Een vehikelgecontroleerde fase III-studie bij superfiëel basocellulair carcinoom toont dat bij 80% histologische tumorklaring wordt bereikt bij dagelijkse applicatie van imiquimod gedurende zes weken⁸. Een gecontroleerde studie die imiquimod vergelijkt met chirurgie is momenteel lopende.

BESLUIT



Deze systematische review besluit dat chirurgie de referentiebehandeling is bij basocellulair carcinoom. Radiotherapie is een alternatief, maar geeft een minder gunstig cosmetisch resultaat. Vergelijkende studies met andere behandelingen ontbreken. Verdere studies zijn nodig om de exacte plaats te bepalen van alle verschillende behandelingen, inclusief de nieuwe therapieën zoals fotodynamische therapie of imiquimod, bij patiënten met een basocellulair carcinoom.

Literatuur

1. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 3, 2004.
2. Thissen M, Neumann H, Schouten L. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999;135:1177-83.
3. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003;327:794-8.
4. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.
5. Avril M, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997;76:100-6.
6. Rhodes L, de Rie M, Engstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; 140:17-23.
7. Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with

basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-9.

8. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5%

cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152:939-47.

Productnamen

5-Fluorouracil: Efudix®

Imiquimod: Aldara®

Bariatrische heelkunde: tien jaar opvolging

Sjöström L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke veranderingen in cardiovasculaire risicofactoren kan men vaststellen na twee en tien jaar opvolging van een groep obese patiënten, die chirurgisch of conventioneel behandeld werden? Wat is het verschil in calorie-inname en fysieke activiteit tussen beide groepen?

Achtergrond

Gewichtsverlies bij obese patiënten geeft op korte termijn een verbetering van metabole en cardiovasculaire risicofactoren, maar of deze effecten blijven bestaan na een langere periode is onbekend. Sommige observationele studies hebben een verhoogde mortaliteit (al of niet cardiovasculair) vastgesteld in associatie met gewichtsverlies.

Bestudeerde populatie

Er werden 4 047 obese patiënten geselecteerd uit een initiële groep van 8 966 geïnteresseerden, die via een mediacampagne waren gerekruteerd. De patiënten moesten tussen 37 en 60 jaar oud zijn en een BMI hebben van minimum 34 voor mannen en 38 voor vrouwen. Exclusiecriteria waren minimaal en enkel bedoeld om te voorkomen dat patiënten chirurgie niet zouden verdragen. Zelfs patiënten met een hartinfarct of een CVA langer dan zes maanden vóór de interventie, werden geïncludeerd. Gedurende twee jaar konden 1 845 geopereerden en 1 660 controlepatiënten worden opgevolgd en 641 geopereerde en 627 controlepatiënten gedurende tien jaar. De gemiddelde leeftijd was circa 48 jaar, ongeveer 31% was man en de gemiddelde BMI was 41. Het gewicht in de geopereerde groep lag 3 kg hoger (119 kg versus 116 kg; $p < 0,001$). Meer geopereerden rookten (25,4% versus 19,5%; $p < 0,05$). De verdeling van geslacht, lengte, bloeddruk, glykemie, lipidenwaarden en urinezuur was gelijk in beide groepen.

Onderzoeksoepzet

De SOS-studie (Swedish Obese Subjects) is een prospectieve, niet-gerandomiseerde interventiestudie bij obese patiënten. Elke geopereerde werd tezelfdertijd gematched met een conventioneel behandelde obese patiënt. Hierbij werden achttien verschillende basisvariabelen in rekening gebracht. Zowel patiënt als chirurg moesten akkoord gaan met een operatie. De gebruikte chirurgische interventies waren vaste of variabele maagbanden, verticale gastroplastiek of bypassoperaties van de maag. De conventionele behandeling varieerde van gesofisticeerde leefstijlveranderingen (niet nader omschreven) tot geen therapie en was afhankelijk van het deelnemende centrum. De follow-up in beide groepen startte op het moment van de operatie. Controleonderzoeken vonden plaats een halfjaar en één, twee, drie, vier, zes, acht en tien jaar na de ingreep.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst in de gehele SOS-studie was mortaliteit. In dit artikel worden de secundaire uitkomsten gerapporteerd: verandering in lichaamsgewicht, risicofactoren, calorie-inname en fysieke activiteit. Tevens werd de evolutie van de risicofactoren tussen de groepen vergeleken met twee en tien jaar follow-up, zowel voor patiënten met als zonder risicofactoren bij aanvang van de studie.

Resultaten

Over de primaire uitkomst, mortaliteit, wordt niets vermeld. Na twee jaar was er een gewichtsreductie van 23,4% in de geopereerde groep, tegenover 0,1% gewichtstoename in de conventioneel behandelde groep ($p < 0,001$). Na tien jaar bedroeg de gewichtsreductie 16,1% in de geopereerde groep tegenover een gewichtstoename van 1,6% in de controlegroep ($p < 0,001$). De gewichtsreductie was het grootst na de bypassoperaties (-25±11% versus -13,2±13% bij



maagbandoperaties). Na tien jaar waren de incidenties van diabetes, hypertriglyceridemie en hyperuricemie in het voordeel van de geopereerden. De incidenties van lage HDL-waarden, hypertensie en hypercholesterolemie waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. Herstel van diabetes, hypertriglyceridemie, lage HDL-waarden, hypertensie en hyperuricemie was significant groter in de geopereerde groep (zie tabel). De gemiddelde calorie-inname was lager (verschil van 11,6%; 95% BI 8,1 tot 15,0) en het aantal fysiek actieve deelnemers was groter in de interventiegroep gedurende heel de opvolgperiode. Vijf van de 2 010 geopereerden stierven door complicaties kort na de operatie en 13% vertoonde postoperatieve complicaties (bloeding, trombo-embolie, diepe wondinfecties en longcomplicaties). Bij 2,2% van de geopereerden was

een heringreep noodzakelijk.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat vergeleken met een conventionele aanpak, bariatrische chirurgie een valabele optie lijkt in de behandeling van ernstige obesitas, die resulteert in een gewichtsreductie op lange termijn, een verbeterde leefstijl en een verbetering van de risicofactoren, met uitzondering van hypercholesterolemie.

Belangenvermenging

Eén auteur heeft aandelen van Astra Zeneca.

Financiering

Swedish Medical Research Council en beurzen afkomstig van Hoffmann-La Roche en Bristol-Meyers Squibb

Tabel: Incidentie en herstel van comorbiditeit na tien jaar follow-up (OR met 95% BI).

Comorbiditeit	Nieuwe gevallen	Herstel
Diabetes	0,25 (0,17-0,38)	3,45 (1,64-7,28)
Hypertensie	0,75 (0,52-1,08)	1,68 (1,09-2,58)
Hyperuricemie	0,49 (0,34-0,71)	2,37 (1,61-3,47)
Hypertriglyceridemie	0,61 (0,39-0,95)	2,57 (1,85-3,57)
Laag HDL-cholesterol	0,57 (0,29-1,15)	2,35 (1,44-3,84)
Hypercholesterolemie	1,16 (0,69-1,95)	1,30 (0,92-1,83)

BESPREKING

Sterke en zwakke punten

Dit is een gecontroleerde interventiestudie, hetgeen betekent dat er geen randomisatie en geen blinding plaatsvond. Omwille van ethische en praktische redenen is dit ook moeilijk uitvoerbaar. Obese patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname, gaven zelf aan of zij geopereerd wilden worden, maar het was uiteindelijk de chirurg die besliste over de operatie en de operatietechniek. De criteria voor deze keuzes zijn niet vermeld. Het voordeel van deze werkwijze is dat het een weergave is van de werkelijkheid; een nadeel is dat selectiebias kon zorgen voor betere resultaten van de chirurgische ingrepen. Om hieraan tegemoet te komen werd geopteerd om diegenen in de controlegroep, die in de loop van de follow-up toch geopereerd werden (34/627), in de analyses als controlepatiënten te beschouwen. Deze studie heeft ook af te rekenen met heterogeniteit, zowel in de chirurgische als in de niet-chirurgische interventie. De chirurgische technieken bestonden uit maagbanden, verticale gastroplastiek of meer ingrijpende bypassoperaties. Bovendien veranderde de operatietechnieken in de loop van de tien jaar follow-up. De controlegroep werd onderworpen aan niet-gespecificeerde begeleidingen, diëten of kregen helemaal geen therapie. Er werd bij inclusie een verschillende BMI voor mannen (>34) en vrouwen (>38) gehanteerd; de reden hiervoor is onduidelijk. Opvallend is tevens dat de interventiegroep significant meer rokers bevatte, waarvoor niet werd gecorrigeerd in de berekende gewichtsreductie. Hierdoor kan het effect van de interventie zijn uitgegroot.

Effect op mortaliteit?

De auteurs geven aan dat mortaliteit de primaire uitkomst was, maar rapporteren hier niets over, met de belofte dit in de toekomst te doen. Mogelijk heeft dit te maken met het feit dat de vooropgestelde power niet werd bereikt. In plaats van 2 000 deelnemers in iedere studiearm, heeft men na tien jaar slechts gegevens over 641 patiënten in de interventiegroep en 627 in de controlegroep. Door de relatief jonge leeftijd (<50) is de mortaliteit zeer laag en valt alleen de postoperatieve sterfte op in het nadeel van de interventie. Andere studies hebben echter wel een afname van de mortaliteit kunnen aantonen: 5,5% absolute risicoreductie na vijf jaar follow-up in de geopereerde groep ¹.

Neveneffecten op middellange en lange termijn als gevolg van de gebruikte ingreep (zoals malabsorptie van essentiële voedingsbestanddelen na maagbypassoperaties), worden ook niet vermeld. Evenmin is er melding van de verandering van kwaliteit van leven, hoewel dit wel aan bod kwam in een vroeger verslag van de SOS-studie ². Na twee jaar follow-up was er een duidelijke verbetering van de levenskwaliteit, onafhankelijk van het meetinstrument en evenredig met de gewichtsreductie.

Een belangrijk positief punt van deze studie is de follow-up van tien jaar. Na een spectaculaire gewichtsafname het eerste jaar na chirurgie stelt men toch een progressieve gewichtstoename vast in de volgende jaren, maar na tien jaar blijft het verschil tussen de chirurgische en conventionele aanpak substantieel. Toch zijn er een aantal patiënten die tien jaar na chirurgie

minder dan 5% van hun oorspronkelijke gewicht hebben verloren: 8,8% bij maagbypassoperaties, 13,8% bij de verticale gastroplastieken en 25% bij de maagbandoperaties, vergeleken met 72,7% bij de niet-geopereerden. Van de niet-geopereerden behaalt 3,8% na tien jaar een 20%-gewichtsafname, vergeleken met 73,5% bij de maagbypassoperaties, 35,2% bij de verticale gastroplastieken en 27,6% bij de maagbandoperaties.

Effect op comorbiditeit

Het effect op aandoeningen zoals diabetes en hypertensie wordt bevestigd in andere studies^{1,3}, die ook een gunstig effect op obstructieve slaapapneu en artrose (vooral van knieën en heupen) vermelden. Vooral het effect op preventie en herstel van diabetes is specta-

culair⁴. Bij drie op vier obese diabetespatiënten verdwijnt de diabetes volledig na bariatrische chirurgie. Het effect is het grootst bij de bypassoperaties die malabsorptie veroorzaken¹. Een elegante en adequate therapie voor morbide obesitas blijft moeilijk, van conventionele therapieën (medicamenteus, dieet of leefstijlveranderingen) is geen langdurig effect aangetoond⁵ en chirurgie lijkt een valabele optie om in overweging te nemen bij een BMI boven de 40 of boven de 35 in aanwezigheid van comorbiditeit⁶. Bypassoperaties zijn effectiever dan maagbanden, maar leiden tot meer complicaties en nutritionele problemen. Maagbandingrepen zijn reversibel en postoperatief aanpasbaar, maar zijn minder effectief, leiden tot meer heringrepen en zijn duur^{7,8}.

BESLUIT



Deze studie rapporteert na tien jaar opvolging dat, vergeleken met conventionele behandeling, de verschillende vormen van bariatrische heelkunde een positief effect hebben op gewichtsreductie en comorbiditeit. De gewichtsreductie, het gunstige effect op risicofactoren en herstel van comorbiditeit (vooral diabetes) zijn significant aantoonbaar na tien jaar follow-up, maar geringer dan na twee jaar. Aangezien gegevens over het primaire eindpunt mortaliteit en over neveneffecten op lange termijn ontbreken, kunnen hieruit nog geen aanbevelingen voor de praktijk worden geformuleerd. Meer onderzoek is nodig om de juiste selectiecriteria te definiëren voor bariatrische chirurgie zodat de duurzaamheid van de resultaten na chirurgie kunnen worden geoptimaliseerd.

Literatuur

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
2. Torgerson JS, Sjöström L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study - rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 1):S2-S4.
3. Sheperd TM. Management of morbid obesity: Bariatric surgery in context. *J Fam Pract* 2005;54(Suppl):3-9.
4. Colquitt J, Clegg A, Sidhu M, et al. Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2.
5. Arterburn D, DeLaet D, Flum D. Obesity. *Clin Evid* 2005;13:707-25.
6. Dillon A. Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity. *NICE Technology Appraisal Guidance* 2002;46:1-24.
7. Buchwald H. Management of morbid obesity: Surgical options. *J Fam Pract* 2005;54(Suppl):S10-S17.
8. Michiels B, Vermeire E, Peeters M. Heelkunde bij obesitas. *Minerva* 2004;3(6):91-4.

Enmalige dosis dexamethason bij kinderen met milde kroep

Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351:1306-13.

Duiding: A. De Sutter

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van een éénmalige dosis oraal dexamethason versus placebo bij kinderen met milde symptomen van pseudokroep?

Achtergrond

Corticosteroiden zouden bij kinderen met matige tot

ernstige pseudokroep de kans op hospitalisatie en de nood tot intubatie en verneveling met epinefrine reduceren. De meeste kinderen met pseudokroep hebben echter milde symptomen en het is nog niet aangetoond of deze kinderen voordeel hebben bij een orale behandeling met dexamethason.



Bestudeerde populatie

In vier Canadese pediatrie spoeddiensten rekruteerde men tijdens twee opeenvolgende winters 2 901 kinderen met milde symptomen van pseudokroep (blafhoest binnen 72 uur en een kroepscore volgens Westley van $\leq 2/17$)¹. Exclusiecriteria waren andere oorzaken of voorgeschiedenis van stridor, astma, ernstige systeemaandoening, recente blootstelling aan varicella, immunodeficiëntie, recente behandeling met corticosteroiden, acute behandeling met epinefrine. In totaal werden 720 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 35 (SD 23) maanden in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek werden de kinderen verdeeld in een groep die één enkele orale dosis (0,6 mg per kg) dexamethason kreeg (n=358) en een groep die placebo kreeg (n=359). Een aanvullende behandeling met waterdamp, antibiotica, verneveling met epinefrine of β -agonisten was toegelaten. De ouders werden telefonisch gecontacteerd op dag 1, 2, 3, 7 en 21 na het toedienen van de behandeling.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was opnieuw een beroep doen op medische hulp binnen zeven dagen na de behandeling. Secundaire eindpunten waren het persisteren van de symptomen (blafhoest en stridor), aantal uren slaapdeprivatie van het kind en de graad van stress van de ouders op dag 1, 2 en 3 na de behandeling. Er werd tevens een analyse gemaakt van de kosten tijdens de 21 dagen na de behandeling. De analyse van het primaire eindpunt gebeurde volgens *intention-to-treat*.

BESPREKING

Relevantie voor de praktijk

Pseudokroep is een frequente aandoening in de huisartspraktijk: ongeveer één op zes contacten met kinderen jonger dan vier jaar betreft 'acute laryngitis/tracheitis' (ICPC-code R 77)². De laatste decennia zijn er heel wat studies verricht naar de werkzaamheid van corticosteroiden bij kinderen met acute laryngitis stridulosa. Op dit ogenblik is goed onderbouwd dat een eenmalige toediening van corticosteroiden inderdaad effectief is. Een Cochrane review³ gebaseerd op 31 studies komt tot de conclusie dat eenmalige toediening van dexamethason of budesonide de symptomen sneller doet verminderen en het aantal extra zorgcontacten of hospitalisaties voor pseudokroep reduceert. Tot dusver zijn de meeste studies uitgevoerd bij kinderen met matige tot ernstige symptomen. Twee van deze studies werden eerder besproken in Minerva⁴. Gegevens over de effectiviteit bij kinderen met milde symptomen zijn nog beperkt. Nochtans is dit voor de huisarts het meest interessant, want de grote meerderheid van de kinderen heeft slechts milde symptomen en wordt thuis behandeld.

Resultaten

Van 708 kinderen van wie de gegevens bekend waren, zochten er 54 (15,3%) in de placebogroep versus 26 (7,3%) in de dexamethasongroep binnen zeven dagen opnieuw medische hulp ($p < 0,001$). Na correctie voor basiskarakteristieken was de OR 2,4 (95% BI 1,4 tot 3,9) en de NNT 13 (95% BI 8 tot 31) in het voordeel van een behandeling met dexamethason. Na 24 uur hadden kinderen in de dexamethasongroep minder symptomen dan die in de placebogroep (OR 3,2; 95% BI 1,5 tot 6,8; $p = 0,003$), maar op dag 3 waren in beide groepen de symptomen bij 75% van de kinderen verdwenen. Op dag 1 was er minder slaapdeprivatie bij het kind en stress bij de ouders in de dexamethasongroep (voor beide $p < 0,001$). De kosten voor de dexamethasongroep waren lager dan de placebogroep ($p = 0,01$). De onderzoekers rapporteerden geen nevenwerkingen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat eenmalige orale toediening van dexamethason bij kinderen met milde kroep een effectieve behandeling is met een klein, maar belangrijk klinisch en economisch voordeel. Alhoewel de effecten van deze behandeling op lange termijn nog niet bekend zijn, ondersteunen deze resultaten het gebruik van dexamethason bij de meeste, zo niet bij alle kinderen met pseudokroep.

Financiering

'Canadian Institutes of Health Research', 'Alberta Children's Hospital Foundation', 'Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute' en 'Stollery Children's Hospital Foundation'

Belangenvermenging

Eén van de auteurs ontving een beurs van Cumberland Pharmaceuticals.

Methodologische beschouwingen

Het betreft een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek van goede kwaliteit: de placebogroep en interventiegroep zijn gelijkwaardig bij de start van de studie, randomisatie en blinding zijn goed uitgevoerd en er is voldoende follow-up. De interventie bestaat uit een éénmalige orale dosis dexamethason, een therapie die door de huisarts gemakkelijker kan worden toegepast. Alle uitkomstmaten zijn relevant voor de dagelijkse praktijk. Deze studie focust specifiek op de 'milde' groep: wel blafhoest, maar weinig stridor of weinig intercostale intrekkingen bij rust (score 2 op de schaal van Westley). Alhoewel het hier nog steeds om kinderen gaat die zich melden op spoedopname en niet in de huisartspraktijk, is deze populatie wellicht vergelijkbaar met de meerderheid van de patiëntjes die de huisarts ziet.

Andere studies

De studie van Geelhoed uit 1996⁵ includeerde slechts honderd kinderen. De inclusie gebeurde op een pediat-

trische spoedopname. Geen van de kinderen vertoonde intercostale intrekkingen of stridor bij rust. Allen kregen een eenmalige dosis dexamethason 0,15 mg/kg of placebo en mochten daarna het ziekenhuis verlaten. Acht kinderen uit de placebogroep kwamen terug of dienden opgenomen te worden omwille van verergering van de symptomen, terwijl dit voor geen van de kinderen uit de dexamethasongroep het geval was. De studie van Luria uit 2001⁶ betrof 364 kinderen met zowel zeer milde als meer ernstige symptomen. De interventie bestond uit ofwel dexamethason oraal 0,6 mg/kg, ofwel dexamethason via aërosol, ofwel placebo. Men stelde vast dat met oraal dexamethason de symptomen sneller verminderden en het aantal extra zorgcontacten voor pseudokroep daalde in vergelijking met placebo of dexamethason in aërosol.

Belangrijk effect?

Deze studie bevestigt nogmaals dat dexamethason 0,6 mg/kg per os nuttig kan zijn: het aantal kinderen dat voor pseudokroep binnen zeven dagen opnieuw contact opneemt met een zorgverlener daalt, de kinderen slapen beter, de ouders zijn iets minder gestrest en de symptomen verminderen sneller. Bovendien is het kosteneffectief en veilig: er zijn immers geen aanwijzingen, noch uit deze noch uit andere studies, dat een eenmalige toediening van corticosteroiden op korte of lange termijn schadelijke effecten heeft. De auteurs concluderen dus dat alle kinderen met pseudokroep het best behandeld kunnen worden met dexamethason: er is een kleine, maar reële winst en er zijn geen (tot nog toe bekende) kosten. Nochtans is het effect klein: er moeten dertien kinderen behandeld worden om één 'terugkeerconsult' te voorkomen; het verschil in ernst van de symptomen

is enkel duidelijk de eerste 24 uur, op dag 3 is er geen verschil meer; het verschil in slaap is in de grootteorde van enkele uren; het verschil in stress bij de ouders is minimaal; evenveel kinderen (ongeveer 10%) in beide groepen rapporteren op de tweede of derde dag een verslechtering van de symptomen. Behandelen bespaart kosten, maar dit aspect kan nu net moeilijk geëxtrapoleerd worden naar andere landen of andere settings.

Indicaties in de praktijk

De studie toont duidelijk aan wat we al weten: pseudokroep is een zelflimiterende aandoening. Na drie dagen is reeds 75% van alle kinderen volledig hersteld, zowel in de placebo- als in de dexamethasongroep. De conclusie van de auteurs om alle kinderen met kroep te behandelen zomaar overnemen, betekent dat we in de toekomst massa's kinderen zullen behandelen met een krachtig en potentieel gevaarlijk medicijn, terwijl het slechts voor een beperkte groep een erg tijdelijk en klein verschil zal maken. Wat zullen de 'kosten' zijn van accidentele overdoseringen of verkeerde indicatiestellingen waarop het risico bij een meer algemeen gebruik ongetwijfeld zal toenemen? En hoe zeker zijn we van de veiligheid op lange termijn? Eenmalige toediening van dexamethason of budesonide kan misschien een belangrijk hulpmiddel zijn bij kinderen met meer uitgesproken symptomen (kroepscore 3 of meer). Het is de vraag of kinderen met weinig symptomen wel een behandeling nodig hebben. Wellicht kan de beslissing 'behandelen of niet' het best in overleg gebeuren met de ouders van het patiëntje, waarbij de verschillende aspecten van de therapie en wat men ervan kan verwachten afgewogen worden tegen het gunstige natuurlijke verloop van pseudokroep.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat na eenmalige toediening van dexamethason (0,6 mg/kg) bij kinderen met milde symptomen van pseudokroep, minder kinderen opnieuw medische hulp zoeken. De symptomen zijn sneller verdwenen, maar na drie dagen is 75% van alle kinderen symptoomvrij. Aangezien pseudokroep een zelflimiterende aandoening is en een behandeling met corticosteroiden slechts geringe voordelen heeft, is het niet aangewezen om alle kinderen met milde symptomen van pseudokroep te behandelen. Een beslissing om toch te behandelen met corticosteroiden dient het best te gebeuren in overleg met de ouders.

Literatuur

- Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double blind study. *Am J Dis Child* 1978;132:484-7.
- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- Russell K, Wiebe N, Saenz A, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
- De Sutter A. Behandeling van pseudokroep met corticosteroiden. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(4):177-80.
- Geelhoed G, Turner J, Macdonald WB. Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. *BMJ* 1996;313:140-2.
- Luria JW, Gonzalez-del-Ray JA, DiGuilio GA, et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1340-5.

Antibiotica tegen atypische kiemen bij pneumonie

Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330:456-62.

Duiding: S. Coenen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van β -lactamantibiotica versus antibiotica actief tegen atypische verwerkers bij volwassenen met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie?

Achtergrond

Het is nog niet duidelijk wat de meest geschikte antibioticatherapie is in geval van 'community acquired' pneumonie. Eén van de redenen is dat met routine microbiologische tests slechts zelden de bacteriële verwekker wordt geïdentificeerd. Naast *Streptococcus pneumoniae* kunnen immers ook 'atypische' micro-organismen 'community acquired' pneumonie veroorzaken. *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* species en *Chlamydia pneumoniae* worden atypische verwekkers genoemd, omdat ze in vitro niet reageren op β -lactamantibiotica. Hun klinische presentatie daarentegen verschilt meestal niet van een pneumokokkenpneumonie. Samen zijn ze verantwoordelijk voor 10 tot 20% van alle gevallen van 'community acquired' pneumonie¹.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Tot december 2003 zocht men in de Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline en Embase. Aanvullend werd gezocht in congresabstracts, werden registratieoverheden gecontacteerd, referentielijsten van reviews doorzocht en farmaceutische firma's gecontacteerd die klinische studies hadden uitgevoerd met antibiotica actief tegen atypische verwekkers.

Geselecteerde studies

Na screening van meer dan 2 000 titels en abstracts includeerde men achttien gerandomiseerde dubbelblinde klinische studies waarbij antibiotica actief tegen atypische verwekkers (chinolonen en macroliden) in monotherapie werden vergeleken met β -lactamantibiotica (penicillines en cefalosporines) in monotherapie bij radiografisch bevestigde 'community acquired' pneumonie. De studies werden uitgevoerd in meer dan dertig landen tussen 1980 en 2000. In totaal werden er negen chinolonen en drie macroliden (een ketolide) onderzocht. Behalve in twee oudere studies waarin initieel intraveneus werd behandeld, ging het om orale preparaten.

Onderzoekspopulatie

De totale populatie bestond uit 6 749 volwassenen met een gemiddelde leeftijd tussen 41 en 61 jaar. De

meeste studies gebruikten specifieke exclusiecriteria (parenterale toediening van antibiotica bij aanvang van de studie, patiënten met nosocomiale of aspiratiepneumonie, immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met belangrijke lever- of nierfunctiestoornissen), waardoor de deelnemers jonger waren en ze een gunstigere prognose hadden dan in observationeel onderzoek. Men vond 311 (4,6%) patiënten (uit dertien studies) met *M. pneumoniae*, 115 (1,7%) (uit zeven studies) met *C. pneumoniae* en 75 (1,1%) (uit tien studies) met *Legionella* species.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de proportie van patiënten die klinisch niet herstelden of verbeterden. Voor de analyse gebruikte men de **intention-to-treat** of de **modified intention-to-treat** populatie (waarbij 'community acquired' pneumonie werd bevestigd en minstens één dosis van de studiemedicatie werd ingenomen) en maakte men gebruik van het **fixed-effects model**. Ook de **per protocol** populatie en de totale mortaliteit werden bestudeerd.

Resultaten

Alle studies rapporteerden over de primaire uitkomstmaat en globaal vond men dat 18% van de patiënten klinisch niet waren hersteld of verbeterd. In geen enkele studie zag men een significant verschil tussen de behandelingen. Tussen de studies was er geen significante heterogeniteit. Wanneer de resultaten werden gepoold, vond men geen meerwaarde van antibiotica actief tegen atypische verwekkers versus β -lactamantibiotica (RR 0,97; 95% BI 0,87 tot 1,07). Men kwam tot dezelfde conclusie voor de macroliden afzonderlijk (RR 0,81; 95% BI 0,58 tot 1,14) en voor de chinolonen afzonderlijk (RR 0,99; 95% BI 0,88 tot 1,11). Per protocol analyse gaf gelijkaardige resultaten. Er was geen vermindering van het effect van β -lactamantibiotica doorheen de jaren, alhoewel wereldwijd de pneumokokkenresistentie toenam. Er werden in totaal 130 sterfgevallen gerapporteerd (mortaliteit van 1,9%) zonder verschil tussen de studiearmen (RR 1,20; 95% BI 0,84 tot 1,71). Alleen voor patiënten met *Legionella* was bij gebruik van antibiotica actief tegen atypische verwekkers de proportie die klinisch niet herstelde of verbeterde significant kleiner (RR 0,40; 95% BI 0,19 tot 0,85).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen evidentie bestaat dat bij patiënten met niet-ernstige 'community acquired'

pneumonie de klinische uitkomst verbetert met antibiotica actief tegen atypische verwekkers. Deze antibiotica hadden wel een betere uitkomst bij patiënten met pneumonie veroorzaakt door *Legionella*. De prevalentie hiervan was echter laag in de geïncludeerde studies. Bèta-lactamantibiotica moeten dus de eerste keuze blijven bij de behandeling van niet-ernstige 'community acquired' pneumonie bij volwassenen.

BESPREKING

Rol van β-lactamantibiotica bevestigd

Tot op heden ontbrak onderbouwing voor het effect van antibiotica actief tegen atypische verwekkers bij volwassen met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie. Als gevolg waren de aanbevelingen voor de antibiotische therapie van deze aandoening tegenstrijdig. Deze meta-analyse geeft de voorschrijver in de eerste lijn evidentie van het hoogste niveau dat β-lactamantibiotica voor de initiële behandeling van deze patiënten een verantwoorde keuze zijn. Ze zijn immers niet inferieur aan een behandeling met antibiotica actief tegen atypische verwekkers, zelfs bij bewezen *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*.

Deze bevindingen zijn relevant voor de eerste lijn, ook al gaat het over een aandoening die per jaar slechts zeven tot acht keer per duizend actieve patiënten gediagnosticeerd wordt in de Vlaamse of Nederlandse huisartspraktijk (meestal zonder radiologische bevestiging)^{2,3} en komen de gegevens uit studies in een hospitalisatie (met radiologische bevestiging). De patiënten in de meta-analyses zijn jong, hebben een gering risico van complicaties of overlijden, en kunnen daarom perfect in de eerste lijn behandeld worden. Daarnaast worden door de onzekere diagnostiek van deze aandoening vaak antibiotica voorgeschreven voor (lage) luchtweginfecties die geen pneumonie zijn. Op basis van deze review kan men stellen dat een behandeling met β-lactamantibiotica voor al deze patiënten een verantwoorde keuze is, indien een behandeling met een antibioticum wordt overwogen. Voldoende hoog gedoseerd amoxicilline is nog steeds te verkiezen als antibiotische therapie, ook al werden sommige antibiotica actief tegen atypische kiemen vergeleken met amoxicilline-clavulaanzuur. Pooling zonder de studies met amoxicilline-clavulaanzuur of zelfs enkel van de studies met amoxicilline, geeft gelijklopende resultaten (respectievelijk OR 0,97; 95% BI 0,86 tot 1,08 en OR 0,97; 95% BI 0,85 tot 1,11), evenals excluderen van de studies vóór 1998 (OR 0,96; 95% BI 0,81 tot 1,14). De initiële therapie van niet-ernstige 'community acquired' pneumonie aanpassen voor infectie met *Legionella* species lijkt niet zinvol, aangezien deze kiem slechts zelden de veroorzaker is (<3%)⁴.

De epidemiologie van verwekkers en hun resistentiepatroon in verschillende regio's bepalen uiteraard ook de keuze van het antibioticum, waardoor men in de Scandinavische landen nog met penicilline kan behandelen. Anderzijds vond men in de meta-analyse geen evidentie voor een afname van het effect van β-lac-

Financiering

De tweede auteur ontving een studiebeurs van de Waikato District gezondheidsraad.

Belangenvermenging

De auteurs ontvingen van verschillende farmaceutische firma's fondsen voor onderzoek en vergoedingen voor deelname aan congressen.

tamantibiotica over de jaren heen, terwijl wereldwijd de pneumokokkenresistentie toeneemt.

Richtlijnen

De conclusie van deze meta-analyse komt overeen met de aanbevelingen van de 'British Thoracic Society' voor 'community acquired' pneumonie⁴, de NHG-Standaard Acute hoesten⁵ en de WVVH-Aanbeveling Acute hoest⁶. Uit een Vlaams onderzoek bleek dat naast een reductie van het aantal voorgeschreven antibiotica, een voorkeur voor amoxicilline in plaats van bijvoorbeeld macroliden, geen verschil gaf in symptoomresolutie bij volwassen patiënten met acute hoest, in duur tot hervatten van dagelijkse activiteiten of werk, noch in het aantal reconsultaties of hospitalisaties. Daartegenover bespaarde de verandering naar amoxicilline het RIZIV tot 7 euro per antibioticumvoorschrift⁷.

In de aanbeveling 'Acute lage luchtweginfecties bij volwassenen', die wordt uitgewerkt voor de 'Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee' (BAPCOC), maakt men niet langer het onderscheid tussen typische en atypische pneumonie⁸. Dit in tegenstelling tot de richtlijn van de 'American Thoracic Society', die tot op heden nog steeds een alternatieve keuze voorstelt voor de initiële behandeling van 'community acquired' pneumonie met vermoeden van atypische verwekkers⁹.

Andere commentatoren van deze meta-analyse komen tot gelijkaardige conclusies^{10,11}. Marrie stelt vragen bij de uitkomstmaat en suggereert om tijd tot symptoomresolutie of tot werkhervatting te evalueren, omdat deze uitkomsten gevoeliger zijn voor veranderingen in de onderzochte groep patiënten. Een tweede commentaar presenteert informatie die niet in het artikel vermeld staat, namelijk dat een gecombineerde uitkomstmaat voor succes werd gebruikt (genezing, afwezigheid van neveneffecten, medische complicaties en noodzaak voor bijkomende consultaties, geen verandering van de initiële therapie en geen hospitalisatie of overlijden binnen dertig dagen), en vergelijkt deze en andere uitkomsten tussen ambulante en gehospitaliseerde patiënten. Het succes van een antibioticabehandeling was 83,6% bij ambulante en 80,7% bij gehospitaliseerde patiënten. Er was geen verschil in hospitalisaties (6-7%) tussen de twee groepen, noch in 'health related quality of life'-scores gemeten op zeven en dertig dagen. Ambulante patiënten waren meer tevreden over de zorg in het algemeen (91,2% versus 79,1%; p=0,03).

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse toont aan dat β -lactamantibiotica, met name amoxicilline, de eerste keuze zijn bij patiënten met niet-ernstige 'community acquired' pneumonie. Deze conclusies komen overeen met de Britse en Nederlandstalige richtlijnen voor de behandeling van volwassenen met 'community acquired' pneumonie^{4-6,8}.

De redactie

Literatuur

1. Bartlett J, Mundy L. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
2. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
3. Okkes I, Oskam S, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl 4): IV1-64.
5. Verheij T, Salomé P, Bindels P, et al. NHG-Standaard Acute hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
7. Coenen S, Van Royen P, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:661-72.
8. Art B, Coenen S, Vints A, Loof GD, et al. Aanbeveling voor goed gebruik van antibiotica. Acute lage luchtweginfecties bij volwassenen. Brussel: BAPCOC. (in voorbereiding)
9. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
10. Marrie TJ. Review: antibiotics active against atypical pathogens do not improve community acquired pneumonia more than β lactam antibiotics. *Evid Based Med* 2005;10:115.
11. Antibiotic choice makes little difference in CAP. *J Fam Pract* 2005;54:494.

Thuisgebaseerde aanpak van depressie bij bejaarden

Ciechanowski P, Wagner E, Schmalting K, et al. Community-integrated home-based depression treatment in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1569-77.

Duiding: R. Rogiers, T. Poelman



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan thuiszorg bijdragen tot een betere detectie en behandeling van dysthymie en mineure depressie bij thuisgebonden bejaarden met somatische en sociaal-economische beperkingen?

Achtergrond

Bij ouderen komen dysthymie en mineure depressie frequent voor. Sociaal isolement, comorbiditeit en functionele beperkingen dragen daartoe bij en beperken bovendien de kans op herkenning en adequate behandeling. Een onbehandelde depressie heeft een negatieve invloed op functioneren en levenskwaliteit, hetgeen kan leiden tot verhoogde morbiditeit en mortaliteit en hoge gezondheidskosten.

Bestudeerde populatie

Maatschappelijk werkers rekruteerden op basis van

een positief antwoord op twee vragen van de **PRIME-MD-vragenlijst 1** 238 personen ouder dan 60 jaar, die gebruik maakten van dienstverlening voor bejaarden of leefden in een bejaardentehuis. Samen met 181 personen die zich voor deelname zelf hadden aangemeld, werden zij met behulp van het **SCID-interview** gescreend op aanwezigheid van dysthymie of mineure depressie. Na uitsluiten van patiënten zonder depressie of met majeure depressie, bipolaire stoornis, psychose, middelenmisbruik en cognitieve stoornissen, konden uiteindelijk 138 patiënten aan het onderzoek deelnemen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 73 jaar (SD 8,5) en 79% was vrouw. De ene helft leed aan mineure depressie, de andere helft aan dysthymie, 36% nam een antidepressivum. Er waren gemiddeld 4,6 (SD 2,1) chronische medische aandoeningen per patiënt, 72% leefde alleen, 69% had thuisbijstand en bij 58% was het jaarlijks inkomen lager dan 10 000 dollar.

Onderzoeksoepzet

In dit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek werden de bejaarden verdeeld in een controlegroep die 'usual care' kreeg (n=66) en een interventiegroep die 'specifieke thuiszorg' kreeg met nadruk op verhoging van fysieke en sociale activiteiten (n=72). Deze groep kreeg onder meer acht sessies van 50 minuten 'problem solving therapy' over een verloop van negentien weken onder leiding van een getrainde maatschappelijk werker. Indien tijdens de interventie en de maandelijkse follow-up daarna geen verbetering van de depressie werd vastgesteld gaf een superviserende psychiater aan de huisarts het advies om de antidepressiva aan te passen of medische oorzaken van depressie aan te pakken.

Uitkomstmeting

De ernst van de depressie werd gemeten met de **HSCL-20-schaal** bij de start en drie en twaalf maanden na randomisatie. Andere uitkomsten waren levenskwaliteit en gebruik van medische voorzieningen. De meting werd uitgevoerd door personen die niet betrokken waren bij de interventie. Analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Na twaalf maanden hadden in de interventiegroep significant meer patiënten een 50%-reductie van depressieve symptomen, vergeleken met de patiënten uit de 'usual care'-groep (43% versus 15%; OR 5,21; 95%

BI 2,01 tot 13,49; $p < 0,001$). Ook het aantal patiënten in complete remissie was in de interventiegroep significant hoger (36% versus 12%; OR 4,96; 95% BI 1,79 tot 13,72; $p = 0,002$). Enkel de patiënten uit de interventiegroep vertoonden na twaalf maanden een significante verbetering voor zowel functioneel als emotioneel welzijn, maar niet voor fysiek en sociaal welzijn. Er was geen verschil in gebruik van antidepressiva of medische zorgen tussen beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een in de gemeenschap geïntegreerde en thuisgebaseerde zorgaanpak van depressie, depressieve symptomen reduceert en de gezondheidstoestand van chronisch zieke bejaarden met mineure depressie of dysthymie verbetert.

Financiering

'Prevention Research Centers Program of the Centers for Disease Control and Prevention' en 'University of Washington Health Promotion Research Center' (V.S.)

Belangenvermenging

De sponsors waren niet betrokken bij de opzet en het verloop van de studie, de verzameling, analyse en interpretatie van de gegevens en de publicatie van de resultaten. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De auteurs geven een nauwkeurige beschrijving van het onderzoek, maar uit de gedetailleerde flowchart kan men niet afleiden waarom deelnemers die zichzelf aanmeldden drie keer meer kans hadden om geïncludeerd te worden. We zouden eerder het omgekeerde verwachten, aangezien de maatschappelijk werkers bij de rekrutering reeds een selectieprocedure hanteerden. Welke behandeling de patiënten uit de controlegroep precies kregen is niet bekend. 'Usual care' slaat zowel op medische zorg van verschillende huisartsen als op andere zorg uit de eerste en tweede lijn. Dit maakt de controlegroep zeer heterogeen.

Ook de interventie bestaat uit meerdere behandelingen. Het gaat niet enkel om 'problem solving therapy', maar ook om aanmoediging en planning van fysieke, sociale en 'leuke' activiteiten en controle op gebruik van medicatie. Dit laatste kan geleid hebben tot een juistere dosering en een betere compliantie van de medicamenteuze behandeling. Misschien is de betere uitkomst in de interventiegroep dan ook voor een belangrijk deel hieraan te danken. Uit eerder onderzoek bij bejaarden met dysthymie en mineure depressie is immers gebleken dat 'problem solving therapy' versus behandeling met placebomedicatie geen significante verbetering gaf van depressieve symptomen¹. Bij inclusie maken de onderzoekers een duidelijk onder-

scheid tussen patiënten met dysthymie en mineure depressie. DSM-IV definieert mineure depressie als dagelijkse aanwezigheid van depressieve stemming en anhedonie met één tot drie bijkomende symptomen gedurende minstens twee weken, terwijl men dysthymie eerder ziet als een depressief syndroom dat minstens twee jaar bestaat. In de interventiegroep waren er proportioneel meer patiënten met dysthymie. Het effect hiervan op de resultaten werd niet nagegaan, omdat men bij de beoordeling van de resultaten geen onderscheid maakte tussen dysthymie en mineure depressie. In de studie van Williams zag men geen verschil in resultaten tussen de dysthymie- en de mineure depressiegroep¹. Het klinisch belang van dit onderscheid kunnen we dan ook in vraag stellen en moet verder worden onderzocht. Ten slotte hadden de auteurs zelf geen toegang tot de medische dossiers waardoor zij voor het vaststellen van de medische comorbiditeit en gebruik van gezondheidsdiensten moesten terugvallen op zelfrapportering, hetgeen tot informatiebias kan hebben geleid.

Laagdrempelige zorgaanpak

In deze studie kon men aantonen dat een geselecteerde groep patiënten die normaal weinig of geen beroep doet op hulpverlening, met een laagdrempelige interventie adequaat behandeld kan worden. Cognitieve gedragstherapie verbetert de 'coping' waardoor de depressieve symptomen afnemen, zonder dat de risico-

factoren moeten worden veranderd. We zien immers dat fysiek en sociaal welzijn in de interventiegroep niet verbeterden. Dit komt overeen met de resultaten van een andere studie die aantoonde dat een beperkte psycho-educatieve en fysiek activerende groepsaanpak in een sociaal-economisch zwakke regio succesvol was ². Het vernieuwende aan deze studie is dat de behandeling aan huis werd gegeven. Het zorgt voor een extra verlaging van de drempel voor sociaal zwakkere personen. De auteurs maken zich sterk dat de interventie geïmplementeerd kan worden in de werking van sociale diensten die zich met deze populatie bezighouden.

Relevantie voor de huisarts

Het gaat in deze studie om een sterk geselecteerde populatie (slechts 138 van de 1 419 gerekruteerde patiënten werden geïncludeerd) in de Verenigde Staten. De vraag is dus of we deze setting kunnen extrapoleren naar de laagdrempelige huisartsgeneeskunde in België. In de interventie speelde de huisarts een ondergeschikte rol. De 'problem solving therapy'

gebeurde door speciaal daarvoor getrainde maatschappelijk werkers. Naast het trainingsaspect kunnen we ons afvragen of een behandeling met acht sessies van 50 minuten wel haalbaar is voor de huisarts. Maar wellicht heeft ook de Belgische huisarts vaak minder oog voor mildere vormen van depressie bij zijn oudere patiënten die beperkt zijn in hun somatisch en sociaal-economisch functioneren. Er is reeds aangetoond dat het stapsgewijze ('stepped care model') gebruik van diagnostische middelen (de twee essentiële symptomen van depressie navragen, bij positieve indicatie eventueel een meer verfijnde diagnostiek door de verschillende symptomen na te gaan, eventueel aangevuld met een vragenlijst) en een betere samenwerking met de psychiater de zorg kunnen optimaliseren ^{3,4}. Daarnaast roept deze studie de vraag op of huisartsen die getraind zijn in het toepassen van cognitieve gedragstherapie misschien een extra dimensie kunnen toevoegen aan de zorg voor hun depressieve patiënten via het stimuleren van fysieke en sociale activiteiten.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat een beperkt aantal cognitief gedragstherapeutische interventies door getrainde maatschappelijk werkers bij bejaarde patiënten, depressieve symptomen kunnen reduceren en het globale welbevinden verhogen. Het gaat echter om een geselecteerde oudere populatie in de Verenigde Staten met veel somatische comorbiditeit en beperkte financiële middelen, die moeilijk bereikbaar is en sociaal geïsoleerd leeft. Het is niet duidelijk in hoeverre deze resultaten van toepassing zijn in onze huisartsgeneeskundige zorg.

Literatuur

1. Williams JW, Barrett J, Oxman T, et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care. *JAMA* 2000;284:1519-26.
2. White J. Treating anxiety and stress. A group psycho-educational approach using brief CBT. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 2000.
3. De Coster I, Van Audenhove C, Goetinck M, van den Aemele H. Collegiale consultatie tussen huisarts en psychiater. Sleutelement in de aanpak van depressie. *Huisarts Nu* 2004;33:273-80.
4. van den Aemele H, Van Audenhove C, De Coster I, Goetinck M. Tussen de lijnen: een stepped care programma voor de behandeling van depressie door huisartsen en PAAZ-psychiater. *Psyche* 2002;4:7-9.

De plaats van atenolol bij hypertensie

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH, et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364:1684-9.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van atenolol op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

In de LIFE-studie leek atenolol minder effectief dan losartan in de reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensiepatiënten met linkerkamerhypertrofie ¹. Uit een meta-analyse bleek tevens dat het gebruik van atenolol na een hartinfarct in vraag kan worden gesteld ².

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten naar relevante studies in de Cochrane Library, Medline en tekstboeken en contacteerden gerenommeerde onderzoekers op het vlak van hypertensie.

Geselecteerde studies

Alle RCT's waarin men bij essentiële hypertensie het effect onderzocht van atenolol in monotherapie versus placebo, versus geen behandeling of versus een ander hypertensivum, kwamen in aanmerking. De primaire eindpunten moesten vooraf duidelijk gedefinieerd zijn. Er werden geen beperkingen gelegd op leeftijd, cardiovasculaire voorgeschiedenis of comorbiditeit. Uiteindelijk werden acht RCT's met een gemiddelde follow-up van 4,6 jaar geïncludeerd.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 24 496 patiënten met essentiële hypertensie in de studie opgenomen. Hun gemiddelde leeftijd was 64,8 jaar.

Uitkomstmeting

Men vergeleek totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, CVA, hartinfarct enerzijds tussen atenolol en placebo

of geen behandeling en anderzijds tussen atenolol en andere antihypertensiva.

Resultaten

In vier studies werd atenolol vergeleken met *placebo of geen behandeling* bij 6 825 patiënten van gemiddeld 70 jaar oud, van wie 2 193 met een voorgeschiedenis van TIA. Ondanks een belangrijke daling in bloeddruk vond men vergeleken met placebo geen significant verschil in totale sterfte, cardiovasculaire sterfte of het ontstaan van hartinfarct en CVA in de atenololgroep. In vijf studies vergeleek men atenolol met *andere antihypertensiva* bij 17 671 patiënten van gemiddeld 62 jaar oud. Naast 5 386 patiënten met ongecompliceerde hypertensie waren er 758 patiënten met type 2 diabetes, 2 334 met carotisstenose en 9 193 met ernstige linkerkamerhypertrofie. Vergeleken met andere geneesmiddelen (n=17 671) zag men, ondanks eenzelfde bloeddrukdalend effect, een hogere mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en risico van CVA in de atenololgroep.

Conclusie van de auteurs

De auteurs trekken het gebruik van atenolol als behandeling van hypertensie in twijfel en vragen zich af of atenolol nog in aanmerking kan komen als referentie-geneesmiddel in interventieonderzoek bij patiënten met hypertensie.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

De eerste auteur was betrokken bij de ALPINE-, SCOPE- en ASCOT-studies. De tweede auteur was betrokken bij de LIFE-studie en kreeg een vergoeding van Astra Zeneca voor deelname aan de ALPINE-studie. De derde auteur kreeg financiële steun van Astra Zeneca en Parke-Davis. Alle auteurs maken deel uit van de werkgroep over hypertensie van de 'Swedish Council on Technology Assessment'.

Tabel: Effect van atenolol versus placebo of geen behandeling en versus andere antihypertensiva op totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en preventie van myocardinfarct en CVA bij patiënten met essentiële hypertensie (95% BI).

	Atenolol versus placebo of geen behandeling	Atenolol versus andere antihypertensiva
Totale mortaliteit	RR 1,01 (0,89-1,15)	RR 1,13 (1,02-1,25)
Cardiovasculaire mortaliteit	RR 0,99 (0,83-1,18)	RR 1,16 (1,00-1,34)
Myocardinfarct	RR 0,99 (0,83-1,19)	RR 1,04 (0,89-1,20)
CVA	RR 0,85 (0,72-1,01)	RR 1,30 (1,12-1,50)



BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Wat onmiddellijk opvalt bij deze meta-analyse is, dat door de vaagheid van de inclusiecriteria er qua leeftijd, bloeddruk, cardiovasculaire voorgeschiedenis en comorbiditeit totaal verschillende patiëntenpopulaties zijn geclusterd. Slechts drie van de acht studies gaan over patiënten met ongecompliceerde essentiële hypertensie. Nochtans is in de gepresenteerde berekeningen de statistische heterogeniteit slechts eenmaal significant en eenmaal bijna significant. Het is voor de lezer echter duidelijk dat de klinische heterogeniteit bijzonder groot is: de onderzochte populaties zijn zeer heterogeen. Daarnaast is één van de geïncludeerde studies een open opzet. Doordat in vele studies atenolol wordt toegediend als één van de eerste behandelingen of als tweede geneesmiddel, komen ze niet in aanmerking voor deze analyse, waardoor het aantal behouden studies eerder laag is.

Atenolol versus placebo of geen behandeling

De review doet denken aan een gelijkaardige systematische review van Messerli³, die ook is gebaseerd op twee open studies^{4,5}. Beide studies includeerden bejaarde (>65 jaar) eerstelijnspatiënten met ongecompliceerde hypertensie (1 521 patiënten kregen atenolol en 2 678 controlebehandeling) en besluiten dat met atenolol de totale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit, dood door CVA en coronaire morbiditeit niet significant verbeteren. Er wordt wel een significante daling van het aantal CVA's waargenomen (OR 0,61; 95% BI 0,51 tot 0,72). Het is overigens op basis van deze review van Messerli dat de NHG-Standaard Hypertensie besluit dat bij ongecompliceerde hypertensie bij zestigplussers diuretica de voorkeur genieten⁶. De WVVH-Aanbeveling Hypertensie is minder ingrijpend en besluit dat, op basis van deze en andere meta-analyses, diuretica in lage dosissen en β -blokkers (in deze volgorde) de eerste keuze zijn bij ongecompliceerde hypertensie, ongeacht de leeftijd⁷. De meta-analyse van Carlberg includeert iets meer patiënten, omdat door de minder strenge inclusiecriteria twee studies met TIA-patiënten kunnen zijn toegevoegd (1 104 patiënten kregen atenolol en 813 placebo). In één van deze twee zijn zelfs niet alle patiënten hypertensief! Desondanks blijven de conclusies gelijk en kan ook nu geen enkele significante meerwaarde voor een behandeling met atenolol worden aangetoond, ook niet wat preventie van CVA betreft (RR 0,85; 95% BI 0,72 tot 1,01). Maar eigenlijk maakt inclusie van de twee studies met TIA-patiënten deze meta-analyse zo heterogeen, dat ze ondergeschikt is aan die van Messerli en een vergelijkking ermee zelfs misplaatst is.

Atenolol versus andere antihypertensiva.

Opvallend is hier ook dat veel gecompliceerde hypertensiepatiënten zijn geïncludeerd: diabetici (UKPDS: atenolol versus captopril), patiënten met carotis intima wandverdichtingen (ELSA: atenolol versus cal-

ciumantagonist) en ernstige linkerkamerhypertrofie (LIFE: atenolol versus sartaan²). Slechts twee studies includeren ongecompliceerde hypertensiepatiënten: de MRC-trial⁴ en de HAPPHY-studie⁸. De HAPPHY-studie onderzocht een studiepopulatie (40-64 jaar) van enkel diastolische hypertensiepatiënten zonder verwikkelingen, die men randomiseerde in een groep met een thiazidediureticum (n=3 272) of een β -blokker (metoprolol of atenolol, n=3 297). Enkel de totale sterfte in de atenololgroep (n=1 604) is bruikbaar in deze meta-analyse: RR 1,27; 95% BI 0,76 tot 2,11. Maar ook dit 'manoeuvre' komt de kwaliteit van de meta-analyse niet ten goede.

In deze arm van de meta-analyse includeerde men dus veel patiënten met gecompliceerde hypertensie en het tweede medicament waarmee wordt vergeleken, is zeer verschillend. Het is overigens bekend dat β -blokkers niet goed presteren als het gaat over de reductie van linkerkamerhypertrofie of de behandeling bij diabetes of atherosclerose. De resultaten van de studiearm zijn dan ook allerminst verrassend: er is in de atenololgroep een verhoogde totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en incidentie van CVA. Alleen in de preventie van een nieuw myocardinfarct zijn beide onderzoekarmen gelijk, maar juist bij deze berekening is er significante statistische heterogeniteit!

Bedenkingen voor de praktijk

De volgende bedenkingen dringen zich op. In geval van *ongecompliceerde hypertensie* bij patiënten van *mid-delbare leeftijd* kan op basis van deze meta-analyse geen uitspraak worden gedaan. Het merendeel van de patiënten is immers zestigplusser met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar. Daarom moeten we ons beroepen op vroegere meta-analyses⁹: β -blokkers blijven een eerste keuze, rekening houdende met de potentiële voordelen (behandeling van tachycardie, essentiële tremor en migraine) en nadelen (sportbeoefening, obstructief longlijden). In geval van ongecompliceerde hypertensie bij patiënten boven de 60 jaar baseren we ons beter op de review van Messerli, alhoewel die ook haar beperkingen kent (slechts twee studies met β -blokkers als eerste keuze en dan telkens atenolol). Hieruit zouden we kunnen concluderen dat bij bejaarden met ongecompliceerde hypertensie diuretica een betere eerste keuze zijn dan atenolol (een hydrofiële cardioselectieve β -blokker). Maar gegevens met andere β -blokkers, met name de meer lipofiele zoals metoprolol, timolol, prapranolol, moeten in dit verband eerst bestudeerd worden, voordat men een uitspraak kan doen over een mogelijk groepseffect van β -blokkers bij bejaarden. De nadelige gevolgen van β -blokkers bij ongecompliceerde hypertensie op oudere leeftijd zijn dus enkel en beperkt bestudeerd voor het hydrofiële atenolol. Bij een herwerking van de WVVH-Aanbeveling dient dit in overweging te worden genomen.

Door de grote heterogeniteit kunnen we uit deze meta-analyse niet besluiten wat de plaats is van β -

blokkers in de behandeling van *gecompliceerde hypertensie*. In andere studies is aangetoond dat zij wel effectief zijn na myocardinfarct en bij hartfalen. Zo is van het lipofiele metoprolol, timolol en propranolol aangetoond dat ze de totale en cardiovasculaire mortaliteit reduceren na een acuut myocardinfarct². Uit de MERIT HF-studie¹⁰ blijkt dat bij zeventigplussers

het toevoegen van het langwerkende metoprolol aan een klassieke behandeling voor hartfalen, het relatief risico van mortaliteit vermindert met 34% (NNT 27 gedurende een jaar). Aangezien dit gunstige effect eveneens is aangetoond voor carvedilol, bisoprolol en nebivolol, betreft het waarschijnlijk een klasse-effect van de (lipofiele) β -blokkers.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De auteurs van deze meta-analyse waarschuwen voor een beperkt of zelfs nadelig effect van atenolol in de behandeling van bejaarde patiënten met hypertensie. Er zijn echter belangrijke methodologische beperkingen, waardoor deze conclusie in twijfel kan worden getrokken. De WVVH-Aanbeveling blijft daarom geldig: bij jonge patiënten met ongecompliceerde hypertensie zijn β -blokkers, naast thiazidediuretica een eerste keuze. Voor oudere patiënten is verder onderzoek noodzakelijk.

De redactie

Literatuur

1. De Cort P. Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie. *Minerva* 2003;2(1):4-7.
2. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-7.
4. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
5. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
6. Walma EP, Thomas S, Prins A, et al. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
7. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
8. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
9. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):324-7.
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.

Productnamen

Atenolol: Tenormin®
Bisoprolol: Emconcor®, Isoten®
Captopril: Capoten®
Carvedilol: Kredex®, Dimitone®

Metoprolol: Lopresor®, Seloken®, Selozok®
Nebivolol: Nobiten®
Propranolol: Inderal®
Timolol: Blocadren®

Fase III-studie

In een fase III-studie zijn grotere groepen proefpersonen betrokken en worden de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling onderzocht. Dit gebeurt meestal in de vorm van een RCT, waarbij proefpersonen aselekt worden ingedeeld in verschillende onderzoeksgroepen. Vergelijking vindt plaats met een standaardbehandeling of placebo.

Fixed-effects model

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat onderzochte populatie, onderzoeksopzet en analyse methode betreft. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Indien er geen heterogeniteit bestaat tussen studies, kan men bij analyse gebruik maken van het fixed-effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

HSCL 20-schaal

Met de 'Hopkins Symptom Checklist Depression' schaal berekent men aan de hand van twintig vragen een score die correleert met de ernst van de depressie.

Intention-to-treat analyse

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

Kroepscore volgens Westley

Symptoom	Score	Symptoom	Score
<i>Stridor</i>		<i>Inademing</i>	
geen	0	normaal	0
indien onrustig	1	verminderd	1
in rust	2	ernstig verminderd	2
<i>Intrekkingen</i>		<i>Cyanose bij inademen van kamerlucht</i>	
geen	0	geen	0
mild	1	indien onrustig	4
matig	2	in rust	5
ernstig	3	<i>Niveau van bewustzijn</i>	
		normaal	0
		gedesoriënteerd	5

Modified intention-to-treat analyse

Een 'modified intention-to-treat analyse' includeert niet alle gerandomiseerde patiënten, maar alleen de patiënten die beantwoorden aan een extra criterium, bijvoorbeeld patiënten die minstens één dosis van het onderzochte medicament innamen of patiënten bij wie de diagnose bacteriologisch werd bevestigd.

Per protocol analyse

Hierbij sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat.

PRIME-MD

De 'Primary Care Evaluation of Mental Disorders'-vragenlijst wordt gebruikt als screeningsinstrument voor depressie. De twee eerste vragen peilen naar een depressieve stemming (down gevoel, depressief gevoel, hulpeloosheid) en verlies van interesse in dingen die men normaal leuk vindt of in contacten met familie of collega's.

SCID-interview

De 'Structured Clinical Interview for DSM-IV'-vragenlijst is gebaseerd op de DSM-IV-criteria voor dysthymie en mineure depressie.