



## EBM: bron van spanningen tussen artsen?

De aanpak van de depressieve patiënt blijft een omstreden onderwerp. De aanbevelingen van experts zijn nog steeds grotendeels gebaseerd op hun persoonlijke ervaring en niet op bewijzen afgeleid uit de literatuur<sup>1</sup>.

De huisarts stelt zich vragen bij deze tegenstrijdige richtlijnen en zijn verwarring wordt nog groter wanneer de adviserende geneesheren van de mutualiteiten of de controleartsen zijn deskundigheid inzake het diagnosticeren en behandelen van een depressieve patiënt in twijfel trekken. Deze artsen eisen immers systematisch een psychiatrisch advies en een voorschrift voor een antidepressivum voor elke patiënt bij wie 'depressie' de motivatie voor de arbeidsongeschiktheid is. Op die manier wordt vaak op een onbekwame en soms op iatrogene wijze tegenover de patiënt de diagnose van de huisarts in twijfel getrokken.

Zijn wij, huisartsen zo onwetend en onkundig op dit gebied? Beschikken psychiaters over krachtigere middelen om een diagnose te stellen dan huisartsen? De DSM-IV-classificatie kan zowel door specialisten als door huisartsen worden gebruikt, ze laat toe om het ziektebeeld te situeren tussen mineure en majeure depressie en draagt op die manier bij tot het nemen van een therapeutische beslissing. Het grote verschil in de prevalentie van depressie, van 5% tot 30% volgens epidemiologische studies en van 2,2% tot 3,4% geregistreerd in huisartspraktijken<sup>2</sup> roept vragen op, maar toont zeker geen overdiagnostiek in de huisartspraktijk aan.

Zijn huisartsen minder bekwaam dan psychiaters in het behandelen van een depressie?

De behandeling van een depressie is hetzij medicamenteus, hetzij niet-medicamenteus, hetzij een combinatie van beiden. De literatuur toont de effectiviteit aan van cognitieve therapie, interpersoonlijke therapie (kortdurende behandeling van 12- tot 16-wekelijkse consulten, gericht op het relationele aspect en de oorzaken van de depressie)<sup>3</sup> en, met minder sterk bewijs, van een probleemoplossende therapie ('solution-focused therapy')<sup>4</sup>.

Wat deze laatste therapie betreft, lijkt het gebruik van een MECSTAT-methode interessant: Miracle questions, Exception questions, Coping questions, Scaling questions, Time-out, Accolades, Task<sup>5</sup>.

De literatuur levert eveneens bewijs voor het effect van antidepressieve medicatie in de acute behandeling van alle graden van ernst van depressie. Maar de literatuur toont geen enkel significant klinisch verschil aan tussen de verschillende antidepressiva, oudere (tricyclische) of nieuwere (SSRI), behalve op het vlak van de ongewenste effecten<sup>6,7</sup>. Een recente RCT kon geen enkel verschil in effect aantonen tussen paroxetine, fluoxetine en sertraline, ... maar zonder deze nieuwe antidepressiva met een tricyclisch preparaat te vergelijken<sup>8</sup>! In zijn

commentaar op deze studie levert SIMON kritiek op de richtlijnen die het gebruik van een bepaalde SSRI aanraden, in het nadeel van een ander SSRI<sup>9</sup>. Evenwel geeft hij toe dat een eerste keuze gebaseerd op economische motieven gegrond is. Zijn redenering moet worden doorgetrokken: de aanbeveling moet blijven dat de eerste keuze een tricyclisch antidepressivum is, behalve in aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren of contra-indicaties voor de anticholinerge effecten<sup>2</sup>.

Er is geen bewijs dat het ene soort behandeling (medicamenteus of niet) superieur zou zijn aan een andere. Het toevoegen van psychotherapie aan een medicamenteuze behandeling is niet zinvol bij lichte tot matige depressie, maar misschien wel bij ernstige depressie. Op dezelfde manier toont de samenwerking van psychiater en eerste lijn maar een beperkt effect<sup>3</sup>.

In het licht van al deze overwegingen lijkt de huisarts even geschikt als de psychiater om de zorg van een depressieve patiënt op zich te nemen mits hij, net zoals de psychiater, een geschikte opleiding krijgt in het geven van psychotherapeutische begeleiding. Indien de huisarts deze opleiding mist, is het aangewezen om door te verwijzen of een antidepressivum voor te schrijven indien de ernst van de depressie dit rechtvaardigt.

De verschillen in frequentie van voorschrijven van deze antidepressiva tussen de verschillende regio's in ons land, zonder dat hiervoor een epidemiologische verklaring is, roepen eveneens vragen op. Een aanbeveling voor goede praktijkvoering hierover zou voor alle artsen welkom zijn.

Hoewel de literatuur ons kan informeren over de kortetermijnbehandeling van depressie, is ze onvolledig omtrent het relatief belang van de keuze van de behandeling op het beloop op lange termijn. VAN WEEL-BAUMGARTEN publiceerde een systematische review van de literatuur over het langetermijnbeloop van depressie in de bevolking en in de huisartspraktijk<sup>10</sup>. De prognose van depressie in deze populaties is duidelijk beter dan die van de depressie die in de tweede lijn wordt behandeld, met een recidiefpercentage van 30 tot 40% in de ambulante populaties tegenover recidiefpercentages tot 90% in de tweede lijn. De prognose lijkt evenwel minder goed te zijn voor jonge personen en bij mensen van gevorderde leeftijd. Volgens de auteur moet depressie in de eerste lijn bij de meerderheid van de patiënten niet als een chronische ziekte worden gezien, maar als een geïsoleerde episode. Dit onderzoek verschaft ons echter geen duidelijkheid over het effect van een specifieke therapeutische aanpak op het risico op herval.

Tussen de EBM-gegevens uit de literatuur over de behandeling van depressie en het voorschrijfgedrag van de meerderheid van de artsen bestaat dus een belangrijke kloof. Diezelfde afstand bestaat tussen de aanpak van de depressie in de huisartspraktijk enerzijds en de soms ongegronde eisen van de adviserende en controlerende artsen anderzijds.

Om de diagnose van depressie te accepteren ter rechtvaardiging van arbeidsongeschiktheid zijn een psychiatrisch advies en een voorschrift voor een antidepressivum niet altijd nodig.

*P. Chevalier,  
mede namens de redactie van Minerva*

## Literatuur

- 1 DE MEYERE M. Een historische confrontatie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;3:144-5.
- 2 DE MEYERE M. Depressie in de eerste lijn. Pleidooi voor een eigen aanpak. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;3:158-61.
- 3 GEDDES J, BUTLER R. Depressive disorders. *Clinical Evidence* 2001;6:726-42.
- 4 DE MEYERE M. Problem solving treatment door de huisarts. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;3:146-8.
- 5 GREENBERG G, GANSHORN K, DANILKEWICH A. Solution-focused therapy. Counseling model for busy family physicians. *Can Fam Physician* 2001;47:2289-95.
- 6 BIJL D, VERHOEVEN WMA. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. *Gebu* 2002;36:51-9.
- 7 BARBUI C, HOTOPF M, FREEMANTLE N, et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs) (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
- 8 KROENKE K, WEST S, SKINDLE R, et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care. A randomized trial. *JAMA* 2001;286:2947-55.
- 9 SIMON G. Choosing a first-line antidepressant. Equal on average does not mean equal for everyone. *JAMA* 2001;286:3003-4.
- 10 VAN WEEL-BAUMGARTEN E, SCHERS H, VAN DEN BOSCH W, et al. Het langetermijnbeloop van depressie bij patiënten in de open bevolking en de huispraktijk. Een systematische review. *Huisarts Wet* 2001;12:537-44.

**Aan dit nummer van Minerva werkten mee:**

F. Blanckaert, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent  
 W. Buylaert, Dienst Spoedgevallen, Universitair Ziekenhuis Gent  
 P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain  
 P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven  
 M. van Driel, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent  
 P. Van Royen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

**Vertaling:**

D. Boudry  
 L. Pieters

# Doxazosine, een $\alpha$ -blokker, versus chloortalidon bij hypertensie

THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin versus chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.

Duiding: P. DE CORT

**Klinische vraag** Is doxazosine, een  $\alpha$ -blokker, even effectief als chloortalidon in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met hypertensie?

**Achtergrond** Hypertensie gaat gepaard met een significant verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit. Voor de behandeling met diuretica (laaggedoseerd) en  $\beta$ -blokkers geldt het hoogste niveau van evidentie, namelijk dat ze het verhoogde risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op een veilige manier gedeeltelijk reduceren. Voor de andere groepen van antihypertensiva bestaat deze evidentie in het geval van specifieke indicaties (bijvoorbeeld het toedienen van ACE-inhibitoren bij diabetische nefropathie), maar voor niet-gecompliceerde essentiële hypertensie bieden deze 'nieuwere' producten geen meerwaarde ten opzichte van de 'oudere' medicatie.

**Bestudeerde populatie** In de studie werden 24.335 personen opgenomen met een systolische bloeddruk  $\geq 140$  mm Hg en/of een diastolische bloeddruk  $\geq 90$  mm Hg, alsook patiënten die antihypertensieve medicatie namen. Alle deelnemers hadden minstens één bijkomende risicofactor voor coronaire hartziekte (voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA, electrocardiografisch of echografisch bevestigde linkerventrikelhypertrofie, diabetes mellitus type-2, roken van sigaretten en laag HDL-cholesterol). De deelnemers waren ouder dan 55 jaar met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar en 47% was vrouw. De bloeddruk bij het begin van de studie was gemiddeld 145/83 mm Hg. Negentig procent van de patiënten kreeg reeds antihypertensieve therapie. Atherosclerose was de belangrijkste risicofactor (45%), gevolgd door diabetes type-2 (36%) en sigaretten roken (22%).

**Onderzoekopzet** Deze gerandomiseerde, dubbelblinde **multicenterstudie** werd uitgevoerd in 625 centra in de Verenigde Staten en Canada. De randomisatie werd per centrum **gestratificeerd**. Men startte vier studiearmen, die bestonden uit een behandeling met een diureticum (chloortalidon), een calciumantagonist (amlodipine), een ACE-remmer (lisinopril) of een  $\alpha$ -blokker (doxazosine). Enkel de resultaten van de patiënten in de doxazosine-arm en de chloor-

talidon-arm worden in deze publicatie gerapporteerd. In de doxazosinegroep kregen 9.067 personen 2, 4 of 8 mg doxazosine per dag. In de chloortalidongroep kregen 15.268 personen 12,5 of 25 mg chloortalidon per dag. De medicatie werd getitreerd tot men een systolische bloeddruk van minder dan 140 mm Hg en een diastolische bloeddruk van minder dan 90 mm Hg bereikte. Wanneer men echter met de maximaal toegelaten dosering dit doel niet bereikte, voegde men met **open-label** stap 2 (atenolol, reserpine, clonidine) en indien nodig stap 3 (hydralazine) medicatie toe. De follow-up gebeurde gedurende het eerste jaar driemaandelijks, gedurende de volgende jaren elke vier maanden.

**Uitkomstmeting** Het primaire eindpunt is het optreden van fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. De resultaten worden geanalyseerd volgens het **intention-to-treat** principe. De vier secundaire eindpunten zijn: globale mortaliteit, CVA, coronaire hartziekte (name-lijk coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie, angor waarvoor hospitalisatie) en cardiovasculaire aandoeningen (coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, CVA, revascularisatie, angor zowel ambuland als gehospitaliseerd, congestief hartfalen en perifeer arterieel lijden).

**Resultaten** Na een mediane follow-up van 3,3 jaar werd de doxazosine-arm van de studie voortijdig afgebroken door een onafhankelijk comité dat de interimresultaten onderzocht.

Op het einde van de follow-up periode nam 86% van de patiënten in de chloortalidongroep en 75% in de doxazosinegroep nog de studiemedicatie. In de doxazosinegroep nam 13% van de deelnemers naast een alfablokker ook een diureticum en zelfs 10% een diureticum in plaats van een alfablokker. Een maximale dosering van doxazosine of chloortalidon was nodig bij 57% van de patiënten in de chloortalidongroep en bij 61% van de patiënten in de doxazosinegroep. Additionele medicatie was nodig in 40% van de gevallen in de chloortalidongroep en in 47% van de gevallen in de doxazosinegroep.

Er was geen significant verschil in coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct tussen de twee groepen (RR=1,03 met 95% BI 0,90-1,17). Er was evenmin een verschil in globale mortaliteit (RR=1,03 met 95% BI 0,90-1,15) (*zie tabel 1*).

In de doxazosinegroep vond men wel een significant verhoogd risico op CVA en cardiovasculaire ziekte (RR=1,19 met 95% BI 1,01-1,40, respectievelijk RR=1,25 met 95% BI 1,17-1,33). Wanneer men cardiovasculaire ziekte opsplijste, zag men een significant verhoogd risico op congestief hartfalen en angor (RR=2,04 met BI 1,79-2,32, respectievelijk RR=1,16 met 95% BI 1,05-1,27).

De onderzoekers besluiten dat patiënten behandeld met doxazosine of met chloortalidon, evenveel coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct doormaken. Chloortalidon reduceert in vergelijking met doxazosine significant het risico op cardiovasculaire ziekte, voornamelijk op congestief hartfalen.

Eindpunt	Chloortalidon n=15.268 (% over 4 j.)	Doxazosine n=9.067 (% over 4 j.)	Relatief risico (95% BI)	p-waarde
Coronaire sterfte en niet-fataal MI	608 (6,30)	365 (6,26)	1,03(0,90-1,17)	0,71
Globale mortaliteit	851 (9,08)	514 (9,62)	1,03(0,90-1,15)	0,56
Coronaire ziekte	1211 (11,97)	775 (13,06)	1,10(1,00-1,12)	0,05
CVA	351 (3,61)	244 (4,23)	1,19(1,01-1,40)	0,04
Alle cardiovasculaire ziekten:	2.245 (21,76)	1.592 (25,45)	1,25(1,17-1,33)	<0,001
Congestief hartfalen	420 (4,45)	491 (8,13)	2,04(1,79-2,32)	<0,001
Coronaire revascularisatie	502 (5,20)	337 (6,21)	1,15(1,00-1,32)	0,05
Angina pectoris	1.082 (10,09)	725 (11,54)	1,16(1,05-1,27)	<0,001
Perifere arteriële ziekte	264 (2,87)	165 (2,89)	1,07(0,88-1,30)	0,50

Tabel 1: Resultaten van de ALLHAT studie.

**Belangenvermenging/financiering** De ALLHAT-studie werd gesponsord door de National Heart, Lung and Blood Institute. De studiemedicatie werd geleverd door Pfizer (doxazosine), AstraZeneca en Bristol-Myers Squibb.

### BESPREKING

In deze RCT waarin verschillende groepen van antihypertensieve medicatie worden vergeleken bij hypertensiepatiënten met vooral een hoog tot zeer hoog cardiovasculair risicoprofiel, wordt na een interimanalyse de studiearm gestopt die het effect van een alfablokker versus een thiazidediureticum onderzoekt. Het risico op CVA, angor en vooral hartfalen bij patiënten die met een alfablokker worden behandeld, blijkt significant hoger te zijn dan bij diegenen die thiaziden krijgen toegediend. Vooral het stoppen van een diureticum bij hypertensiepatiënten die met doxazosine worden behandeld, zou schadelijk zijn. Maar of deze toename van het risico volledig toe te schrijven is aan het onthouden van thiazide aan deze patiëntengroep (trouwens 13% van de patiënten in de doxazosinegroep blijkt toch een diureticum te gebruiken na drie jaar!) dan wel door de specifieke werking van de alfablokker, blijft een omstrede vraag. Het gaat tenslotte om een verdubbeling van het risico op hartfalen en hiervoor zijn waarschijnlijk meerdere mechanismen tegelijk verantwoordelijk.

Eén van de discussiepunten blijft het feit dat de controle van de systolische bloeddruk in de doxazosinegroep 3 mm Hg minder scherp is. Dit bloeddrukverschil kan volgens sommige experts een verklaring zijn voor hoogstens 20% van de verhoging van het cardiovasculaire risico <sup>1</sup>. Andere onderzoekers berekenen dan weer dat dergelijke kleine verschillen in bloeddruk wel belangrijk zijn voor de prognose <sup>2</sup>.

Een andere mogelijke hypothese is dat alfablokkers op zichzelf hartfalen kunnen induceren en verschillende theorieën, zoals een toename van het plasmavolume en/of een verhoging van het plasma norepinefrine, worden in dit verband genoemd.

Met alle huidige beschikbare wetenschappelijke gegevens kan geen volledige verklaring worden gevonden voor dit belangrijke verschil in uitkomst tussen deze twee medicamenteuze behandelingen. Zolang dit niet is uitgeklaard, is de grootste voorzichtigheid geboden bij de behandeling met alfablokkers bij patiënten die lijden aan hypertensie én hartfalen. Daarenboven vermeldt de Framingham-studie dat 90% van de patiënten met hartfalen vroeger hypertensie vertoonde. Voorlopig zijn alfablokkers dus zeker geen eerste keuze bij de behandeling van hypertensie door de huisarts en in geval van klinisch hartfalen moet het product worden ontraden.

Dit is enigszins een merkwaardig besluit, omdat deze groep van antihypertensiva toch als eerstelijnsmedicatie wordt vernoemd in de laatste richtlijnen van de WHO/ISH wat de behandeling betreft van hypertensiepatiënten die tevens tekenen vertonen van benigne prostaathypertrofie<sup>3</sup>. Wij waarschuwden reeds eerder dat richtlijnen nog al te dikwijls tot standkomen door 'consensus' eerder dan door 'evidentie'<sup>4</sup>!

Ten slotte moet nog worden vermeld dat in deze studie de doxazosinebehandeling frequenter dan de chloortalidonbehandeling werd onderbroken wegens bijwerkingen (25% versus 14%).

Dit alles versterkt nogmaals de stelling dat bij afwezigheid van contra-indicaties (lage dosissen) thiaziden een perfecte eerstekeuze- en startbehandeling zijn voor hypertensiepatiënten in de eerste lijn<sup>5</sup>.

#### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Doxazosine (in België momenteel niet gecommmercialiseerd) en andere alfablokkers (zoals terazosine en prazosine) zijn geen eerste keuze bij de behandeling van hypertensie. In geval van aanwezigheid van klinische tekenen van hartfalen moet de huisarts met deze medicatie zeker voorzichtig zijn.

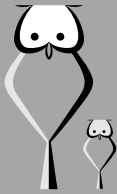
*De redactie*

- Literatuur**
- 1 COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
  - 2 STAESSEN JA, WANG JC, THUIS L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
  - 3 GUIDELINES SUBCOMMITTEE. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-83.
  - 4 DE CORT P. WHO-richtlijnen voor het hypertensiebeleid: haalbaar voor de huisarts? *Huisarts Nu* 2001;30:98-102.
  - 5 WRIGHT J, LEE C, CHAMBERS K. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999;161:25-32.

#### **Gebruikte productnamen:**

Terazosine: Hytrin®, Uro-Hytrin®

Prazosine: Minipress®



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

## Reanimatie door leken: met of zonder beademing?

HALLSTROM A, COBB L, JOHNSON E, COPASS M. Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1546-53.

**Duiding** W. BUYLAERT

**Samenvatting** Dit onderzoek werd uitgevoerd in het hulpcentrum van de brandweer in Seattle in de VS. Bij vermoeden van een cardiorespiratoire stilstand gaven de aangestelden in de meldkamer op een gerandomiseerde wijze via de telefoon aan de omstanders ter plaatse instructies om ofwel alleen hartmassage (n=241) toe te passen ofwel de klassieke combinatie van hartmassage en mond-op-mond beademing (n=279). Het eindpunt van de studie was overleving met ontslag uit het ziekenhuis.

Volledigheid van de instructies werd vaker bereikt bij het aanraden van hartmassage alleen dan bij de combinatie hartmassage en beademing (81% versus 62%). De overleving was beter bij de patiënten die alleen hartmassage kregen dan bij deze die de combinatie kregen (14,6% versus 10,4%), doch het verschil was statistisch niet significant. De auteurs oordelen dat aanraden van enkel hartmassage een minstens even goede uitkomst geeft als de combinatie van hartmassage en beademing en dat dit mogelijk de voorkeursaanpak zou kunnen zijn bij telefonisch advies aan omstanders die geen ervaring hebben met cardiopulmonale reanimatie.

**Bespreking** Deze studieresultaten tonen dat het aanraden van enkel hartmassage minstens even goed is als de combinatie van hartmassage en beademing. Dit is ongetwijfeld een interessante bevinding in het kader van de natuurlijke weerstand die bij de leek-hulpverlener bestaat voor mond-op-mond beademing in tegenstelling tot uitwendige hartmassage. Dit zou toelaten dat bij een groter aantal gevallen van hartstilstand 'iets' (namelijk hartmassage) gedaan wordt; dit is in elk geval beter dan helemaal niets en lijkt zeker niet slechter dan de combinatie hartmassage en beademing.

Mogelijk is de pathofysiologische verklaring hiervoor dat bij ventrikelfibrillatie het bloed nog voldoende geoxygeneerd is om bij eenvoudige hartmassage het slachtoffer langer in leven te houden. Bij andere vormen van hartstilstand, bijvoorbeeld verstikking bij jonge



mensen, kan men dit niet verwachten omdat op het ogenblik van de circulatiestilstand er reeds een maximale zuurstofextractie uit het bloed heeft plaatsgehad.

De toepasbaarheid van deze resultaten voor ons land is niet zo evident. We moeten voor ogen houden dat in ons land de aangestelden in de meldkamer niet voldoende getraind zijn om telefonisch instructies over cardiopulmonale reanimatie te geven.

Daarenboven gebeurde deze studie in een stedelijk gebied in de Verenigde Staten waarbij de interventietijd voor de professionele hulpploegen, die over een automatische externe defibrillator beschikten, gemiddeld slechts vier minuten bedroeg. In die steden bestaat reeds lang een traditie van opleiding over cardiopulmonale reanimatie aan de bevolking. Interessant is te vermelden dat de enige andere grote studie in dit verband een multicenterstudie uit België is waar bij hartstilstanden behandeld door cardiopulmonale reanimatie door leken (en vervolgens door professionele hulpverleners), de overleving dezelfde was bij goed uitgevoerde hartmassage plus beademing als bij hartmassage alleen<sup>1</sup>. Dit was evenwel een zuiver observationele studie die uiteraard geen stevige conclusies toelaat.

**Besluit** Deze goed opgezette studie toont dat in afwachting van een snelle komst van een professioneel interventieteam, het aanraden van hartmassage alleen aan een leek minstens even goed is als hartmassage plus beademing.

Gezien de vragen in verband met de extrapoleerbaarheid van de resultaten raden de internationale richtlijnen voor cardiopulmonale reanimatie voor de leek nog steeds de klassieke combinatie van hartmassage met beademing aan.

De belangrijkste boodschap voor de huisarts blijft echter dat in geval van hartstilstand een snelle en correcte alarmering van het hulpcentrum 100 in combinatie met het onmiddellijk opstarten van cardiopulmonale reanimatie de belangrijkste maatregel blijft. Verdere opleiding van de aangestelden in de meldkamer en het kunnen toepassen van telefonische richtlijnen dient in ons land te worden nagestreefd.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd ondersteund door de 'American Heart Association' en gefinancierd door de 'Agency for Healthcare Research and Quality' (VS).

**Literatuur** 1 BOSSAERT L, VAN HOEYWEGHEN R, FOR THE CEREBRAL RESUSCITATION STUDY GROUP. Bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1989;17:S55-S69.

## Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute otitis media

LITTLE P, GOULD C, WILLIAMSON I, et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322:336-42.

**Duiding** P. CHEVALIER

**Samenvatting** Antibiotica bij middenoorontsteking (OMA) zijn tegenwoordig slechts geïndiceerd bij bepaalde doelgroepen. Een antibioticumvoorschrift kan ook worden uitgesteld<sup>1</sup>. LITTLE et al. onderzochten in een **open** gerandomiseerd onderzoek de voor- en nadelen van een uitgesteld voorschrift voor antibiotica in vergelijking met een onmiddellijk voorschrift uitgereikt tijdens de consultatie. Zij onderzochten het verschil tussen deze twee vormen van voor-

mensen, kan men dit niet verwachten omdat op het ogenblik van de circulatiestilstand er reeds een maximale zuurstofextractie uit het bloed heeft plaatsgehad.

De toepasbaarheid van deze resultaten voor ons land is niet zo evident. We moeten voor ogen houden dat in ons land de aangestelden in de meldkamer niet voldoende getraind zijn om telefonisch instructies over cardiopulmonale reanimatie te geven.

Daarenboven gebeurde deze studie in een stedelijk gebied in de Verenigde Staten waarbij de interventietijd voor de professionele hulpploegen, die over een automatische externe defibrillator beschikten, gemiddeld slechts vier minuten bedroeg. In die steden bestaat reeds lang een traditie van opleiding over cardiopulmonale reanimatie aan de bevolking. Interessant is te vermelden dat de enige andere grote studie in dit verband een multicenterstudie uit België is waar bij hartstilstanden behandeld door cardiopulmonale reanimatie door leken (en vervolgens door professionele hulpverleners), de overleving dezelfde was bij goed uitgevoerde hartmassage plus beademing als bij hartmassage alleen<sup>1</sup>. Dit was evenwel een zuiver observationele studie die uiteraard geen stevige conclusies toelaat.

**Besluit** Deze goed opgezette studie toont dat in afwachting van een snelle komst van een professioneel interventieteam, het aanraden van hartmassage alleen aan een leek minstens even goed is als hartmassage plus beademing.

Gezien de vragen in verband met de extrapoleerbaarheid van de resultaten raden de internationale richtlijnen voor cardiopulmonale reanimatie voor de leek nog steeds de klassieke combinatie van hartmassage met beademing aan.

De belangrijkste boodschap voor de huisarts blijft echter dat in geval van hartstilstand een snelle en correcte alarmering van het hulpcentrum 100 in combinatie met het onmiddellijk opstarten van cardiopulmonale reanimatie de belangrijkste maatregel blijft. Verdere opleiding van de aangestelden in de meldkamer en het kunnen toepassen van telefonische richtlijnen dient in ons land te worden nagestreefd.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd ondersteund door de 'American Heart Association' en gefinancierd door de 'Agency for Healthcare Research and Quality' (VS).

**Literatuur** 1 BOSSAERT L, VAN HOEYWEGHEN R, FOR THE CEREBRAL RESUSCITATION STUDY GROUP. Bystander cardiopulmonary resuscitation (CPR) in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1989;17:S55-S69.

## Uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute otitis media

LITTLE P, GOULD C, WILLIAMSON I, et al. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322:336-42.

**Duiding** P. CHEVALIER

**Samenvatting** Antibiotica bij middenoorontsteking (OMA) zijn tegenwoordig slechts geïndiceerd bij bepaalde doelgroepen. Een antibioticumvoorschrift kan ook worden uitgesteld<sup>1</sup>. LITTLE et al. onderzochten in een **open** gerandomiseerd onderzoek de voor- en nadelen van een uitgesteld voorschrift voor antibiotica in vergelijking met een onmiddellijk voorschrift uitgereikt tijdens de consultatie. Zij onderzochten het verschil tussen deze twee vormen van voor-

schrijven en niet de doeltreffendheid van antibiotica bij OMA. Britse huisartsen includeerden in deze studie 315 kinderen van zes maanden tot tien jaar oud die zich aandienden met een middenoorontsteking. De diagnose was gebaseerd op de aanwezigheid van acute oorpijn (dit criterium was niet nodig bij kinderen jonger dan drie jaar) vergezeld van otoscopische tekenen, die door de behandelende artsen waren vastgesteld. De kinderen werden aselelect in twee groepen verdeeld: onmiddellijk of uitgesteld voorschrift. De interventies waren niet geblindeerd. In de groep met uitgesteld voorschrift vroeg men de ouders om in geval van een ongunstige evolutie liefst pas na 72 uur een antibioticumvoorschrift voor amoxicilline (of erythromicine in geval van allergie) bij hun arts af te halen. Men registreerde de volgende uitkomsten: verdwijnen van de symptomen, schoolverzuim en gebruik van paracetamol.

In de groep met uitgesteld voorschrift gebruikten 36 patiënten een antibioticum versus 132 in de groep die een voorschrift tijdens de consultatie kreeg. In de groep met onmiddellijk antibioticumvoorschrift was de ziekteduur verminderd met 1,1 dag (95% BI -0,54 tot -1,48), waren er gemiddeld 0,72 minder verstoorde nachten (95% BI -0,30 tot -1,13) en was de consumptie van paracetamol gemiddeld 0,52 'maatjes' lager (95% BI -0,26 tot -0,79). Er werd geen verschil geconstateerd in schoolverzuim, pijn en klachtenscore. In deze groep waren er wel meer kinderen met diarree (absoluut risicoverschil 10%). De voordelen van een onmiddellijk antibioticumvoorschrift werden vooral opgemerkt na de eerste 24 uur, een moment waarop de klachten bij de meesten al verminderd waren.

**Bespreking** Middenoorontsteking geneest spontaan bij ten minste 80% van de kinderen binnen de twee à zeven dagen<sup>2</sup>. DAMOISEAUX analyseerde in zijn studie bij kinderen jonger dan twee jaar<sup>3</sup> de klinische symptomen meer in detail<sup>4</sup>. Hij constateerde dat de oorpijn en/of het huilen na acht dagen bij 50% van de kinderen aanhield, zonder dat deze evolutie werd beïnvloed door toediening van antibiotica.

Deze studie van LITTLE et al. was niet geblindeerd. De auteurs menen dat mogelijke vertekening door een placebo-effect gereduceerd kon worden door het gebruik van een gestructureerde lijst met adviezen. Het is echter niet duidelijk of de directieve attitude van de arts in geval van een direct voorschrift dezelfde overredingskracht heeft als indruk van twijfel bij een uitgesteld voorschrift.

De analyse van de andere bronnen van **vertekening** is correct uitgevoerd en toont geen enkel verschil tussen de groepen. Men stelde in de studie ook geen verschil vast voor de eindpunten oorpijn en klachten. De auteurs onderlijnen de spontane en gunstige evolutie bij OMA. Het verschil in gebruik van paracetamol is klinisch niet relevant. Het aanhouden van onrustige nachten in geval van uitgesteld voorschrift zou moeten resulteren in een aanbeveling tot systematisch gebruik van paracetamol vóór het slapengaan.

Nadelen van onmiddellijk antibioticumvoorschrift zijn de verhoogde frequentie van diarree en het feit dat het ouders steunt in hun geloof in antibiotica. Op deze wijze werkt men de vraag naar antibiotica bij een volgende episode in de hand, met risico op toename van de resistentie van kiemen. Een afwachtende houding (uitstel van voorschrift) gesteund door een correcte argumentatie van de voorschrijver stelt de ouders tevreden (77%) en laat toe om de vraag naar antibiotica te verminderen (76% vermindering van voorschrift in deze studie).

**Besluit** Het uitgesteld antibioticumvoorschrift heeft geen klinisch relevante invloed op de evolutie van acute otitis media bij kinderen. Deze strategie kan mogelijk het rationeel gebruik van antibiotica bevorderen.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door de 'NHS Research and Development' (VK). Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 APPELMAN C, VAN BALEN F, VAN DE LISDONK E, et al. NHG-Standaard Otitis Media Acuta. *Huisarts Wet* 1999;42:362-6.
  - 2 GLASZIOU P, DEL MAR C, SANDERS S, et al. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
  - 3 DAMOISEAUX R, VAN BALEN F, HOES A, et al. Primary-care-based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under two years. *BMJ* 2000;320:350-4.
  - 4 DAMOISEAUX R, VAN BALEN F. Duration of clinical symptoms in children under two years of age with acute otitis media. *Eur J Gen Pract* 2000;6:48-51.

## Kan echografie de diagnostiek van appendicitis verbeteren?

**DOUGLAS C, MACPHERSON N, DAVIDSON P, GANI J. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. *BMJ* 2000;321:919-24.**

**Duiding** F. BLANCKAERT

**Samenvatting** In deze gerandomiseerde klinische studie stellen de auteurs zich de vraag of echografie bij de diagnose van acute appendicitis het klinische verloop in gunstige zin beïnvloedt. Men vergelijkt hiervoor een controlegroep van patiënten met vermoeden op appendicitis met een interventiegroep waarop men de Alvaradoscore toepast (*zie kader*).

In deze studie werden 302 patiënten die verwezen waren naar de dienst chirurgie, ingesloten. Bij patiënten met een Alvaradoscore tussen 4 en 8 werd aangeraden een echografie uit te voeren; bij patiënten met een zeer lage (1-3) en een zeer hoge Alvaradoscore (9-10 en dus aangewezen om te opereren) werd daarentegen geen echografie aangeraden. Bij 160 patiënten die werden gerandomiseerd in de interventiegroep, werd een Alvaradoscore bepaald; 129 hiervan ondergingen een echografie. De gemiddelde leeftijd was iets lager in de interventiegroep (20,2 ten opzichte van 23,5 jaar). De eindpunten waren: de tijd tot operatie, de hospitalisatieduur, negatief verloop (zoals niet-therapeutische chirurgie en uitgestelde ingreep met perforatie als gevolg). Als resultaten kreeg men een **sensitiviteit** van 94,7% en **specificiteit** van 88,9% voor de echografie (vergeleken met de histologische diagnose). Patiënten in de interventiegroep hadden een significant kortere tijd tot operatie (7,0 uur versus 10,2 uren,  $p=0,016$ ), maar er was geen significant verschil tussen beide groepen qua hospitalisatieduur, aantal niet-therapeutische operaties en uitgestelde ingrepen met perforatie tot gevolg.

**Bespreking** Een studie over een diagnostisch middel voor het stellen van de diagnose van acute appendicitis is zeer interessant voor de huisarts want het is een moeilijke diagnose. In deze studie betreft het echter alleen maar patiënten die al verwezen zijn naar het ziekenhuis; voor de huisarts is de drempel om te verwijzen dus al bereikt. Hier wordt alleen in het ziekenhuismilieu bestudeerd wat de supplementaire waarde is van echografie op het klinisch beeld bij

**Besluit** Het uitgesteld antibioticumvoorschrift heeft geen klinisch relevante invloed op de evolutie van acute otitis media bij kinderen. Deze strategie kan mogelijk het rationeel gebruik van antibiotica bevorderen.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door de 'NHS Research and Development' (VK). Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 APPELMAN C, VAN BALEN F, VAN DE LISDONK E, et al. NHG-Standaard Otitis Media Acuta. *Huisarts Wet* 1999;42:362-6.
  - 2 GLASZIOU P, DEL MAR C, SANDERS S, et al. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
  - 3 DAMOISEAUX R, VAN BALEN F, HOES A, et al. Primary-care-based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under two years. *BMJ* 2000;320:350-4.
  - 4 DAMOISEAUX R, VAN BALEN F. Duration of clinical symptoms in children under two years of age with acute otitis media. *Eur J Gen Pract* 2000;6:48-51.

## Kan echografie de diagnostiek van appendicitis verbeteren?

**DOUGLAS C, MACPHERSON N, DAVIDSON P, GANI J. Randomised controlled trial of ultrasonography in diagnosis of acute appendicitis, incorporating the Alvarado score. *BMJ* 2000;321:919-24.**

**Duiding** F. BLANCKAERT

**Samenvatting** In deze gerandomiseerde klinische studie stellen de auteurs zich de vraag of echografie bij de diagnose van acute appendicitis het klinische verloop in gunstige zin beïnvloedt. Men vergelijkt hiervoor een controlegroep van patiënten met vermoeden op appendicitis met een interventiegroep waarop men de Alvaradoscore toepast (*zie kader*).

In deze studie werden 302 patiënten die verwezen waren naar de dienst chirurgie, ingesloten. Bij patiënten met een Alvaradoscore tussen 4 en 8 werd aangeraden een echografie uit te voeren; bij patiënten met een zeer lage (1-3) en een zeer hoge Alvaradoscore (9-10 en dus aangewezen om te opereren) werd daarentegen geen echografie aangeraden. Bij 160 patiënten die werden gerandomiseerd in de interventiegroep, werd een Alvaradoscore bepaald; 129 hiervan ondergingen een echografie. De gemiddelde leeftijd was iets lager in de interventiegroep (20,2 ten opzichte van 23,5 jaar). De eindpunten waren: de tijd tot operatie, de hospitalisatieduur, negatief verloop (zoals niet-therapeutische chirurgie en uitgestelde ingreep met perforatie als gevolg). Als resultaten kreeg men een **sensitiviteit** van 94,7% en **specificiteit** van 88,9% voor de echografie (vergeleken met de histologische diagnose). Patiënten in de interventiegroep hadden een significant kortere tijd tot operatie (7,0 uur versus 10,2 uren,  $p=0,016$ ), maar er was geen significant verschil tussen beide groepen qua hospitalisatieduur, aantal niet-therapeutische operaties en uitgestelde ingrepen met perforatie tot gevolg.

**Bespreking** Een studie over een diagnostisch middel voor het stellen van de diagnose van acute appendicitis is zeer interessant voor de huisarts want het is een moeilijke diagnose. In deze studie betreft het echter alleen maar patiënten die al verwezen zijn naar het ziekenhuis; voor de huisarts is de drempel om te verwijzen dus al bereikt. Hier wordt alleen in het ziekenhuismilieu bestudeerd wat de supplementaire waarde is van echografie op het klinisch beeld bij

de patiënten met een gemiddelde Alvaradoscore (4-8). Bij de patiënten met een hoge Alvaradoscore (9-10) is de diagnostische drempel bereikt en raadt men aan om chirurgisch in te grijpen. Bij de patiënten met een lage Alvaradoscore (1-3) is in deze studie niet aanbevolen om een echografie uit te voeren.

Bij deze groep patiënten met een gemiddelde Alvaradoscore vindt men geen verschil in klinisch verloop (hospitalisatieduur, complicaties zoals perforatie en niet-therapeutische ingrepen), met andere woorden: er is volgens deze studie (voorlopig) geen reden om bij ieder vermoeden op appendicitis een echografie te doen in het ziekenhuis bij verwezen patiënten. Het enige 'voordeel' zou zijn dat de diagnose sneller wordt gesteld en dat er sneller chirurgisch ingegrepen wordt maar de prognose wordt hierdoor niet beïnvloed. De betrouwbaarheidsintervallen van de controlegroep en de interventiegroep overlappen echter (gemiddelde tijdsduur tot een therapeutische chirurgische ingreep is voor de interventiegroep 7,0 uur (5,9 tot 8,1) en voor de controlegroep 10,2 uur (7,9 tot 13)). De gemiddelde duur van binnenkomst tot operatie is dus niet significant verschillend tussen de controle- en de interventiegroep. Dit is in tegenspraak met wat de auteurs beweren.

Op zich is deze studie niet van toepassing voor de huisarts, aangezien zowel de Alvaradoscore als deze studie uitgevoerd zijn op een populatie die niet vergelijkbaar is met de huisarts-populatie. Andere studies hebben dezelfde tekortkomingen.

GARCIA PENA et al. tonen aan dat een beperkte computertomografie bij een negatieve of dubieuze echografie een uiterst accuraat diagnostisch middel is bij kinderen <sup>2</sup>. In een andere studie vergelijkt men de klinische diagnose door middel van de Alvaradoscore met de CT-scan <sup>3</sup>. In een derde studie wordt een klinische diagnose gecombineerd met een selectieve laparoscopie <sup>4</sup>. In al deze studies bereikt men goede resultaten voor de diagnostische middelen maar telkens is de onderzoekspopulatie niet representatief voor de huisartsenpopulatie. Of de studie gebeurde alleen op kinderen en op spoed in een universitair ziekenhuis <sup>2,3</sup> of alleen op volwassen vrouwen <sup>4</sup>.

In een Amerikaans onderzoek stelde men op populatieniveau vast dat ondanks de introductie van CT-scan, echografie en laparoscopie, de frequentie van verkeerde diagnose van appendicitis (met appendectomie tot gevolg) niet veranderd is <sup>5</sup>. Ook de frequentie van perforatie is niet afgenomen <sup>5</sup>. Deze cijfers suggereren dat op populatieniveau (dus niet op een geselecteerde deelpopulatie) de diagnose van acute appendicitis niet verbeterd is, ondanks geavanceerde technische onderzoeken.

**Besluit** **Uit deze studie over de waarde van echografie bij de diagnose van appendicitis kunnen geen besluiten voor de huisarts worden getrokken. De kliniek blijft van primordiaal belang.**

**Belangenvermenging/financiering** Niet vermeld

#### Literatuur

- 1 ALVARADO A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15:1048-9.
- 2 GARCIA PENA BM, MANDL KD, KRAUS SJ, et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA* 1999;282:1041-6.
- 3 GWYNN LK. The diagnosis of acute appendicitis: clinical assessment versus computed tomography evaluation. *J Emerg Med* 2001;21:119-23.

- 4 LAMPARELLI MJ, et al. A prospective evaluation of the combined use of the modified Alvarado score with selective laparoscopy in adult females in the management of suspected appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82:192-5.
- 5 FLUM DR, MORRIS A, KOEPEL T, DELLINGER EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA* 2001;286:1748-53.

**De Alvaradoscore of MANTRELS-score**

Symptoom/teken/test	Score
Migratie van de pijn (van periumbilicaal naar rechter fossa)	1
Anorexia	1
Nausea-braken	1
Tenderness in rechter fossa iliaca	2
Rebound pain (loslaatpijn)	1
Elevated temperature (lichaamstemperatuur $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$ )	1
Leukocytentelling $\geq 10 \times 10^9/l$	2
Shift to the left (differentiatie met neutrofielen $\geq 75\%$ )	1
<b>Totaal:</b>	<b>10</b>

De Alvaradoscore, ook wel 'MANTRELS-score' genoemd naar de eerste letters van de scorecriteria, is een scoresysteem gebaseerd op klinische tekenen en symptomen en een leukocytentelling. ALVARADO voerde een retrospectieve studie uit op 305 patiënten die gehospitaliseerd werden met abdominale pijn suggestief voor acute appendicitis<sup>1</sup>. Klinische tekenen, symptomen en labo-uitslagen werden geanalyseerd om de sensitiviteit, de specificiteit en de predictieve waarde te bepalen. Zo werden acht criteria na Bayesiaanse analyse behouden die nuttig zouden zijn in het stellen van de diagnose van acute appendicitis, maar vooral in het vermijden van zinloze appendectomieën.

De grootste tekortkoming aan de Alvaradoscore is dat de score als diagnostisch middel getest werd in een populatie met een voorkans op appendicitis van 74%<sup>1</sup>. De **predictieve waarde van een positieve score** of **nakans** is sterk afhankelijk van deze prevalentie. In de huisartsgeneeskunde, een lage prevalentiegeneeskunde, zal men bij een veel lagere waarschijnlijkheid op appendicitis reeds verwijzen naar het ziekenhuis. Bij een lagere prevalentie is de waarde van de Alvaradoscore nog niet aangetoond.

**Behoud van gewichtsverlies door sibutramine?**

**JAMES WPT, ASTRUP A, FINER N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.**

**Duiding** P.VAN ROYEN

**Samenvatting** Obesitas, gedefinieerd als een BMI van ten minste 30, is een toenemend gezondheidsprobleem in onze westerse maatschappij. Allerlei medicamenteuze behandelingen voor de aanpak van obesitas werden in het verleden geprobeerd, maar meestal met beperkt succes op korte termijn en vooral geen duidelijk effect op langere termijn<sup>1</sup>. Sibutramine is één van de nieuwere eetlustremmers of anorexigenen. Deze geneesmiddelen werken centraal in op

- 4 LAMPARELLI MJ, et al. A prospective evaluation of the combined use of the modified Alvarado score with selective laparoscopy in adult females in the management of suspected appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2000;82:192-5.
- 5 FLUM DR, MORRIS A, KOEPEL T, DELLINGER EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA* 2001;286:1748-53.

**De Alvaradoscore of MANTRELS-score**

Symptoom/teken/test	Score
Migratie van de pijn (van periumbilicaal naar rechter fossa)	1
Anorexia	1
Nausea-braken	1
Tenderness in rechter fossa iliaca	2
Rebound pain (loslaatpijn)	1
Elevated temperature (lichaamstemperatuur $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$ )	1
Leukocytentelling $\geq 10 \times 10^9/l$	2
Shift to the left (differentiatie met neutrofielen $\geq 75\%$ )	1
<b>Totaal:</b>	<b>10</b>

De Alvaradoscore, ook wel 'MANTRELS-score' genoemd naar de eerste letters van de scorecriteria, is een scoresysteem gebaseerd op klinische tekenen en symptomen en een leukocytentelling. ALVARADO voerde een retrospectieve studie uit op 305 patiënten die gehospitaliseerd werden met abdominale pijn suggestief voor acute appendicitis<sup>1</sup>. Klinische tekenen, symptomen en labo-uitslagen werden geanalyseerd om de sensitiviteit, de specificiteit en de predictieve waarde te bepalen. Zo werden acht criteria na Bayesiaanse analyse behouden die nuttig zouden zijn in het stellen van de diagnose van acute appendicitis, maar vooral in het vermijden van zinloze appendectomieën.

De grootste tekortkoming aan de Alvaradoscore is dat de score als diagnostisch middel getest werd in een populatie met een voorkans op appendicitis van 74%<sup>1</sup>. De **predictieve waarde van een positieve score** of **nakans** is sterk afhankelijk van deze prevalentie. In de huisartsgeneeskunde, een lage prevalentiegeneeskunde, zal men bij een veel lagere waarschijnlijkheid op appendicitis reeds verwijzen naar het ziekenhuis. Bij een lagere prevalentie is de waarde van de Alvaradoscore nog niet aangetoond.

**Behoud van gewichtsverlies door sibutramine?**

**JAMES WPT, ASTRUP A, FINER N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.**

**Duiding** P.VAN ROYEN

**Samenvatting** Obesitas, gedefinieerd als een BMI van ten minste 30, is een toenemend gezondheidsprobleem in onze westerse maatschappij. Allerlei medicamenteuze behandelingen voor de aanpak van obesitas werden in het verleden geprobeerd, maar meestal met beperkt succes op korte termijn en vooral geen duidelijk effect op langere termijn<sup>1</sup>. Sibutramine is één van de nieuwere eetlustremmers of anorexigenen. Deze geneesmiddelen werken centraal in op



verschillende neurotransmitters in de hersenen. Sibutramine inhibeert selectief de heropname van noradrenaline en serotonine. De effecten op de voedselinname zijn vergelijkbaar met die van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en noradrenaline. In vorige studies is voor sibutramine aangetoond dat het een dosisafhankelijk gewichtsverlies induceert tot 10 à 12% onder het basisgewicht over de periode van één jaar<sup>2</sup>. In andere trials werd echter ook telkens vastgesteld dat het gewichtsverlies stabiliseerde na zes maanden behandeling met sibutramine<sup>3</sup>.

Deze **multicenter**, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie gaat dus één stap verder en onderzoekt of sibutramine ook op langere termijn een blijvend effect heeft op het bereikte gewichtsverlies. De STORM-studiegroep onderzoekt of een behandeling met sibutramine in staat is om na twee jaar minstens 80% van het gewichtsverlies dat na een behandeling van zes maanden werd bereikt, te behouden.

In totaal werden 605 obesitaspatiënten behandeld met sibutramine (10 mg/dag), een hypocalorisch dieet en advies tot meer lichaamsbeweging. Alleen de patiënten die de zes maanden durende behandeling volledig volgden en ten minste 5% van hun gewicht hadden verloren, werden gerandomiseerd (n=467). Ze kregen gedurende 18 maanden sibutramine (10 mg per dag) of placebo (controlegroep). De dosis van sibutramine en ook van de placebomedicatie werd verhoogd tot maximaal 20 mg per dag in het geval van gewichtstoename. Als eindpunt definieerde men het behoud na twee jaar van minstens 80% van het bereikte gewichtsverlies op zes maanden.

Door een belangrijke uitval van bijna 44% tijdens de 18 maanden follow-up werd het effect uiteindelijk beoordeeld bij 204 patiënten in de sibutraminegroep en 57 patiënten in de controlegroep. In de sibutraminegroep behielden 89 patiënten of 43% ten minste 80% van het oorspronkelijke gewichtsverlies ten opzichte van slechts 9 patiënten of 16% in de placebo-groep. In de interventiegroep waren er ook gunstige effecten op de dalingen van de waarden voor triglyceriden, VLDL-cholesterol, insuline, C-peptide en urinezuur. Bij een belangrijk aantal patiënten werden nevenwerkingen gerapporteerd, zoals ook in andere studies reeds werd vermeld; hypertensie was bij 20 patiënten een reden om de studie te staken.

**Bespreking** Deze goed opgezette RCT toont aan dat op langere termijn (twee jaar) sibutramine effectief een bereikt gewichtsverlies kan bestendigen. De **number needed to treat** (NNT) om middels een gecombineerde behandeling van sibutramine met dieet een gewichtsverlies van minstens 5% voor 80% te behouden na twee jaar bedraagt 3,7 patiënten. Deze uitkomst moet echter sterk gerelativeerd worden, vooral ook in het licht van een aantal methodologische aspecten.

Allereerst werd deze studie uitgevoerd bij een geselecteerde populatie, dit wil zeggen bij patiënten zonder manifeste eetstoornissen, zonder diabetes of andere endocriene stoornissen, zonder neurologische of psychiatrische problematiek. De resultaten van deze studie zijn dus niet zonder meer generaliseerbaar voor elke obesitaspatiënt in de huisartspraktijk. We stellen bovendien in deze studie een belangrijke uitval vast: 18% van de doelgroep voltooide de zes maanden behandeling niet en daarenboven was er nog eens een uitval van 44% van alle gerandomiseerde patiënten. De auteurs pasten het **intention-to-treat** principe toe bij de analyse en verkregen quasi identieke cijfers voor de gemeten eindpunten. Als

we er bovendien ook nog eens rekening mee houden dat de oorspronkelijke zes maanden behandeling met dieet, sibutramine en toegenomen fysieke inspanning maar bij 77% een gewichtsverlies geeft van 5% of meer, dan is de NNT 4,6 patiënten. Dit wil zeggen dat men tussen de vier à vijf patiënten gedurende twee jaar moet behandelen met sibutramine om bij één van hen een gewichtsverlies van ten minste 5% voor 80% of meer te behouden. Een derde belangrijk punt is dat zowel de interventie- als de placebogroep tijdens de volledige twee jaar een behandeling kregen met dieetadvies (hypocalorisch dieet) en advies tot meer lichaamsbeweging. Uit andere studies weten we dat tot de helft van het gewichtsverlies na zes maanden tot een jaar te wijten is aan het hypocalorisch dieet op zich<sup>1,4</sup>. Het oorspronkelijke effect van sibutramine moet dan ook gerelativeerd worden en is deels te wijten aan een volgehouden multidisciplinaire begeleiding. Medicatie zou, volgens deze studie, dan eerder een rol kunnen spelen in het behoud van een initieel gewichtsverlies. Men kan zich dan terecht de vraag stellen of men deze medicatie levenslang zal moeten blijven nemen.

De RCT's met nieuwere geneesmiddelen voor behandeling van obesitas gaan telkens de effecten na op het gewicht en soms op enkele risicofactoren zoals triglyceriden en cholesterol. Maar de effecten op **harde eindpunten**, zoals het aantal hartinfarcten, cerebrovasculaire accidenten of plotse dood, werden nog niet bestudeerd. Daarvoor zijn studies op veel langere termijn nodig.

Ten slotte weegt de kostprijs van een dagelijkse behandeling met sibutramine (Reductil®) (ongeveer 2,50 euro per dag) niet op tegen de matige effectiviteit (slechts enkele kilo's verschil) en de nog onbekende nevenwerkingen.

**Besluit** **De aanpak van obesitas in de huisartspraktijk gebeurt het best door een multidisciplinaire of gecombineerde aanpak. De drie pijlers van de behandeling zijn: dieet, gedragstherapie en lichaamsbeweging. Medicatie, zoals sibutramine en ook orlistat<sup>4</sup>, kan een rol spelen bij het behoud van een bereikt gewichtsverlies. Effectiviteit op harde eindpunten zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, evenals de veiligheid op langere termijn blijven echter onbekend. Daardoor is het systematisch gebruik van sibutramine bij behandeling van obesitaspatiënten in de huisartspraktijk niet aan te raden<sup>5</sup>.**

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd mede gefinancierd door BASF Pharma, de producent van sibutramine. Belangenvermenging niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 GLENNY A-M, O'MEARA S, MELVILLE A, et al. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *International Journal of Obesity* 1997;21:715-37.
  - 2 LUQUE C, REY J. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999;33:968-78.
  - 3 APFELBAUM M, VAGUE P, ZIEGLER O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-84.
  - 4 VAN ROVEN P. Behandeling van obesitas met orlistat. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:39-41.
  - 5 Is sibutramine more than a slim hope? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2001;39:89-91.

## Heeft antibiotische profylaxe zin na een tekenbeet?

NADELMAN RB, NOWAKOWSKI J, FISH D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.

**Duiding** M. VAN DRIEL

**Samenvatting** In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie onderzoeken de auteurs of een profylactische behandeling met doxycycline na een tekenbeet de ziekte van Lyme kan voorkomen. In een hyperendemisch gebied in de staat New York werden 482 personen in de studie gerekruteerd bij wie in de voorafgaande 72 uur een teek van het type *Ixodes scapularis* was vastgesteld. Personen met een manifest erythema migrans, die tegen Lyme-ziekte gevaccineerd waren of bij wie doxycycline gecontraïndiceerd was, werden uitgesloten. De onderzoekspopulatie werd aselekt verdeeld over een groep die eenmalig 200 mg doxycycline kreeg toegediend (n=235) en een placebogroep (n=247). De mediane leeftijd was 41 jaar (12 tot 82 jaar). Ongeveer 9% had eerder de ziekte van Lyme doorgemaakt, 7% had een positieve Lyme-serologie bij aanvang van de studie en 6% had meerdere tekenbeten. De deelnemers werden na drie en zes weken klinisch en serologisch onderzocht en tevens werd een bloedkweek op *Borrelia burgdorferi* verricht. Erythema migrans ontwikkelde op de plaats van de tekenbeet bij 1 van de 235 personen die met doxycycline werd behandeld (0,4%) en bij 8 van de 247 personen (3,2%) in de placebogroep ( $p < 0,04$ ). Niemand vertoonde andere, niet-cutane vormen van Lyme-ziekte en er werd geen asymptomatische seroconversie vastgesteld. Behandeling met doxycycline was geassocieerd met meer ongewenste effecten dan placebo (bij 30,1% in de doxycyclinegroep versus 11,1% in de placebogroep;  $p < 0,001$ ). Misselijkheid en braken waren de voornaamste bijwerkingen. De auteurs concluderen dat een eenmalige toediening van 200 mg doxycycline binnen 72 uur na een tekenbeet het ontwikkelen van Lyme-ziekte kan voorkomen.

**Bespreking** De onderzoekers tonen in deze klinische studie aan dat het mogelijk is om het ontwikkelen van erythema migrans na een tekenbeet te voorkomen. Moeten we nu iedere patiënt die ongerust bij de huisarts komt met een tekenbeet, profylactisch gaan behandelen? Er zijn verschillende redenen om de resultaten van dit onderzoek te relativiseren.

Ten eerste is, zoals ook uit deze studie blijkt, de kans op het ontwikkelen van erythema migrans (EM) na een tekenbeet klein: slechts 3,2% van de personen met een tekenbeet ontwikkelde een EM.

In dit Amerikaanse hyperendemische gebied, waar veel teken besmet zijn, is de incidentie van Lyme-ziekte 50-100/100.000 per jaar<sup>1</sup>. In Europa varieert de incidentie in een gradiënt van west naar oost tussen 0,6/100.000 in Ierland tot 130/100.000 in Oostenrijk<sup>2</sup>. De incidentie in België is niet bekend, maar deze zal vermoedelijk veel lager zijn dan in deze studie (de incidentie in Frankrijk is 16/100.000 en in Duitsland ca. 25/100.000)<sup>2</sup>. Wanneer we ons baseren op cijfers uit Nederland en Duitsland, kan de infectiekans na een beet van een volwassen teek geschat worden op circa 0,3%; dat wil zeggen dat op 1.000 tekenbeten er drie personen EM kunnen vertonen<sup>3</sup>.

In een commentaar bij de studie berekent SHAPIRO dat in de streek waar de studie werd uitgevoerd, ongeveer veertig personen na een tekenbeet met antibiotica behandeld moeten worden om één geval van erythema migrans te voorkomen <sup>1</sup>. Voor België zou de NNT dus ongeveer tienmaal hoger zijn. Als we de balans opmaken met de 'number needed to harm' (NNH), zien we dat op elke vijf personen behandeld met doxycycline, er één persoon miselijk is of braakt.

Ten tweede is erythema migrans een aandoening die eenvoudig klinisch te diagnosticeren en daarna adequaat te behandelen is. Andere manifestaties van Lyme-ziekte zijn relatief zeldzaam: neuroborreliose (in de vorm van meningoradiculitis met eventueel neuritis cranialis) komt in Europa voor in ongeveer 20% van de besmettingen, artritis in 10% en de meest gevreesde complicatie, chronische neuroborreliose, is zeer zeldzaam <sup>2</sup>.

**Besluit** Er is onvoldoende onderbouwing voor een profylactische behandeling met doxycycline bij personen die door (Europese) teken gebeten zijn. Erythema migrans manifesteert zich bij slechts een gering percentage van de gebeten personen en is gemakkelijk te herkennen en te behandelen. In geval van een tekenbeet is het belangrijk om de patiënt gerust te stellen en deze te informeren over de klinische tekenen van erythema migrans. Een manifest erythema migrans kan adequaat behandeld worden met doxycycline 200 mg/dag of amoxicilline 2 g/dag gedurende 14 dagen <sup>2-4</sup>.

**Belangenvermenging/financiering** Dit onderzoek werd gefinancierd door de 'Tick-Borne Diseases Institute of the New York State Department of Health' en de 'Centers for Disease Control and Prevention' (VS). Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 SHAPIRO ED. Doxycycline for tick bites – not for everyone. *N Engl J Med* 2001;345:133-4.
  - 2 <http://www.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm> (geraadpleegd op 10 april 2002).
  - 3 DE CORT P. Tekenbeten en Lyme-ziekte. *Huisarts Nu* 1999;28:144-7.
  - 4 Lyme-ziekte. In: *Protocolen infectieziekten editie 2001*. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektenbestrijding: Utrecht, 2001:262-72.