

Het topje van de ijsberg

'Natuurlijke producten zijn soms ook gevaarlijk'

In hoeverre hebben we als arts of apotheker een inzicht in het gezondheidsgedrag van onze patiënten? Wat weten we over hun gebruik van 'gezondheidsproducten'? Ook bij voedingssupplementen zijn nevenwerkingen steeds mogelijk. Dat bewijst een inventarisatie van gegevens afkomstig uit elf antigifcentra in de Verenigde Staten. Bij 1 466 innames van voedingssupplementen ondervonden de gebruikers in 784 gevallen een of ander hinderlijk effect van plantaardige en niet-plantaardige grondstoffen, al dan niet verrijkt met vitamines. Ernstige nevenwerkingen waren coma, convulsies, angor, visusstoornissen, bloedingen, verstoring van de elektrolytenbalans en dyspnoe ¹.

Dat stemt tot nadenken. Hoe ziet de situatie in België eruit? De roep naar wetenschappelijke onderbouwing rangeert voedingssupplementen (ook wel 'nutriceuticals' genoemd) steevast op de pechstrook. De werkzaamheid staat immers verre van vast. De samenstelling is vaak onbekend, zeker wanneer het over een exotische plantenmengsel gaat. Het is belangrijk dat ook deze producten beter gereguleerd worden. We belichten hier enkele aspecten aan de hand van regelgeving over planten in de geneeskundige en de voedingssector.

Reeds in 1989 richtte de toenmalige minister van Volksgezondheid een werkgroep op voor de registratie van geneesmiddelen op basis van planten. Het heeft nog twee jaar geduurd vooraleer de 'vereenvoudigde' registratie een feit was. In het begin liepen alle pogingen tot registratie vast door de vraag naar wetenschappelijke onderbouwing, die in veel gevallen ontbrak. Door het analytisch dossier een groter gewicht te geven werd dit probleem opgelost. De registratiehouder moet het bewijs leveren van identiteit, zuiverheid, afwezigheid van contaminatie, een gedetailleerd bereidingsproces, dosering op het eindproduct en houdbaarheid van het geneesmiddel ^{2,3}.

Voor verschillende producten zijn inmiddels klinische studies gepubliceerd: ginkgo biloba, sint-janskruid, meidoorn, valerian en sabal. Maar een aantal producenten heeft ondertussen afgehaakt omdat de lat voor hen te hoog ligt. Zij ontwijken het medisch-farmaceutisch circuit en nemen hun toevlucht tot een 'notificatie'. Dat komt neer op een gewone melding van commercialisatie met aangifte van samenstelling en voedingswaarde. Notificatie is op de eerste plaats bedoeld als inventarisatie. Het beleid wordt ingelicht, maar de producent draagt de verantwoordelijkheid voor zijn product. Een KB van 1997 begeleidt deze procedure. Enkel planten uit een speciale lijst komen voor notificatie in aanmerking. Species die niet op de lijst staan, kunnen pas goedgekeurd worden na onderzoek van eventuele risico's verbonden aan het gebruik ⁴. Vermits genotificeerde preparaten geen geneesmiddel zijn, mogen ze ook geen therapeutische indicaties dragen. Dat is een doorn in het oog van de voedingsindustrie. Er wordt nu op Europees niveau gewerkt aan een systeem van 'gezondheidsclaims', teneinde al te voortvarende en misleidende pseudo-therapeutische publiciteit te neutraliseren ⁵.

Nutriceuticals of voedingssupplementen ontsnappen aan elke farmacovigilantie. We zijn aangewezen op occasionele meldingen. Bijvoorbeeld, preparaten op basis van sint-janskruid kunnen de biotransformatie van geneesmiddelen versnellen ⁶. Wanneer sint-janskruid als geneesmiddel wordt geregistreerd, krijgt de patiënt via de bijsluiter de nodige informatie en instructies. Voedingssupplementen op basis van sint-janskruid hebben geen bijsluiter. Ze worden meestal niet in de apotheek gekocht. Een betere controle op alles wat als 'natuurlijk product' de wereld wordt ingestuurd is wenselijk. Het voorbeeld van de Chinese kruiden ligt nog vers in het geheugen en is nog steeds aanleiding tot discussie ^{7,8}.

Dat de situatie nog complex is, bewijst het voorbeeld van de groene thee, ook wel Chinese thee genoemd (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze). Er bestaat epidemiologische evidentie voor een zeker beschermend effect van thee tegen hart- en vaatziekten ^{9,10}. De plant is rijk aan polyfenolen met antioxyderende eigenschappen. Recent ontvingen de Europese autoriteiten zeven gedetailleerde meldingen over mogelijke hepatotoxiciteit van groene theeconcentraten bij patiënten ¹¹. Dergelijke meldingen moeten niet noodzakelijk tot paniek leiden. Toch staat het gebruik van ethanolische extracten

of tot poeder vermalen bladeren van thee een eind af van de traditie. Onverwachte effecten zijn bijgevolg niet uit te sluiten. In Frankrijk leidden de meldingen tot het terugtrekken van de bewuste preparaten ¹¹.

Wat kunnen we gebruikers aanraden ¹²?

- Gebruik bij voorkeur producten waarvan de fabrikant en verdeler duidelijk vermeld zijn op de verpakking. Streef naar bereikbare adressen.
- Gebruik enkelvoudige preparaten in plaats van ingewikkelde mengsels.
- Preparaten met precursoren van lichaamseigen metabolieten hebben geen rationele grond als voedingssupplement (zoals GABA-precursoren).
- Chronisch gebruik verhoogt de kans op complicaties.
- De nevenwerkingen nemen toe met de leeftijd.

Een goede kennis van het verleden moet ons helpen om niet herhaaldelijk dezelfde fouten te maken (Chinese kruiden, sint-janskruid, groene thee,...).

G. Laekeman

Tabel: Procedures mogelijk voor preparaten op basis van planten

PROCEDURE	NOTIFICATIE	REGISTRATIE
	<ul style="list-style-type: none"> • Voedingssupplement • KB 1997 • Voedingswaarde • Samenstelling • Gezondheidsclaim? • Maximale dagdosis* 	<ul style="list-style-type: none"> • Geneesmiddel • MB 1995 • Analytisch dossier • Toxic-/farmaco-dossier[§] • Klinisch dossier[§] • Therapeutische indicatie • Bijsluiter
OPVOLGING		
Circuit	Niet-farmaceutisch	Farmaceutisch
Verantwoordelijkheid	Producent	Overheid
Aflevering	Vrij	Vrij of voorschrift
Bewaking	Geen	Farmacovigilantie
Duur	Onbeperkt	5-jaarlijks

* enkel voor bepaalde planten

§ bibliografisch dossier

Literatuur

1. Palmer ME, Haller C, McKinney PE, et al. Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. *Lancet* 2003;361:101-6.
2. Ministerieel Rondschriften van 30 november 1994. Richtlijnen betreffende de samenstelling van het registratiedossier van geneesmiddelen op basis van planten. Belgisch Staatsblad 10.02.1995:3103-11.
3. Ministerieel Rondschriften tot wijziging van de lijsten in bijlage bij het ministerieel rondschriften van 30 november 1994 houdende richtlijnen betreffende de samenstelling van het registratiedossier van geneesmiddelen op basis van planten. Belgisch Staatsblad 25.12.1997:34819.
4. Koninklijk Besluit betreffende de fabricage van en de handel in voedingsmiddelen die uit planten of uit plantebereidingen samengesteld zijn of deze bevatten. Belgisch Staatsblad 29.08.1997: 30898-30920.
5. Verhagen H, Tuijtelars S, Pannemans D, Verschuren P. De wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims op voedingsmiddelen. *Voeding Nu* 2003:23-5.
6. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, et al. St Johns wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:349-56.
7. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive intestinal renal fibrosis in young women associated with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993;341:387-91.
8. Malak J. Chinese herb nephropathy is not a (dex)fenfluramine nephropathy but a serotonin nephropathy. *J Altern Complementary Med* 1998;4:131-5.
9. Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie Plantes Médicinales. Paris: Editions Tec & Doc (3^{ème} Ed):1078-9.
10. Tokunaga S, White IR, Frost C, et al. Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol* 2002;12:157-65.
11. Kreft-Jais C. Non-urgent information in pharmacovigilance. Interne Europese nota, 2003.

Wanneer stoppen met antihypertensiva?

Nelson MR, Reidi CM, Krum H, et al. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. *BMJ* 2002; 325:815-9.

Duiding: T. Christiaens



SAMENVATTING

Klinische vraag

Zijn er factoren die kunnen voorspellen of iemand normotensief zal blijven na het stoppen van behandeling met antihypertensiva?

Achtergrond

In een systematische review kwam men tot de conclusie dat 42% van de deelnemers normotensief bleef na één jaar medicatiestop¹. De patiënten hadden milde tot matige hypertensie die gedurende lange tijd onder controle was met monotherapie. De geïncludeerde studies werden hoofdzakelijk uitgevoerd in een specialistische setting

Bestudeerde populatie

Uit 169 Australische huisartspraktijken includeerde men 503 patiënten tussen 65 en 84 jaar oud met een mediane leeftijd van 70 tot 72 jaar, onder wie 57% vrouwen. De geïncludeerde patiënten hadden een voorgeschiedenis van behandelde hypertensie. De gemiddelde bloeddruk onder antihypertensieve behandeling varieerde van 135,3/76,0 (SD 13,0/8,9) mm Hg tot 143,5/77,5 (SD 13,4/7,9) mm Hg. Bij 67% was de bloeddruk onder controle met één antihypertensivum. Van de deelnemers had 19% een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte (angor, claudicatio, CVA, myocardinfarct).

Onderzoeksopzet

Deze cohortstudie rekruteerde patiënten uit de tweede 'Australian national blood pressure study', een gerandomiseerde studie die ACE-inhibitoren met diuretica vergeleek in de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie. Patiënten die tijdens de

inloophase van twee weken medicatiestop normotensief bleven (<160/90 mm Hg zittend), werden niet geïncludeerd in de RCT, maar werden verder gevolgd door hun huisartsen. Deze noteerden gemiddeld vier- tot vijfmaal de bloeddruk gedurende de follow-up. De laatste meting werd uitgevoerd door een studieverpleegster.

Uitkomstmeting

Na 12 maanden bepaalde men het behoud van normotensie of recidief hypertensie volgens de laatste meting. Bij de recidieven voegde men de patiënten toe die vroeg (<70 dagen) of laat (>70 dagen) tijdens de follow-up periode opnieuw een behandeling wegens hypertensie kregen. Het verband tussen behoud van normotensie en een aantal predictoren gekozen op basis van vroegere studies, werd berekend met een **Cox-regressiemodel**.

Resultaten

Na 12 maanden waren 181 (36%) patiënten normotensief gebleven en hadden 273 (54%) patiënten weer hypertensie. De overige 49 (10%) konden niet in deze twee groepen worden ondergebracht wegens verlies tijdens follow-up (voornamelijk overlijden) of gebruik van antihypertensiva omwille van andere redenen (voornamelijk gezwollen enkels en hartfalen). Er recidiveerden evenveel patiënten binnen de eerste 70 dagen als in de daaropvolgende 330 dagen. De kans om normotensief te blijven bleek te stijgen naarmate de systolische bloeddruk onder behandeling lager was. Andere predictoren voor behoud van normotensie waren: jongere leeftijd, grotere taille-heupratio en monotherapie (zie tabel 1).

Tabel 1: Basiskarakteristieken die de kans ("risico") voorspellen om normotensief te blijven, versus opnieuw hypertensief te worden.

Basiskarakteristiek	Relatief Risico (95% BI)	p-waarde
Systolische bloeddruk onder behandeling (stijging van 10 mm Hg)	0,85 (0,81 tot 0,89)	p<0,001
Leeftijd tussen 65 en 74 jaar	1,57 (1,13 tot 2,17)	p=0,007
Leeftijd tussen 75 en 84 jaar	1,00	
Taille-heupratio (stijging van 0,1)	1,22 (1,12 tot 1,32)	p=0,02
Eén antihypertensivum	2,38 (1,50 tot 3,76)	p<0,001
Twee of meer antihypertensiva	1,00	

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat leeftijd, bloeddruk onder behandeling en het aantal antihypertensiva die nodig zijn voor bloeddrukcontrole belangrijke factoren zijn om al dan niet te beslissen het gebruik van antihypertensiva te staken. De auteurs waarschuwen echter dat bij medicatiestop blijvende follow-up noodzakelijk is.

Financiering

Deze studie werd gefinancierd door de 'Victorian Health Promotion Foundation', Australië.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs.

BESPREKING

Onderzoek naar het stoppen van geneesmiddelen is schaars maar essentieel. Zeker als het over het stoppen van hypertensiebehandeling gaat, kan de impact belangrijk zijn. Tot nu toe werden enkele studies hierover gepubliceerd met hoge succespercentages. Dit waren echter kleine onderzoeken (9 en 66 patiënten) die om bevestiging vragen. Deze studie is boeiend omdat het over 'onze' patiënten gaat: mensen uit huisartspraktijken van 65-84 jaar met milde tot matige hypertensie. De prospectieve opzet en de zeer goede follow-up (slechts 1% uitval) maakt de studie ook methodologisch heel interessant.

Praktisch bekeken is de onderzoeksvraag: "stel dat ik bij mijn hypertensiepatiënten de behandeling stop, dan merk ik dat een aantal mensen zonder medicatie een normale bloeddruk hebben; wat zou er gebeuren met de bloeddruk als we verder niks geven?" En wat blijkt: na 1 jaar haalt 36% nog zonder behandeling een normale tensie. Enthousiast? Toch enige bedenkingen. Algemeen kan men zich afvragen bij hoeveel patiënten in de studie destijds te snel antihypertensiva gestart werden en dus hoeveel patiënten eigenlijk nooit hypertensie gehad hebben. Ook kunnen een aantal mensen in de loop van hun behandeling door flink te vermageren of door veranderde leefomstandigheden normotensief geworden zijn. Ook zij waren eigenlijk niet meer echt hypertensief op het moment dat de behandeling met antihypertensiva werd gestopt. Wie blijft normotensief? Vooral diegenen die een goed geregelde tensie hadden vóór het stoppen en die slechts één geneesmiddel nodig hadden. Ook de jongere helft van de groep en de 'appel-type obesen' reageren beter. Met die obesiteit houden we, ook volgens de auteurs, best niet te veel rekening. De impact lijkt niet groot en misschien dat de artsen bij obese patiënten iets meer afwachtend waren om de antihypertensiva te herstarten, om de patiënt de kans te geven om via vermageren de tensie onder controle te krijgen.

Om te weten hoe groot de klinische relevantie is van de bevindingen moeten we de studieresultaten nog eens kritisch bekijken. Wie wordt in de studie geïncludeerd? Patiënten die na 14 dagen therapiestop (na langzaam afbouwen) nog normotensief zijn. Dit is maar een kleine groep: 503 op de ongeveer 3 800 patiënten die reeds medicatie namen bij inclusie in de ANBP2². Dus als deze patiënten representatief zijn voor onze patiënten, zou 13% of iets meer dan 1/8 in aanmerking komen voor een poging om de behandeling met antihypertensiva te stoppen. Hoe evolueert in de studie de situatie bij diegenen die normotensief waren na 14 dagen? Circa 2 maanden na de start is 37% opnieuw aan medicatie toe wegens te hoge tensie. De resterende 63% kalft langzaam af. Dit is wel de meest pijnlijke vaststelling: ook ná het eerste jaar moeten nog heel wat mensen de antihypertensieve behandeling herstarten. Na 400 dagen zijn er nog 80 therapievrij. En zelfs op dag 400 blijkt de curve nog dalend, dus misschien moet na een tijdje iedereen terug aan de antihypertensiva!

BESLUIT



Op basis van de resultaten van deze studie lijkt het de moeite om te proberen een behandeling met antihypertensiva te stoppen, zeker bij patiënten jonger dan 75 jaar die goed geregeld zijn met één antihypertensivum. Een goede opvolging blijft nodig want het merendeel van de patiënten zal zijn medicatie moeten hervatten.

Literatuur

1. Nelson M, Reid C, Krum H, McNeil J. A systematic review of predictors of maintenance of normotension after withdrawal of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2001;14:98-105.
2. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
3. Is blijvende normotensie na staken van antihypertensieve behandeling voorspelbaar? *Geneesmiddelenbulletin* 2003. (http://search.geneesmiddelenbulletin.nl/2003/mrt/prb0303nw_1.htm)
4. Alderman MH, Davis TK, Gerber LM, Robb M. Antihypertensive drug therapy withdrawal in a general population. *Arch Intern Med* 1986;146:1309-11.
5. Aylett M, Ketchin S. Stopping treatment in patients with hypertension. *BMJ* 1991;303:345.

Noodanticonceptie: mifepriston versus levonorgestrel

von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;360:1803-10.

Duiding: L. Peremans

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van drie schema's voor noodanticonceptie, toegediend binnen 120 uur (5 dagen) na een onbeschermd contact: mifepriston eenmalig 10 mg, of levonorgestrel 1,5 mg eenmalig, of twee doses levonorgestrel 0,75 mg met een interval van 12 uur?

Achtergrond

Studies hebben aangetoond dat een eenmalige dosis mifepriston of twee doses levonorgestrel van 0,75 mg na een onbeschermd seksueel contact werkzaam en veilig zijn ter preventie van een ongewenste zwangerschap. Een vergelijking tussen deze schema's is echter nog niet gepubliceerd.

Bestudeerde populatie

In totaal namen 4 136 gezonde jonge vrouwen uit 15 landen met een gemiddelde leeftijd van 27 jaar en met een regelmatige menstruele cyclus deel aan de studie. De vrouwen mochten niet zwanger zijn bij aanvang van de studie. De basiskarakteristieken zijn dezelfde in de drie groepen. Meer dan de helft van de vrouwen (60%) was reeds eerder zwanger geweest, 48% had een abortus doorgemaakt en één op vier gebruikte al eerder een noodpil. Ongeveer de helft van de vrouwen (48%) gebruikte geen anticonceptie, 44% gaf condoomfalen en 3 tot 4% het falen van een ander contraceptivum op als oorzaak van het beschermd seksueel contact.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie werd één dosis mifepriston van 10 mg vergeleken met één enkele dosis levonorgestrel van 1,5 mg of twee aparte dosissen van 0,75 mg met een interval van twaalf uur, toegediend binnen 120 uur na een onbeschermd coïtus. De deelnemers werden via een door de WHO op computer ontworpen randomisatieprogramma over de drie groepen verdeeld.

Uitkomstmeting

Het aantal ongewenste zwangerschappen was de primaire uitkomstmaat. Nevenwerkingen en het tijdstip van de eerste menstruatie na inname van de noodpil werden eveneens gerapporteerd.

Resultaten

Het zwangerschapscijfer was 1,5% (21/1 359) in de mifepristongroep, 1,5% (20/1 356) in de groep met één-

malige toediening van 1,5 mg levonorgestrel en 1,8% (24/1 356) in de groep met tweemaal 0,75 mg levonorgestrel. Het relatief risico van zwangerschap bij één dosis levonorgestrel vergeleken met twee dosissen was RR 0,83 (95% BI 0,46 tot 1,50) en die voor levonorgestrel (beide methodes) vergeleken met mifepriston was RR 1,05 (95% BI 0,63 tot 1,76). Bij vrouwen die pas na 72 uur of later de noodpil namen, was het zwangerschapscijfer hoger (2,4% versus 1,5%), maar dit verschil was niet statistisch significant. Seksueel actief zijn (met of zonder anticonceptie) na inname van de noodpil en vóór de verwachte menstruatie leidde tot een hoger zwangerschapscijfer (2,7% versus 1,1%; $p=0,0005$). Neveneffecten waren zeldzaam: 14% was misselijk en ongeveer 1% van de vrouwen braakte, zonder onderscheid tussen de drie methodes. Een uitstel van de menstruatie kwam meer voor in de mifepristongroep (9% versus 5%; $p<0,0001$). Bloedingen in de eerste zeven dagen waren frequenter in de levonorgestrelgroepen (19% versus 31%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat door gebruik van deze drie methodes binnen vijf dagen na een onbeschermd coïtus een hoog aantal ongewenste zwangerschappen voorkomen wordt. Tussen de methodes bestaat er geen verschil in werkzaamheid en optreden van nevenwerkingen.

Financiering

Deze studie is gefinancierd door de UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. De sponsors hadden geen invloed op de opzet, uitvoering of publicatie van de studie.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs.

Productnamen

Levonorgestrel: Norlevo®

Mifepriston: in België niet beschikbaar in de apotheek, maar enkel in de erkende abortuscentra voor een zwangerschapsonderbreking tot 49 dagen amenorree.



BESPREKING

Noodpil als primaire preventie

Ongewenste zwangerschappen zijn een wereldwijd probleem. De voornaamste primaire preventie is een goede contraceptie met als noodoplossing een geïnduceerde abortus¹. Volgens Grimes zou primaire preventie uitgebreid moeten worden met de noodpil². Deze studie is dus niet alleen wetenschappelijk, maar ook maatschappelijk zeer belangrijk. Hoe gebruiksvriendelijker we het systeem van de noodpil kunnen toepassen, hoe gemakkelijker vrouwen er op een correcte manier gebruik van zullen maken. Eén van de belangrijkste redenen voor het niet gebruiken van de noodpil zijn de vermeende nevenwerkingen³.

Methodologisch is deze studie goed opgezet. De onderzoekers stellen duidelijke in- en exclusiecriteria bij de selectie van de vrouwen. Het grootste probleem is de uitval (61/4 136 vrouwen). Hier schuilt een mogelijke **bias**, aangezien men geen weet heeft van het aantal ongewenste zwangerschappen in deze groep. De studie bevestigt de resultaten van een in China gepubliceerde studie over de vergelijking van mifepriston met levonorgestrel⁴.

Levonorgestrel één versus twee innames

De meerwaarde voor de praktijk ligt vooral in het aantonen van de werkzaamheid van één enkele dosis levonorgestrel. Tremblay concludeerde in een eerdere studie waarin men de inname vergeleek van twee dosissen levonorgestrel met 12 en 24 uur interval tussen beide innames, dat deze twee schema's even doeltreffend waren, hetgeen de compliantie kon verbeteren⁵. De studie was echter klein en in een zeer strikt gecontroleerde situatie opgezet, zodat de resultaten niet direct werden toegepast in praktische schema's. Uit deze studie blijkt nu dat het toedienen van één dosis even werkzaam is zonder toename van de nevenwerkingen. Men kan echter geen conclusie trekken over de werkzaamheid van een uitgestelde toediening tot vijf dagen na het onbeschermd contact. Er is wel een toenemend zwangerschapscijfer, weliswaar niet statistisch significant, maar mogelijk zijn de groepen te klein om significantie te bereiken. Op basis van deze studie werd besloten om de flowchart voor noodanticonceptie, die opgesteld werd door alle betrokken beroepsgroepen in België, aan te passen met het advies voor een éénmalige toediening. Dit heeft ook implicaties voor de vrije verkoop in apotheken. Apothekers kunnen best deze éénmalige inname voorstellen aan hun cliënten en moeten een goede counseling doen rond beschermd seksueel contact voor de rest van de cyclus tot aan de volgende menstruatie.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat mifepriston 10 mg en levonorgestrel tweemaal 0,75 mg met een interval van 12 uur en levonorgestrel éénmalig 1,5 mg even werkzaam zijn ter preventie van ongewenste zwangerschappen bij inname binnen vijf dagen na een onbeschermd seksueel contact. Er zijn geen belangrijke verschillen in het optreden van nevenwerkingen.

Vrouwen die een beroep willen doen op noodanticonceptie kunnen worden geadviseerd om een éénmalige dosis van 1,5 mg levonorgestrel in te nemen zo snel mogelijk na het onbeschermd seksueel contact, bij voorkeur binnen 72 uur (maximaal binnen 120 uur ofwel 5 dagen). Goede anticonceptie is nodig voor de rest van de cyclus.

De redactie

Literatuur

1. Cheng L, Gülmezoglu AM, Ezcurra E, Van Look PFA. Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
2. Grimes D. Emergency contraception: expanding opportunities for primary prevention. *N Engl J Med* 1997;337:1078-9.
3. Free C, Lee MR, Ogden J. Young women's accounts of factors influencing their use and non-use of emergency contraception: in-depth interview study. *BMJ* 2002;325:1393-7.
4. Wu S, Wang C, Wang Y. A randomized, double-blind, multicentre study on comparing levonorgestrel and mifepristone for emergency contraception. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999;34:327-30.
5. Tremblay D, Gainer E, Ulmann A. The pharmacokinetics of 750 microgram levonorgestrel following administration of one single dose or two doses at 12 or 24 h interval. *Contraception* 2001;64:327-31.

Echinacea bij verkoudheid

Barrett BP, Brown RL, Locken K, et al. Treatment of the common cold with unrefined echinacea. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:939-46.

Duiding: A. De Sutter

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is echinacea in de vorm van capsules met droog plantenpreparaat werkzaam bij verkoudheid in een vroeg stadium?

Achtergrond

Er is nog geen consensus over het effect van echinacea ter preventie of behandeling van verkoudheid. Studies tonen een beperkt effect in preventie en mogelijk iets meer effect in behandeling, maar alle studies hebben belangrijke methodologische beperkingen (geen objectieve uitkomsten, onvoldoende garanties voor correcte randomisering, onvoldoende power enzovoort).

Bestudeerde populatie

In deze studie werden 148 studenten van een universiteit in de V.S. geïncludeerd met recent ontstane symptomen van een bovenste luchtweginfectie. Ze waren allen ouder dan 18 jaar, hadden het gevoel dat er 'een verkoudheid op komst was' en ondervonden minstens twee symptomen (uit een lijst van 15) waarvan één specifiek voor de luchtwegen. Geen enkel symptoom mocht langer dan 36 uur aanwezig zijn. De 15 bevraagde symptomen waren: droge hoest, productieve hoest, hoest die de slaap verstoort, keelpijn, geprikkelde keel, heesheid, loopneus, verstopte neus, niezen, hoofdpijn, koorts, transpireren, spierpijn, gevoel van uitputting en verminderde eetlust.

Onderzoeksoepzet

In deze placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische trial werden 73 deelnemers behandeld met een droog plantenpreparaat van echinacea, een mengsel van ongeraffineerd *Echinacea purpurea* kruid (25%) en wortel (25%) met *Echinacea angustifolia* wortel (50%). De eerste dag werden zes capsules van elk één gram ingenomen waarna de behandeling werd voortgezet

met een dagelijkse inname van drie capsules gedurende maximaal tien dagen. Randomisering gebeurde met een computergegenereerde **random number** list, blinding werd uitvoerig gecontroleerd.

Uitkomstmeting

De deelnemers scoorden bij inclusie en vervolgens elke dag de ernst van de 15 symptomen op een negenpunts-Likert-schaal. Tevens kenden ze een gelijkaardige score toe aan hun algemeen ziektegevoel. Follow-up liep door tot aan de dag dat de student 'nee' antwoordde op de vraag 'denkt u vandaag nog ziek te zijn?' De therapietrouw werd beoordeeld aan de hand van een dagboek en het tellen van overgebleven medicatie.

Resultaten

De follow-up was nagenoeg volledig (slechts zes studenten stopten met de studie). In totaal beschikte men over gegevens van 853 'deelnemersdagen'. Men vond geen effect van echinacea noch op de duur van de symptomen, noch op de ernst ervan. De gemiddelde duur van verkoudheid bedroeg 5,75 dagen in de placebogroep en 6,27 dagen in de echinaceagroep: een verschil van -0,52 dagen (95% BI -1,09 tot 0,22). Voor geen enkel van de 15 symptomen verminderde de ernst sneller in de echinaceagroep dan in de placebogroep.

Conclusie van de auteurs

Deze studie kon niet aantonen dat echinacea, gestart vanaf de eerste dag van een verkoudheid, enig effect heeft op de ernst en het verloop van het subjectief ziektegevoel.

Financiering

Deze studie werd gesponsord door het 'US Department of Health and Human Services'.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs.



BESPREKING

Echinacea werd reeds vroeger in verschillende studies onderzocht en was het onderwerp van een systematische review, gepubliceerd in de Cochrane Library¹. Deze review, die de resultaten van 16 RCT's samenvat, komt tot de conclusie dat "sommige preparaten beter lijken dan placebo". De auteurs maken nogal wat kanttekeningen bij de kwaliteit van de studies en besluiten dat het niet mogelijk is om duidelijk te kunnen aangeven welk product effectief is in welke dosis en welke omstandigheden. Patiënten en zorgverstrekkers die deze preparaten wensen te gebruiken, moeten zich ervan bewust zijn dat er grote verschillen kunnen bestaan in de chemische samenstelling en dat er geen goede onderbouwing bestaat voor de werkzaamheid ervan. De auteurs benadrukken dat er een grote nood bestaat aan studies van goede kwaliteit die op degelijke wijze gerapporteerd worden¹.

De studie van Barrett et al. is ongetwijfeld een goede, zij het nog onvolledige, invulling van deze nood. De methodologische kwaliteit van de studie is groot, wat vertekening onwaarschijnlijk maakt. Een beperking is dat de resultaten enkel geldig zijn voor dit specifieke echinaceapreparaat en voor deze specifieke populatie van jonge gezonde volwassenen. Gezien de uiteenlopende resultaten van vroeger onderzoek¹ lijkt het niet verantwoord om de besluiten meteen te extrapoleren naar iedereen en naar alle echinaceaproducten. Onderzoek met andere preparaten (zoals extracten) of in andere populaties (zoals mensen met verminderde weerstand die erg vatbaar zijn voor verkoudheden) moet eerst gebeuren vooraleer het laatste woord over echinacea kan worden gezegd. Een tweede beperking is de eerder kleine onderzoekspopulatie waardoor kleinere effecten (bijvoorbeeld 5 of 10% verschil in scores van ernst) niet konden worden aangetoond. Het is echter zeer de vraag of een dergelijk klein effect klinisch relevant is.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Jonge gezonde volwassenen met een beginnende verkoudheid hebben geen baat bij inname van capsules met droog plantenpreparaat van echinacea. Het gebruik hiervan is dus niet aanbevolen.

De redactie

Literatuur

1. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for prevention and treating of the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Pentoxifylline bij veneus ulcus cruris

Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet* 2002; 359:1550-4.

Duiding: M. De Jonghe, M. Roland



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van behandeling met pentoxifylline bij veneuze ulcera van de benen?

Achtergrond

Veneuze ulcera worden meestal behandeld met een compressieverband, maar voor sommige patiënten levert dit geen bevredigend resultaat op en is een bijkomende behandeling nodig.

Methode

De auteurs deden een systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van pentoxifylline vergeleken met placebo, met of zonder compressieverband. Enkel studies die een objectieve uitkomstmaat (percentage verandering in ulcusoppervlakte of volledige heling van het ulcus) of een operationele (substantiële verbetering) uitkomstmaat rapporteerden, werden geïncludeerd.

De auteurs zochten zonder taalrestrictie in de Cochrane Library, Medline en Embase. Tevens contacteerden zij de auteurs en/of sponsorende firma's van de geselecteerde studies.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat is het effect van pentoxifylline op de genezing van veneuze ulcera, al dan niet geassocieerd met een compressieverband. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Er werden acht studies geïncludeerd met in totaal 547 patiënten: vijf studies vergeleken het effect van pentoxifylline met placebo, beide geassocieerd met een compressieverband (n=445) en drie studies vergeleken het effect van pentoxifylline met placebo zonder compressie (n=102). Na poolen van alle studies (met en zonder compressie) bleken de ulcera beter te helen

De studie van Barrett et al. is ongetwijfeld een goede, zij het nog onvolledige, invulling van deze nood. De methodologische kwaliteit van de studie is groot, wat vertekening onwaarschijnlijk maakt. Een beperking is dat de resultaten enkel geldig zijn voor dit specifieke echinaceapreparaat en voor deze specifieke populatie van jonge gezonde volwassenen. Gezien de uiteenlopende resultaten van vroeger onderzoek¹ lijkt het niet verantwoord om de besluiten meteen te extrapoleren naar iedereen en naar alle echinacea-producten. Onderzoek met andere preparaten (zoals extracten) of in andere populaties (zoals mensen met verminderde weerstand die erg vatbaar zijn voor verkoudheden) moet eerst gebeuren vooraleer het laatste woord over echinacea kan worden gezegd. Een tweede beperking is de eerder kleine onderzoekspopulatie waardoor kleinere effecten (bijvoorbeeld 5 of 10% verschil in scores van ernst) niet konden worden aangetoond. Het is echter zeer de vraag of een dergelijk klein effect klinisch relevant is.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Jonge gezonde volwassenen met een beginnende verkoudheid hebben geen baat bij inname van capsules met droog plantenpreparaat van echinacea. Het gebruik hiervan is dus niet aanbevolen.

De redactie

Literatuur

1. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for prevention and treating of the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Pentoxifylline bij veneus ulcus cruris

Jull A, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systematic review. *Lancet* 2002; 359:1550-4.

Duiding: M. De Jonghe, M. Roland



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van behandeling met pentoxifylline bij veneuze ulcera van de benen?

Achtergrond

Veneuze ulcera worden meestal behandeld met een compressieverband, maar voor sommige patiënten levert dit geen bevredigend resultaat op en is een bijkomende behandeling nodig.

Methode

De auteurs deden een systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van pentoxifylline vergeleken met placebo, met of zonder compressieverband. Enkel studies die een objectieve uitkomstmaat (percentage verandering in ulcusoppervlakte of volledige heling van het ulcus) of een operationele (substantiële verbetering) uitkomstmaat rapporteerden, werden geïncludeerd.

De auteurs zochten zonder taalrestrictie in de Cochrane Library, Medline en Embase. Tevens contacteerden zij de auteurs en/of sponsorende firma's van de geselecteerde studies.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat is het effect van pentoxifylline op de genezing van veneuze ulcera, al dan niet geassocieerd met een compressieverband. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Er werden acht studies geïncludeerd met in totaal 547 patiënten: vijf studies vergeleken het effect van pentoxifylline met placebo, beide geassocieerd met een compressieverband (n=445) en drie studies vergeleken het effect van pentoxifylline met placebo zonder compressie (n=102). Na poolen van alle studies (met en zonder compressie) bleken de ulcera beter te helen

met pentoxifylline dan met placebo (RR 1,49; 95% BI 1,11-2,01). Bij de groep patiënten die tevens een compressieverband kreeg, was behandeling met pentoxifylline beter dan placebo (RR 1,30; 95% BI 1,10-1,54). Ook zonder compressieverband was er met pentoxifylline een beter resultaat dan met placebo (RR 2,42; 95% BI 1,34-4,35).

Patiënten die pentoxifylline namen, rapporteerden niet meer ongewenste effecten dan patiënten met placebo (RR 1,25; 95% BI 0,87-1,80). De meest voorkomende ongewenste effecten waren gastro-intestinaal (43%): slechte spijsvertering, nausea en diarree.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen met voorzichtigheid dat pentoxifylline een bijkomend voordeel biedt met een compressieverband in de behandeling van veneuze ulcera en dat het mogelijk is dat dit product effectief is bij de patiënten die geen voordeel hebben bij een compressieverband.

Financiering

Is niet vermeld.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs.

BESPREKING

Pentoxifylline zou een invloed hebben op de bloedsomloop en behoort tot een klasse van medicamenten die wordt toegepast bij problemen van de cerebrale circulatie en vasculaire sclerose, zeer vage en slecht gedefinieerde condities. Tevens zou het een beperkte plaats hebben in de aanpak van claudicatio intermittens¹. Ulcus cruris wordt gekarakteriseerd door een verlies van dermis ter hoogte van het been of de voet, waarbij een periode van ten minste zes weken nodig is voor volledig herstel. De prevalentie neemt toe met de leeftijd (tot 20/1 000 bij personen ouder dan 80 jaar)². In 80% gaat het om veneuze ulcera, die worden veroorzaakt door een veneuze reflux of een obstructie, waardoor een veneuze hypertensie of stase wordt uitgelokt. Ulcus cruris is onesthetisch en pijnlijk, verlaagt de levenskwaliteit van de patiënt en vermindert zijn mobiliteit³. Een behandeling met een compressieverband is effectief bij veneuze ulcera⁴, maar 30% is na één jaar behandeling nog steeds niet genezen. Onderzoek naar een bijkomende behandeling is dus relevant voor de huisarts.

De in- en exclusiecriteria van de geselecteerde studies zijn duidelijk weergegeven en het bestaan van **heterogeniteit** tussen de verschillende studies werd getoetst. In geval van klinische of methodologische heterogeniteit is het effect daarvan op de resultaten onderzocht. Deze voorzichtige benadering was gewenst, aangezien de kans van een verschil in kwaliteit tussen de verschillende studies reëel was. De beschrijving van in- en exclusiecriteria was soms onvolledig, er was geen gestandaardiseerde klinische definitie van de ulcera in het begin of op het einde van de studie en de primaire uitkomstmaat was vaak onnauwkeurig ('genezing' of 'substantiële verbetering'). Slechts zes van de acht studies werden op een correcte manier dubbelblind uitgevoerd, enkel twee studies presenteerden hun resultaten volgens intention-to-treat. Comorbiditeit werd niet vermeld, de doseringen waren niet identiek en de indicatie om de behandeling te starten was niet duidelijk genoeg. De auteurs hebben geprobeerd om het bestaan van selectiebias te onderzoeken met behulp van een **funnel plot** om hun eigen resultaten kracht bij te zetten.

Dezelfde auteurs publiceerden in 1999 een Cochrane review⁴, waarin zij dezelfde studies over pentoxifylline includeerden met uitzondering van één studie met 23 patiënten. De Cochrane review kan ons dus niet veel helpen bij het interpreteren van de resultaten. De huidige studies zijn helaas zeer heterogeen en ondanks een zwak positief effect in hun meta-analyse kunnen de auteurs geen duidelijke conclusie trekken over het gebruik van pentoxifylline bij veneuze ulcera. In hun besluit pleiten zij tegen een systematisch gebruik van pentoxifylline. Zij raden het wel aan bij ulcera waarvan men verwacht dat ze traag en moeilijk genezen met alleen een compressieverband (meer dan 24 weken) en voor veneuze ulcera die reeds zes maanden duren of waarvan de diameter groter is dan 5 cm². Deze conclusies zijn moeilijk te onderschrijven op basis van de gevonden resultaten. Daarom zijn wij meer geneigd om de conclusies van de Cochrane review te volgen, waarin dezelfde auteurs besluiten dat studies met een goede methodologie (onder andere een kosten-batenanalyse) nodig zijn, die toelaten om de werkzaamheid én de efficiëntie van pentoxifylline in de behandeling van veneuze ulcera te bevestigen⁴.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De studies die het effect van pentoxifylline in de behandeling van veneuze ulcera evalueren zijn te heterogeen om definitieve conclusies te trekken. Ondanks een eventueel positief effect op de genezing na 24 weken behandeling met pentoxifylline aan een dosis van 1 200 mg/dag, is het systematisch gebruik ervan niet aan te bevelen. De relevantie van dit voordeel voor de patiënt dient in verdere studies te worden geëvalueerd. Een compressieverband blijft de basis van de behandeling van ulcus cruris.

De redactie

Literatuur

1. Prescrire Rédaction. La place (limitée) des médicaments vasoactifs dans la claudication intermittente. *Revue Prescrire* 1991;11:32-5.
2. Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence* 2002;7:1806-16.
3. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
4. Jull AB, Waters J, Aroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Productnamen

Pentoxifylline: Torental®

Eénmalige debriefing na psychologisch trauma

Van Emmerink AAP, Kamphuis J, Hulsbosch AM, Emmelkamp PMG. Single session debriefing after psychological trauma: a meta-analysis. *Lancet* 2002;360:766-71.

Duiding: R. Rogiers



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan een éénmalige debriefing na een traumatische ervaring de symptomen van een posttraumatische stress-stoornis voorkomen?

Achtergrond

Bij rampen behoort een éénmalige debriefing tot de 'standaardzorg'. Slachtoffers of hulpverleners bij rampen worden bij die gelegenheid aangemoedigd om hun emoties individueel of in een groep te uiten. Het doel van deze éénmalige debriefingsessies is voornamelijk preventief: men hoopt op die manier de kans op het ontstaan van een posttraumatische stress-stoornis (PTSS) te reduceren en potentiële PTSS-patiënten vroegtijdig te detecteren.

Onderzoeksoepzet

Voor deze meta-analyse zochten de onderzoekers in Medline Advanced, PsychINFO, PubMed en 'Journal of Traumatic Stress' naar studies die voldeden aan volgende criteria: 1) de éénmalige debriefing werd uitgevoerd binnen een maand na het trauma, 2) men deed een pre- en posttestmeting van symptomen en 3) dit met relevante klinische schalen.

Geselecteerde studies

In de zeven geselecteerde studies werden acht interventies toegepast waarvan vijf volgens het 'Critical Incident Stress Debriefing model' (CISD) en drie volgens een ander model (niet-CISD). In zes van de zeven studies kreeg de controlegroep geen interventie. De debriefing gebeurde meestal individueel, slechts één studie onder-

zocht een groepsinterventie. De traumata waar het in deze studies over ging waren onder meer: auto-ongelukken, brandwonden, miskraam, geweldsdelicten en blootstelling aan oorlogssituaties. Eén studie includeerde Israëlische soldaten na een gevecht.

Uitkomstmeting

In het kader van posttraumatische stress-stoornis onderzocht men het effect van debriefing op drie verschillende schalen: de impact of event scale (IES), de clinician-administered post-traumatic stress disorder scale (CAPS) en de post-traumatic stress disorder symptom scale (PTSD). Men onderzocht ook de impact van debriefing op andere psychiatrische stoornissen (voornamelijk angst- en affectieve stoornissen) door middel van de hospital anxiety and depression scale (HAD), de brief symptom inventory en de state-trait anxiety inventory. Voor elk type interventie werd een **gewogen gemiddelde effect** met 95% BI berekend waarbij men de ernst van de post-traumatische stress en andere psychiatrische symptomen vergeleek vóór en na de interventie.

Resultaten

Men vond dat CISD-interventies de posttraumatische stress-symptomen en de andere psychiatrische symptomen niet significant verminderden. In de groepen die niet-CISD-interventies en geen interventies kregen, zag men wel een significante verbetering van de posttraumatische stress-symptomen (*zie tabel*). Tussen de verschillende interventies onderling waren er geen significante verschillen in effect.

Literatuur

1. Prescrire Rédaction. La place (limitée) des médicaments vasoactifs dans la claudication intermittente. *Revue Prescrire* 1991;11:32-5.
2. Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence* 2002;7:1806-16.
3. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
4. Jull AB, Waters J, Aroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Productnamen

Pentoxifylline: Torental®

Eénmalige debriefing na psychologisch trauma

Van Emmerink AAP, Kamphuis J, Hulsbosch AM, Emmelkamp PMG. Single session debriefing after psychological trauma: a meta-analysis. *Lancet* 2002;360:766-71.

Duiding: R. Rogiers



SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan een éénmalige debriefing na een traumatische ervaring de symptomen van een posttraumatische stress-stoornis voorkomen?

Achtergrond

Bij rampen behoort een éénmalige debriefing tot de 'standaardzorg'. Slachtoffers of hulpverleners bij rampen worden bij die gelegenheid aangemoedigd om hun emoties individueel of in een groep te uiten. Het doel van deze éénmalige debriefingsessies is voornamelijk preventief: men hoopt op die manier de kans op het ontstaan van een posttraumatische stress-stoornis (PTSS) te reduceren en potentiële PTSS-patiënten vroegtijdig te detecteren.

Onderzoeksoepzet

Voor deze meta-analyse zochten de onderzoekers in Medline Advanced, PsychINFO, PubMed en 'Journal of Traumatic Stress' naar studies die voldeden aan volgende criteria: 1) de éénmalige debriefing werd uitgevoerd binnen een maand na het trauma, 2) men deed een pre- en posttestmeting van symptomen en 3) dit met relevante klinische schalen.

Geselecteerde studies

In de zeven geselecteerde studies werden acht interventies toegepast waarvan vijf volgens het 'Critical Incident Stress Debriefing model' (CISD) en drie volgens een ander model (niet-CISD). In zes van de zeven studies kreeg de controlegroep geen interventie. De debriefing gebeurde meestal individueel, slechts één studie onder-

zocht een groepsinterventie. De traumata waar het in deze studies over ging waren onder meer: auto-ongelukken, brandwonden, miskraam, geweldsdelicten en blootstelling aan oorlogssituaties. Eén studie includeerde Israëlische soldaten na een gevecht.

Uitkomstmeting

In het kader van posttraumatische stress-stoornis onderzocht men het effect van debriefing op drie verschillende schalen: de impact of event scale (IES), de clinician-administered post-traumatic stress disorder scale (CAPS) en de post-traumatic stress disorder symptom scale (PTSD). Men onderzocht ook de impact van debriefing op andere psychiatrische stoornissen (voornamelijk angst- en affectieve stoornissen) door middel van de hospital anxiety and depression scale (HAD), de brief symptom inventory en de state-trait anxiety inventory. Voor elk type interventie werd een **gewogen gemiddelde effect** met 95% BI berekend waarbij men de ernst van de post-traumatische stress en andere psychiatrische symptomen vergeleek vóór en na de interventie.

Resultaten

Men vond dat CISD-interventies de posttraumatische stress-symptomen en de andere psychiatrische symptomen niet significant verminderden. In de groepen die niet-CISD-interventies en geen interventies kregen, zag men wel een significante verbetering van de posttraumatische stress-symptomen (*zie tabel*). Tussen de verschillende interventies onderling waren er geen significante verschillen in effect.

Tabel: Gewogen gemiddeld effect (95% BI) voor de verschillende interventies

Interventie	Aantal studies	PTSD-symptomen	Andere symptomen
CISD	5	0,13 (95% BI -0,29 tot 0,55)	0,12 (95% BI -0,22 tot 0,47)
Niet-CISD	3	0,65 (95% BI 0,14 tot 1,16)	0,36 (95% BI niet berekend)
Geen interventie	6	0,47 (95% BI 0,28 tot 0,66)	0,13 (95% BI -0,02 tot 0,28)

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een éénmalige debriefing niet bijdraagt aan herstel na een psychologisch trauma.

Financiering

Deze publicatie is een onderdeel van een project, gefinancierd door de Nederlandse Vereniging voor Gezondheidsresearch en Ontwikkeling (ZON).

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs. De sponsor had geen invloed op opzet, dataverzameling, analyse, interpretatie of publicatie van deze studie.

BESPREKING

In het rijtje van psychotraumata, die in deze meta-analyse zijn geïncludeerd, valt de categorie 'miskraam' toch wat buiten de reeks. Opvallend is het grote aantal drop-outs in de meeste onderzoeken, variërend van 18% tot 46%. Gezien de meeste studies alleen de effecten berekenden voor diegenen die de behandeling en de postmetingen vervulde, werd het effect ook daarop berekend en niet op de intention-to-treat populatie.

Critical Incident Stress Debriefing

Het Critical Incident Stress Debriefing model (CISD) werd in 1983 ontwikkeld door Jeffrey Mitchell. Deze interventie vindt bij voorkeur plaats tussen de twee à drie dagen na de calamiteit en neemt gemiddeld zo'n twee uur in beslag. Binnen dit tijdsbestek wordt de deelnemer doorheen zeven fasen geleid. Kort omschreven wordt tijdens deze fasen uitleg gegeven over een aantal spelregels, er wordt een reconstructie gemaakt van de feiten, waarbij nadien de gedachten en de emoties aan bod komen. In de vijfde fase wordt de aan- of afwezigheid van symptomen bij de deelnemers nagegaan, waarna er aandacht wordt besteed aan psycho-educatie (uitleg en aanreiken van nuttige copingstrategieën). In de afsluitingsfase worden de mogelijkheden voor nazorg besproken. De niet-CISD-interventies opgenomen in de meta-analyse bestonden onder meer uit 30 minuten counseling of psycho-educatie.

De auteurs concluderen dat CISD ten opzichte van de niet-CISD interventies of totaal niet interveniëren geen duidelijke meerwaarde had op symptomen van posttraumatische stress-stoornis. Integendeel, de CISD-groep bleek het zelfs slechter te doen dan de twee andere condities. Ook ten aanzien van de preventie van andere psychopathologie kon CISD geen positief effect voorleggen. De verklaringen die de onderzoekers gaven voor deze toch wel merkwaardige resultaten, kunnen we als volgt samenvatten. CISD zou mogelijk kunnen interfereren met een aantal natuurlijke verwerkingsprocessen van het individu. Daarbij moet dan vooral gedacht worden aan het eigen tempo van de patiënt en het natuurlijk verloop van de verwerking van traumatische ervaringen. Zo zijn hierbij de afwisseling tussen de gedachten en herinneringen die zich steeds weer aan het bewustzijn opdringen (intrusie) enerzijds en ontkenning anderzijds belangrijk, evenals het voorbijgaan aan de natuurlijke ondersteuningsbronnen van het systeem. Uit een ander onderzoek bleek overschakeling naar debriefing in drie sessies al evenmin zoden aan de dijk te brengen wat preventie van symptomatologie betreft¹. Gelijkaardige bevindingen werden reeds eerder in de literatuur vermeld. Daartegenover staat het feit dat de slachtoffers meestal wel tevreden zijn met de opvang¹.

Implicaties voor de huisarts

Hoewel de huisarts oog moet hebben voor de opvolging van traumaslachtoffers² lijkt het toch van wezenlijk belang in eerste instantie de aandacht van de interventies niet zozeer te richten op het disfunctioneren. Het is zinvoller om deze stressreacties te kaderen als normale reacties op abnormale situaties³ en daarbij vooral te vertrouwen op de natuurlijke verwerkingsmogelijkheden van de patiënt. Immers, slechts een kleine minderheid (de literatuur vermeldt cijfers tussen 10 en 20%) van mensen die getraumatiseerd worden, ontwikkelt ook daadwerkelijk een posttraumatische stress-stoornis⁴. In die zin is het respecteren van het tempo van de patiënt essentieel en dient men hem of haar de kans te geven zijn traumatische ervaring te verwerken. Ook het gebruik van natuurlijke ondersteuningsbronnen stimuleren is een zinvolle strategie. Rekening houdend met deze gegevens is een al te snelle interventie met psychofarmaca vanuit preventief oogpunt mogelijk ook niet geïndiceerd. Eens de patiënt lijdt aan

een PTSS, dan is effectieve behandeling met bepaalde vormen van psychotherapie wel mogelijk ³. De huidige stand van onderzoek laat niet toe uitspraken te doen over de opportuniteit van een gecombineerde therapie (niet-medicamenteus en medicamenteus) voor de behandeling van een posttraumatische stress-stoornis. Symptoomreductie kan via sertraline of paroxetine bereikt worden binnen drie à zeven maanden. Voor fluoxetine is die evidentie veel beperkter ⁵. Het kortdurend voorschrijven van een hypnoticum als interventie om de natuurlijke herstelkrachten (slaap) te herstellen, is mogelijk een klinisch te verantwoorden interventie, maar kan evenmin bogen op enige wetenschappelijke onderbouwing.

BESLUIT



Uit deze meta-analyse blijkt dat na een psychologisch trauma een éénmalige debriefing de symptomen van een posttraumatische stress-stoornis of andere psychiatrische stoornis (angst of depressie) niet kan voorkomen.

Literatuur

1. Carlier IVE, Gersons BPR. Debriefing: interventies na acute traumatisering. In: Gersons BPR, Carlier IVE (red.) *Behandelingsstrategieën bij posttraumatische stress-stoornissen*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
2. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:748-66.
3. Rogiers R. De Posttraumatische Stress-stoornis. Niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2001; 8:364-9.
4. Gersons BPR, Carlier IVE. Diagnose van posttraumatische stress-stoornis. In: Gersons BPR, Carlier IVE (red.) *Behandelingsstrategieën bij posttraumatische stress-stoornissen*. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1998.
5. Bisson J. Post-traumatic stress disorder. *Clinical Evidence* 2003;9:1091-102.

NIEUWS OVER DE MINERVA WEBSITE

Wilt u reageren op een bespreking in Minerva?

Via het hoofdmenu van de website kunt u rechtstreeks een mail aan de redactie versturen. Vragen en reacties die voor alle lezers interessant kunnen zijn worden op de website of in het tijdschrift zelf gepubliceerd met een antwoord van de redactie. Wij verwelkomen uw (elektronische) reacties.

Wilt u zich abonneren op Minerva?

Dat kan via het menu "Wat is Minerva? - abonneren" op de website. U vult het formulier in en stuurt het vanaf de website rechtstreeks naar het secretariaat. Welkom.

Minerva lezersbrief



De lezersrubriek van Minerva is een forum voor dialoog tussen lezers, duiders en redactie. De redactie nodigt u uit om hiervan gebruik te maken en kijkt met interesse uit naar uw brieven.

Enkel wetenschappelijk voldoende onderbouwde vragen (maximaal 500 woorden) worden door de redactie beantwoord. De redactie behoudt zich het recht om brieven in te korten of niet te publiceren.

Geachte redactie

Met dit schrijven wens ik te reageren op het editoriaal in Minerva van mei 2003¹. Door een onnauwkeurige voorstelling van de feiten worden mijns inziens voorbarige conclusies getrokken en de lezers op het verkeerde been gezet. Het lijkt mij daarom zinvol enige kanttekeningen en nuanceringen bij het artikel aan te brengen:

1. Epidemiologische studies zijn niet bij machte een causaal verband aan te tonen, laat staan dat dit zou mogelijk zijn bij milieustudies, waarbij de variabelen (zoals omgevingstemperatuur, PM10, bevolkingsdichtheid en sterfte) bijzonder sterk gecorreleerd zijn in tijd en ruimte. Om van een causaal verband te kunnen spreken moet de associatie op zijn minst ook biologisch-toxicologisch *plausibel* zijn.

2. Om de discussie helder te houden maakt men best het onderscheid tussen de korte- en langetermijngezondheidseffecten van de luchtpolluenten.

Wat de effecten van *kortetermijnschommelingen* (dag aan dag) van PM10-concentraties betreft moet worden beklemtoond dat het hier over *vervroegde sterfte* gaat. Tijdsreanalyse geven een lag-time aan van één à twee dagen. Het gaat hier om ouderen met verzwakte hart en longfunctie². Deze sterfte vergelijken met (meestal jonge) verkeersdoden is dus op zijn zachtst uitgedrukt misleidend. Berekeningen voor vervroegde mortaliteit werden in Vlaanderen geschat op 4,5 personen per dag³. Met dergelijke extrapolaties moet men niettemin voorzichtig zijn omdat de PM10-samenstelling zeer heterogeen is en sterke regionale verschillen kan vertonen. In de veronderstelling dat de relatie causaal zou zijn, berekende het Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) dat PM10 een enorme toxische potentie zou hebben: inhalatie van 1 mg zou voor sommigen dodelijk zijn. Dit is vanuit toxicologisch en fysisch-chemisch standpunt niet te verklaren^{4,6}. Ook bij dierexperimenten kan men een dergelijke toxiciteit niet terugvinden. Het RIVM concludeerde dat de PM10 moet worden beschouwd als een indicator eerder dan een oorzakelijke factor^{2,4}. Het is dus ook niet correct de relatie tussen PM10 en sterfte te vergelijken met het verband tussen roken en longkanker.

Wat *langetermijneffecten* betreft is een biologische verklaring wel denkbaar, maar hier zijn de methodologische beperkingen nog belangrijker. De blootstellingsmaten (in dit geval jaargemiddeldeconcentraties) zijn onvermijdelijk een afspiegeling van de urbanisatie- of industrialisatiegraad². Dat dit een factor is met een uiterst sterke invloed op de dominante

gezondheidsdeterminanten zoals leefstijl, socio-economische status, huisvesting enzovoort behoeft geen betoog. Voor een belangrijke determinant zoals roken kan slechts op semi-kwantitatieve basis gecorrigeerd worden. Het blijft dus zeer de vraag of de associaties niet veroorzaakt zijn door onvoldoende correctie van de confounders^{1,4,5}. Dit blijft overigens ook gelden voor de recentere interventionele studies, want ook hier kan men indirect een verandering in de gezondheidsdeterminanten induceren. Kortom, de onderzoekers mogen dan wel rekening houden met de methodologische kritiek, maar kunnen onmogelijk buiten de beperkingen van de epidemiologische onderzoeksmethode.

3. Het is onduidelijk welke luchtverontreinigingscomponent(en) verantwoordelijk zijn voor de effecten. Uit een heranalyse van studies concludeerde het 'Health Effect Institute' dat zowel PM10 als SO₂ geassocieerd zijn aan mortaliteit. Zij voegden er bovendien aan toe: *'our reanalyses alone are insufficient to identify causal associations with mortality'*⁷. Een studie van Kinney⁸ wijst dan weer eerder in de richting van CO.

4. Omwille van al deze onzekerheden is het vanzelfsprekend nog te vroeg om zinvolle beleidsmaatregelen voor te stellen. Laten we de beleidsmakers niet dwingen acties te ondernemen die niet wetenschappelijk onderbouwd zijn. Grootschalige reducties in de PM10-emissie zou de maatschappij op grote kosten jagen en dit zonder enige garantie op gezondheidswinst.

Ten slotte zou ik toch ook willen waarschuwen voor het ecologisch doemdenken en de mortaliteitseffecten door zwevend stof binnen de juiste context willen plaatsen. De sterfte-incidentie die men in verband kan brengen met luchtverontreiniging is kleiner dan deze die het gevolg is van de meteorologische toestand (vooral buitentemperatuur)⁹⁻¹¹. Aangaande zwevend stof is de lucht er ook niet slechter aan toe dan vroeger: zowel emissies als immissies zijn behoorlijk gedaald in de loop van de laatste 30 jaar, zo is de jaargemiddeldeconcentratie zwevend stof van 60 naar 20 µg/m³ gedaald, terwijl de natuurlijke achtergrondconcentratie ook al minstens 10 µg/m³ bedraagt³.

Het milieudebat mag worden aangezwengeld en moet ook beslist onder de aandacht komen van de huisarts, maar we moeten kritisch blijven tegenover trends in de wetenschappelijke literatuur en er ons voor hoeden niet in ecologische valkuilen te trappen.

Ik ben het met de auteur eens dat we gevoelig moeten blijven voor cijfermateriaal en daar ook beleids-

conclusies moeten uit trekken, maar dan liefst 'evidence-based'.

Dr. med. ir. F. Beirens

Literatuur

1. Lemiengre M. Een vuiltje aan de lucht. [Editoriaal] *Minerva* 2003;2:54.
2. Aalst RM van, Bloemen HJT, Bree L van, et al. Kwantitatieve schatting van het gezondheidseffect voor de Nederlandse bevolking door blootstelling aan PM 10 (fijn stof). National Institute of Public health and Environmental protections; 1995 Jan. RIVM rapport 623710002. (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/623710002.html>)
3. Roekens E, Pauwels J, Muylle E, Beirens F. Verspreiding zwevend stof. Milieu Natuurrapport MIRA-T3, Garant 1998.
4. Bree L van, Cassee FR. Toxiciteit van PM 10 in de buitenlucht. Een kritische beoordeling van potentieel verantwoordelijke PM-eigenschappen en mechanismen geassocieerd met gezondheidseffecten. National Institute of Public health and Environmental protections; 2000 Mei. RIVM rapport nr 650010015. (<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/650010015.html>)
5. Gamble JF, Lewis RJ. Health and respirable particulate (PM 10) air pollution: a causal or statistical association? *Environ Health Perspect* 1996;104:838-50.
6. Oberdorster G, Gelein RM, Ferin J, Weiss B. Association of Particulate Air Pollution and Acute Morbidity: Involvement of Ultrafine Particles? *Inhal Toxicol* 1995;7: 111-24.
7. The Health effect institute. The reanalysis project; 2000 Jan. (<http://www.healtheffects.org/Pub/st-reanalysis.htm>)
8. Kinney PL, Ito K, Thurston GD. A sensitivity analysis of mortality PM 10 associations in Los Angeles. *Inhal Toxicol* 1995;7:59-69.
9. Moolgavkar SH, Luebeck EG. A critical review of the evidence on particulate air pollution and mortality. *Epidemiology* 1996;7:420-8.
10. Kalkstein LS. A new approach to evaluate the impact of climate on human mortality. *Environ Health Perspect* 1991;96:145-50.
11. Keatinge WR. Winter mortality and its causes. *Int J Circumpolar Health* 2002;6:292-9.
12. Keatinge WR, Donaldson GC. Mortality related to cold and air pollution in London after allowance for effects of associated weather patterns. *Environ Res* 2001;86:209-16.

Antwoord van de redactie

Geachte Collega

Bedankt voor uw boeiende en goed onderbouwde reactie. In de eerste plaats gaat het hier niet om een wetenschappelijk artikel, maar om een editoriaal waar de auteur zich enige vrijheid mag veroorloven. Ik ben geen epidemioloog noch toxicoloog, maar als burger en als arts laat de milieuproblematiek mij niet koud zonder daarbij het kamp van de doemdenkers te vervoegen. Een performante samenleving moet de ambitie hebben om welzijn en economische welvaart op elkaar af te stemmen. Dit vraagt om politieke beslissingen. Bij het nemen van deze beslissingen kan men zich laten inspireren door empirische gegevens. U hebt volop gelijk dat het bestuderen van milieu-effecten op de gezondheid methodologisch geen sinecure is, omdat het aantal variabelen en de interactie tussen de verschillende variabelen in een onderzoeksdesign moeilijk te vatten zijn. Toch vond de redactie het belangrijk om deze vijf belangrijke publicaties voorzien van een minimaal commentaar voor te stellen aan de lezers.

Observationeel epidemiologisch onderzoek kan inderdaad geen causaliteit bewijzen, maar in 1965 werden door Sir Bradford-Hill¹ acht criteria voorgesteld als leidraad om uit te maken of blootstelling aan bepaalde omgevingsfactoren de oorzaak van ziekte zou kunnen

zijn. Deze criteria vindt men nog altijd terug in de meeste tekstboeken over epidemiologie. Ten eerste moet de blootstelling voorafgaan aan het effect. Hoe sterker de associatie (bijvoorbeeld, hoe hoger de odds ratio) hoe groter de kans op causaliteit. De mate van blootstelling is bepalend voor het effect. Kan men reversibiliteit van het effect vaststellen? Tonen verschillende studies van een verschillend design in verschillende settings en op verschillende locaties een zelfde effect? Is er een acceptabele biologische verklaring voor het effect? Is het effect van de blootstelling specifiek? En ten slotte, zijn er reeds erkende analoge effecten beschreven? Wanneer we vaststellen dat voor de blootstelling aan luchtvervuiling ten gevolge van de verbranding van fossiele brandstoffen een aantal van deze criteria ingevuld raken, dan geven we daar als arts best de nodige ruchtbaarheid aan. Of de overheden in het afwegen van hun prioriteiten daar rekening mee houden is een politieke discussie. De voorliggende cijfers hebben uiteraard niet de sterkte van het effect van roken op het ontstaan van longkanker, maar het aantal mensen dat blootgesteld wordt is niet verwaarloosbaar. In tijden van economische kilte is het niet gek platgetreden paden te verlaten en te gaan investeren in nieuwe, ecologisch minder schadelijke technologie.

M. Lemiengre

Literatuur

1. Bradford-Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965;58:295-300.



Betrouwbaarheidsinterval (BI)

In een epidemiologisch onderzoek kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de in het onderzoek gevonden waarden. Het betrouwbaarheidsinterval hangt af van de variabiliteit (in de vorm van de standaarddeviatie) en de grootte van de steekproef (het aantal personen in de onderzoekspopulatie).

Bias

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

Brief symptom inventory

Deze lijst bestaat uit 53 symptomen die voorkomen bij negen psychiatrische stoornissen: somatisatie, obsessief-compulsief gedrag, interpersoonlijke sensitiviteit, depressie, angst, hostiliteit, fobische angst, paranoïde gedachten en psychose. Hoeveel last deze symptomen hebben veroorzaakt tijdens de afgelopen zeven dagen wordt uitgezet op een schaal van 0 (geen last) tot 4 (veel last). Voor elke psychiatrische stoornis kan een score berekend worden door de som van de symptoomscores te delen door het aantal symptomen die erbij horen. Men kan ook een globale ernstfactor bepalen door de som van alle 53 symptoomscores te delen door het aantal symptomen waarvan de persoon last had (>0) de afgelopen zeven dagen.

Clinician-administered post-traumatic stress disorder scale (CAPS)

Met deze schaal gaat men na hoe frequent (0=nooit tot 4=dagelijks) en hoe intensief (0=niet tot 4=zeer ernstig) de symptomen van PTSD voorkomen.

Cox-regressieanalyse

Dit is een statistisch model (Cox, 1972) dat het risico van een uitkomst berekent op basis van een overlevingscurve, die rekening houdt met de invloed van covariabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen.

Funnel plot

Dit is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Eng: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Gewogen gemiddelde effect

Het 'gewogen gemiddelde effect' (weighted mean effect size) is het resultaat van pooling van verschillende studies met verschillende uitkomstmaten, waarbij niet alle studies evenveel 'gewicht' hebben. Studies met een nauwkeurige schatting van het effect (lage variantie, nauwe betrouwbaarheidsgrenzen) dragen meer bij tot het effect.

Heterogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat de onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn heterogeen, wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit met behulp van een statistische toets (Q -toets).

Hospital anxiety and depression scale

Met deze schaal spoort men aan de hand van antwoorden op veertien vragen angst en depressie op. De vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld. De test werd oorspronkelijk ontworpen voor (kanker)-patiënten opgenomen in het ziekenhuis, maar wordt ook in de ambulante praktijk gebruikt.

Impact of event scale (IES)

Met deze schaal wordt nagegaan hoe frequent (0=nooit tot 4=dikwijls) zeven momenten van herbeleving (bijvoorbeeld nachtmerrie) en acht van verdringing (bijvoorbeeld er niet willen over spreken) voorkwamen in de zeven voorbije dagen. Hoe hoger de score, hoe groter de impact van de stress was.

Likert scale

Dit is een ordinale schaal van antwoorden op een vraag, waarbij de antwoorden in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt.

Bijvoorbeeld: dikwijls vaak zelden nooit

Post-Traumatic Stress Disorder symptom scale (PTSD)

Deze schaal bestaat uit 49 vragen, gebaseerd op de DSM-IV-criteria voor PTSD. De vragenlijst wordt door de patiënt zelf ingevuld en wordt vooral gebruikt als screeningsinstrument voor PTSD.

P-waarde

De p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat van een epidemiologisch onderzoek berust op toeval. De p-waarde varieert tussen 0 en 1. Bij een p-waarde van 1 kunnen we aannemen dat het gevonden resultaat op toeval berust. Met een p-waarde in de buurt van 0 kunnen we ervan uitgaan dat de gevonden waarde een werkelijke associatie aanduidt. Gewoonlijk hanteert men $p=0,05$ als grens van statistische significantie. Indien $p<0,05$ dan is de kans dat het gevonden resultaat aan het toeval te wijten is kleiner of gelijk aan 5%. Dit noemt men "statistisch significant".

Random number

Random numbers zijn 'willekeurig' gekozen getallen die gebruikt worden bij het indelen van patiënten aan onderzoeksgroepen (randomisatie).

Standaarddeviatie (SD)

De standaarddeviatie is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normale verdeling te beschrijven. Hierbij geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

State-trait anxiety inventory

Deze lijst bestaat uit twee reeksen van twintig vragen waarmee men enerzijds peilt naar de tijdelijke respons (gevoelens van spanning en verhoogde autonome activiteit) op een stressvolle situatie (state) en anderzijds naar een blijvende toestand van angst (trait). Er bestaat een correlatie tussen beide. Bijvoorbeeld, iemand met een tekort aan zelfvertrouwen (hoge score voor 'Trait-angst') zal angstiger reageren (hoge score voor 'State-angst') wanneer hij in een situatie komt die verantwoordelijkheid eist.