



Hoop die we ons niet kunnen veroorloven

'Beledigend en ergerlijk', zo klonken de reacties van Australische oncologen op een artikel van professor Graeme Morgan¹. Morgan deed een literatuuronderzoek naar alle RCT's bij 22 soorten kankers bij volwassenen waarin de vijfjaarsoverleving enkel wordt toegeschreven aan cytotoxische chemotherapie. Hij concludeerde dat de toename in overleving beperkt was tot 2,1% in de V.S. en 2,3% in Australië. De reacties, beschreven in een editoriaal in de *Australian Prescriber*, hadden vooral betrekking op deze percentages². Volgens de kritiek zou de overleving zeker hoger liggen, tot 5 à 6%. Men onderstreepte dat leukemie, kanker bij kinderen en zeldzame kankers niet waren opgenomen in de analyse. Bovendien zou Morgan geen rekening hebben gehouden met de mening van de patiënt en de toename in levenskwaliteit. Veel patiënten zijn bereid om een zware chemotherapie met belangrijke neveneffecten te aanvaarden, terwijl ze weten dat diezelfde therapie hun leven mogelijk nauwelijks verlengt (wat toch zeer belangrijk kan zijn). Wat is rationeel en wat is irrationeel in die discussie? Hoe te kiezen tussen beide? Uitgaande van welke waarden? De hoop die doet leven, de kracht om te willen leven en niet te sterven, de angst dat de kanker verder zal evolueren zonder chemotherapie of andere kankerbehandeling, de invloed van naasten en andere dimensies beïnvloeden de keuze van de patiënt.

De informatie die artsen en andere zorgverleners aan patiënten geven wanneer zij over hun behandeling moeten beslissen, kan zeer uiteenlopend zijn, wat inhoud (beknopt of gedetailleerd), manier van overbrengen en verstaanbaarheid betreft. Overigens weten we niet of de manier waarop en in welke mate een zorgverlener gelooft in het effect van een behandeling, invloed heeft op zijn patiënt. Wat kunnen we zeggen over zijn gevoel van macht of onmacht, over zijn verlies aan vertrouwen in een effect, over zijn verwachtingen betreffende het leven van zijn patiënt of zijn eigen leven? Momenteel is beslissen nog moeilijker geworden. Nieuwe chemotherapieën kunnen in vergelijking met oudere behandelingen leiden tot een statistisch betere overleving en/of een betere levenskwaliteit tijdens de behandeling, maar ze kunnen ook enkele, soms

dodelijke risico's inhouden. Zoals voor elke behandeling maken we ook hiervoor de balans op tussen de voordelen en de ongewenste effecten van de medicatie. De nieuwere producten zijn ook steeds duurder, net als andere kankerbehandelingen (zoals monoclonale antilichamen). Enerzijds is het ethisch niet acceptabel om die behandelingen slechts voor te behouden voor wie voldoende financiële middelen heeft. Anderzijds is het binnen de beschikbare budgetten sociaal onmogelijk om alle nieuwe behandelingen terug te betalen volgens de vraagprijs van de fabrikant. Op die manier belanden wij in een situatie waarin de patiënt (en zijn omgeving), die de behandeling kent en ziet als enige hoop op overleven, zich voelt alsof de maatschappij hem dat laatste sprankje hoop ontzegt. Een forse verlaging van de prijs zou terugbetaling gemakkelijker kunnen maken, maar het groeiende aantal producten heeft zelf ook een financiële limiet. Sommigen pleiten ervoor dat de firma's hun prijzen verlagen, anderen pleiten voor een toename van de budgetten. Dezelfde redenering zou men kunnen maken voor veel andere ziekten, waarbij de inzet minder scherp 'leven of dood' is. Achter dit debat schuilt echter een veel fundamentele kwestie, die tevens voorafgaat aan het budgettaire debat. Kunnen we lijden, angst voor aftakeling en de dood steeds maar verder voor ons uit blijven schuiven? Dat is vooral een ethische discussie, die onder andere gaat over 'equity' (een evenredige verdeling van de middelen) en een rechtvaardige verdeling van de zorg. Een discussie die met alle betrokken partijen gevoerd moet worden: politieke verantwoordelijken, bewakers van het budget, zorgverleners, wetenschappelijk experts, vertegenwoordigers van patiënten en ethici. De beslissingen die in de komende jaren genomen zullen worden, zullen zowel patiënten als zorgverleners als de hele maatschappij aanbelangen. Een ethisch debat daarover kunnen we niet uit de weg gaan en artsen moeten daar actief aan deelnemen. Wij pleiten ervoor dat dit debat transparant gevoerd kan worden en niet beperkt wordt tot een budgettaire afweging.

P. Chevalier

Literatuur

1. Morgan G, Ward R, Barton M. The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies. *Clin Oncol* 2004;16:549-60.
2. Segelov E. The emperor's new clothes – can chemotherapy survive? *Australian Prescriber* 2006;29:2-3.

Trastuzumab bij HER2-positieve borstkanker

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.

Duiding: H. Denys en V. Cocquyt

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van trastuzumab als adjuvante behandeling (na tumorexcisie en chemotherapie met eventueel ook radiotherapie) bij vrouwen met vroege stadia van invasieve HER2-positieve borstkanker?

Achtergrond

Overexpressie van het HER2-eiwit komt voor bij ongeveer 15 tot 25% van de borstkankers en wordt geassocieerd met een agressief tumorgedrag. Trastuzumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen het extracellulair gedeelte van de HER2-receptor. Bij HER2-positieve gemetastaseerde borstkankerpatiënten bleek trastuzumab in verschillende studies effectief te zijn wanneer het wordt toegediend in monotherapie of in combinatie met chemotherapie.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 5 090 vrouwen met een histologisch bevestigde en volledig verwijderde invasieve borstkanker (≥ 1 cm) met overexpressie van HER2. Zowel kliernegatieve als -positieve patiëntes kwamen in aanmerking. Exclusiecriteria waren onder andere: voorgeschiedenis van een invasieve kanker, klinisch T4-stadium van borstkanker, supraclaviculair aangetaste klieren, metastasen op afstand, hartlijden, voorafgaande mediastinale radiotherapie of toediening van antracyclines boven de maximale aanvaarde cumulatieve dosis. Alleen patiëntes die na het beëindigen van de chemotherapie en eventuele radiotherapie een linker ventrikel ejectiefractie van $\geq 55\%$ hadden, werden geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 49 jaar, 32% was kliernegatief en 48% was hormoonongevoelig.

Onderzoeksopzet

De HERA-studie is een internationale, open label, fase 3 gerandomiseerde multicenterstudie. Na het beëindigen van de locoregionale therapie (heelkunde met of zonder radiotherapie) en minimum vier cycli adjuvante chemotherapie werden de vrouwen gerandomiseerd in drie armen: een observatiearm ($n=1 693$), een groep die gedurende één jaar éénmaal om de drie weken 6 mg per

kg trastuzumab kreeg ($n=1 694$) en een groep die dit gedurende twee jaar kreeg ($n=1 694$). In de eerste twee jaar werden de patiëntes klinisch om de drie maanden opgevolgd, met hematologische en biochemische controles om de zes maanden. Vanaf jaar drie tot en met jaar tien waren de onderzoeken jaarlijks gepland. In de eerste vijf jaar werd jaarlijks een thorax radiografie gemaakt en gedurende 10 jaar jaarlijks een mammografie.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving, gedefinieerd als tijd tot het optreden van een van de volgende events: lokaal recidief of een recidief op afstand, ipsilaterale of contralaterale borstkanker, een andere maligniteit en mortaliteit zonder documentatie van een kanker recidief. Secundaire eindpunten waren: cardiale veiligheid, globale overleving, de plaats van het eerste event en de tijd tot het optreden van metastasen op afstand. De analyses gebeurden volgens **intention-to-treat**. Er werd een Cox-regressieanalyse uitgevoerd.

Resultaten

Bij deze eerste interimanalyse na een gemiddelde follow-up van één jaar waren 347 events geregistreerd: 127 in de trastuzumabarm en 220 in de observatiearm. De HR voor het risico van een event in de trastuzumabarm ten opzichte van de observatiearm was 0,54 (95% BI, 0,43 tot 0,67). Dat komt overeen met een absolute winst in ziektevrije overleving van 8,4% na twee jaar (95% BI, 2,1 tot 14,6). Ook de HR voor tijd tot het ontwikkelen van een metastase op afstand was significant lager in de trastuzumabarm (*zie tabel*). Er was geen significante reductie voor globale overleving. Voor de cardiale secundaire eindpunten was de incidentie van symptomatisch congestief hartfalen hoger in de groep behandeld met trastuzumab (1,7% versus 0,06%), evenals een vermindering van minimaal 10% van de ejectiefractie van de linker ventrikel (7,1% versus 2,2%). Er was één cardiaal overlijden in de observatiearm.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat één jaar behandeling met

Tabel: Aantal events in de trastuzumabarm versus de observatiearm na 1 jaar behandeling, % ziektevrije overleving op twee jaar, Hazard Ratio (HR) en p-waarde voor ziektevrije overleving, tijd tot ontwikkelen van metastasen op afstand en globale overleving in de trastuzumabarm ($n=1 694$) versus de observatiearm ($n=1 693$).

Eindpunt	aantal events	% ziektevrije overleving	HR (95% BI)	p-waarde
Event na een ziektevrije periode	127 vs 220	85,8 vs 77,4	0,54 (0,43 tot 0,67)	<0,0001
Tijd tot metastasen op afstand	89 vs 171	90,6 vs 82,8	0,49 (0,38 tot 0,63)	<0,0001
Globale overleving	29 vs 37	96,0 vs 95,1	0,76 (0,47 tot 1,23)	0,26



trastuzumab na adjuvante chemotherapie de ziekte-vrije overleving significant verbetert voor HER2-positieve borstkankerpatiënten.

Financiering

Roche

BESPREKING

Belang van de studie

De gunstige resultaten met trastuzumab in gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker gaf aanleiding tot het opstarten van diverse klinische studies met dit anti-lichaam in de adjuvante behandeling van deze agressieve tumoren¹. Naast deze HERA-trial werden in 2005 de resultaten van drie andere grote gerandomiseerde studies gepubliceerd die de waarde van trastuzumab in de adjuvante setting hebben onderzocht^{2,3}. Alhoewel in deze studies trastuzumab op een verschillend moment in de behandeling wordt toegediend (gelijktijdig met of sequentieel na chemotherapie en in chemotherapieschema's), tonen ze een gelijkaardig significant voordeel op ziektevrije overleving bij vrouwen met HER2-positieve mammacarcinomen, namelijk een reductie van het risico op herval met bijna de helft over een observatieduur van maximaal drie jaar. Trastuzumab verbetert op significante wijze de ziektevrije overleving van HER2-positieve mammacarcinomen met een grootte zelden gezien in oncologische trials en dit ongeacht klier aantasting, hormonale status en type van adjuvante chemotherapie. Maar misschien hebben enkele van deze factoren wel invloed op de grootte van het effect. We beschikken nu over data, hoewel met korte follow-up, van vier studies met circa 9 960 patiënten, die alle wijzen op het voordeel van aanvullende behandeling van deze agressieve borsttumoren met trastuzumab.

Korte follow-up

Een kritische opmerking bij de HERA-studie is dat het gaat om data na een mediane follow-up van slechts één jaar. Het grote aantal patiënten en de grootteorde van het significant behandelingsvoordeel met trastuzumab maken echter dat de kans dat de statische significantie verloren zou gaan na vier additionele jaren follow-up zeer klein (<20%). Uit verdere analyses zullen we leren wat het langetermijneffect is en of er verschillen in optimale behandelingsduur en in therapieschema zijn. Die korte follow-up verklaart ook waarom het voordeel in globale overleving niet significant was. Op een congres van de American Society of Clinical Oncology in Atlanta (VS) in juni 2006 werden de resultaten na een mediane follow-up van twee jaar voorgesteld. Men had een significant voordeel van globale overleving kunnen aantonen voor de patiënten die gedurende één jaar behandeld waren met trastuzumab⁴. Over de kosteneffectiviteit kunnen we ook omwille van de korte follow-up nog geen uitspraken doen⁵. De hoge kostprijs van behandeling met trastuzumab betekent een grote belasting voor het gezondheidsbudget en vraagt om een maatschappelijk en ethisch debat⁶.

Belangenvermenging

De meeste auteurs ontvingen honoraria van de firma Roche en hadden ook banden met andere farmaceutische firma's.

Toxiciteit

Met uitzondering van hypersensitiviteitsreacties (eerder zeldzaam) is cardiotoxiciteit in de vorm van congestief hartfalen een weinig frequent maar reëel risico⁷. Er werd dan ook met veel belangstelling uitgekeken naar de resultaten van dit secundaire eindpunt. Symptomatisch hartlijden werd in de HERA-trial vastgesteld bij 1,7% van de patiënten behandeld met trastuzumab en geen enkel cardiaal overlijden werd gerapporteerd in deze groep. Hierbij moeten we wel opmerken dat vrouwen met een cardiaal risico niet in de studie waren opgenomen. In de NSABP- en in de NCCTG-studie was het percentage patiënten dat symptomatisch hartlijden vertoonde veel hoger, respectievelijk 4,1% en 2,9%. Dat is vermoedelijk het gevolg van het gelijktijdig toedienen van trastuzumab met het chemotherapeutikum paclitaxel. Hierdoor is bovendien het interval tussen behandeling met cardiotoxische antracyclines en trastuzumab korter. Er is nog weinig bekend over de cardiotoxische effecten op lange termijn, alhoewel uit de eerste ervaringen blijkt dat door trastuzumab geïnduceerde cardiotoxiciteit meestal reversibel is⁸. Het is echter niet duidelijk wat de cardiologische prognose is van deze vrouwen, zelfs als de tests genormaliseerd zijn⁶. Langere follow-up van deze en andere studies zal hieromtrent meer duidelijkheid brengen. Bij vrouwen zonder belangrijk cardiaal risico is de kans om te overlijden aan de tumor veel groter dan om te overlijden ten gevolge van cardiotoxiciteit.

Voor de praktijk

Terwijl we wachten op langere follow-up van de HERA- en andere trastuzumabstudies, hebben de resultaten al geleid tot een verandering in de behandeling van HER2-positieve borstkankerpatiënten. Ook NICE heeft zich in een recent voorlopig advies positief uitgesproken over trastuzumab⁹. Het advies is om vrouwen met vroege stadia van HER2-positieve mammacarcinomen na excisie en na het beëindigen van de adjuvante chemotherapie (en radiotherapie) te behandelen met trastuzumab volgens het HERA-protocol, omwille van de lagere incidentie van symptomatisch hartfalen in deze studie. Dat wil zeggen dat het aangewezen is om alleen na strenge cardiologische evaluatie te behandelen met trastuzumab en met regelmatige controles tijdens behandeling. Er blijven echter nog vragen onbeantwoord over de optimale volgorde van de behandelingen, het type adjuvante chemotherapie, de potentiële nieuwe toxiciteit op (middel)lange termijn en tenslotte over de globale winst op lange termijn.

BESLUIT

Deze eerste interimanalyse na één jaar toont dat bij vrouwen met vroege stadia van HER2-positief borstkanker een behandeling met trastuzumab na excisie en adjuvante chemotherapie (en eventueel ook radiotherapie) resulteert in significant minder recidieven of andere maligniteiten of sterfgevallen. In andere studies werd een gunstig effect vastgesteld bij vrouwen met gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. Vanwege de cardiotoxiciteit komen echter alleen vrouwen zonder cardiale voorgeschiedenis in aanmerking en dient tijdens de behandeling de hartfunctie gecontroleerd te worden. We wachten op de resultaten van effectiviteit en veiligheid op langere termijn. Ook kosteneffectiviteitsanalyses zijn nodig.

Literatuur

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Slamon D, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8 2005.
- Smith IE. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 3 2006.
- Neyt M, Albrecht J, Cocquyt V. An economic evaluation of Herceptin in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial. *Ann Oncol* 2006; 17:381-90.
- Hortobagyi G N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer [editorial]. *N Engl J Med* 2005;353:1734-6.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of Trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
- NICE issues draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer [press release]. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789>.

Productnamen

Trastuzumab: Herceptin®

Paclitaxel: Paxene®, Taxol®

Twee vaccins tegen rotavirus

Duiding: B. Michiels

Achtergrond

De zeer besmettelijke rotavirusinfecties komen wereldwijd voor in jaarlijkse epidemieën. Ze geven aanleiding tot braken en diarree, waardoor vooral baby's snel kunnen dehydrateren. Op de leeftijd van vijf jaar heeft bijna ieder kind een episode van rotavirus gastroenteritis doorgemaakt en één op 65 kinderen moest hiervoor worden gehospitaliseerd¹. Rotavirussen lijken op influenzavirussen: verschillende subtypes zijn in circulatie en zij verschillen van jaar tot jaar en van streek tot streek (gematigd versus tropisch). Immuniteit wordt opgebouwd door herhaald contact met verschillende subtypes: de eerste infectie is de zwaarste en beschermt gedeeltelijk tegen volgende infecties (ongeacht het serotype)². Een eerder vaccin (ontwikkeld in 1998) werd omwille van verhoogde incidentie van darminvaginatie en andere nevenwerkingen uit de handel genomen.



Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de veiligheid en de werkzaamheid van een oraal levend pentavalent bovien rotavirusvaccin (RotaTeq®) bij baby's van zes tot twaalf weken oud?

Bestudeerde populatie

Gezonde kinderen tussen zes en twaalf weken oud kwamen in aanmerking voor inclusie. Kinderen die recent (<42 dagen) een oraal poliovaccin hadden gekregen wer-

BESLUIT

Deze eerste interimanalyse na één jaar toont dat bij vrouwen met vroege stadia van HER2-positief borstkanker een behandeling met trastuzumab na excisie en adjuvante chemotherapie (en eventueel ook radiotherapie) resulteert in significant minder recidieven of andere maligniteiten of sterfgevallen. In andere studies werd een gunstig effect vastgesteld bij vrouwen met gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. Vanwege de cardiotoxiciteit komen echter alleen vrouwen zonder cardiale voorgeschiedenis in aanmerking en dient tijdens de behandeling de hartfunctie gecontroleerd te worden. We wachten op de resultaten van effectiviteit en veiligheid op langere termijn. Ook kosteneffectiviteitsanalyses zijn nodig.

Literatuur

- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Slamon D, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8 2005.
- Smith IE. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, June 3 2006.
- Neyt M, Albrecht J, Cocquyt V. An economic evaluation of Herceptin in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial. *Ann Oncol* 2006; 17:381-90.
- Hortobagyi G N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer [editorial]. *N Engl J Med* 2005;353:1734-6.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of Trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
- NICE issues draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer [press release]. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789>.

Productnamen

Trastuzumab: Herceptin®

Paclitaxel: Paxene®, Taxol®

Twee vaccins tegen rotavirus

Duiding: B. Michiels

Achtergrond

De zeer besmettelijke rotavirusinfecties komen wereldwijd voor in jaarlijkse epidemieën. Ze geven aanleiding tot braken en diarree, waardoor vooral baby's snel kunnen dehydrateren. Op de leeftijd van vijf jaar heeft bijna ieder kind een episode van rotavirus gastroenteritis doorgemaakt en één op 65 kinderen moest hiervoor worden gehospitaliseerd¹. Rotavirussen lijken op influenzavirussen: verschillende subtypes zijn in circulatie en zij verschillen van jaar tot jaar en van streek tot streek (gematigd versus tropisch). Immuniteit wordt opgebouwd door herhaald contact met verschillende subtypes: de eerste infectie is de zwaarste en beschermt gedeeltelijk tegen volgende infecties (ongeacht het serotype)². Een eerder vaccin (ontwikkeld in 1998) werd omwille van verhoogde incidentie van darminvaginatie en andere nevenwerkingen uit de handel genomen.



Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is de veiligheid en de werkzaamheid van een oraal levend pentavalent bovien rotavirusvaccin (RotaTeq®) bij baby's van zes tot twaalf weken oud?

Bestudeerde populatie

Gezonde kinderen tussen zes en twaalf weken oud kwamen in aanmerking voor inclusie. Kinderen die recent (<42 dagen) een oraal poliovaccin hadden gekregen wer-

den geëxcludeerd. Uiteindelijk werden 70 301 kinderen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer tien weken in de studie opgenomen (51% jongen en 69% blank).

Onderzoeksopzet

Deze dubbelblinde, placebocontroleerde en gerandomiseerde klinische studie werd van 2001 tot 2004 uitgevoerd in elf landen. Met een tussentijd van vier tot tien weken kregen 34 644 kinderen driemaal een levend pentavalent (G1, G2, G3, G4, P[8]) rotavirusvaccin oraal toegediend en 34 630 kinderen kregen een placebo. Alle kinderen werden op dag 7, 14 en 42 na elke dosis en gedurende één jaar vanaf de eerste dosis elke zes weken opgevolgd voor ernstige nevenwerkingen en darminvaginatie.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de incidentie van darminvaginatie en andere ernstige nevenwerkingen. Daarnaast evalueerde men het aantal hospitalisaties en bezoeken aan spoedgevallendiensten voor acute gastroenteritis (per-protocolanalyse).

Resultaten

Er was geen significant verschil in het optreden van darminvaginatie tussen de vaccinatie- en de placebogroep, noch binnen 42 dagen na elke vaccinatie (6 vs 5; RR 1,6; 95% BI 0,4 tot 6,4), noch binnen één jaar na de eerste vaccinatie (12 vs 15; RR 0,8; 95% BI 0,3 tot 1,8). Er was evenmin een verschil in andere ernstige nevenwerkin-

gen (2,4% versus 2,5%). Ook koorts, braken en diarree binnen 42 dagen na elke vaccinatie kwamen in beide groepen evenveel voor. Het vaccin kon de hospitalisaties en bezoeken aan een spoedgevallendienst omwille van rotavirusinfecties reduceren met 94,5% (95% BI 91,2 tot 96,6). De werkzaamheid tijdens een eerste volledige rotavirusseizoen was 74% (95% BI 66,8 tot 79,9) voor vaccinspecifieke rotavirusinfecties en 98% (95% BI 88,3 tot 100) voor ernstige vaccinspecifieke rotavirusinfecties (**per protocol analyse**). Tijdens een tweede rotavirusseizoen was de werkzaamheid respectievelijk 62,6% (95% BI 44,3 tot 75,4) en 88% (95% BI 49,4 tot 98,7). Analyse volgens **intention-to-treat** toonde een werkzaamheid van 60% (95% BI 51,5 tot 67,1) voor vaccinspecifieke rotavirus gastroenteritis.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het pentavalente rotavirusvaccin effectief is ter preventie van vooral ernstige rotavirus gastroenteritis. Er is geen verhoogde incidentie van darminvaginatie aangetoond.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

De meeste auteurs kregen financiële steun van Merck en/of GlaxoSmithKline Biologicals. Twee auteurs zijn mede-eigenaars van het patent van RotaTeq®.

Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velazquez R, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de veiligheid en de werkzaamheid van een oraal levend verzwakt humaan monovalent rotavirusvaccin (Rotarix®) bij baby's van zes tot dertien weken oud?

Bestudeerde populatie

In deze studie werden 63 225 gezonde kinderen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer acht weken geïncubeerd (51% jongen, 11% blank en 81% Latino). Er waren geen exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Deze dubbelblinde, placebocontroleerde en gerandomiseerde klinische studie werd van 2003 tot 2004 uitgevoerd in twaalf landen. Met een tussentijd van twee maanden kregen 31 673 kinderen tweemaal een levend afgezwakt monovalent (G1, P[8]) rotavirusvaccin oraal toegediend en 31 552 kinderen kregen een placebo.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was de incidentie van darminvaginatie binnen de eerste 31 dagen na iedere vaccindosis. De secundaire uitkomstmaat was het optreden van ernstige nevenwerkingen gedurende

de gehele studieperiode. De primaire uitkomstmaat voor effectiviteit was het optreden van een ernstige rotavirus gastroenteritis tot de leeftijd van één jaar. Daarnaast werden hospitalisatie voor rotavirus gastroenteritis en de werkzaamheid voor (ernstige) vaccinspecifieke rotavirusinfecties onderzocht (per protocolanalyse).

Resultaten

Er was geen significant verschil in aantal darminvaginaties tussen de vaccinatie- en de placebogroep, noch binnen 31 dagen na elke vaccinatie (6 vs 7; RR 0,85; 95% BI 0,30 tot 2,42), noch binnen één jaar na de eerste vaccinatie (9 vs 16; RR 0,56; 95% BI 0,25 tot 1,24). Ernstige nevenwerkingen, waaronder naast darminvaginatie ook ernstige diarree en braken, deshydratie, hypovolemische shock, hospitalisatie en sterfte, kwamen minder voor bij de gevaccineerden (RR 0,88; 95% BI 0,81 tot 0,96). Het vaccin kon het aantal ernstige rotavirus gastroenteritiden en het aantal hospitalisaties voor rotavirusinfecties beperken met respectievelijk 84,7% (95% BI 71,7 tot 92,4) en 85% (95% BI 69,6 tot 93,5). De werkzaamheid na één jaar voor vaccinspecifieke rotavirusinfecties was 91,8% (95% BI 74, tot 98,4) en voor ernstige vaccinspecifieke rotavi-

rusinfecties 90,8% (95% BI 70,5 tot 98,2). Er kon geen effectiviteit worden aangetoond tegen het G2P[4] type, wel tegen de types G3P[8], G4P[8] en G9P[8].

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het monovalente rotavirusvaccin werkzaam is tegen ernstige rotavirus gastroenteritis. Er kon geen verhoogde incidentie van darmin-

vaginatie worden aangetoond.

Financiering

GlaxoSmithKline Biologicals

Belangenvermenging

De meeste auteurs kregen financiële steun van Merck en/of van GlaxoSmithKline Biologicals.

BESPREKING

Methodologische opmerkingen

Beide RCT's zijn zorgvuldig uitgevoerd en hebben voldoende deelnemers, zodat er methodologisch weinig op aan te merken is. Toch zijn er enkele bedenkingen. De studie van Vesikari et al. werd vooral uitgevoerd in landen met een gematigd klimaat (waaronder België), terwijl die van Ruiz-Palacios et al. eerder landen met een tropisch klimaat includeerde (Midden en Zuid-Amerikaans continent met Finland als uitzondering). Daar circuleren andere rotavirustypes. In ontwikkelingslanden (vooral Centraal-Afrika en Indië) is de mortaliteit ten gevolge van acute rotavirus gastroenteritis ook hoger (82% van alle rotavirusinfecties)¹ en in België is deze bij kinderen quasi nul. Enkel de studie van Ruiz-Palacios et al. geeft aan dat er geen verschil in mortaliteit was (incidentie 2/1 000). De voordelen van het vaccin situeren zich voor België vooral in een afname van morbiditeit, hospitalisaties en werkverlet van de ouders. Hierdoor zijn ze waarschijnlijk kosteneffectief. De kleine verschillen in werkzaamheid zijn waarschijnlijk te wijten aan het verschil in onderzochte populaties en de definitie van ernstige infecties. De follow-up in beide studies was eerder kort, ongeveer een jaar. Vesikari et al. stelden vast dat in een subgroep die een tweede rotavirusepidemie had doorgemaakt de werkzaamheid gedaald was voor alle rotavirusinfecties, ongeacht de ernst.

Verschillen tussen de vaccins

De twee onderzochte vaccins zijn levende vaccins die driemaal of tweemaal oraal moeten worden toegediend vanaf een leeftijd van zes weken, met minstens één maand ertussen. Het pentavalente vaccin is een rundervirus waarop door recombinatie vijf humane rotavirus genotypes (G1, G2, G3, G4, P[8]) zijn ingeplant. Deze serotypes circuleren momenteel vooral (>90%) in een gematigd klimaat. Het pentavalente vaccin is minder

immunogeen en meer afhankelijk van het virustype dan het monovalente vaccin. De werkzaamheid van het pentavalente vaccin tegen andere serotypes dan die in het vaccin (bijvoorbeeld tegen het in België voorkomende G9) is waarschijnlijk gering. Het monovalente vaccin is een afgezwakte humane virusstam (G1P[8]). Dit type komt van alle circulerende rotavirustypes het meest voor in een gematigd klimaat (behalve in België in het seizoen 2002-2003). Dit vaccin vermenigvuldigt zich in de darm, waardoor het minder frequent moet worden toegediend en kruisbescherming geeft tegen andere serotypes³. Ruiz-Palacios et al. rapporteren een effectiviteit van 84,7% (95% BI 71,7 tot 92,4) voor ernstige rotavirusinfecties ongeacht het serotype. Dit vaccin werkt echter niet zo goed tegen het G2P[4] type.

Aangezien de circulerende rotavirussen snel van serotype kunnen veranderen (in de toekomst mogelijk mede onder invloed van massale vaccinatie), zal de evolutie van deze virustypes nauwgezet opgevolgd moeten worden²⁻⁴ en zal het vaccin, naar analogie met het influenzavaccin, moeten worden aangepast. De werkzaamheid van deze vaccins in tropische ontwikkelingslanden met andere virustypes is niet aangetoond. Evenmin werd de effectiviteit en veiligheid van de levende vaccins uitgetest bij immuungecompromitteerde zuigelingen.

In tegenstelling tot het vaccin dat in 1998 al na één jaar van de markt werd genomen (Rotashield®) zijn er niet meer gevallen van darminvaginatie vastgesteld. Het is hierbij belangrijk te vermelden dat in deze studies de eerste vaccindosis niet meer werd toegediend na een leeftijd van twee maanden, terwijl de meeste gevallen (81%) van darminvaginatie bij Rotashield® optraden na toediening aan baby's van 4 tot 9 maanden⁴. Hierover zal gewaakt moeten worden bij het commercialiseren van de nieuwe vaccins.

BESLUIT



Deze studies tonen aan dat twee nieuwe rotavirusvaccins, toegediend bij zuigelingen van zes tot twaalf weken, veilig en werkzaam zijn tegen ernstige rotavirusinfecties. Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid bij zuigelingen ouder dan drie maanden en bij immuungecompromitteerden. Waakzame opvolging van de werkzaamheid en de veiligheid met langere follow-up is nodig.

Literatuur

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
2. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, et al. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S30-S41.
3. Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006;354:75-7.
4. Molinaro GA, Lee P, Simonson L, Ruiz LP. Correspondence: Rotavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006;354:1747-51.

Lage dosis prednisolon toegevoegd aan behandeling van reumatoïde artritis

Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.

Duiding: R. Westhovens



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is na twee jaar het effect van een lage dosis (7,5 mg/dag) prednisolon toegevoegd aan een disease modifying antirheumatic drug (DMARD) op ziekte en gewrichtsschade bij patiënten met vroege (<1 jaar) reumatoïde artritis?

Achtergrond

Het is voldoende aangetoond dat een vroege diagnose en de onderdrukking van de ontstekingsactiviteit de prognose van reumatoïde artritis gunstig beïnvloedt¹. Op lange termijn echter veroorzaken hoge dagdoses corticosteroiden belangrijke neveneffecten. Tijdelijk gebruik van hogere doses steroïden in een vroeg stadium van reumatoïde artritis heeft een positief effect^{2,3}. Het langetermijneffect van een lage dosis corticosteroiden in monotherapie of in combinatie met DMARD's op ziekte en gewrichtsschade staat nog ter discussie^{4,5}.

Bestudeerde populatie

Patiënten tussen 18 en 80 jaar met recent (< 1 jaar) gediagnosticeerde (volgens de criteria van de American College of Rheumatology) actieve (DAS 28-score >3) reumatoïde artritis en waarbij reeds een DMARD gestart werd, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusie-criteria waren: contra-indicaties voor corticosteroiden, eerder gebruik van corticosteroiden of DMARD's, osteoporose (aangetoond met botdensitometrie) en osteoporotische fracturen. Uiteindelijk werden 250 patiënten met een gemiddelde leeftijd tussen 51 en 59 jaar, waaronder 65% vrouwen, in de studie opgenomen. De gemiddelde ziekteduur was 5,8 tot 6,5 maanden en de gemiddelde DAS 28-score was in beide groepen ongeveer 5,3 (SD 1,1). Ruim 50% van de deelnemers startte met methotrexaat en ongeveer 35% met sulfasalazine.

Onderzoekopzet

In deze multicenter, open label, gerandomiseerde studie werden de deelnemers gedurende twee jaar verdeeld in een groep die naast een DMARD dagelijks 7,5 mg prednisolon kreeg (n=119) en een groep die enkel een DMARD kreeg (n=131). Bij alle patiënten werd bij aanvang, na één en na twee jaar een radiografie van handen en voeten gemaakt die werd geëvalueerd met

de Sharp-score. Klinisch werden de patiënten geëvalueerd na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het verschil na twee jaar tussen beide groepen in gewrichtsschade ter hoogte van handen en voeten. Secundaire uitkomstmaten waren de verschillen na twee jaar in ziekteactiviteit en functie gemeten respectievelijk met de DAS 28-score en de Health Assessment Questionnaire (HAQ). De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Acht deelnemers vielen uit de studie. In de prednisolon-groep stakten acht patiënten de inname en in de controlegroep startten zeven patiënten toch met prednisolon. In beide groepen stopte ongeveer 16% van de deelnemers hun DMARD: 44% in de prednisolon- en 65% in de controlegroep gebruikte NSAID's. Na twee jaar was de totale Sharp-score significant meer toegenomen in de controle- versus de prednisolongroep (+3,5 punten (IQR 0,5-10) versus +1,8 (IQR 0,5-6,0); p=0,019). Het verschil in toename was significant voor erosie, maar niet voor gewrichtsspleetvernauwing. Na twee jaar had 55,5% van de patiënten in de prednisolongroep versus 32,8% in de controlegroep (p<0,0005) ziekteremissie bereikt (gedefinieerd als DAS 28-score <2,6). De HAQ-index daalde significant meer in de prednisolongroep. Botdensiteit evolueerde gelijk in beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij vroege reumatoïde artritis de toevoeging van een lage dosis prednisolon aan een DMARD zowel de evolutie van de ziekteactiviteit als de gewrichtsschade gunstig beïnvloedt en dit zonder belangrijke nevenwerkingen.

Financiering

Swedish Rheumatism Association, '80-Year Foundation of King Gustaf V', 'Ugglas Foundation', 'Börje Dahlins Foundation', 'Gorthon Foundation' en 'Stiftelsen för Rörelsehindrade i Skane'

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologie

Dit onderzoek legt de nadruk op een vroege en intensieve behandeling van reumatoïde artritis in een

combinatietherapie, waarvan de effectiviteit in vroegere publicaties reeds onomstotelijk werd aangetoond¹. Het nadeel van een niet-placebogecontroleerd open onder-

Lage dosis prednisolon toegevoegd aan behandeling van reumatoïde artritis

Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.

Duiding: R. Westhovens



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is na twee jaar het effect van een lage dosis (7,5 mg/dag) prednisolon toegevoegd aan een disease modifying antirheumatic drug (DMARD) op ziekte en gewrichtsschade bij patiënten met vroege (<1 jaar) reumatoïde artritis?

Achtergrond

Het is voldoende aangetoond dat een vroege diagnose en de onderdrukking van de ontstekingsactiviteit de prognose van reumatoïde artritis gunstig beïnvloedt¹. Op lange termijn echter veroorzaken hoge dagdoses corticosteroiden belangrijke neveneffecten. Tijdelijk gebruik van hogere doses steroïden in een vroeg stadium van reumatoïde artritis heeft een positief effect^{2,3}. Het langetermijneffect van een lage dosis corticosteroiden in monotherapie of in combinatie met DMARD's op ziekte en gewrichtsschade staat nog ter discussie^{4,5}.

Bestudeerde populatie

Patiënten tussen 18 en 80 jaar met recent (< 1 jaar) gediagnosticeerde (volgens de criteria van de American College of Rheumatology) actieve (DAS 28-score >3) reumatoïde artritis en waarbij reeds een DMARD gestart werd, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusie-criteria waren: contra-indicaties voor corticosteroiden, eerder gebruik van corticosteroiden of DMARD's, osteoporose (aangetoond met botdensitometrie) en osteoporotische fracturen. Uiteindelijk werden 250 patiënten met een gemiddelde leeftijd tussen 51 en 59 jaar, waaronder 65% vrouwen, in de studie opgenomen. De gemiddelde ziekteduur was 5,8 tot 6,5 maanden en de gemiddelde DAS 28-score was in beide groepen ongeveer 5,3 (SD 1,1). Ruim 50% van de deelnemers startte met methotrexaat en ongeveer 35% met sulfasalazine.

Onderzoekopzet

In deze multicenter, open label, gerandomiseerde studie werden de deelnemers gedurende twee jaar verdeeld in een groep die naast een DMARD dagelijks 7,5 mg prednisolon kreeg (n=119) en een groep die enkel een DMARD kreeg (n=131). Bij alle patiënten werd bij aanvang, na één en na twee jaar een radiografie van handen en voeten gemaakt die werd geëvalueerd met

de Sharp-score. Klinisch werden de patiënten geëvalueerd na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het verschil na twee jaar tussen beide groepen in gewrichtsschade ter hoogte van handen en voeten. Secundaire uitkomstmaten waren de verschillen na twee jaar in ziekteactiviteit en functie gemeten respectievelijk met de DAS 28-score en de Health Assessment Questionnaire (HAQ). De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Acht deelnemers vielen uit de studie. In de prednisolon-groep stakten acht patiënten de inname en in de controlegroep startten zeven patiënten toch met prednisolon. In beide groepen stopte ongeveer 16% van de deelnemers hun DMARD: 44% in de prednisolon- en 65% in de controlegroep gebruikte NSAID's. Na twee jaar was de totale Sharp-score significant meer toegenomen in de controle- versus de prednisolongroep (+3,5 punten (IQR 0,5-10) versus +1,8 (IQR 0,5-6,0); p=0,019). Het verschil in toename was significant voor erosie, maar niet voor gewrichtsspleetvernauwing. Na twee jaar had 55,5% van de patiënten in de prednisolongroep versus 32,8% in de controlegroep (p<0,0005) ziekteremissie bereikt (gedefinieerd als DAS 28-score <2,6). De HAQ-index daalde significant meer in de prednisolongroep. Botdensiteit evolueerde gelijk in beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij vroege reumatoïde artritis de toevoeging van een lage dosis prednisolon aan een DMARD zowel de evolutie van de ziekteactiviteit als de gewrichtsschade gunstig beïnvloedt en dit zonder belangrijke nevenwerkingen.

Financiering

Swedish Rheumatism Association, '80-Year Foundation of King Gustaf V', 'Ugglas Foundation', 'Börje Dahlins Foundation', 'Gorthon Foundation' en 'Stiftelsen för Rörelsehindrade i Skane'

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologie

Dit onderzoek legt de nadruk op een vroege en intensieve behandeling van reumatoïde artritis in een

combinatietherapie, waarvan de effectiviteit in vroegere publicaties reeds onomstotelijk werd aangetoond¹. Het nadeel van een niet-placebogecontroleerd open onder-

zoek dient afgewogen te worden tegen het feit dat die opzet toelaat dicht bij de klinische praktijk te blijven. Dat komt zeker de relevantie van het onderzoek ten goede. Het feit dat 131 patiënten uit de oorspronkelijke cohort van 840 patiënten niet deelnamen aan de studie, omdat ze voorheen reeds steroïden kregen van hun behandelende arts, benadrukt dat het gebruik van steroïden verbreid is in de dagelijkse praktijk, zij het dan niet als deel van een vaste therapeutische strategie, maar als een tijdelijke of intermitterende noodingreep bij veel klachten. Ook het feit dat het type van gekozen DMARD ($\pm 50\%$ methotrexaat; $\pm 35\%$ sulfasalazine) vrijgelaten werd, illustreert de bekommernis om nauw aan te leunen bij de dagelijkse praktijk en komt de externe validiteit van de studiepopulatie ten goede. Dat de groep die niet met een corticosteroïd werd behandeld meer intra-artculaire steroïden en NSAID's kreeg, maakt het resultaat nog relevanter. De radiologie werd daarenboven blind gescoord, wat een sterk punt is voor de interpretatie van de primaire uitkomstmaat. Bij de interpretatie van de secundaire uitkomstmaten moet men echter voorzichtiger tewerk gaan. De grootste tekortkoming van de onderzoeksvraag en -opzet is waarschijnlijk het feit dat niet verder gekeken wordt dan twee jaar. In andere studies lijkt het effect op radiologie immers verloren te gaan wanneer men de lage dosis steroïden stopt⁶. De resultaten van remissie op twee jaar zijn ook geen medicatievrije remissies, want patiënten krijgen nog steeds hun prednisolon. Overigens stopten in beide groepen meer patiënten met DMARD dan met prednisolon. Een recente studie van Jacobs et al. suggereert toch een blijvend effect op de radiologische evolutie wanneer lage dosis steroïden gestopt worden, maar de studie includeerde slechts weinig patiënten en de uitkomst werd berekend op basis van een post-hocanalyse⁷. Aangezien de cumulatieve dosis van steroïden op lange termijn belangrijk lijkt voor de nevenwerkingen, blijft het risico van fracturen een gegeven om kritisch te bekijken. Botdensiteit is bij steroïdosteoporose niet de perfecte marker om het risico van de harde uitkomst, namelijk fracturen, in te schatten. Andere kritische bemerkingen zijn de relatief lage gemiddelde weekdoses van methotrexaat (± 11 mg/week) in beide groepen en het feit dat de DAS-28 zeker geen perfect instrument is om remissie te meten. Desalniettemin zijn de resultaten belangrijk.

Belang van vroege corticosteroidtherapie

Het effect van vroege combinatietherapie met cortico-

steroïden in een remissie-inductie strategie werd reeds aangetoond in het COBRA-onderzoek³. Tijdens deze studie zag men dat een tijdelijke hoge dosis steroïden (gestopt na zes maanden behandeling) toegevoegd aan een combinatie met salazopyrine (2000 mg/dag) en lage dosis methotrexaat (7,5 mg/week) duidelijk beter was dan een behandeling met salazopyrine alleen voor ziekteactiviteit en röntgenscores. Het effect op de röntgenschade was na vijf jaar nog zichtbaar en dat suggereerde het principe van een 'window of opportunity' in vroege behandeling van reumatoïde artritis. Daar waar in dit onderzoek de steroïden na zes maanden gestopt werden, wordt in het hier besproken artikel de steroïdbehandeling voortgezet.

Een meer dynamisch onderzoek dat bij het COBRA-onderzoek aansluit, werd recent gerapporteerd in de BeSt-studie, die de relevantie van vroege intensieve ziektecontrole nog meer in het licht stelt en aantoonde dat vroege combinatietherapie met steroïden vergelijkbare resultaten geeft als vroege combinatietherapie met de duurere TNF-blokkers⁸. Daarbij zijn de resultaten van de BeSt-studie enerzijds een pleidooi voor het gebruik van combinatietherapie in een remissie-inductie strategie (en dus niet meer van enkelvoudige DMARD-therapie in vroege reumatoïde artritis). Anderzijds toont het onderzoek aan dat het belangrijk is de ziekteactiviteit nauwgezet te meten tijdens de follow-up en biedt de studie de nodige argumenten om niet meer tevreden te zijn met matige controle van ziekteactiviteit.

Dat vroege intensieve therapie van reumatoïde artritis noodzakelijk is, is nu bijna tien jaar bekend; dat staat echter in contrast met de vaststelling dat ze nog steeds geen algemene ingang heeft gevonden in de dagelijkse praktijk. De perceptie van artsen en patiënten over corticosteroïden en intensievere combinatietherapie is uit vrees voor nevenwerkingen vaak nog negatief. Alle literatuur toont nochtans aan dat juist het gebruik van een remissie-inductie strategie en een nauwgezette follow-up een belangrijk effect kan geven (zeker al aangetoond op middellange termijn) en dat zonder grote nevenwerkingen. Het bestuderen van de arts- en patiëntperceptie over steroïden en vroeg intensieve therapie, alsook het remediëren hiervan, verdient verdere studie. Waarschijnlijk zijn er geen 'marketing-budgetten' voor die relatief goedkope therapie in tegenstelling tot de duurere nieuwe opties, zoals de biologics en TNF- α -inhibitoren.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met reumatoïde artritis een lage dosis prednisolon (7,5 mg/dag), toegevoegd aan een behandeling met een DMARD, na twee jaar leidt tot een vertraagde radiologische progressie en meer remissie met weinig neveneffecten. Deze studie had een open-labelopzet, zodat vertekening van de resultaten mogelijk is, maar de pragmatische opzet leunt goed aan bij de dagelijkse praktijk. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie verdient deze strategie met laag gedoseerde corticosteroïden en een intensievere opvolging van de ziekteactiviteit meer navolging in de praktijk. Meer onderzoek is nodig om te bepalen of en wanneer met de toegevoegde corticosteroïdbehandeling gestopt kan worden.

Literatuur

1. Mielants H. Combinatietherapie bij reuma. *Minerva* 2001; 30(6):216-21.
2. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
3. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
4. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797-803.
5. Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
6. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:930-6.
7. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Follow up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1422-28.
8. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.

Productnamen

Methotrexaat: Ledertrexate[®], Emthexate[®]
Sulfasalazine: Salazopyrine[®]

Prednisolon: Niet in orale vorm verkrijgbaar in België

Colorectale kanker opsporen met bariumcontrast, CT-scan of coloscopie?

Rockey D. C., Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365:305-11.

Duiding: M. De Jonghe en P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het verschil in sensitiviteit van drie methodes van beeldvorming voor de opsporing van grote colonpoliepen en colorectale kanker in een hoogrisicopopulatie?

Achtergrond

Het relatieve voordeel van de huidige beeldvormingstechnieken voor de detectie van poliepen en colorectale kankers – het dubbelcontrast bariumlavement, de CT-colonografie (tweedimensionaal of indien nodig driedimensionaal) en de coloscopie – blijft onduidelijk. Een vergelijkende prospectieve studie met de drie technieken werd nog niet uitgevoerd.

Bestudeerde populatie

De studie includeerde 614 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar (70% man, 70% blank en 24% zwart). De geselecteerde patiënten hadden een hoog risico op colonkanker: 38% had een positieve hemocult, 42% één of meerdere episodes van rood bloedverlies in de stoelgang in de voorbije drie maanden, 8% hypochrome anemie (Hb <130 g/L bij de man of <120 g/L bij de vrouw in combinatie met andere biologische afwijkingen) en 32% een familiale voorgeschiedenis van colorectale kanker of adenomen (bij een familielid van de eerste graad en jonger dan 60 jaar of bij twee familieleden van de eerste graad ongeacht de leeftijd). Exclusiecriteria waren: actieve gastrointestinale bloeding, belangrijke ziekte in de laatste zes maanden,

zwangere vrouwen of vrouwen die geen contraceptie gebruiken, patiënten die colonchirurgie ondergingen of bij wie een normale coloscopie in de voorbije twee jaar werd uitgevoerd, en patiënten met een inflammatoire darmziekte.

Onderzoeksopzet

Elke patiënt onderging de drie testen: eerst een dubbelcontrast bariumlavement, na zeven tot veertien dagen gevolgd door een CT-colonografie met tweedimensionale aflezing en daarna een coloscopie (beide op dezelfde dag uitgevoerd). De letsels die tijdens coloscopie waren verwijderd, werden gemeten en opgestuurd voor anatomopathologisch onderzoek. De studiecoördinator onthulde de resultaten van het dubbelcontrast bariumlavement en de CT-colonografie pas nadat de resultaten van de coloscopie segment na segment waren genoteerd. Indien nodig werd een bepaald colonsegment opnieuw endoscopisch onderzocht. Aanwezigheid van een letsel werd na de onderzoeken in consensus vastgesteld. Een onafhankelijk comité herbekeek letsels >6 mm geïdentificeerd door dubbelcontrast bariumlavement en driedimensionale CT-colonografie, maar niet door coloscopie (inclusief het tweede onderzoek). Indien nodig deed men de drie onderzoeken opnieuw. Men ging uit van non-inferioriteit tussen CT-colonografie en coloscopie en superioriteit van CT-colonografie versus dubbelcontrast bariumlavement.

Literatuur

1. Mielants H. Combinatietherapie bij reuma. *Minerva* 2001; 30(6):216-21.
2. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
3. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
4. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797-803.
5. Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
6. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR, and the Arthritis and Rheumatism Council Low-dose Glucocorticoid Study Group. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:930-6.
7. Jacobs JWG, van Everdingen AA, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Follow up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1422-28.
8. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.

Productnamen

Methotrexaat: Ledertrexate[®], Emthexate[®]
Sulfasalazine: Salazopyrine[®]

Prednisolon: Niet in orale vorm verkrijgbaar in België

Colorectale kanker opsporen met bariumcontrast, CT-scan of coloscopie?

Rockey D. C., Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365:305-11.

Duiding: M. De Jonghe en P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het verschil in sensitiviteit van drie methodes van beeldvorming voor de opsporing van grote colonpoliepen en colorectale kanker in een hoogrisicopopulatie?

Achtergrond

Het relatieve voordeel van de huidige beeldvormingstechnieken voor de detectie van poliepen en colorectale kankers – het dubbelcontrast bariumlavement, de CT-colonografie (tweedimensionaal of indien nodig driedimensionaal) en de coloscopie – blijft onduidelijk. Een vergelijkende prospectieve studie met de drie technieken werd nog niet uitgevoerd.

Bestudeerde populatie

De studie includeerde 614 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar (70% man, 70% blank en 24% zwart). De geselecteerde patiënten hadden een hoog risico op colonkanker: 38% had een positieve hemocult, 42% één of meerdere episodes van rood bloedverlies in de stoelgang in de voorbije drie maanden, 8% hypochrome anemie (Hb <130 g/L bij de man of <120 g/L bij de vrouw in combinatie met andere biologische afwijkingen) en 32% een familiale voorgeschiedenis van colorectale kanker of adenomen (bij een familielid van de eerste graad en jonger dan 60 jaar of bij twee familieleden van de eerste graad ongeacht de leeftijd). Exclusiecriteria waren: actieve gastrointestinale bloeding, belangrijke ziekte in de laatste zes maanden,

zwangere vrouwen of vrouwen die geen contraceptie gebruiken, patiënten die colonchirurgie ondergingen of bij wie een normale coloscopie in de voorbije twee jaar werd uitgevoerd, en patiënten met een inflammatoire darmziekte.

Onderzoeksopzet

Elke patiënt onderging de drie testen: eerst een dubbelcontrast bariumlavement, na zeven tot veertien dagen gevolgd door een CT-colonografie met tweedimensionale aflezing en daarna een coloscopie (beide op dezelfde dag uitgevoerd). De letsels die tijdens coloscopie waren verwijderd, werden gemeten en opgestuurd voor anatomopathologisch onderzoek. De studiecoördinator onthulde de resultaten van het dubbelcontrast bariumlavement en de CT-colonografie pas nadat de resultaten van de coloscopie segment na segment waren genoteerd. Indien nodig werd een bepaald colonsegment opnieuw endoscopisch onderzocht. Aanwezigheid van een letsel werd na de onderzoeken in consensus vastgesteld. Een onafhankelijk comité herbekeek letsels >6 mm geïdentificeerd door dubbelcontrast bariumlavement en driedimensionale CT-colonografie, maar niet door coloscopie (inclusief het tweede onderzoek). Indien nodig deed men de drie onderzoeken opnieuw. Men ging uit van non-inferioriteit tussen CT-colonografie en coloscopie en superioriteit van CT-colonografie versus dubbelcontrast bariumlavement.

Tabel 1: Sensitiviteit (95% BI) van de verschillende onderzoeken per patiënt, per letsel en volgens histologie.

	Per patiënt	p	Per letsel	p	Volgens histologie	p
Letsel ≥10 mm						
n	63		76		55	
Dubbelcontrast	0,48 (0,35-0,61)	0,1093*	0,45 (0,33-0,57)	0,2008*	0,55 (0,40-0,68)	0,2253*
CT	0,59 (0,45-0,71)	<0,0001**	0,53 (0,41-0,64)	<0,0001**	0,64 (0,49-0,77)	<0,0001**
Coloscopie	0,984 (0,91-1,00)		0,987 (0,93-1,00)		0,928 (0,90-1,00)	
Letsel 6-9 mm						
n	116		158		97	
Dubbelcontrast	0,35 (0,27-0,45)	0,0080*	0,30 (0,23-0,38)	0,0005*	0,31 (0,22-0,41)	<0,0001*
CT	0,51 (0,41-0,60)	<0,0001**	0,47 (0,39-0,56)	<0,0001**	0,60 (0,49-0,70)	<0,0001**
Coloscopie	0,99 (0,95-1,00)		0,987 (0,96-1,00)		1,00 (0,96-1,00)	
Letsel ≤6 mm						
n	155		234		152	
Dubbelcontrast	0,41 (0,33-0,49)	0,0033*	0,35 (0,29-0,41)	0,0002*	0,39 (0,32-0,48)	<0,0001*
CT	0,55 (0,47-0,63)	<0,0001**	0,49 (0,43-0,56)	<0,0001**	0,61 (0,53-0,69)	<0,0001**
Coloscopie	0,987 (0,95-1,00)		0,987 (0,96-1,00)		0,993 (0,96-1,00)	

* verschil tussen dubbelcontrast bariumlavement en CT-colonografie ** verschil tussen CT-colonografie en coloscopie
De p-waarden voor dubbelcontrast bariumlavement versus coloscopie worden niet vermeld maar zijn allemaal <0,0001.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de opsporing van letsels ≥1 cm en colorectale kanker. De resultaten van de drie onderzoeken samen vormden de referentie. Tevens onderzochten de auteurs de invloed van de (hoge of matige) kwaliteit van voorbereiding van de patiënt vóór het onderzoek. Ten slotte analyseerde men de invloed van de bekwaamheid van de onderzoekers (ervaren, of weinig ervaren, maar specifiek gevormd).

Resultaten

De duur van uitvoering en interpretatie van de onderzoeken was 47,9 minuten voor een dubbelcontrast bariumlavement, 34,3 minuten voor een driedimensionale CT-colonografie en 31,0 minuten voor een coloscopie. Geen enkele ernstige nevenwerking werd tijdens het verloop van de studie gerapporteerd. Van de letsels ≥10 mm was 11,8% adenocarcinoom. Geen enkele kanker werd gevonden bij letsels <5 mm, noch bij letsels van 6 tot 9 mm. De sensitiviteit van de beeldvormingstechnieken werd berekend per patiënt, per letsel en volgens histologie. De specificiteit van de testen nam toe naarmate de letsels groter waren. Alhoewel de specificiteit van alle testen groot was, gaf coloscopie het beste resultaat (op een totaal van 76 letsels werd één enkel letsel van 10 mm niet gevonden met coloscopie) (zie tabel 1 en 2).

De kwaliteit van de intestinale voorbereiding beïnvloedde de sensitiviteit van de onderzoeken voor grote letsels niet. Er was een tendens van betere opsporing van letsels door artsen met minder ervaring, maar met een voorafgaande specifieke vorming in vergelijking met artsen die geen enkele vorming hadden gekregen

(p=0,0775 voor de letsels ≥10 mm en p=0,1435 voor de letsels van 6 tot 9 mm).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat coloscopie veel sensitiever is dan de andere onderzoeken in de opsporing van kankers en poliepen van het colon. Die resultaten hebben belangrijke implicaties voor het gebruik van beeldvorming in de diagnostiek van colonpathologie.

Financiering

National Cancer Institute (VS)

Belangenvermenging

Het NCI is in geen enkel stadium van de studie tussengekomen. Twee van de twintig auteurs vermelden vergoedingen ontvangen te hebben van farmaceutische firma's of mede-patenthouder de zijn.

Tabel 2: Specificiteit (95% BI) en p-waarde voor het verschil van de verschillende onderzoeken.

		p-waarde
Letsel ≥ 10 mm n=551		
Dubbelcontrast	0,90 (0,87-0,92)	<0,0001*
CT	0,96 (0,94-0,98)	<0,0001**
Coloscopie	0,996 (0,99-1,00)	
Letsel ≥ 6 mm n=459		
Dubbelcontrast	0,82 (0,78-0,85)	0,0007*
CT	0,89 (0,86-0,92)	<0,0001**
Coloscopie	0,996 (0,98-1,00)	

* verschil tussen dubbelcontrast bariumlavement en CT-colonografie

** verschil in specificiteit tussen CT-colonografie en coloscopie

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze studie is origineel, interessant, ambitieus en goed opgezet. De doelstellingen worden duidelijk beschreven,

de in- en exclusiecriteria zijn correct gedefinieerd en de resultaten worden volgens de verschillende gekozen uitkomstmaten goed voorgesteld. Het risico van **work-up**

bias wordt opgevangen door alle patiënten alle onderzoeken te laten ondergaan met als referentie de resultaten van de drie onderzoeken samen. In deze studie zijn de inclusiecriteria voor risicopatiënten ruimer dan gewoonlijk. De geïncludeerde populatie heeft een hoog risico op colorectale kanker (10,3% van de patiënten heeft een colorectale anomalie en bij 55 van de 76 letsels ≥ 10 mm in diameter gaat het om een adenocarcinoom). Deze hoge prevalentie kan aanleiding geven tot een bias in de interpretatie van de resultaten: een hoge kans op aanwezigheid van letsels kan een overschatting van de sensitiviteit per patiënt tot gevolg hebben. Door de opzet van deze studie (onder andere inclusie van patiënten die positief waren) kunnen we geen besluit trekken over het belang van de opsporing van occult bloed in de stoelgang (hemocult) bij screening. Er wordt ook geen enkel resultaat gegeven specifiek voor patiënten met een positieve hemoculttest en we weten niet of alle patiënten werden getest. Zoals de auteurs zelf vermelden, gebeurde de analyse van de CT-colonografie niet driedimensionaal. Men kan dus geen uitspraken doen over de waarde van de driedimensionale techniek, noch over een andere voorbereidingswijze voor het onderzoek. In een andere studie is aangetoond dat de driedimensionale techniek beter zou zijn dan coloscopie ¹.

Opsporing van colorectale kanker

Tot op heden worden drie beeldvormingstechnieken als gelijkwaardig beschouwd voor de diagnostiek: flexibele sigmoidoscopie, coloscopie en dubbelcontrast bariumlavement ^{4,8}. De hemoculttest (niet in deze studie geëvalueerd) wordt niet overal gebruikt en brengt op zichzelf enkel te verwaarlozen risico's met zich mee ⁷. De matige sensitiviteit van jaarlijkse (49%) of tweemaaljaarlijkse (38%) screening en het hoge aantal vals-positieven beperkt het gebruik van de hemoculttest voor screening (3). Opvolging met coloscopie (in de meeste RCT's) brengt een klein, maar meetbaar risico van ernstige complicaties met zich mee. Op individuele schaal zou het risico om in de loop van het leven te overlijden aan colorectale kanker, 0,29% tot 0,19% zijn voor iemand die deelneemt aan alle activiteiten van een tweemaaljaarlijkse screeningsprogramma vanaf de leeftijd van 50 jaar tot 74 jaar. Het risico om in de loop van het leven te overlijden door een coloscopie, is voor dezelfde persoon 0,005% ⁷. Het is dus wenselijk om patiënten goed te informeren en het onderzoek alleen aan te raden met een 'informed consent'.

In Canada concludeerde men dat er bij screening van de algemene bevolking voldoende bewijzen zijn om

tweemaaljaarlijks een onderzoek naar occult bloed in de stoelgang te doen met behulp van de niet-gerehydrateerde hemocult II-test of een equivalent hiervan ⁷. De mortaliteit door colorectale kanker zou hiermee kunnen dalen met 15 tot 33% in de doelgroep van 50 tot 74 jaar ⁷. Uit verschillende gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken (RCT's) is immers gebleken dat van alle momenteel gebruikte screeningstesten, alleen het onderzoek naar occult bloed in de stoelgang effectief was als initiële screeningstest ⁷. In een risicopopulatie is de aanbeveling anders. Risicopersonen zijn mensen met een genetisch syndroom (familiale adenomateuze polyposis of 'hereditary non polyposis colorectal cancer'), een familiale voorgeschiedenis van colorectale kanker, een persoonlijke voorgeschiedenis van colorectale kanker, aanwezigheid van verschillende poliepen of een poliep ≥ 1 cm, inflammatoire colonziekte, ouderen, abdominale massa, ferriprive anemie of abdominale pijn geassocieerd met een verlies aan eetlust of gewicht ⁸. Voor risicopersonen raadt het Amerikaanse AHCPR aan om vanaf de leeftijd van 50 jaar te screenen met ofwel een jaarlijkse hemoculttest, ofwel een flexibele sigmoidoscopie om de vijf jaar, ofwel een jaarlijkse hemoculttest + sigmoidoscopie om de vijf jaar, ofwel een dubbelcontrast bariumlavement om de tien jaar of een coloscopie om de tien jaar ^{4,6}. In Canada raadt men aan om na een positieve hemoculttest een coloscopie te doen of een bariumlavement of een sigmoidoscopie met soepele sonde (keuze van de patiënt of de dienst) ⁷.

Belang van deze studie

Deze studie levert een nieuw inzicht op, namelijk dat in een risicopopulatie coloscopie duidelijk sensitiever en specifiek is dan dubbelcontrast bariumlavement en tweedimensionale CT-colonografie en dat zowel voor canceruze letsels als voor precanceruze adenomateuze poliepen. Bovendien zijn de uitstekende voorspellende waarde en de zeer goede negatieve **likelhood ratio** bijkomende argumenten om coloscopie aan te bevelen. De likelihoodratio voor de letsels >10 mm (per patiënt) zijn voor dubbelcontrast bariumlavement: LR+ 4,8 (goede aantonende kracht) en LR- 0,56 (brengt niets bij); voor CT-colonografie: LR+ 14,7 (goede aantonende kracht) en LR- 0,43 (niet-conclusief); voor coloscopie: LR+ 98 (zeer goede aantonende kracht) en LR- 0,02 (zeer goede ontkennende kracht). Een bijkomend voordeel van de invasievere technieken is dat onmiddellijk kan worden ingegrepen (verwijdering en anatomopathologie) ⁶. Het belang en de plaats van de hemoculttest zijn echter nog niet geëvalueerd.

BESLUIT



Deze studie toont dat in een populatie met een hoog risico van colorectale kanker coloscopie een grotere sensitiviteit en specificiteit heeft dan dubbelcontrast bariumlavement en tweedimensionale CT-colonografie. Op basis van deze studie is het niet mogelijk om het belang en de plaats van de occult bloedtest in de stoelgang te bepalen. Gezien de selecte onderzoekspopulatie (hoog risico) kunnen we geen conclusies formuleren voor de opsporing van colorectale kanker of adenomen (≥ 10 mm) in de algemene bevolking.

Literatuur

1. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-00.
2. Gozy M, Antoine EC, Auclerc G, et al. Dépistages et préventions utiles en cancérologie. In: AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier, 1998.
3. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132-41.
4. US Preventive Services Task Force. Summaries for patients. Screening for colorectal cancer: recommendations from the United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:138.
5. Colorectal cancer screening. What's new from the third USPSTF. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2002 Jun. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/colorectal/coloscwh.htm>.
6. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: Update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:154-60. <http://www.aafp.org/afp/990600ap/3083.html>.
7. Comité national sur le dépistage du cancer colorectal (Canada) http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ncccs-cndcc/ccsrec_f.html.
8. National Institute of Clinical Excellence. Improving outcomes in colorectal cancers. NICE 2004. Cancer Service Guidance. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CSGCC&cc=gi>.

Effectiviteit van antipsychotica bij schizofrenie

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.

Duiding: R. van Winkel en G. Pieters

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende nieuwe 'atypische' antipsychotica versus het oudere 'klassieke' antipsychoticum perphenazine bij de behandeling van patiënten met chronische schizofrenie?

Achtergrond

Enkele studies toonden aan dat atypische antipsychotica minstens even effectief zijn als de klassieke antipsychotica tegen psychotische symptomen, maar minder aanleiding geven tot extrapiramidale nevenwerkingen. Ondanks veelvuldig gebruik blijven er echter vragen bestaan over de klinische meerwaarde en de kosteneffectiviteit van atypische versus klassieke antipsychotica.

Bestudeerde populatie

In 57 Amerikaanse instellingen rekruteerde men patiënten tussen 18 en 65 jaar oud met schizofrenie (volgens DSM-IV-criteria) die meer dan één psychotische episode hadden doorgemaakt en die in staat waren om medicatie per os in te nemen. Exclusiecriteria waren: schizoaffectieve stoornis, mentale retardatie of andere cognitieve stoornissen, intolerantie of therapieresistentie voor de gebruikte antipsychotica (persisterende ernstige symptomatologie ondanks correct gebruik), zwangerschap of lactatie en een ernstige instabiele medische toestand. Uiteindelijk werden 1 460 schizofrene patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 40 ± 11 jaar geïncludeerd, waaronder driekwart mannen. De patiënten namen gemiddeld sinds ongeveer 14 ± 10 jaar antipsychotica. Bij inclusie nam ruim 20% olanzapine.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (RCT) werden de patiënten verdeeld in vier behandelgroepen: olanzapine 7,5 tot 30 mg/dag ($n=336$), quetiapine 200 tot 800 mg/dag ($n=337$), risperidon 1,5 tot 6 mg/dag ($n=341$) of perphenazine 8 tot 32 mg/dag ($n=261$). Na goedkeuring door de FDA werd een vijfde arm met ziprasidone 40 tot 160 mg/dag toegevoegd aan de studie ($n=185$). Het randomiseringsproces werd zo opgesteld dat patiënten met bestaande tardieve dyskinesieën niet toegewezen konden worden aan een behandeling met perphenazine. De patiënten werden maandelijks opgevolgd gedurende een periode van achttien maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het stopzetten van de behandeling. Secundaire uitkomstmaten waren: de specifieke redenen waarom gestopt werd (onvoldoende werkzaamheid, nevenwerkingen), de Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) en de Clinical Global Impression (CGI). De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

74% van de bestudeerde populatie stopte de studiemedicatie vóór beëindiging van de achttien maanden follow-up (mediaan na zes maanden). Vroegtijdige stopzetting gebeurde bij 64% in de olanzapinegroep, 82% in de quetiapinegroep, 74% in de risperidongroep, 79% in de ziprasidonegroep en 75% in de perphenazinegroep. De tijd tot het stopzetten van de medicatie



Literatuur

1. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-00.
2. Gozy M, Antoine EC, Auclerc G, et al. Dépistages et préventions utiles en cancérologie. In: AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier, 1998.
3. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132-41.
4. US Preventive Services Task Force. Summaries for patients. Screening for colorectal cancer: recommendations from the United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:138.
5. Colorectal cancer screening. What's new from the third USPSTF. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2002 Jun. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/colorectal/coloscwh.htm>.
6. Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: Update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:154-60. <http://www.aafp.org/afp/990600ap/3083.html>.
7. Comité national sur le dépistage du cancer colorectal (Canada) http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ncccs-cndcc/ccsrec_f.html.
8. National Institute of Clinical Excellence. Improving outcomes in colorectal cancers. NICE 2004. Cancer Service Guidance. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CSGCC&cc=gi>.

Effectiviteit van antipsychotica bij schizofrenie

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.

Duiding: R. van Winkel en G. Pieters

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende nieuwe 'atypische' antipsychotica versus het oudere 'klassieke' antipsychoticum perphenazine bij de behandeling van patiënten met chronische schizofrenie?

Achtergrond

Enkele studies toonden aan dat atypische antipsychotica minstens even effectief zijn als de klassieke antipsychotica tegen psychotische symptomen, maar minder aanleiding geven tot extrapiramidale nevenwerkingen. Ondanks veelvuldig gebruik blijven er echter vragen bestaan over de klinische meerwaarde en de kosteneffectiviteit van atypische versus klassieke antipsychotica.

Bestudeerde populatie

In 57 Amerikaanse instellingen rekruteerde men patiënten tussen 18 en 65 jaar oud met schizofrenie (volgens DSM-IV-criteria) die meer dan één psychotische episode hadden doorgemaakt en die in staat waren om medicatie per os in te nemen. Exclusiecriteria waren: schizoaffectieve stoornis, mentale retardatie of andere cognitieve stoornissen, intolerantie of therapieresistentie voor de gebruikte antipsychotica (persisterende ernstige symptomatologie ondanks correct gebruik), zwangerschap of lactatie en een ernstige instabiele medische toestand. Uiteindelijk werden 1 460 schizofrene patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 40 ± 11 jaar geïncludeerd, waaronder driekwart mannen. De patiënten namen gemiddeld sinds ongeveer 14 ± 10 jaar antipsychotica. Bij inclusie nam ruim 20% olanzapine.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (RCT) werden de patiënten verdeeld in vier behandelgroepen: olanzapine 7,5 tot 30 mg/dag ($n=336$), quetiapine 200 tot 800 mg/dag ($n=337$), risperidon 1,5 tot 6 mg/dag ($n=341$) of perphenazine 8 tot 32 mg/dag ($n=261$). Na goedkeuring door de FDA werd een vijfde arm met ziprasidone 40 tot 160 mg/dag toegevoegd aan de studie ($n=185$). Het randomiseringsproces werd zo opgesteld dat patiënten met bestaande tardieve dyskinesieën niet toegewezen konden worden aan een behandeling met perphenazine. De patiënten werden maandelijks opgevolgd gedurende een periode van achttien maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het stopzetten van de behandeling. Secundaire uitkomstmaten waren: de specifieke redenen waarom gestopt werd (onvoldoende werkzaamheid, nevenwerkingen), de Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) en de Clinical Global Impression (CGI). De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

74% van de bestudeerde populatie stopte de studiemedicatie vóór beëindiging van de achttien maanden follow-up (mediaan na zes maanden). Vroegtijdige stopzetting gebeurde bij 64% in de olanzapinegroep, 82% in de quetiapinegroep, 74% in de risperidongroep, 79% in de ziprasidonegroep en 75% in de perphenazinegroep. De tijd tot het stopzetten van de medicatie



was significant langer voor olanzapine in vergelijking met quetiapine ($p < 0,001$) en risperidon ($p = 0,002$), maar niet in vergelijking met perphenazine en ziprasidone. Er waren geen significante verschillen in tijd tot stopzetting van medicatie omwille van ongewenste nevenwerkingen, maar wel in aantal patiënten dat de medicatie stopte omwille van ongewenste effecten ($p = 0,04$). Stopzetting was het laagst in de risperidongroep (11%) en het hoogst in olanzapinegroep (18%). In de olanzapinegroep stopten meer patiënten omwille van gewichtstoename of metabole nevenwerkingen (9% versus 1 tot 4% voor de andere antipsychotica, $p < 0,001$). Meer patiënten stopten met perphenazine omwille van extrapyramidale bijwerkingen (8% versus 2 tot 4%, $p = 0,002$). Verbetering op de PANSS-en CGI-schaal was initieel groter in de olanzapinegroep ($p = 0,002$), maar dit verschil verminderde tijdens het verloop van de studie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in elke groep de behandeling

BESPREKING

Belang van de studie

De CATIE-studie levert een grote bijdrage aan de inschatting van de relatieve doeltreffendheid van de verschillende antipsychotica en dus ook aan de dagelijkse klinische praktijk met betrekking tot het voorschrijven van antipsychotica aan patiënten met schizofrenie. De graad van stopzetting werd gebruikt als maat voor doeltreffendheid in de praktijk, omdat het aangeeft hoe zowel patiënt als arts de medicatie evalueren. Dit is een originele en zinvolle benadering, vooral omdat er voldoende informatie is over de andere uitkomstmaten, zoals de reden van stopzetting van medicatie, de nevenwerkingen, de symptomen en het algemeen functioneren. Op die manier kunnen we de bevindingen in hun context plaatsen. De grootste verdienste van dit artikel is dat het onafhankelijk van de farmaceutische industrie is uitgevoerd. Dat dit belangrijk is, wees recent onderzoek van Heres en collega's uit¹. Zij toonden aan dat in 90% van de gesponsorde trials de uitkomst in het voordeel was van het antipsychoticum van de sponsor.

Velen stoppen met medicatie

De bevinding die het meest in het oog springt, is de zéér hoge graad van stopzetting van antipsychotische medicatie. Binnen deze beperkte doeltreffendheid lijkt olanzapine iets doeltreffender te zijn dan de andere antipsychotica, hoewel de relatieve doses er een rol in kunnen hebben gespeeld. De auteurs merken op dat de gebruikte doses van quetiapine, ziprasidone en risperidon mogelijk onder de optimale therapeutische dosis lagen. Die van ziprasidone en risperidon lagen echter zeer dicht bij de in de literatuur beschreven optimale dosis van 120 mg voor ziprasidone (in de studie 113 mg/d)² en 4 mg voor risperidon (in de studie 3,9 mg/d)³. Voor quetiapine worden in de klinische praktijk over het algemeen wat hogere dosissen gebruikt (gemiddeld 620

door de meeste deelnemers vroegtijdig werd stopgezet omwille van onwerkzaamheid, ongewenste nevenwerkingen en andere redenen. Olanzapine werd het minst stopgezet. Het klassieke antipsychoticum perphenazine bleek even effectief als quetiapine, risperidon en ziprasidone. Olanzapine werd geassocieerd met meer gewichtstoename en toename van glycemie en lipiden.

Financiering

National Institute for Mental Health (NIMH) en Foundation of Hope of Raleigh. De medicatie werd geleverd door de betrokken farmaceutische firma's.

Belangenvermenging

De farmaceutische firma's waren niet betrokken bij de studieopzet, het verzamelen, analyseren en interpreteren van de resultaten en het schrijven van het artikel. De auteurs vermelden in het verleden beurzen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's, waaronder ook de firma's die de studiemedicatie leverden.

mg/d), terwijl in de studie een gemiddelde dosis werd gebruikt van 543 mg/d⁴. Voor de relatieve doeltreffendheid van quetiapine kan dat een rol gespeeld hebben, maar de verschillen tussen de antipsychotica waren niet erg groot. De iets grotere doeltreffendheid van olanzapine ging gepaard met een hoger aantal patiënten dat de medicatie stopte omwille van nevenwerkingen, waarbij met name de metabole nevenwerkingen op de voorgrond stonden. Het relatief hogere risico op metabole bijwerkingen en cerebrovasculaire accidenten bij ouderen bij gebruik van nieuwe antipsychotica werd reeds eerder in Minerva besproken⁵.

'Oud' versus 'nieuw'

Bijzonder interessant is de gelijkwaardige doeltreffendheid van het klassieke antipsychoticum perphenazine. Dat middel is in België in het verleden minder gebruikt en is inmiddels zelfs van de markt. Een vergelijking met het meer gebruikte haloperidol had wellicht meer voor de hand gelegen. De gelijkwaardigheid met de nieuwe antipsychotica was niet verwacht, maar lijkt geen op zichzelf staande bevinding. Ook een Duits onderzoek, dat zonder sponsoring van de farmaceutische industrie over de periode van één jaar werd uitgevoerd bij eerste episode patiënten, vond geen verschillen in doeltreffendheid tussen risperidon en lage doses haloperidol⁶. Hoewel de resultaten van de CATIE-studie bevestigd dienen te worden in andere onafhankelijke onderzoeken, plaatsen ze de veronderstelde superioriteit van de nieuwe generatie antipsychotica en de invloed van de farmaceutische industrie op klinische studies in een ander daglicht. Een recente studie trekt de gelijkwaardigheid van perphenazine en andere klassieke antipsychotica aan de nieuwe antipsychotica weer in twijfel, maar vier van de zes auteurs van deze studie waren verbonden aan de firma Eli Lilly⁷.

De praktijk

Voor de praktijk lijken de bevindingen van de CATIE-studie er op te wijzen dat de verschillende antipsychotica een vergelijkbare doeltreffendheid hebben en dat met name het voortijdig stopzetten van antipsychotische medicatie het grootste klinische probleem is. Indirect wijzen deze bevindingen vooral naar het belang van zorgvuldige informatie, psycho-educatie en overleg met

patiënt en familie bij het voorschrijven van antipsychotische medicatie. In deze dialoog kan de huisarts een belangrijke rol vervullen door de patiënt te wijzen op het belang van het voortzetten van de antipsychotische behandeling en, indien de patiënt ontevreden is over de ingestelde medicatie, hem te motiveren om samen met de psychiater de voor- en nadelen van een eventuele medicatiewijziging af te wegen.

BESLUIT



Deze studie besluit dat 74% van de chronisch schizofrene patiënten die behandeld worden met antipsychotica binnen achttien maanden stopt met de medicatie. De verschillen in percentage stoppers en duur tot stopzetten waren klein, zodat we kunnen besluiten dat het oudere antipsychoticum perphenazine mogelijk even doeltreffend is in de behandeling van schizofrenie als de nieuwere antipsychotica (olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon). Significant meer patiënten in de olanzapinegroep stopten hun medicatie omwille van gewichtstoename en metabole stoornissen. Zorgvuldige informatie, psycho-educatie en overleg met patiënt en familie bij het voorschrijven van antipsychotische medicatie is belangrijk om de compliantie te verhogen.

Literatuur

1. Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why olanzapine beats risperidon, risperidon beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:185-94.
2. Ezewuzie N, Taylor D. Establishing a dose-response relationship for oral risperidon in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20:86-90.
3. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004;161:818-825.
4. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Lindenmayer JP. Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1512-6.
5. De Paepe P. Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie? *Minerva* 2005;4(2):26-8.
6. Gaebel W, The German first-episode study group. Pharmacological long-term treatment in first-episode schizophrenia [abstract]. *Eur Psychiatr* 2006;21(suppl 1):S24.
7. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, et al. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006;6:8.

Productnamen

Olanzapine: Zyprexa®
Quetiapine: Seroquel®

Risperidon: Risperdal®
Perphenazine: Niet verkrijgbaar in België

Ziprasidone: Niet verkrijgbaar in België

Fusidinezuur bij acute conjunctivitis

Rietveld R, ter Riet G, Bindels P, et al. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:924-30.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op klinische en/of bacteriologische genezing van een ooggel met fusidinezuur versus placebo in de behandeling van een vermoedelijk bacteriële conjunctivitis bij volwassenen in de huisartspraktijk?

Achtergrond

Een acute conjunctivitis is een frequente aandoening in de huisartspraktijk: 15 gevallen per 1 000 patiënten per jaar¹. Bij volwassenen is een infectieuze conjunctivitis

minder vaak bacterieel dan viraal, terwijl dit bij kinderen net het omgekeerde is². Tot de publicatie van de studie van Rose bij kinderen³ en deze bij volwassenen werden alle studies die de effectiviteit van een lokaal antibioticum onderzoeken uitgevoerd in de tweede lijn.

Bestudeerde populatie

Deze studie in een huisartspraktijk in Nederland inclusieerde 181 volwassenen die consulteerden met een rood oog en ofwel een (muco)purulente afscheiding, ofwel



De praktijk

Voor de praktijk lijken de bevindingen van de CATIE-studie er op te wijzen dat de verschillende antipsychotica een vergelijkbare doeltreffendheid hebben en dat met name het voortijdig stopzetten van antipsychotische medicatie het grootste klinische probleem is. Indirect wijzen deze bevindingen vooral naar het belang van zorgvuldige informatie, psycho-educatie en overleg met

patiënt en familie bij het voorschrijven van antipsychotische medicatie. In deze dialoog kan de huisarts een belangrijke rol vervullen door de patiënt te wijzen op het belang van het voortzetten van de antipsychotische behandeling en, indien de patiënt ontevreden is over de ingestelde medicatie, hem te motiveren om samen met de psychiater de voor- en nadelen van een eventuele medicatiewijziging af te wegen.

BESLUIT



Deze studie besluit dat 74% van de chronisch schizofrene patiënten die behandeld worden met antipsychotica binnen achttien maanden stopt met de medicatie. De verschillen in percentage stoppers en duur tot stopzetten waren klein, zodat we kunnen besluiten dat het oudere antipsychoticum perphenazine mogelijk even doeltreffend is in de behandeling van schizofrenie als de nieuwere antipsychotica (olanzapine, quetiapine, risperidon, ziprasidon). Significant meer patiënten in de olanzapinegroep stopten hun medicatie omwille van gewichtstoename en metabole stoornissen. Zorgvuldige informatie, psycho-educatie en overleg met patiënt en familie bij het voorschrijven van antipsychotische medicatie is belangrijk om de compliantie te verhogen.

Literatuur

1. Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why olanzapine beats risperidon, risperidon beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:185-94.
2. Ezewuzie N, Taylor D. Establishing a dose-response relationship for oral risperidon in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20:86-90.
3. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004;161:818-825.
4. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Lindenmayer JP. Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1512-6.
5. De Paepe P. Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie? *Minerva* 2005;4(2):26-8.
6. Gaebel W, The German first-episode study group. Pharmacological long-term treatment in first-episode schizophrenia [abstract]. *Eur Psychiatr* 2006;21(suppl 1):S24.
7. Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, et al. Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2006;6:8.

Productnamen

Olanzapine: Zyprexa®
Quetiapine: Seroquel®

Risperidon: Risperdal®
Perphenazine: Niet verkrijgbaar in België

Ziprasidone: Niet verkrijgbaar in België

Fusidinezuur bij acute conjunctivitis

Rietveld R, ter Riet G, Bindels P, et al. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:924-30.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op klinische en/of bacteriologische genezing van een ooggel met fusidinezuur versus placebo in de behandeling van een vermoedelijk bacteriële conjunctivitis bij volwassenen in de huisartspraktijk?

Achtergrond

Een acute conjunctivitis is een frequente aandoening in de huisartspraktijk: 15 gevallen per 1 000 patiënten per jaar¹. Bij volwassenen is een infectieuze conjunctivitis

minder vaak bacterieel dan viraal, terwijl dit bij kinderen net het omgekeerde is². Tot de publicatie van de studie van Rose bij kinderen³ en deze bij volwassenen werden alle studies die de effectiviteit van een lokaal antibioticum onderzoeken uitgevoerd in de tweede lijn.

Bestudeerde populatie

Deze studie in een huisartspraktijk in Nederland inclusieerde 181 volwassenen die consulteerden met een rood oog en ofwel een (muco)purulente afscheiding, ofwel



klevende oogleden. Patiënten jonger dan 18 jaar met gezichtsverlies, met contactlenzen, die een lokaal of systemisch antibioticum hadden gebruikt in de voorbije twee weken, met ciliair erytheem, oculair trauma of oogheelkunde in de voorgeschiedenis werden uitgesloten.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie vergeleek men de effectiviteit van één druppel gel met fusidinezuur 10 mg/g (n=81) of placebo (kunststranen) (n=100) viermaal daags toegediend. Bij het begin van de studie en na zeven dagen vulde de behandelende arts een vragenlijst in over symptomen, klinische tekens en zelfbehandelingen en nam hij een staal af voor bacteriële cultuur. De patiënt hield gedurende één week een dagboek bij over symptomen en ziekte tekens. De analyse van de resultaten gebeurde per protocol en door de patiënten die de studie verlieten te beschouwen als niet-genezen.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het verschil in percentage genezing na zeven dagen (afwezigheid van tekens en symptomen bepaald door de arts) tussen beide groepen.

Tabel 1. Klinische en bacteriologische resultaten na zeven dagen in de fusidinezuurgroep versus de placebogroep.

	Fusidine	Placebo	% Risicoverschil (95% BI)	OR (95% BI)
Genezing	62%	59%	2,8 (-13,5 tot 18,6)	
Genezing na correctie voor leeftijd			5,3 (-11,0 tot 18,0)	
Ongewenste effecten	14%	3%	10,0 (1,6 tot 19,1)	
Patiënten met positieve cultuur			22,9 (-6,0 tot 42,0)	
Microbiologisch resultaat bij patiënten met positieve cultuur (n=58)				2,69 (0,91 tot 7,98)
Microbiologisch resultaat bij patiënten met negatieve cultuur (n=121)				0,76 (0,36 tot 1,59)

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De studie is nauwkeurig opgesteld en correct dubbelblind uitgevoerd. De basiskarakteristieken van de patiënten verschillen weinig tussen beide groepen wat leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis, 'vreemd voorwerp gevoel' en bilaterale aantasting betreft. Leeftijd lijkt een vertekende factor te zijn en daarom werd een regressieanalyse uitgevoerd. Als gevolg van de wijze van randomiseren (niet in blokken) is het aantal geïncludeerde personen in de twee groepen niet gelijk. De auteurs geven toe dat dit de precisie, maar niet de validiteit van hun studie beperkt. Slechts 32% van de stalen bleek bij aanvang bacteriologische positief te zijn, maar 66% hiervan was wel resistent voor fusidinezuur. Deze resistentie werd echter geschat op basis van de minimale inhibitorische concentratie (MIC) in het serum! De auteurs vermelden dat fusidinezuur even effectief is als andere oftalmologische antibiotica, zelfs in geval van resistentie (geëvalueerd zoals in deze studie). Zij besluiten dat de gangbare testen onvoldoende sensitief zijn om de klinische effectiviteit in te schatten.

De secundaire uitkomstmaten waren het verschil in bacteriële eradicatie, ongewenste effecten en duur van symptomen.

Resultaten

Tien procent van de deelnemers in beide groepen verliet de studie. Tussen beide groepen werd geen verschil in duur van symptomen vastgesteld (zie tabel 1). Het meest frequente neveneffect was een branderig gevoel tijdens indruppelen. Ernstige ongewenste effecten zijn niet vastgesteld.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er na zeven dagen geen verschil is in genezing tussen fusidinezuur en placebo, maar dat het betrouwbaarheidsinterval te breed is om gelijkwaardigheid aan te tonen. Zij stellen dat deze resultaten het routinematig voorschrijven van fusidinezuur bij conjunctivitis door de huisarts niet ondersteunen.

Financiering

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Belangenvermenging

Geen gerapporteerd

Het is bovendien niet zeker of het hoge genezingspercentage in de placebogroep (59%) niet is beïnvloed door de kunststranen (placebobehandeling). Een groep zonder behandeling zou ter vergelijking nuttig geweest zijn. Studies in andere populaties (met mogelijk verschillende resistentiepercentages) en vergelijking met andere behandelingen, waaronder geen behandeling (pragmatische studie) zijn nodig.

Andere studies

Een recente studie includeerde kinderen tussen zes maanden en twaalf jaar bij wie de diagnose van conjunctivitis gesteld werd door de huisarts³. In de groep die chloramphenicol oogdruppels kreeg was 86% klinisch genezen versus 79% in de placebogroep, wat overeenkomt met een niet-significant verschil van 7,4% (95% BI -0,9 tot 15,6). Het verschil was evenmin significant voor de kinderen met een bewezen bacteriële infectie. Recent hebben Sheikh et al. hun meta-analyse over het effect van topische antibiotica bij (veronderstelde) bacteriële conjunctivitis geactualiseerd door de resultaten van de studies van Rose en Rietveld te includeren

(zie tabel 2) ⁴. Sheikh et al. besluiten dat de recente studies in de eerste lijn (Rose, Rietveld) de resultaten van studies in de tweede lijn bevestigen, namelijk een beperkt klinisch effect van antibiotica bij acute bacteriële conjunctivitis (marginaal klinisch voordeel na zes tot tien dagen), ondanks een duidelijk bacteriologisch effect. Het is niet bekend wat het risico van niet behandelen van deze zelflimiterende aandoening is. Clinical Evidence maakt voor de bewijskracht van een behandeling met antibiotica onderscheid naargelang de

conjunctivitis bewezen bacterieel is of niet ². De twee meest recente studies, uitgevoerd in de huisartspraktijk en niet opgenomen in Clinical Evidence ontkrachten deze hypothese. Indien enkel de positieve culturen in beschouwing worden genomen, toont de studie van Rose geen verschil in klinische resultaten (85% voor positieve versus 80% voor negatieve, verschil van 4,6% (95% BI -5,1 tot 14,2), noch in microbiologische resultaten (65% vs 55%, verschil van 9,6% (95% BI -2,5 tot 21,7)). Hetzelfde geldt voor de studie van Rietveld.

Tabel 2. Resultaten van meta-analyse van studies met topische antibiotica bij bacteriële conjunctivitis.

	RR	95% BI
Klinische remissie na 2 tot 5 dagen	2,20	1,19 tot 4,06
Klinische remissie na 6 tot 10 dagen	1,11	1,02 tot 1,21
Bacteriële remissie na 2 tot 5 dagen	1,77	1,23 tot 2,54
Bacteriële remissie na 6 tot 10 dagen	1,56	1,17 tot 2,09

Voor de huisartspraktijk

In de praktijk is de eerste vraag of het gaat om een bacteriële conjunctivitis. Hoe waarschijnlijk dit is kunnen we inschatten met behulp van drie vragen: één enkel toegekleefd oog 's morgens versterkt de diagnose, een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis of jeuken de ogen verminderen de kans op een bacteriële conjunctivitis ⁵. Bij een vermoedelijke bacteriële conjuncti-

vititis bleken de in de studies gebruikte antibiotica niet effectief (chloramphenicol bij kinderen) of zeer weinig effectief (fusidinezuur bij volwassenen). Maar dit werd onderzocht in populaties met veel resistentie en fusidinezuur werd vergeleken met een placebo dat misschien zelf actief is. Het lijkt daarom beter om andere studies af te wachten alvorens te besluiten dat fusidinezuur niet effectief is als behandeling van bacteriële conjunctivitis.

BESLUIT



Deze studie bij volwassenen toont geen enkel voordeel van fusidinezuur vergeleken met placebo bij infectieuze (vermoedelijk bacteriële) conjunctivitis. Het is niet mogelijk op basis van objectieve klinische tekens te weten of een conjunctivitis bacterieel of viraal is. Maar dit heeft geen gevolgen voor de behandeling, aangezien in geen enkele studie in de eerste lijn is aangetoond dat topische antibiotica zinvol zijn bij deze zelflimiterende aandoening, of de infectie nu bacterieel is of niet.

Literatuur

- Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- Epling J, Smucny J. Bacterial conjunctivitis. *Clin Evid* 2006;15:895-9.
- Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:37-43.
- Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis update. *Br J Gen Pract* 2005;55:962-4.
- De Sutter A. Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis. *Minerva* 2005;4(10):155-6.

Literatuur bij verklarende woordenlijst

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38: 44-8.
- Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.



Clinical Global Impression (CGI)

Op deze schaal van 1 (zeer sterk verbeterd) tot 7 (zeer veel verergerd) scoort de arts de verbetering van de klinische toestand van de patiënt als gevolg van een behandeling.

Criteria van de American College of Rheumatology

Voor de diagnose van reumatoïde artritis moeten vier van de volgende zeven criteria aanwezig zijn: ochtendstijfheid, ontsteking van drie of meer gewrichten of gewrichtsgroepen, gewrichtsontsteking van handen of polsen, symmetrische gewrichtsontsteking, onderhuidse verdikkingen (reumanoduli), reumafactor in het serum en gewrichtsbeschadigingen op röntgenfoto's ¹.

Disease Activity Score (DAS)

Dit is een maat voor de activiteit van reumatoïde artritis. De maat wordt bepaald door het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, sedimentatie en graad van ziekte door de patiënt geëvalueerd op een VAS. De schaal varieert van 0 tot 10. Score >5,1 betekent hoge activiteitsgraad, <3,2 lage activiteitsgraad en <1,6 remissie. Bij de DAS 28 worden er 28 gewrichten geëvalueerd ².

DMARD

Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Dit zijn geneesmiddelen die worden toegepast bij reumatoïde artritis en die naast symptoomverlichting ook de activiteit van de reumatoïde artritis onderdrukken.

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

De HAQ (VDF: Vragenlijst Dagelijks Functioneren) meet moeilijkheden bij het uitvoeren van activiteiten in het dagelijkse leven en wordt door de patiënt zelf ingevuld. Er zijn acht vragen, met per vraag vier antwoordcategorieën. De score 0 staat voor 'zonder moeite' en score 3 betekent 'onmogelijk'. Het totaal wordt gedeeld door acht en levert een totaalscore op tussen 0 en 3 (de Functional Disability Index).

HR

De hazard ratio is een relatief risico wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

Intention-to-treat analyse

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

IQR

De interkwartiele afstand is een maat voor spreiding van de waarnemingen in een studie. Dit is het verschil tussen de derde en de eerste kwartiel (P75-P25) en beschrijft de grenzen waartussen de middelste 50% van de waarnemingen liggen.

Likelihood ratio (LR)

De positieve likelihood ratio (LR+) geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. $LR+ = \text{sensitiviteit} / (1 - \text{specificiteit})$.

De negatieve likelihood ratio (LR-) geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. $LR- = (1 - \text{sensitiviteit}) / \text{specificiteit}$

Open-label

Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling.

Per-protocolanalyse

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

Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS)

Gebaseerd op informatie uit een semi-gestructureerd interview en mededelingen van verpleegkundigen en/of familieleden, tracht men een aantal symptomen te typeren en de graad van ernst van schizofrenie weer te geven. Dertig items worden elk op een zevenpuntenschaal geëvalueerd van 1 (afwezig) tot 7 (extreem). Het betreft zeven positieve symptomen (symptomen die aan een normale toestand zijn toegevoegd, bijvoorbeeld hallucinaties, wanen, achterdocht enzovoort); zeven negatieve symptomen (kenmerken die aanwezig zijn in een normale mentale toestand, bijvoorbeeld afgestompt gevoel, emotionele teruggetrokkenheid, contactgestoordheid enzovoort) en zestien items die de globale ernst van de schizofrene aandoening weergeven. De globale score varieert van 30 (geen schizofrenie) tot 210 (ernstige schizofrenie).

Sharp (van der Heijde)-score

Zowel erosie als vernauwing van de gewrichtspleet worden apart geëvalueerd ³. De totale score varieert van 0 tot 448.

Work-up bias

Dit is vertekening van de karakteristieken van een indextest in diagnostisch onderzoek door selectieve toepassing van de referentietest.