



Vijf jaar Minerva

Ere aan wie ere toekomt: het **Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding** (ICHO) nam in 1998 het initiatief om voor jonge huisartsen in beroepsopleiding een speciaal tijdschrift te realiseren, 'Minerva'. Ook de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen (WVVH) steunde dit initiatief en nam de publicatie en de verzending samen met Huisarts Nu voor haar rekening. Het doel was eenvoudig, maar ambitieus: de klinisch relevante en goed onderbouwde studies zo snel mogelijk selecteren, duiden en publiceren met een aanbeveling voor de praktijk. Al gauw bleek dat het tijdschrift in een behoefte voorzorg, maar dat het ICHO de financiële draagkracht niet op zich kon blijven nemen. Toen kwam de **overheid** over de brug en werd het mogelijk om de redactie uit te breiden met stafleden van de Franstalige universitaire centra voor huisartsgeneeskunde. Zo zag de Franstalige editie, 'Minerva-f', het levenslicht.

Vanaf 2004 gaat ook het **Intermutualistisch Agentschap** (alle mutualiteiten tezamen) Minerva ondersteunen: dit gebeurt ook al in enkele van de ons omringende landen, zoals in Nederland met het Diagnostisch en Farmacotherapeutisch Kompas. Het resultaat is een unicum in België: academische centra, wetenschappelijke beroepsverenigingen (WVVH en SSMG), overheid én mutualiteiten werken samen aan de promotie van concrete, onafhankelijke en evidence-based informatie voor gezondheidswerkers.

Op dit ogenblik wordt Minerva verspreid onder meer dan 8 000 Vlaams- en Franstalige huisartsen, specialisten en apothekers. Uit dagelijkse contacten en uit onze beperkte enquête blijkt dat heel wat lezers enthousiast zijn over Minerva. Dit doet deugd, maar het verplicht ons tevens om door te zetten: blijvend **hoge kwaliteit** leveren op een onafhankelijke manier. Eén en ander brengt met zich mee dat een vereniging zonder winstoogmerk wordt opgericht om dit initiatief een breed draagvlak te geven.

Op gebied van kwaliteit kan ik u een sluitende garantie bieden. Ik blijf me tijdens iedere redactieraad verwonderen over de motivatie en vooral het niveau van de discussie als het over methodologie gaat. En last but not least is er de **garantie op onafhankelijkheid**. Voortaan worden we gefinancierd door zowel de overheid als de mutualiteiten. Sommige lezers zullen hierbij de wenkbrauwen fronsen. In de statuten van de vzw is een **adviesraad** voorzien die, zowel inhoudelijk, vormelijk als promotioneel commentaar geeft op de werking van Minerva. De redactie dient hiermee rekening te houden, maar zonder dat hierdoor de redactionele onafhankelijkheid in het gedrang komt. Daarover zal ik als hoofdredacteur zeer intens waken. Dit is immers een 'conditio sine qua non' om als redactie te kunnen functioneren. We zijn dat verplicht aan onze lezers. Deze onafhankelijkheid situeert zich ook ten opzichte van de farmaceutische industrie. De leden van de redactie tekenen een document dat hun onafhankelijkheid bevestigt. In Minerva verscheen hierover reeds enige malen een editoriaal, en ook in het volgende nummer wordt hieraan aandacht besteed. Minerva is na vijf jaar uitgegroeid tot een volwassen tijdschrift voor evidence-based medicine dat bij artsen en apothekers niet meer is weg te denken.

Het totale budget dat beschikbaar is voor onafhankelijke informatie is in België zeker nog te laag. Toch kunnen artsen en apothekers nu al beschikken over enkele belangrijke bronnen: het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, de Folia Pharmacotherapeutica, de Transparantie-fiches en de guidelines. Minerva heeft in dit aanbod ongetwijfeld een plaats. Nu het enthousiasme van de redactie schijnbaar zijn weerspiegeling vindt in het enthousiasme van de lezer en we gedragen worden door belangrijke actoren in het medisch landschap, lijkt de toekomst van Minerva verzekerd. Dank aan iedereen en alle organisaties die ons ondersteunen. Een rechtstaande ovatie voor alle redactieleden en het secretariaat.

M. De Meyere, Hoofdredacteur

Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker

The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.

Duiding: V. Cocquyt

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is anastrozol minstens even werkzaam als tamoxifen in de adjuvante behandeling van primair borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen? Heeft anastrozol voordelen met betrekking tot de veiligheid? Zijn er voordelen van combinatie met tamoxifen?

Achtergrond

Anastrozol is één van de nieuwe aromatase-inhibitoren die de omzetting van androsteendion naar oestradiol in de perifere weefsels onder invloed van het aromatase-enzym inhibeert. Bij gemetastaseerd mammacarcinoom zijn de aromatase-inhibitoren minstens even werkzaam als tamoxifen, maar zij hebben het voordeel minder bijwerkingen te geven.

Bestudeerde populatie

In deze studie werden postmenopauzale vrouwen geïncludeerd met een primair, invasief en histologisch aangetoond borstcarcinoom waarvoor na een behandeling met heelkunde en chemotherapie een indicatie voor adjuvante hormonale behandeling bestond. Patiënten met metastasen, een voorgeschiedenis van kanker, ernstige comorbiditeit en vrouwen die een hormonale substitutietherapie wensten verder te zetten, werden geëxcludeerd. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde vrouwen bedroeg 64 jaar. Van deze vrouwen had 63% een tumor kleiner dan 2 cm, 60% negatieve lymfeklieren en 84% een hormoonreceptorpositieve tumor.

Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde dubbelblinde multicenterstudie werd uitgevoerd in 23 wereldwijd verspreide centra. De 9 366 patiënten werden gerandomiseerd in drie groepen: anastrozol en placebo (n=3 125), tamoxifen en placebo (n=3 116) en combinatie van anastrozol en tamoxifen (n=3 125). De vrouwen werden gedurende de eerste vijf jaar zesmaandelijks onderzocht, daarna jaarlijks.

Uitkomstmeting

De primaire eindpunten waren ziektevrije overleving (tijd tot het eerste recidief lokaal of op afstand, nieuw primair borstcarcinoom, globale sterfte) en optreden van ongewenste effecten. Secundaire eindpunten waren tijd tot het eerste recidief en incidentie van nieuwe primaire contralaterale borstcarcinomen. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Bij een mediane follow-up van 33 maanden was er een statistisch significant voordeel in ziektevrije overleving bij vrouwen die adjuvant waren behandeld met anastrozol, in vergelijking met tamoxifen of met de combinatie^{1,2}. De ziektevrije overleving was 89,4% voor anastrozol en 87,4% voor tamoxifen. Ook de tijd tot het eerste recidief was significant langer en de incidentie van contralateraal borstcarcinoom was significant lager in de anastrozolgroep (zie tabel). De resultaten voor de combinatiearm

Tabel: Resultaten van de vergelijking tussen vrouwen behandeld met anastrozol versus tamoxifen voor de totale onderzoeksgroep en de subgroep met hormoonpositieve tumoren, na 33 maanden² en na 47 maanden⁴ follow-up.

	33 maanden		47 maanden	
	risico (95% BI)	p-waarde	risico (95% BI)	p-waarde
Totale onderzoeksgroep				
Ziektevrije overleving (HR)	0,83 (0,71-0,96)	p=0,013	0,86 (0,76-0,99)	p=0,03
Tijd tot eerste recidief (HR)	0,79 (0,67-0,94)	p=0,008	0,83 (0,71-0,96)	p=0,015
Contralateraal borstcarcinoom (OR)	0,42 (0,22-0,79)	p=0,007	0,62 (0,38-1,02)	p=0,06
Hormoonpositieve tumoren				
Ziektevrije overleving (HR)	0,78 (0,65-0,93)	p=0,005	0,82 (0,70-0,96)	p=0,014
Tijd tot eerste recidief (HR)	0,73 (0,59-0,90)	p=0,003	0,78 (0,65-0,93)	p=0,007
Contralateraal borstcarcinoom (OR)	0,29 (0,13-0,64)	p=0,002	0,56 (0,32-0,98)	p=0,04

HR: hazard ratio; OR: odds ratio



waren niet verschillend van die voor tamoxifen alleen. Bij subgroepanalyse was de verbetering in ziektevrije overleving voor anastrozol alleen bij de hormoonreceptorpositieve tumoren significant en niet bij de hormoonreceptornegatieve tumoren.

Na een mediane follow-up van 47 maanden bleven de resultaten een statistisch significant voordeel tonen in ziektevrije overleving voor anastrozol^{3,4}. Het jaarlijks risico van herval is 14% lager voor vrouwen behandeld met anastrozol vergeleken met tamoxifen (*tabel*). De toxiciteitsdata bij een mediane follow-up van 47 maanden pleiten in het voordeel van anastrozol. Vrouwen behandeld met anastrozol hadden statistisch significant minder last van warmteopwellingen, vaginaal bloedverlies, vaginale afscheiding, endometriumcarcinoom, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen of trombo-embolische processen. Daarentegen waren musculoskeletale symptomen en botfracturen significant minder fre-

quent in de tamoxifenarm. Resultaten van globale overleving zijn nog niet bekend, aangezien er tot nu toe te weinig patiënten zijn overleden om een goede statistische analyse te kunnen uitvoeren.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat anastrozol werkzaam is en beter verdragen wordt dan tamoxifen als adjuvante behandeling voor primair (hormoongevoelig) borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen.

Financiering

Deze studie werd gefinancierd door de 'British Association of Oncology Breast Group, Cancer Research' en AstraZeneca.

Belangenvermenging

De auteurs ontvingen honoraria van de firma AstraZeneca.

BESPREKING

Ziektevrije versus globale overleving

Dit is de eerste gepubliceerde studie over het effect van aromatasen-inhibitoren in vergelijking met de huidige standaardbehandeling met tamoxifen bij primair borstcarcinoom. De resultaten op gebied van ziektevrije overleving en tolerantie zijn hoopgevend en zijn waarschijnlijk weer een stap in de goede richting naar betere overleving voor patiënten met borstkanker.

De ziektevrije overleving is in studies over adjuvante behandeling bij kankerpatiënten een belangrijk eindpunt, en minstens even belangrijk als globale overleving. Ziektevrije overleving is de tijd die verloopt tussen de diagnose en het ontstaan van een recidief, in loco of op afstand. Het is een parameter voor goede overleving, waarbij patiënten niet geconfronteerd worden met herval en nieuwe, soms lastige behandelingen. Globale overleving daarentegen zal ook beïnvloed worden door bijkomende behandelingen na herval en geeft geen zuivere informatie over de waarde van de eerste adjuvante behandeling, in dit geval anastrozol of tamoxifen. Globale overlevingsanalyse is hier bovendien nog niet mogelijk door de korte follow-up en het lage aantal reeds overleden patiënten.

(Neven)effecten op lange termijn?

Een bedenking bij deze studie kan zijn dat de follow-up nog relatief kort is. Bij een mediane follow-up van 47 maanden zijn er minder dan 400 vrouwen die vijf jaar of langer zijn gevolgd. Dit laat niet toe besluiten te nemen over de tolerantie van anastrozol op lange termijn. Daarentegen zijn voor tamoxifen de neveneffecten op lange termijn wel duidelijk bekend: meer trombo-embolische processen, meer endometriumcarcinoom. Bij patiënten die anastrozol nemen moeten we rekening houden met meer musculoskeletale problemen en meer osteoporose, zodat een bijkomende behandeling met bisfosfonaten misschien wenselijk is. Op basis van de huidige gegevens kan anastrozol echter nog niet als nieuwe standaard voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale borstkanker worden beschouwd, maar moeten we wachten op de resultaten van langere follow-up. Dit is ook het standpunt van de 'American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Working Group' en de 'Sankt Gallen International Consensus Meeting'^{5,6}.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat anastrozol werkzaam is en goed wordt verdragen als adjuvante behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Er zijn echter nog onvoldoende gegevens over effect en veiligheid bij langdurig gebruik (langer dan vijf jaar).

In de behandeling van hormoonreceptorpositief borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen is tamoxifen nog altijd eerste keus. Anastrozol wordt aanbevolen wanneer er een contra-indicatie bestaat voor het gebruik van tamoxifen.

De redactie

Literatuur

1. Baum M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:210 (abstr 8).
2. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
3. Sainsbury R, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Beneficial side-effect profile of anastrozole compared with tamoxifen confirmed by additional 7 months of exposure data: A safety update from the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:156 (suppl 1; abstr 633).
4. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003;98:1802-10.
5. Winer E, Hudis C, Burstein H, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Working Group Update: Use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2003;21:1-3.
6. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1-9.

Productnamen

Anastrozol: Arimidex®

Tamoxifen: Merck-tamoxifen®, Nolvadex®, Tamizam®, Tamoplex®, Tamoxifen EG®, Tamoxifen-Ratiopharm®

Borstsparende heekunde versus radicale mastectomie

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.

Duiding: R. Van den Broecke, R. Serreyn

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is borstsparende heekunde even effectief als radicale mastectomie bij invasief borstcarcinoom?

Achtergrond

Toen men in 1973 startte men een RCT die borstsparende heekunde (quadrantectomie) vergeleek met radicale mastectomie, was radicale mastectomie volgens Hallsted de eerstekeusbehandeling voor borstkanker ongeacht de grootte en het type tumor en ongeacht de leeftijd van de patiënt. Preliminare data toonden geen verschil in overleving¹.

Bestudeerde populatie

Tussen 1973 en 1980 werden 701 vrouwen met een mammacarcinoom met een maximale klinische diameter kleiner dan 2 cm en zonder palpabele axillaire lymfeklieren (T1N0) gerekruteerd. Vrouwen ouder dan 70 jaar, met een voorgeschiedenis van kanker en met een carcinoma in situ bij biopsie werden uitgesloten. Beide studiegroepen waren gelijk qua menopauzale status (>50% was premenopauzaal), tumorlokalisatie, aantal axillaire klieren en vroeger doorgemaakte borstbiopsieën. Bij 53 patiënten (22 in

de radicale mammectomiegroep en 31 in de chirurgisch conservatieve groep) ontbrak juiste informatie over tumorgrootte. De gemiddelde leeftijd bedroeg 51±10,1 jaar (voor radicale mastectomie) en 50±10,4 (voor borstsparende heekunde).

Onderzoeksopzet

De patiënten werden aselekt verdeeld in een groep behandeld met radicale mastectomie met axillaire curettage volgens Hallsted (n=349) en een groep met brede tumorectomie met ruime marge van gezond weefsel (1,5-2 cm) met axillaire uitruiming, gevolgd door radiotherapie op het resterende klierweefsel (n=352). Er werd gestratificeerd naar menopauzale status. Vanaf 1976 kregen vrouwen met positieve axillaire klieren uit beide groepen eveneens chemotherapie volgens het klassieke CMF-schema. Gedurende de eerste tien jaar werden de vrouwen driemaandelijks klinisch opgevolgd en jaarlijks werd een mammografie, een echografie van de lever en een radiografie van botten en longen uitgevoerd. Na tien jaar werd jaarlijks een mammografie uitgevoerd en deed men andere onderzoeken volgens klinische indicatie.



Literatuur

1. Baum M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:210 (abstr 8).
2. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
3. Sainsbury R, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Beneficial side-effect profile of anastrozole compared with tamoxifen confirmed by additional 7 months of exposure data: A safety update from the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:156 (suppl 1; abstr 633).
4. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003;98:1802-10.
5. Winer E, Hudis C, Burstein H, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Working Group Update: Use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2003;21:1-3.
6. Goldhirsch A, Wood W, Gelber R, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1-9.

Productnamen

Anastrozol: Arimidex®

Tamoxifen: Merck-tamoxifen®, Nolvadex®, Tamizam®, Tamoplex®, Tamoxifen EG®, Tamoxifen-Ratiopharm®

Borstsparende heekunde versus radicale mastectomie

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.

Duiding: R. Van den Broecke, R. Serreyn

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is borstsparende heekunde even effectief als radicale mastectomie bij invasief borstcarcinoom?

Achtergrond

Toen men in 1973 startte men een RCT die borstsparende heekunde (quadrantectomie) vergeleek met radicale mastectomie, was radicale mastectomie volgens Hallsted de eerstekeusbehandeling voor borstkanker ongeacht de grootte en het type tumor en ongeacht de leeftijd van de patiënt. Preliminare data toonden geen verschil in overleving¹.

Bestudeerde populatie

Tussen 1973 en 1980 werden 701 vrouwen met een mammacarcinoom met een maximale klinische diameter kleiner dan 2 cm en zonder palpabele axillaire lymfeklieren (T1N0) gerekruteerd. Vrouwen ouder dan 70 jaar, met een voorgeschiedenis van kanker en met een carcinoma in situ bij biopsie werden uitgesloten. Beide studiegroepen waren gelijk qua menopauzale status (>50% was premenopauzaal), tumorlokalisatie, aantal axillaire klieren en vroeger doorgemaakte borstbiopsieën. Bij 53 patiënten (22 in

de radicale mammectomiegroep en 31 in de chirurgisch conservatieve groep) ontbrak juiste informatie over tumorgrootte. De gemiddelde leeftijd bedroeg 51±10,1 jaar (voor radicale mastectomie) en 50±10,4 (voor borstsparende heekunde).

Onderzoeksopzet

De patiënten werden aselekt verdeeld in een groep behandeld met radicale mastectomie met axillaire curettage volgens Hallsted (n=349) en een groep met brede tumorectomie met ruime marge van gezond weefsel (1,5-2 cm) met axillaire uitruiming, gevolgd door radiotherapie op het resterende klierweefsel (n=352). Er werd gestratificeerd naar menopauzale status. Vanaf 1976 kregen vrouwen met positieve axillaire klieren uit beide groepen eveneens chemotherapie volgens het klassieke CMF-schema. Gedurende de eerste tien jaar werden de vrouwen driemaandelijks klinisch opgevolgd en jaarlijks werd een mammografie, een echografie van de lever en een radiografie van botten en longen uitgevoerd. Na tien jaar werd jaarlijks een mammografie uitgevoerd en deed men andere onderzoeken volgens klinische indicatie.



Uitkomstmeting

Voor ipsilateraal recidief, contralateraal borstcarcinoom, metastasen en andere primaire tumoren werd voor beide behandelgroepen een **cumulatieve incidentie** en een **incidentiecijfer** berekend. Voor beide groepen werden **Kaplan-Meier** overlevingscurves berekend. Tevens werd een schatting gemaakt van de oorzakspecifieke mortaliteit.

Resultaten

De mediane duur van de follow-up bedroeg 20 jaar. Slechts drie patiënten werden uit het oog verloren. In de borstsparende groep kregen 30 patiënten een ipsilateraal recidief vergeleken met acht vrouwen in de groep met radicale mastectomie. De cumulatieve incidentie na 20 jaar bedroeg respectievelijk $8,8\% \pm 3,2$ versus $2,3\% \pm 0,8$ ($p < 0,001$) (zie tabel): een incidentiecijfer van 0,63 versus 0,17 recidieven per 100 vrouwjaren. Eén derde ($n=10$) van de 30 lokale recidieven deed zich voor ter hoogte van het litteken en moet derhalve beschouwd worden als echte lokale recidieven. De overige 20 traden op in andere kwadranten en worden beschouwd als tweede ipsilatera-

le carcinomen. Na 20 jaar kon geen significant verschil in cumulatieve incidentie worden aangetoond tussen de borstsparende groep en de groep met radicale mastectomie voor contralaterale borstcarcinomen, tweede primaire carcinomen en metastasen op afstand. Er kon evenmin een verschil worden aangetoond in globale mortaliteit ($41,7\%$ versus $41,2\%$; $p=1,0$) en borstkankergerelateerde mortaliteit ($26,1\%$ versus $24,3\%$; $p=0,8$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat borstsparende chirurgie gevolgd door radiotherapie de aangewezen behandeling is voor vrouwen met borstkanker, op voorwaarde dat de resectieranden vrij zijn van tumorweefsel en het resultaat cosmetisch acceptabel is.

Financiering

De studie werd gesponsord door de 'Italian Association for Cancer Research'.

Belangenvermenging

Niet vermeld.

Tabel: Cumulatieve incidentie (% gevallen na 20 jaar follow-up) van ipsilateraal recidief, contralateraal borstcarcinoom, metastasen op afstand en tweede primair carcinoom in de borstsparende groep versus de radicale mastectomiegroep.

	Borstsparende groep (n=352)	Radicale mastectomiegroep (n=349)	p-waarde
Ipsilateraal recidief	8,8	2,3	<0,001
Contralateraal borstcarcinoom	8,7	10,2	0,5
Metastasen op afstand	23,3	24,3	0,8
Tweede primair carcinoom	9,1	8,8	0,9

BESPREKING

Recidieven

Langdurige opvolging van patiënten na borstsparende chirurgie is zeker noodzakelijk om eventuele laattijdige nadelige gevolgen van de techniek te kunnen opsporen. Daarom is het voorliggend artikel ook zo belangrijk. Het ondersteunt de opvatting van vele klinici dat de borstkankerspecifieke overleving onafhankelijk is van de al dan niet radicale chirurgische behandeling van de lokale tumor, doch eerder bepaald wordt door de systemische uitbreiding van de ziekte. Het feit dat in de borstsparende groep meer ipsilaterale recidieven worden aangetroffen hoeft ons niet te verbazen en is een bekend fenomeen. Risicofactoren voor lokaal recidief zijn jonge leeftijd, tumorgrootte en differentiatiegraad, snijranden en aantal ingenomen axillaire lymfonodi. Wanneer in de voorliggende studie echter enkel de echte lokale recidieven (ter hoogte van het oorspronkelijke tumorbed) in beschouwing worden genomen, komt men tot een ratio van 0,21 per 100 geobserveerde vrouwjaren in vergelijking met 0,17 per 100 geobserveerde vrouwjaren in de mamnecto-

miegroep, resultaten die duidelijk beter met elkaar in overeenstemming zijn. Dit suggereert dat postoperatieve radiotherapie na borstsparende heekunde wel in staat is om multicentrische tumoren effectief te behandelen, maar het ontstaan van nieuwe tumoren niet kan verhinderen.

In de voorliggende studie wordt geen vergelijking gemaakt voor lokale recidieven tussen de groep die geen chemotherapie kreeg en de groep die adjuvant werd behandeld met CMF-chemotherapie. Bovendien kennen we ook de omvang van de laatste subgroep niet en is het bijgevolg moeilijk om uitspraken te doen over het effect van adjuvante CMF in deze context. In het algemeen wordt nochtans aangenomen dat het effect van chemotherapie op de kans op lokaal recidief eerder gering is. In een andere studie van dezelfde groep werd een incidentie van lokale recidieven na CMF gevonden van $11,6\%$ in vergelijking met $14,5\%$ bij onbehandelde vrouwen: een verschil dat niet significant bleek te zijn². Hetzelfde kan worden gezegd van adjuvante hormonale therapie³.

Rol van radiotherapie

De resultaten van Veronesi et al. worden bevestigd door de NSABP-06 trial, waarin eveneens werd aangetoond dat er geen significant verschil bestaat in overleving tussen mastectomie, tumorectomie en tumorectomie gevolgd door radiotherapie ⁴. Wel blijkt opnieuw dat radicale chirurgie in staat is het aantal locoregionale recidieven significant te verminderen. Deze studie wijst tevens op het belang van adjuvante radiotherapie na borstsparende chirurgie. De cumulatieve incidentie van ipsilaterale recidieven bedroeg 39,2% na tumorectomie versus 14,9% wanneer de tumorectomie werd gevolgd door radiotherapie ($p < 0,001$). Dezelfde onderzoekers konden aantonen dat dit niet enkel opgaat voor invasieve tumoren, maar evenzeer voor ductaal carcinoma in situ (DCIS). Zij vonden een vijfjaars ziektevrije overleving van 73,8% voor patiënten

behandeld voor DCIS na tumorectomie versus 84,4% na tumorectomie en radiotherapie ⁵. Het staat ondertussen ook vast dat borstsparende chirurgie gevolgd door radiotherapie een plaats heeft in de behandeling van zowel invasieve als in situ carcinoemen van de borst omwille van de betere levenskwaliteit, het superieure esthetisch resultaat en het feit dat de techniek de overleving van de patiënten niet compromitteert. Toch moet erop gewezen worden dat adjuvante radiotherapie, op enkele uitzonderingen na, een inherent deel van de therapie zal uitmaken. De patiënten moeten verder geïnformeerd worden dat met conservatieve heekunde een grotere kans op locoregionaal recidief bestaat, maar dat het optreden ervan de overlevingskansen niet beïnvloedt. Tevens moeten de mogelijke gevolgen van radiotherapie zoals fibrose, pneumonitis, plexitis, carcinogenese en cardiomyopathie besproken worden.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie met opvolging van 20 jaar toont aan dat borstsparende heekunde minstens even effectief is als totale mammectomie bij vrouwen met invasieve mammacarcinomen. Borstsparende heekunde is daarom de voorkeursbehandeling. Bij iets grotere tumoren of kleiner borstvolume kan borstsparende heekunde met partiële borstreconstructie een goed oncologisch en esthetisch resultaat waarborgen. Postoperatieve radiotherapie is in ieder geval noodzakelijk om een significante vermindering van de kans op locoregionale recidieven te bekomen.

De redactie

Literatuur

1. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.
2. Bonnadonna G, Valagussa P, Rossi A. Ten years experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:1771.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992;339:71-85.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty years follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
5. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1581-6.

Literatuur bij "Diagnostiek van pneumonie"; zie blz. 7

1. Hopstaken R, Nelemans P, Stobberingh E, et al. Is roxithromycin better than amoxicillin in the treatment of acute lower respiratory tract infections in primary care? A double-blind randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002; 51:329-36.
2. Metlay J, Kapoor W, Fine M. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440-5.
3. Zaat J, Stalman W, Assendelft W. Hoort, wie klopt daar? Een systematische literatuurstudie naar de waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek bij verdenking op een pneumonie. *Huisarts Wet* 1998;41:461-9.
4. Melbye H. Community pneumonia - more help is needed to diagnose and assess severity. *Br J Gen Pract* 2002;52:886-8.
5. Dahler Eriksen B, Lassen J, Petersen P, et al. Evaluation of a near-patient test for C-reactive protein used in daily routine in primary healthcare by use of difference plots. *Clin Chem* 1997;43:2064-75.
6. Dahler Eriksen B, Lauritzen T, Lassen J, et al. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. *Clin Chem* 1999;45:478-85.
7. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
8. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.

Diagnostiek van pneumonie

Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA, et al. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003;53:358-64.

Duiding: S. Coenen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de diagnostische waarde van symptomen, tekenen, sedimentatie (ESR) en C-reactief proteïne (CRP) voor de diagnose van pneumonie bij volwassen patiënten met een acute luchtweginfectie?

Achtergrond

Bij een acute lage luchtweginfectie is het selecteren van patiënten die baat hebben bij een antibioticum-behandeling de grootste uitdaging voor de huisarts. Terwijl acute bronchitis beschouwd wordt als een zelf-limiterende aandoening die geen antibiotica vereist, wordt het niet voorschrijven van antibiotica bij pneumonie beschouwd als een medische fout. Deze diagnostische studie tracht een model te ontwikkelen om de kans op pneumonie te voorspellen en tevens een groep patiënten te identificeren met een laag risico van pneumonie.

Bestudeerde populatie

In deze studie includeerden 25 huisartsen 246 patiënten met symptomen en tekenen van een acute lage luchtweginfectie. De inclusiecriteria waren: 1) 18 jaar of ouder *en* 2) een nieuwe (<29 dagen) of toenemende hoest *met* 3) minstens één van de tekenen: kortademigheid, piepen, thoracale pijn of afwijkingen bij longauscultatie *en* 4) minstens één van de volgende symptomen: koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$, zweten, hoofdpijn of spierpijn *en* 5) een diagnose van acute lage luchtweginfectie volgens de huisarts. De exclusiecriteria waren: zwangerschap en borstvoeding, overgevoeligheid voor penicillines of macroliden, behandeling met antibiotica in de voorbije veertien dagen en een ziekenhuisverblijf voor een respiratoire klacht in de voorbije vier weken¹.

Onderzoekopzet

In deze cross-sectionele studie registreerden huisartsen de resultaten van een uitgebreide standaardanamnese, klinisch onderzoek en een klinische diagnose: pneumonie versus andere acute lage luchtweginfecties (voor deze studie samengevat als acute bronchitis). De uitvoering en interpretatie van deze tests gebeurden door de huisartsen. Ze werden echter niet getraind om de resultaten te veralgemenen naar de alledaagse huisartspraktijk. Daarnaast werden ESR en CRP bepaald. De diagnostische standaard voor pneumonie

was een infiltraat op een radiografie van de thorax volgens twee radiologen (indien geen overeenkomst, werd een derde geraadpleegd) onafhankelijk van elkaar en blind voor de klinische tekenen.

Uitkomstmeting

Naast de klassieke diagnostische uitkomstmaten: **sensitiviteit, specificiteit**, positieve en negatieve **voorspellende waarde** (PPV en NPV) werden ook de diagnostische odds ratio's met 95% betrouwbaarheidsintervallen en voor de laboratoriumtests (ESR en CRP) de **area under the curve** (AUC) van de ROC-curven berekend. Met **logistische regressie** werd de onafhankelijke bijdrage van symptomen en tekenen voor de diagnose van pneumonie nagegaan. Het resulterende 'symptomen en tekenen'-model werd vervolgens aangevuld met de waarde van ESR of CRP bij verschillende afkapwaarden. De diagnostische waarde van de eindmodellen werd gevisualiseerd met ROC-curves en de AUC's werden berekend en vergeleken.

Resultaten

Slechts 32 patiënten (13%) met een acute lage luchtweginfectie hadden een pneumonie op radiografie (n=243). Symptomen en tekenen zoals kortademigheid, thoracale pijn, koorts (volgens de patiënt), ademhaling >20 per minuut, percussiedemping en crepita-ties waren niet discriminerend voor pneumonie. Bij 17 patiënten (8%) werd bij negatieve radiografie (n=211) de klinische diagnose pneumonie gesteld. In slechts één op vier gevallen kwam de klinische diagnose overeen met de radiografische diagnose (n=32). De laboratoriumtests hadden een grotere diagnostische waarde dan de klinische tests (CRP>ESR). Multivariate analyse wees op droge hoest, diarree en temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ als onafhankelijke voorspellers van pneumonie. Het aanvullen van dit 'symptomen en tekenen'-model met ESR en CRP gaf steeds een beter voorspellend model (respectievelijk $p=0,004$ en $p<0,001$). Op basis van het 'symptomen en tekenen + CRP'-model (beter dan + ESR, $p=0,012$) kon een groep patiënten (n=107) worden geïdentificeerd met een laag risico van pneumonie. Een patiënt met maximum één positieve score op de drie items droge hoest, diarree en temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, en met een CRP <20 mg/l heeft een **nakans** van pneumonie van 3% (95% BI 1-8) en een **voorkans** van 13%.

Conclusie van de auteurs

De auteurs menen dat het toepassen van dit model op de studiepopulatie het aantal antibioticavoorschriften reduceert, indien enkel voor voorspelde pneumonie wordt voorgeschreven. Zo zouden minder patiënten met radiografische pneumonie ten onrechte geen antibiotica krijgen.

BESPREKING

Klinische tekenen versus radiografie

Er is zeker nood aan diagnostische hulpmiddelen om huisartsen toe te laten patiënten met een acute lage luchtweginfectie te identificeren die (geen) baat hebben bij een antibioticum. Het kunnen aantonen of uitsluiten van een pneumonie op een radiografie van de thorax levert daartoe duidelijk een waardevolle bijdrage. Hopstaken et al. laten echter zien dat symptomen en tekenen die gewoonlijk worden toegeschreven aan pneumonie niet voldoende sensitief en specifiek zijn om die diagnose te stellen. Uit hun onderzoek blijkt dat een 'symptomen en tekenen'-model met daarin droge hoest, diarree en temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$ plus ESR > 10 mm/u of CRP > 10 mg/l, het best en snelst pneumonie voorspelt. Een CRP < 20 mg/l is daarentegen bij een patiënt met een laag risico van pneumonie (maximum één positieve score op de drie items droge hoest, diarree en temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$) waarschijnlijk nuttiger om pneumonie uit te sluiten.

Het gaat om een degelijke diagnostische studie, die een breed spectrum van patiënten met een acute lage luchtweginfectie includeert, van wie sommigen met de diagnose pneumonie. De interpretatie van de bestudeerde tests gebeurde blind voor het testresultaat van de diagnostische standaard en vice versa. Alle patiënten werden onderzocht met de bestudeerde tests en de diagnostische standaard. Hoewel thoraxradiografie geen ideale test is en zeker niet praktisch is bij alle patiënten die zich met een acute lage luchtweginfectie presenteren, is het toch een algemeen aanvaarde diagnostische standaard voor pneumonie.

Waarde van CRP

Dit onderzoek sluit ook goed aan bij eerder diagnostisch onderzoek bij lage luchtweginfecties. Zo blijkt uit systematische reviews dat met anamnese en klinisch onderzoek alleen pneumonie moeilijk te onderscheiden is van acute bronchitis^{2,3}. Verder zou CRP-bepaling

Financiering

Niet vermeld. De RCT¹ werd gefinancierd door het Onderzoeksinstituut voor Extramurale en Transmurale Gezondheidszorg (ExTra).

Belangenvermenging

Niet vermeld.

een aanvullende waarde kunnen hebben bij de diagnostiek van pneumonie⁴. De mogelijke meerwaarde van CRP in de huisartspraktijk ligt dan vooral in het uitsluiten van pneumonie, en op die manier in het optimaliseren van het voorschrijven van antibiotica. Kunnen we het gebruik van (beschikbare, accurate, degelijke en kosteneffectieve) CRP-sneltests^{5,6} nu aanbevelen voor de diagnose van pneumonie? Daarvoor dient deze studie eerst te worden herhaald met sneltests om klinisch relevante CRP-waarden te bepalen. Bovendien zou men dan op het moment van de consultatie rekening moeten houden met de symptoomduur. Desalniettemin is de uitslag van de in de studie gebruikte CRP-sneltest, verkregen na vingerprik, na drie minuten bekend. Met dezelfde apparatuur kan zowel HbA_{1c} (vingerprik) als microalbuminurie worden opgespoord.

Deze studie verandert de huidige aanbeveling acute hoest niet⁷: pneumonie uitsluiten bij patiënten met een (lage) luchtweginfectie, die zich presenteren met acute hoest, op basis van anamnese en klinisch onderzoek. Bij afwezigheid van vitale tekenen (temperatuur $< 37,8^\circ\text{C}$, pols < 100 /minuut, ademhaling < 20 /minuut) wordt de reeds kleine voorkans op pneumonie vijfmaal kleiner^{2,3}. Alle vermelde onderzoeksresultaten moeten immers nog worden gevalideerd in een andere dan de onderzochte populatie. Het is bekend dat voordien gezonde volwassenen ook zonder antibiotica van pneumonie (een infiltraat op radiografie van de thorax) genezen⁸. Om het voorschrijven van antibiotica voor te behouden aan die patiënten die er baat bij hebben, is het ten slotte vooral wachten op onderzoek dat huisartsen kan helpen patiënten met lage luchtweginfectie te identificeren die zonder antibiotica een slechte prognose hebben. Tevens is er nood aan onderzoek naar het effect van alternatieve diagnostische strategieën, bijvoorbeeld met of zonder CRP-bepaling, en met relevante uitkomsten.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit deze studie blijkt dat het mogelijk is een pneumonie uit te sluiten bij patiënten met acute hoest en een laag risico van een (lage) luchtweginfectie (namelijk maximaal één van de drie criteria droge hoest, diarree of rectale temperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$) en een CRP-waarde < 20 mg/l.

De redactie

Noot:

Na de aanschaf van de testapparatuur (ongeveer 800 euro) zullen de kosten ongeveer 3,50 euro per test bedragen (NycoCard® CRP Single Test, Clindia Benelux).

Pneumokokkenvaccins ter preventie van otitis media

Veenhoeven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361: 2189-95.

Duiding: P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Is het geconjugeerde 7-valente pneumokokkenvaccin werkzaam in de preventie van recidiverende acute otitis media (OMA) bij kinderen tussen 1 en 7 jaar?

Achtergrond

De pneumokok is het meest gevreesde pathogeen bij acute otitis media. Het klassieke 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin is niet werkzaam bij kinderen jonger dan twee jaar. Het 7-valente geconjugeerde pneumokokkenvaccin daarentegen is effectief gebleken in de preventie van acute otitis media bij kinderen jonger dan 2 jaar¹⁻³ en in het bijzonder bij kinderen met recidiverende otitiden¹. Maar is het ook werkzaam bij kinderen tussen 1 en 7 jaar die reeds OMA doormaakten?

Bestudeerde populatie

Men includeerde 383 kinderen tussen 1 en 7 jaar oud die minstens twee episodes van OMA doormaakten in het jaar voorafgaand aan de studie. De basiskarakteristieken waren identiek voor de twee groepen met een meerderheid van jongens (62%) en een gemiddelde leeftijd van 2,09 en 2,36 jaar.

Onderzoeksoepzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studie werd uitgevoerd in een algemeen ziekenhuis en een tertiair ziekenhuis in Nederland. Episodes van OMA werden geïdentificeerd op basis van anamnese (ouders) en medische diagnostiek. Het exclusie criterium was elk geval van primaire of secundaire immunodeficiëntie. De kinderen kregen ofwel het geconjugeerde 7-valente pneumokokkenvaccin (n=190), ofwel een vaccin tegen hepatitis A of B (n=193). Zij werden in vier groepen gerandomiseerd in functie van hun leeftijd (12-24 maanden en 25-84 maanden) en van het aantal doorgemaakte episodes van OMA (2 tot 3 of ≥ 4). Het geconjugeerde vaccin werd tweemaal toegediend in de groep van 12 tot 24 maanden en éénmaal in de groep van 25-84 maanden en werd in beide groepen gevolgd door een boosterinjectie met het 23-valente polysaccharidevaccin. Gelijktijdig met de injecties in de interventiegroepen werd in de controlegroep het vaccin tegen hepatitis B (12-24 maanden) of A (25-84 maanden) toegediend.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het aantal episodes van OMA gedurende een opvolgingsperiode van 18 maanden vanaf één maand na het einde van de volledige vaccinatie. Otitis werd gediagnosticeerd volgens de criteria van de NHG-standaard⁴: een abnormaal trommelvlies (rood, mat of bomberend) of otorroe en ten minste één teken van acute infectie, waaronder acute otalgie, recente otorroe, prikkelbaarheid of rectale temperatuur $>38,5^{\circ}\text{C}$ of axillair $>38^{\circ}\text{C}$. Er werden stalen voor bacteriologie afgenomen: nasofaryngeaal bij het begin en tijdens opvolgconsultaties en stalen na myringotomie in geval van OMA voor de bepaling van capsulaire serotypes van de betreffende pneumokok (al dan niet opgenomen in de twee vacintypes). De resultaten werden volgens **intention-to-treat** en **per protocol** geanalyseerd.

Resultaten

De gemiddelde duur van de follow-up was gelijk in de twee groepen (18,1 en 18,0 maanden). Slechts één kind stakte de studie. In de per protocolanalyse werden in de groep die de volledige pneumokokkenvaccinatie kreeg 275 episodes van OMA geregistreerd bij 107 van de 186 kinderen (58%) (hervalfrequentie van 1,1 episode per patiëntjaar) tegenover 200 episodes bij 101 van de 181 kinderen in de controlegroep (56%) (hervalfrequentie van 0,83 episode per patiëntjaar). Dit komt overeen met een significant groter aantal recidieven in de groep die het pneumokokkenvaccin kreeg (RR 1,29; 95% BI 1,02 tot 1,62). Bij intention-to-treat analyse was dit verschil echter niet significant (RR 1,25; 95% BI 0,99 tot 1,57). De subgroepanalyses toonden evenmin een significant verschil. Bij aanvang van de studie was 49% van alle kinderen drager van pneumokokken, maar slechts 53% van de pneumokokken had een serotype dat was opgenomen in het geconjugeerde vaccin. Na vaccinatie was het aantal dragers van pneumokokken in de nasofarynx niet gedaald, aangezien de serotypes, die niet in het vaccin waren opgenomen, de zeven serotypes van het vaccin hadden vervangen. Bij de kinderen met pneumokokkenvaccinatie werd vaker *Staphylococcus aureus* gekweekt in het vocht dat bij een otitis episode werd gepuncteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van een geconjugerd pneumokokkenvaccin en een polysaccharidevaccin niet werkzaam is ter preventie van OMA bij kinderen ouder dan één jaar die herhaaldelijk een OMA doormaken.

Financiering

De studie werd gefinancierd door de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling ZonMw en de verzekeringsmaatschappij Zilveren Kruis-Achmea. De vaccins werden gratis geleverd door de producerende firma's.

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs.

BESPREKING

Tegenstrijdige resultaten

Deze studie onderzoekt niet het globale nut van een pneumokokkenvaccin bij het jonge kind. Ze heeft bovendien enkel betrekking op kinderen ouder dan één jaar. Deze bespreking heeft het dus niet over het mogelijke belang van dit geconjugerde 7-valente vaccin in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan twee jaar, zoals behandeld in andere studies^{1,5}. Eerdere studies gaven tegenstrijdige resultaten van het effect van het geconjugerde vaccin bij jonge kinderen ter preventie van OMA. In zijn studie bij kinderen jonger dan twee jaar vond Black¹ met het geconjugerde vaccin bij intention-to-treat analyse een vermindering van 6,4% (95% BI 3,9 tot 8,7) van het aantal OMA-episodes (versus meningokokken C-vaccin) met een werkzaamheid van 66,72% voor de serotypes opgenomen in het vaccin (geanalyseerd op stalen van spontane otorroe). Eskola et al.² konden geen effect van dit vaccin aantonen op het aantal episodes van OMA. De geobserveerde reductie van 6% was niet significant (95% BI -4 tot 16). In deze studie werd de vermindering (51%) van het aantal infecties van serotypes in het vaccin afgewogen tegen een stijging (33%) van episodes door serotypes die niet in het vaccin zaten. Fireman et al.³ daarentegen vonden een daling van 7,5% (95% BI 4,4 tot 10,6) van het aantal doktersbezoeken voor otitis na een volledige vaccinatie met booster bij per protocolanalyse (cijfers van intention-to-treat zijn niet gegeven). In de groep ouder dan twee jaar waren de resultaten niet meer significant (3,7% daling van het aantal doktersbezoeken met 95% BI -1,8 tot 8,8).

Geen effect bij oudere kinderen

In een oudere populatie (gemiddeld 2 jaar) dan in voorgaande studies vinden Veenhoeven et al. geen effect van het geconjugerde vaccin gevolgd door een polysaccharidevaccin met betrekking tot het uitbreiden van de immuniteit naar andere serotypes van de pneumokok. Het idee is aantrekkelijk, maar de klinische effectiviteit is nul. Ondanks een correcte serologische respons was het aantal episodes van OMA niet gewijzigd in vergelijking met de controlegroep. Het absolute aantal episodes per jaar daalde wel. Dit illustreert eens te meer dat het aantal episodes van OMA vermindert met de leeftijd van het kind.

Deze studie bevestigt evenzeer de vrees dat de serotypes van pneumokokken die niet in het vaccin zijn opgenomen, de vaccins serotypes vervangen. De significante stijging van de aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* doet vragen rijzen.

In de discussie erkennen de auteurs aanvankelijk de tegenslag van hun studie. Ze benadrukken vervolgens het belang om zo vroeg mogelijk in het leven van het kind met dit geconjugerde vaccin te beginnen, vóór de eerste episode van OMA (dikwijls veroorzaakt door pneumokokken) en vóór de nasofaryngeale kolonisatie met andere serotypes van de pneumokok. Deze timing, verschillend van die in hun studie, zou volgens hen wel effectief zijn. Deze stelling kan niet volledig worden bevestigd, aangezien de resultaten van andere studies over het algemeen tegenstrijdig zijn. De zeven serotypes in het actuele geconjugerde vaccin zouden eveneens minder betrokken zijn bij invasieve infecties in onze regio⁶ vergeleken met de Verenigde Staten. Er is een verschil tussen de serotypes in het vaccin en deze die in België in stalen van myringotomie worden aangetroffen⁷.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat een geconjugerd pneumokokkenvaccin gevolgd door een polysaccharidevaccin (booster) niet werkzaam is in de preventie van recidieven van OMA bij kinderen die gemiddeld twee jaar oud zijn. De studieresultaten over preventie van OMA bij kinderen jonger dan twee jaar zijn tegenstrijdig. Voorlopig kan het geconjugerde vaccin dus niet voor deze indicatie worden aanbevolen.

De redactie

Literatuur

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
4. Appelman C, Van Balen F, Van de Lisdonck E, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42(8):362-6.
5. O'Brien K, Moulton L, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362:355-61.
6. Prescrire Rédaction. Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences. Préviend les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescr* 2001;21(221):645-51.
7. Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Rapport. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

Productnamen

23-valent pneumokokkenvaccin: Pneumo-23®

Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

Duiding: P. Sunaert, L. Feyen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een intensieve, doelgerichte, multifactoriële interventie op het optreden van cardiovasculaire complicaties bij diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie?

Achtergrond

Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben in vergelijking met niet-diabetespatiënten een twee- tot viermaal hoger risico van cardiovasculaire aandoeningen (coronair, perifeer en cerebrovasculair vaatlijden). In verscheidene RCT's is aangetoond dat een intensieve behandeling van bloeddruk en lipidenstoornissen het aantal cardiovasculaire complicaties significant vermindert. Intensieve glykemieregeling toont een dalende trend in cardiovasculaire complicaties, doch tot nu toe ontbreken RCT's die een significante reductie aantonen. Van rookstop en regelmatige fysieke activiteit kan hetzelfde positief resultaat verwacht worden als bij niet-diabetespatiënten¹. Deze onderzoeksresultaten zijn vertaald in (inter)nationale richtlijnen waarin een intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren wordt aanbevolen. Gegevens over het effect van een dergelijke multifactoriële aanpak in de praktijk ontbraken tot nu toe.

Bestudeerde populatie

In de periode 1992-1993 werden 315 diabetes type 2-patiënten gerekruteerd in het Steno Diabetes Center in Kopenhagen². Patiënten tussen 40 en 65 jaar met een urinaire albumine-excretie van 30-300 mg/24 uur (vier van de zes 24-uursstalen positief) kwamen voor het onderzoek in aanmerking. Exclusiecriteria waren: pancreasinsufficiëntie of secundaire diabetes ten gevolge van pancreatitis, alcoholmisbruik, niet-diabetisch nierlijden, kanker en een levensverwachting korter dan vier jaar. Uiteindelijk namen 160 patiënten (onder wie 41 vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 55,1 jaar, deel aan het onderzoek. Hun BMI was gemiddeld ongeveer 30 kg/m², de bloeddruk was gemiddeld 146/85 mm Hg in de interventiegroep en 149/86 mm Hg in de conventioneel behandelde groep.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde open studie werden patiënten na stratificatie voor microalbuminurie (30-100 en 101-300 mg/24 uur) aselect toegewezen aan een interventiegroep (intensieve behandeling) of een controlegroep (conventionele behandeling). Voorafgaand aan de randomisatie kregen beide groepen individueel dieetadvies.

Literatuur

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
3. Fireman B, Black S, Shinefield H, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:10-6.
4. Appelman C, Van Balen F, Van de Lisdonck E, et al. NHG-Standaard Otitis media acuta (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42(8):362-6.
5. O'Brien K, Moulton L, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003;362:355-61.
6. Prescrire Rédaction. Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences. Préviend les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescr* 2001;21(221):645-51.
7. Verhaegen J. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Rapport. Leuven: UZ Gasthuisberg, 2002.

Productnamen

23-valent pneumokokkenvaccin: Pneumo-23®

Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

Duiding: P. Sunaert, L. Feyen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een intensieve, doelgerichte, multifactoriële interventie op het optreden van cardiovasculaire complicaties bij diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie?

Achtergrond

Patiënten met diabetes mellitus type 2 hebben in vergelijking met niet-diabetespatiënten een twee- tot viermaal hoger risico van cardiovasculaire aandoeningen (coronair, perifeer en cerebrovasculair vaatlijden). In verscheidene RCT's is aangetoond dat een intensieve behandeling van bloeddruk en lipidenstoornissen het aantal cardiovasculaire complicaties significant vermindert. Intensieve glykemieregeling toont een dalende trend in cardiovasculaire complicaties, doch tot nu toe ontbreken RCT's die een significante reductie aantonen. Van rookstop en regelmatige fysieke activiteit kan hetzelfde positief resultaat verwacht worden als bij niet-diabetespatiënten¹. Deze onderzoeksresultaten zijn vertaald in (inter)nationale richtlijnen waarin een intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren wordt aanbevolen. Gegevens over het effect van een dergelijke multifactoriële aanpak in de praktijk ontbraken tot nu toe.

Bestudeerde populatie

In de periode 1992-1993 werden 315 diabetes type 2-patiënten gerekruteerd in het Steno Diabetes Center in Kopenhagen². Patiënten tussen 40 en 65 jaar met een urinaire albumine-excretie van 30-300 mg/24 uur (vier van de zes 24-uursstalen positief) kwamen voor het onderzoek in aanmerking. Exclusiecriteria waren: pancreasinsufficiëntie of secundaire diabetes ten gevolge van pancreatitis, alcoholmisbruik, niet-diabetisch nierlijden, kanker en een levensverwachting korter dan vier jaar. Uiteindelijk namen 160 patiënten (onder wie 41 vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 55,1 jaar, deel aan het onderzoek. Hun BMI was gemiddeld ongeveer 30 kg/m², de bloeddruk was gemiddeld 146/85 mm Hg in de interventiegroep en 149/86 mm Hg in de conventioneel behandelde groep.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde open studie werden patiënten na stratificatie voor microalbuminurie (30-100 en 101-300 mg/24 uur) aselekt toegewezen aan een interventiegroep (intensieve behandeling) of een controlegroep (conventionele behandeling). Voorafgaand aan de randomisatie kregen beide groepen individueel dieetadvies.

De opvolging in de intensieve groep gebeurde door een team (arts, verpleegkundige, diëtiste) en bestond uit een multifactoriële aanpak op basis van gedragsmodificatie (dieet, lichaamsbeweging, rookstop) en een stapsgewijze medicamenteuze behandeling van de verschillende risicofactoren. Patiënten kwamen gemiddeld om de drie maanden op consultatie. Patiënten in de conventioneel behandelde groep werden gevolgd door hun huisarts die een beroep kon doen op de richtlijnen van de Danish Medical Association. De vooropgestelde streefdoelen in de intensieve groep waren strikter dan in de conventioneel behandelde groep en werden in beide groepen bijgesteld in de loop van het onderzoek (tabel).

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van macrovasculaire complicaties: cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, coronaire bypass, percutane transluminale angioplastiek, niet-fataal CVA, revascularisatie of amputatie van de onderste ledematen. Alle eindpunten werden beoordeeld door een comité, blind voor de groep waartoe de patiënt behoorde. Secundaire eindpunten waren het optreden van microvasculaire complicaties, namelijk incidentie van nefropathie, ontwikkeling en/of progressie van diabetische retinopathie en neuropathie.

Resultaten

Na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar was er in zake leefstijlaanpassingen tussen beide groepen enkel een significant verschil voor de verhouding vet- en koolhydrateninname per dag: in de intensief behandelde groep was het percentage vetinname met 10,4% afgenomen versus 6,8% in de conventioneel behandelde groep ($p < 0,001$).

Primaire eindpunten

In totaal werden in de loop van het onderzoek 118 cardiovasculaire gebeurtenissen geregistreerd: 33 (bij

19 patiënten) in de intensieve versus 85 (bij 35 patiënten) in de conventioneel behandelde groep. De ongecorrigeerde **hazard ratio** voor cardiovasculair lijden in de intensieve groep versus de conventionele groep was 0,47 (95% BI 0,24-0,73; $p=0,008$). Na correctie voor de duur van diabetes, de leeftijd, het geslacht, de rookstatus en de aanwezigheid van cardiovasculair lijden bij de start van het onderzoek bleef de hazard ratio 0,47 (95% BI 0,22-0,74; $p=0,01$). De intermediaire eindpunten, HbA_{1c}, systolische en diastolische bloeddruk, totale en LDL-cholesterol en triglyceriden, waren in de intensief behandelde groep significant meer gedaald dan in de conventioneel behandelde groep.

Secundaire eindpunten

In de intensieve groep was er significant minder nefropathie, retinopathie en autonome neuropathie. In de loop van het onderzoek werden in de intensief behandelde groep 42 lichte hypoglykemische episodes versus 39 in de conventioneel behandelde groep ($p=0,50$) en vijf versus twaalf ernstige episodes ($p=0,12$) geregistreerd. Er werden geen ernstige bijwerkingen van de intensieve behandeling gemeld.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve behandeling van verschillende risicofactoren bij patiënten met diabetes type 2 en microalbuminurie, op lange termijn het risico van cardiovasculaire en microvasculaire gebeurtenissen met 50% vermindert.

Financiering

Niet vermeld.

Belangenvermenging

Drie van de auteurs vermelden belangen in verschillende farmaceutische firma's.

Tabel: Vooropgestelde streefdoelen volgens protocol in de conventionele versus de intensief behandelde groep voor de periode 1993 tot 1999 en 2000 tot 2001.

	Conventionele therapie		Intensieve therapie	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Systolische bloeddruk (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Diastolische bloeddruk (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
HbA _{1c} (%)	<7,5	<6,5	<6,5	<6,5
Totaalcholesterol (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Triglyceriden (mg/dl)	<195	<180	<150	<150

BESPREKING

Selecte groep patiënten

Dit onderzoek includeerde diabetes type 2-patiënten, tussen 40 en 65 jaar oud, met microalbuminurie (geringe verhoging van de albumine-excretie in de urine 30-300 mg/24 uur). Dit komt bij ongeveer 20% tot 25% van de diabetes type 2-patiënten voor. De criteria voor

diagnose van microalbuminurie in deze studie waren zeer strikt. In de dagelijkse praktijk wordt microalbuminurie meestal bepaald op een staal ochtendurine (>20 mg/l). Aanwezigheid van microalbuminurie verhoogt de kans op het ontwikkelen van proteïnurie, maar de relatie met nierinsufficiëntie is minder duidelijke.

lijk. Verder is microalbuminurie een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van cardiovasculaire morbiditeit (OR 1,8; 95% BI 1,2-2,8) en mortaliteit (OR 3,1; 95% BI 1,5-2,6)³. De patiënten in dit onderzoek hadden dus een hoger risico van cardiovasculair lijden dan de gemiddelde diabetespatiënt in de praktijk. De hoge frequentie waarmee cardiovasculaire complicaties voorkwamen in de conventionele groep bevestigt dat diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie een belangrijke risicogroep zijn voor cardiovasculair lijden en een intensieve aanpak vereisen inzake cardiovasculaire risicofactoren.

Elementen van de interventie

In de interventie streefde men naar striktere behandel-doelen (bloeddruk, glykemie, lipidenprofiel) dan tot nu toe werden vooropgesteld: aan alle patiënten werd een ACE-inhibitor gegeven, de indicaties voor aspirinetherapie werden uitgebreid en alle patiënten kregen dagelijks een supplement van vitaminen en mineralen. De criteria werden verscherpt in de loop van de interventie. In het artikel worden de keuze voor de verschillende aspecten van de interventie en de streefdoelen niet gemotiveerd of onderbouwd. In 1993, bij de start van de studie, ontbrak de evidentie voor de meeste van deze opties.

Het absolute risicoverschil van 20% (NNT=5), in dit artikel berekend als het verschil tussen het percentage patiënten dat één of meerdere incidenten doormaakte, is hoog in vergelijking met de absolute risicoverschillen die werden bereikt in andere onderzoeken die één of twee factoren bestudeerden. De interventie in dit onderzoek is complex. Het is daarom moeilijk te achterhalen welke factoren nu het meest hebben bijgedragen tot deze risicoreductie en welke factoren doorgang moeten vinden in de praktijk. Voor de meeste aspecten van de interventie is er momenteel echter wel voldoende evidentie uit andere onderzoeken. Men mag bij diabetespatiënten op cardiovasculair gebied de meeste winst verwachten van een intensieve behandeling van de bloeddruk en het lipidenprofiel. Bij diabetespatiënten met een verhoogd risico van cardiovasculair lijden start men met een aspirinederivaat en een statine, ongeacht de lipidenwaarden^{1,4,5}. Evidentie voor het effect van strikte glykemiecontrole op cardiovasculaire complicaties is enkel beschikbaar uit epidemiologische analyses. Hieruit blijkt dat glykemiecontrole vooral bijdraagt tot de reductie van de microvasculaire complicaties (ook in RCT's aangetoond) en in mindere mate tot een afname van de cardiovasculaire complicaties⁶. Rookstopadvies is oblgaaft bij diabetes-

patiënten, maar deze risicofactor bleek, ondanks het aanbod van rookstoptrainingen, net als de andere leefstijlvariabelen (dieet en lichaamsbeweging) in dit onderzoek moeilijk te beïnvloeden. Het uiteindelijk effect van de gedragsmodificatie op het cardiovasculaire risico zal in dit onderzoek eerder beperkt zijn. Alle patiënten in de intensieve groep kregen een ACE-inhibitor. Er is op dit moment nog geen eenduidigheid of ACE-inhibitoren naast hun bloeddrukverlagend effect een bijkomend positief effect hebben op het cardiovasculaire risico⁷⁻⁹. Voor het routinematig geven van vitaminen en mineralen bestaat geen evidentie¹⁰.

Haalbaarheid in de praktijk

De vraag die de auteurs zich op het einde van het artikel stellen is of de resultaten in deze studie ook in de praktijk haalbaar zijn en hoe men de bevindingen het best kan implementeren. Ook in dit onderzoek, waar gemotiveerde patiënten begeleid werden door een gemotiveerd team, bleken de streefwaarden niet altijd haalbaar. De streefwaarde voor de systolische bloeddruk werd slechts door 50% van de patiënten gehaald, de streefwaarde voor HbA_{1c} door minder dan 20%. Het opnemen van zeer strikte streefwaarden in een protocol moet voldoende gekaderd worden, anders kan dit leiden tot frustratie en demotivatie bij patiënten én zorgverleners. Het blijft belangrijk om in overleg met de patiënt haalbare streefdoelen voorop te stellen.

De opvolging van dergelijk protocol vraagt heel wat discipline van patiënten. De patiënten in dit onderzoek bleken sterk gemotiveerd om de richtlijnen op te volgen, niemand in de onderzoeksgroep haakte in de loop van de acht jaar durende studie af. Men kan verwachten dat dit bij een doorsnee patiëntenpopulatie van huisartsen anders ligt.

Een belangrijk aspect van de interventie was de organisatie van de zorg. De patiënten uit de interventiegroep werden opgevolgd door een team (arts, diëtiste, verpleegkundige) in het Steno Diabetes Center en kregen intensieve educatie rond leefstijlvariabelen (dieet, roken, lichaamsbeweging). De patiënten uit de conventionele groep werden verder bij de huisarts opgevolgd zonder bijkomende ondersteuning. De huisartsen konden gebruik maken van de richtlijnen van de Danish Medical Association. In het artikel krijgen we geen beeld van de kwaliteit van de opvolging door de huisartsen. Uit eerder onderzoek weten we dat de organisatie van de zorg een belangrijke randvoorwaarde is die de uiteindelijke kwaliteit van de zorg mee bepaalt. De resultaten in dit onderzoek moeten dan ook in deze optiek bekeken worden¹¹.

BESLUIT



Dit onderzoek toont aan dat een intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden bij diabetespatiënten met microalbuminurie, het risico van cardiovasculair lijden met de helft doet afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Verder onderzoek moet aantonen hoe dit in de praktijk kan worden geïmplementeerd.

Literatuur

1. Malcolm J, Meggison H, Sigal R. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2003;10:690-714.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
3. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (eerste herziening). Noot 23. *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
4. Arauz-Pacheco C, Parott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical Review. *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288: 2981-97.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of anti-oxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
11. Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Stopt acarbose cardiovasculaire complicaties: de STOP-NIDDM-studie

Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan acarbose bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie het cardiovasculair risico reduceren en arteriële hypertensie voorkomen?

Achtergrond

De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van diabetici zijn bijzonder hoog en gevreesd. Een hoog cardiovasculair risico is reeds aanwezig voordat diabetes wordt gediagnosticeerd (nuchtere glykemie >126 mg/100 ml), namelijk in geval van glucose-intolerantie (glykemie <200 mg/100 ml en >140 mg/100 ml twee uur na orale toediening van 75 gram glucose). Acarbose, een inhibitor van het alpha-glucosidase, was eerder effectief gebleken¹ (echter niet in vergelijking met veranderingen in leefstijl) in de preventie van diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie². Maar gaat dit gepaard met een vermindering van het cardiovasculaire risico en het optreden van arteriële hypertensie?

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 1 429 personen met een gestoorde glucosetolerantie die werden gerekruteerd in

ambulante klinieken in Noord-Amerika en Europa. Hun leeftijd was tussen 40 en 70 jaar met een gemiddelde van 54,5 (± 7,9 jaar). Zij hadden een BMI tussen 25 en 40 kg/m² (gemiddeld 30,9 ± 4,2 jaar) en 49% was man. De deelnemers hadden een gestoorde glucosetolerantie (volgens WHO-criteria) en een nuchtere glykemie tussen 100 en 140 mg/dl. Exclusiecriteria waren: een recente (minder dan zes maanden) cardiovasculaire gebeurtenis, de inname van verschillende medicamenten (waaronder diuretica en β-blokkers), een nier- of leverinsufficiëntie en schildklierpathologie.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde studie werden de deelnemers gerandomiseerd in blokken van vier en zes en per centrum. In de acarbosegroep kregen de deelnemers (n=714) driemaal 100 mg acarbose per dag. Zij werden driemaandelijks gevolgd door een verpleegster en zesmaandelijks door één van de onderzoekers. Dieetadviezen om het gewicht te doen dalen en aanmoedigingen tot fysieke activiteit werden tijdens ieder contact herhaald. De



Literatuur

1. Malcolm J, Meggison H, Sigal R. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2003;10:690-714.
2. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
3. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (eerste herziening). Noot 23. *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
4. Arauz-Pacheco C, Parott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. Technical Review. *Diabetes Care* 2002;25:134-47.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288: 2981-97.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of anti-oxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
11. Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.

Stopt acarbose cardiovasculaire complicaties: de STOP-NIDDM-studie

Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Kan acarbose bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie het cardiovasculair risico reduceren en arteriële hypertensie voorkomen?

Achtergrond

De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van diabetici zijn bijzonder hoog en gevreesd. Een hoog cardiovasculair risico is reeds aanwezig voordat diabetes wordt gediagnosticeerd (nuchtere glykemie >126 mg/100 ml), namelijk in geval van glucose-intolerantie (glykemie <200 mg/100 ml en >140 mg/100 ml twee uur na orale toediening van 75 gram glucose). Acarbose, een inhibitor van het alpha-glucosidase, was eerder effectief gebleken¹ (echter niet in vergelijking met veranderingen in leefstijl) in de preventie van diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie². Maar gaat dit gepaard met een vermindering van het cardiovasculaire risico en het optreden van arteriële hypertensie?

Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 1 429 personen met een gestoorde glucosetolerantie die werden gerekruteerd in

ambulante klinieken in Noord-Amerika en Europa. Hun leeftijd was tussen 40 en 70 jaar met een gemiddelde van 54,5 (± 7,9 jaar). Zij hadden een BMI tussen 25 en 40 kg/m² (gemiddeld 30,9 ± 4,2 jaar) en 49% was man. De deelnemers hadden een gestoorde glucosetolerantie (volgens WHO-criteria) en een nuchtere glykemie tussen 100 en 140 mg/dl. Exclusiecriteria waren: een recente (minder dan zes maanden) cardiovasculaire gebeurtenis, de inname van verschillende medicamenten (waaronder diuretica en β-blokkers), een nier- of leverinsufficiëntie en schildklierpathologie.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde en placebocontroleerde studie werden de deelnemers gerandomiseerd in blokken van vier en zes en per centrum. In de acarbosegroep kregen de deelnemers (n=714) driemaal 100 mg acarbose per dag. Zij werden driemaandelijks gevolgd door een verpleegster en zesmaandelijks door één van de onderzoekers. Dieetadviezen om het gewicht te doen dalen en aanmoedigingen tot fysieke activiteit werden tijdens ieder contact herhaald. De



power van de studie (90%) werd berekend in functie van de incidentie van diabetes.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het optreden van een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis: coronaire ischemie (myocardinfarct, recente angor, revascularisatie, overlijden door cardiovasculaire oorzaak, hartinsufficiëntie, CVA, perifere vaatziekte). Het secundaire eindpunt was het optreden van arteriële hypertensie ($\geq 140/90$ mm Hg). De analyse van de resultaten gebeurde volgens een 'gemodificeerd' **intention-to-treat** protocol. Dit betekent dat verschillende deelnemers uit de analyse werden uitgesloten: 32 (acarbosegroep) en 29 (placebogroep) deelnemers wegens niet-beantwoorden aan de inclusiecriteria of onvolledige gegevens en 211 (acarbosegroep) en 130 (placebogroep) deelnemers wegens vroegtijdig onderbreken van de studie (24%). Dit komt overeen met 28% van de gerandomiseerde deelnemers.

Resultaten

Na een gemiddelde follow-up duur van 3,3 jaar (SD 1,15) bleek de daling van de postprandiale hyperglykemie met acarbose gepaard te gaan met een risico-

reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen: HR 0,51 (95% BI 0,28-0,95; $p=0,03$) of een ARR van 2,5%. De belangrijkste reductie betrof het optreden van myocardinfarct (HR 0,09; 95% BI 0,01-0,72; $p=0,02$). Een relatieve risicoreductie (RRR) van 34% werd vastgesteld voor het aantal nieuwe gevallen van hypertensie (HR 0,66; 95% BI 0,49-0,89; $p=0,006$) of een absolute risicoreductie van 5,3%. Na corrigeren voor risicofactoren bleven de verschillen bestaan.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling van personen met gestoorde glucosetolerantie met acarbose geassocieerd is met een significante reductie van het risico van cardiovasculaire ziekte en hypertensie.

Financiering

De studie werd gesponsord door de firma Bayer, die geen directe rol had in de studieopzet, analyse en interpretatie van de gegevens of het schrijven van het artikel.

Belangenvermenging

Drie van de auteurs geven aan dat zij honoraria hebben ontvangen van de firma Bayer.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Deze publicatie is een heranalyse van een studie die al eerder werd gepubliceerd in 2002¹². Op het eerste gezicht lijkt deze studie correct te zijn uitgevoerd. De randomisatieprocedure lijkt correct, maar de blinding is discutabel: 79% van de patiënten in de acarbosegroep en 69% van de artsen hadden juist ingeschat dat zij in de acarbosegroep waren ingedeeld. Door de frequent voorkomende gastro-intestinale nevenwerkingen is het zeer moeilijk om met acarbose een werkelijk 'dubbelblind' experiment uit te voeren. De basiskarakteristieken van de deelnemers in de verschillende groepen zijn beschreven, maar er werd geen statistische analyse van de verschillen uitgevoerd. Opvallend is dat 51% van de deelnemers hypertensie had (bloeddruk $\geq 140/90$ mm Hg). Deze arteriële hypertensie mocht niet behandeld worden, noch met een diureticum, noch met een β -blokker, hetgeen in strijd is met de gangbare richtlijnen. Het bestaan van een optimale behandeling is evenmin vermeld. De criteria voor de cardiovasculaire uitkomsten zijn gedeeltelijk beschreven, de definities van myocardinfarct, CVA en hartfalen echter weinig gedetailleerd. De criteria voor angor, revascularisaties en perifere arterieel lijden zijn niet beschreven en deze uitkomsten kwamen ook niet voor in het oorspronkelijke studieprotocol. De gebruikte 'gemodificeerde' intention-to-treat analyse verdient bijzondere aandacht. Na randomisatie excluderen zij personen die niet voldeden aan de criteria voor gestoorde glucosetolerantie, of van wie geen post-randomisatie gegevens beschikbaar waren, evenals de 24% die de behandeling

voortijdig staakte. Zij volgden deze personen echter wel op en zagen dat zich in de twee subgroepen (toegewezen aan behandeling met acarbose of placebo), respectievelijk vier en negen cardiovasculaire incidenten voordeden. Door deze gegevens in de analyse van de studie te includeren, veranderen de conclusies volledig! Het is dus geen intention-to-treat analyse, maar een analyse **per protocol**. Wat de gegeven p-waarden betreft, wordt een grens van 0,05 gehanteerd voor significantie van de globale resultaten ($p=0,02$ en $0,03$). Echter, aangezien men hier een gewijzigde groep analyseert en multiële tests doet, is een grens van 0,01 vereist, hetgeen niet het geval is.

Gerapporteerde resultaten

Het effect van een behandeling met acarbose bij personen met gestoorde glucosetolerantie lijkt gunstig: reductie van het risico van een cardiovasculair incident met 49% (HR 0,51). Uitgaande van een incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (in de placebogroep) van 1,4% per jaar betekent dit een klinisch significante winst: NNT van 40 personen met gestoorde glucosetolerantie die met acarbose behandeld moeten worden gedurende 3,3 jaar om één cardiovasculair incident te voorkomen. Op dezelfde manier lijkt acarbose effectief in de preventie van nieuwe gevallen van hypertensie met een HR 0,66. De incidentie hiervan is 10% per jaar (nogal hoog). Ook hiervoor lijkt de klinische winst belangrijk: 19 personen met gestoorde glucosetolerantie dienen behandeld te worden gedurende 3,3 jaar om één geval van hypertensie te voorkomen.

Maar in een regressieanalyse kan geen van de geobserveerde effecten in de acarbosegroep vergeleken met placebo (gewichtreductie, vermindering van de heup-omtrek, reductie van de bloeddruk, 2-uur postprandiale glykemie en triglyceriden) de geobserveerde globale cardiovasculaire winst verklaren.

Manipulatie van de resultaten?

Onze methodologische bedenkingen bij de analyse van de studieresultaten worden eveneens gedeeld door onafhankelijke tijdschriften aangesloten bij de 'International Society of Drug Bulletins'³. Er zijn verschillende onvolmaaktheden en contradicties op te sommen:

- De cijfers op de website van de firma Bayer zijn verschillend van de door Chiasson et al. gepubli-

ceerde cijfers. Arznei-telegramm vergeleek de cijfers en veronderstelt op basis daarvan dat deze publicatie van Chiasson gebaseerd was op een retrospectieve selectie³.

- Het percentage hypertensieven was 46% in de eerste publicatie van de STOP-NIDDM studie¹ en 51% in deze publicatie, terwijl het over dezelfde studie gaat.
- Ook andere cijfers komen niet overeen in de twee publicaties: aantal geëxcludeerde personen, voorziene opvolgingsduur en gewichtsverlies in de acarbosegroep.

Arznei-telegramm trekt tevens de verklaring dat de firma Bayer niet in de uitvoering en opvolging van deze studie zou geïntervenieerd hebben, in twijfel.

BESLUIT



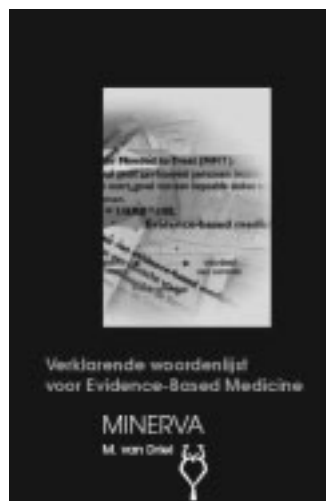
Door de gebrekkige methodologie en twijfels over de betrouwbaarheid van de gerapporteerde resultaten van deze studie is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het effect van acarbose in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen en arteriële hypertensie bij personen met een gestoorde glucosetolerantie. Er zijn geen andere studies gepubliceerd over dit onderwerp⁴.

Literatuur

1. Chiasson J-L, Josse RJ, Gomis RG, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
2. Vermeire E. Farmacologische preventiestrategie voor diabetes type 2. *Minerva* 2003;2:49-50.
3. Arznei-telegramm 2003;34:73-4. (<http://www.arzei-telegramm.de>)
4. van Driel M, Chevalier P. Het doelmatig gebruik van orale antidiabetica. Synthese van de beschikbare literatuur. Consensusvergadering 13 november 2003. RIZIV: Brussel, 2003.

Productnamen

Acarbose: Glucobay®



De Minerva verklarende woordenlijst, 2e druk is beschikbaar.

Prijs: 5 euro (exclusief verzendkosten)

Bestellen bij: Minerva-secretariaat
 UZ 1K3, De Pintelaan 185
 9000 Gent
nico.devos@ugent.be
<http://www.minerva-ebm.be>

Area under the curve

De 'area under the curve' van een ROC-curve geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test en 0,5 is een waardeloze test. De Receiver Operating Characteristic-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven.

Cumulatieve incidentie

De *cumulatieve incidentie* (synoniem: risico) is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Dit berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie, in het begin van de onderzochte tijdsperiode. Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de 'populatie at risk', die wordt bepaald door het totaal aantal tijdseenheden waarin personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijvoorbeeld per 1 000 patiëntjaren.

Hazard ratio (HR)

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

Intention-to-treat analyse

Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de behandelingsgroepen 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.

Kaplan-Meier schatting

Dit is een (non-parametrische) methode, ontwikkeld door Kaplan en Meier (1958) om overlevingstabellen te maken. Deze methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen covariabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in tegenstelling tot het Cox-model dat een vorm van multivariate analyse is.

Logistische regressie

Bij regressieanalyse gebruikt men het verband dat er tussen twee variabelen bestaat om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele. Logistische regressieanalyse wordt toegepast wanneer men de invloed van verschillende variabelen (factoren) op een dichotome uitkomst wil analyseren.

Nakans

De nakans of 'post-test probability' is de kans op ziekte na het in rekening nemen van een argument.

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.

Sensitiviteit en specificiteit

De *sensitiviteit* van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen).

De *specificiteit* van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet heeft en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben).

Voorkans

De voorkans is de kans op ziekte bij een gegeven persoon vóór het uitvoeren van een bepaalde onderzoekshandeling (observatie, anamnese, klinisch onderzoek of test).

Voorspellende waarde

De voorspellende waarde van een *positieve test* (Eng: positive predictive value, PPV) is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen.

De voorspellende waarde van een *negatieve test* (Eng: negative predictive value, NPV) is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen.