

# minerva

## *editoriaal*



### Minerva in de 21<sup>ste</sup> eeuw

Voor de eerste keer gaat dit kort editoriaal niet over evidence-based medicine zelf, maar over de boodschapper.

Nu Minerva al enkele jaren verschijnt, zou ik langs deze weg de talrijke lezers willen bedanken die ons hebben aangemoedigd om met dit initiatief verder te gaan.

Het jaar 2001 wordt echter cruciaal voor Minerva.

De financiering komt op de helling te staan, zodat achter de schermen volop wordt gezocht naar andere bronnen. Tegelijkertijd willen we Minerva ook ter beschikking stellen van collega's die geen lid zijn van de WVVH en daarbij denken we ook aan onze Franstalige collega's. Het enthousiasme van de redactie en de steun van de collega's uit het veld dwingen ons Minerva nog méér uit te bouwen.

Daarom willen we dit jaar ook een lezersrubriek inschakelen en een beperkte enquête houden om te weten in welke richting Minerva dient te evolueren. Eén van de opties is onder meer het regelmatig produceren van een themanummer zoals over cholesterol, antidepressiva, acute infecties van de luchtwegen. Het volgende nummer gaat over osteoporose.

Dit zijn niet toevallig hete hangijzers waarover verwarrende informatie bestaat en waar miljarden BEF op het spel staan. Wegens de grote energie die we daaraan wijden, wordt het nummer dat nu voor u ligt, beperkt van omvang.

Om te eindigen in schoonheid: in de komende maanden verschijnt een gebundelde Verklarende Woordenlijst. Dit is een bijproduct van Minerva en vooral het schitterende werk van onze eindredacteur Mieke van Driel.

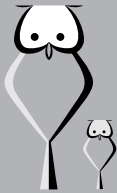
Deze verklarende woordenlijst kan iedere arts helpen om de weg te vinden in het bos van technische termen die ontstaan zijn mede door de opkomst van evidence-based medicine.

Ik wens u nog veel leesgenot, mede in naam van de hele redactie: het is zalig om met deze gedreven én bedreven mensen Minerva maandelijks uit het niets te creëren.

*M. De Meyere*  
hoofdredacteur

# minerva

## kort



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

### Toegevoegde waarde van tamoxifen bij borstkanker?

**FISHER B, DIDNAM J, WOLMARK N, ET AL. TAMOXIFEN IN TREATMENT OF INTRADUCTAL BREAST CANCER: NATIONAL SURGICAL BREAST AND BOWEL PROJECT B-24 RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. LANCET 1999;353:1993-2000.**

Heeft het toevoegen van tamoxifen aan een behandeling die bestaat uit tumorexcisie en radiotherapie bij vrouwen met een niet-invasief ductaal carcinoma in situ (DCIS), een meerwaarde voor de preventie van nieuwe tumoren? Voor deze onderzoeksvraag werden 1.804 vrouwen met DCIS gerandomiseerd over twee groepen: een groep die tumorexcisie met radiotherapie en placebo kreeg (n=902) en een groep die tevens werd behandeld met tamoxifen 20 mg/dag gedurende vijf jaar (n=902). Ook vrouwen bij wie de resectieranden tumorcellen vertoonden, konden worden geïncludeerd (ongeveer 16% van de geïncludeerde vrouwen). De vrouwen werden iedere zes maanden lichamelijk onderzocht en jaarlijks met een mammografie. Primaire uitkomst was het optreden van kanker in de ipsi- of contralaterale borst. Mediane follow-up duur was 74 maanden (57-93 maanden). Vrouwen in de tamoxifengroep hadden over vijf jaren minder borstkankers (8,2%) dan in de placebogroep (13,4%; p=0,0009). Er was een significant verschil voor invasieve, maar niet voor niet-invasieve kankers. De cumulatieve incidentie over vijf jaar voor invasieve kankers in de tamoxifengroep was 4,1%; 2,1% in de ipsilaterale borst en 1,8% in de contralaterale borst. Het risico op ipsilaterale borstkanker was in de tamoxifengroep ook significant lager bij vrouwen met positieve resectieranden. Er waren geen grote verschillen in het optreden van bijwerkingen (significantie wordt niet vermeld). De auteurs concluderen dan ook dat de combinatie van tumorresectie met radiotherapie en tamoxifen effectief is in het voorkomen van invasieve borstkanker.

*"Is er iets wat tamoxifen niet kan?", vroeg WILCKEN zich af in een commentaar op deze studie<sup>1</sup>. Eerder in *Minerva* werd het effect van tamoxifen bij vroege stadia van borstkanker of als chemoprophylaxe besproken<sup>2</sup>.*

De diagnose DCIS wordt vooral mammografisch gesteld en is tegenwoordig zeer frequent (20-30%). Probleem is dat het belang hiervan in het ontstaan van invasieve borsttumoren nog niet duidelijk is. Daardoor is men ook verdeeld over de correcte behandeling van DCIS: (sub)totaal mastectomie, tumorexcisie, tumorexcisie met radiotherapie,... De auteurs vergeleken de resultaten van deze trial met die van eerdere trials in hetzelfde NSABP (*National Surgical Adjuvant*

*Breast and Bowel Project*). Na tumorexcisie dienden zes vrouwen met radiotherapie en tamoxifen te worden behandeld om bij één vrouw recidief te voorkomen en de NNT was 20 voor het toevoegen van tamoxifen aan de combinatie tumorresectie met radiotherapie. Dit lijkt een mooi resultaat, maar is het toevoegen van tamoxifen voldoende voor vrouwen met positieve resectieranden en een slechtere prognose? Waarschijnlijk wel, want de NNT is 7. En worden vrouwen met niet-invasieve vormen niet overbehandeld? Deze vraag kan met deze studie niet overtuigend worden beantwoord en vraagt om een kosten-batenbalans. Aan de kostenzijde staan één extra longembolie, zeven extra DVT's en vijf extra endometriumcarcinomen; aan de batenzijde de NNT van 20 en de winst door het vermijden van mastectomie. Verder onderzoek zal moeten uitmaken welke behandeling het meest adequaat is voor welke vorm van DCIS en welke vrouwen het meest gebaat zijn bij een behandeling met tamoxifen.

M. van Driel

#### Belangenvermenging/financiering

Dit onderzoek werd gefinancierd door de National Cancer Institute, National Institutes of Health en Department of Health and Human Services (VS).

#### Literatuur

- 1 WILCKEN NRC. Tamoxifen hits the target in situ [commentary]. *Lancet* 1999;353:1986-7.
- 2 DE PYPERE H. Duiding: Tamoxifen bij borstkanker. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:212-6.

## Zijn antidepressiva schadelijk tijdens de zwangerschap?

WISNER KL, GELENBERG AJ, LEONARD H, ZARIN D, FRANK E. PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DEPRESSION DURING PREGNANCY. *JAMA* 1999;282:1264-9.

Volgens een onderzoek van psychiaters in een hospitaalsetting zou 9% van de vrouwen tijdens of gedurende de eerste drie maanden na de bevalling een depressie doormaken. Het staat ook vast dat er zeer weinig begeleidende informatie te vinden is om depressieve zwangere vrouwen te behandelen. In dit literatuuronderzoek wilden de auteurs de gevaren voor moeder en kind kennen die verbonden zijn aan een behandeling van een ernstige ('majeure') depressie tijdens de zwangerschap. Hiervoor zochten ze systematisch in de (Engelstalige) literatuur naar **prospectief** gecontroleerd klinisch onderzoek. Volgens dit onderzoek zouden tricyclische antidepressiva (TCA's) en de selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI's) geen aanleiding geven tot een hoger aantal overlijdens in utero noch tot congenitale afwijkingen. De inname van fluoxetine tijdens het derde zwangerschapstrimester lijkt met een lager geboortegewicht te kunnen worden geassocieerd. Dit kon niet worden aangetoond voor de groep van tricyclische antidepressiva, noch voor de nieuwere SSRI's (met name fluvoxamine, paroxetine en sertraline). Deze resultaten zijn slechts gebaseerd op vier trials, waarvan één niet was gerandomiseerd. Voor de SSRI's buiten fluoxetine werd op **beschrijvend onderzoek** gesteund. Verder onderzoek kan uitwijzen of de beperkte gewichtstoename van de moeder tijdens de zwangerschap het rechtreekse gevolg is van fluoxetinegebruik of eerder van de depressie.

De postnatale ontwikkeling van kinderen wiens moeders tijdens de zwangerschap antidepressiva gebruikten, was niet verschillend van die van kinderen van moeders die geen tricyclische antidepressiva of fluoxetine hadden genomen.

De zogenoemde gedragsteratogeniteit (cognitief functioneren, temperament en algemeen gedrag) van de kinderen blijft echter het domein dat de meeste zorgen baart na inname van antidepressiva tijdens de zwangerschap.

Bij gebruik van tricyclische antidepressiva op het einde van de zwangerschap stelde men wel ontweningsverschijnselen bij de pasgeborenen vast (schokkende bewegingen en epileptische insulten, tachypneu, tachycardie, verhoogde prikkelbaarheid, problemen bij het voeden en overmatig transpireren). Van de later ontwikkelde antidepressiva en van de mono-amino-oxidase inhibitoren (MAOI) zijn nog geen gelijkaardige gegevens bekend.

E. Vermeire

**Belangenvermenging/financiering**

Dit onderzoek werd gefinancierd door de National Institute of Mental Health (VS). De auteurs hebben financiële banden met verschillende farmaceutische firma's.

## Losartan vergeleken met captopril voor hartfalen

**PITT B, POOLE-WILSON PA, SEGAL R, ET AL. THE EFFECT OF LOSARTAN COMPARED WITH CAPTOPRIL ON MORTALITY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC HEART FAILURE: RANDOMISED TRIAL-THE LOSARTAN HEART FAILURE SURVIVAL STUDY ELITE II. LANCET 2000;355:1582-7.**

De stand van zaken over de behandeling van chronisch hartfalen werd samengevat in de bespreking van de RALES-studie <sup>1</sup>. Over de plaats van de angiotensine II-receptorblokkers was toen nog veel onzekerheid. De ELITE II-studie werd voorafgegaan door vier RCT's die het effect van deze nieuwe groep farmaca op het verloop van chronisch hartfalen probeerden in kaart te brengen. Een kortlopende placebocontroleerde studie gaf een positief effect aan op intermediaire eindpunten (dyspnoe en vermoeidheid) <sup>2</sup>. Twee van deze vier waren zeer kleine kortlopende studies met een beperkt aantal patiënten die het effect van verschillende doses losartan vergeleken met 20 mg enalapril. Men kon geen verschil in effect aantonen <sup>3,4</sup>.

De ELITE I-studie vergeleek losartan met captopril <sup>5</sup>. De primaire uitkomst was het effect op de nierfunctie. Er werd geen verschil vastgesteld. Een secundaire analyse van de resultaten liet toch enkele voordelen van losartan vermoeden (zie tabel 1).

Eindpunt	Losartan (n=352)	Captopril (n=370)	RRR (95% BI)*	ARR / NNT	p-waarde
Mortaliteit en hospitaalopnames door chronisch hartfalen	9,4%	13,2%	32% (-4% tot 55%)	3,8%	0,075
Totale sterfte	4,8%	8,7%	46% (5% tot 69%)	3,9% NNT=26	0,035

**Tabel 1: Overzicht van de resultaten van de ELITE I-studie <sup>5</sup>.**

\*: De relatieve risicoreductie wordt berekend door losartan te vergelijken met captopril (een negatief getal duidt op een verhoogd risico bij gebruik van losartan). Deze schatting werd gecorrigeerd voor leeftijdscategorie.

De zeer brede betrouwbaarheidsintervallen maken duidelijk dat de studie onvoldoende **power** heeft. Men kon echter ook aantonen dat de uitval door bijwerkingen in de losartangroep zeer gering is. Er waren dus voldoende argumenten voor het opzetten van een nieuwe studie met voldoende patiënten en een voldoende lange follow-up om met afdoende bewijskracht de resultaten van ELITE I te bevestigen.

De vraag van de ELITE II-studie was dus: kunnen we bevestigen dat losartan superieur is aan captopril bij de behandeling van chronisch hartfalen? Conceptueel gaat het hier om een experiment waarbij men geen vergelijking maakt met een placebogroep. De studie is methodologisch goed uitgevoerd. Het was een dubbelblind gerandomiseerd klinisch experiment waarin 3.152 patiënten van ouder dan 60 jaar werden opgenomen. Ze hadden een NYHA klasse II-IV chronisch hartfalen en een ejectionfracctie van 40% of minder. Van de ingesloten patiënten had 95% een NYHA klasse II of III. De analyse was volgens het **intention to treat** principe. Er waren geen verschillen in samenstelling, klinische karakteristieken, basisbehandeling en comorbiditeit tussen de twee groepen. De gemiddelde follow-up was anderhalf jaar (mediaan 555 dagen).

Er werden geen verschillen aangetoond voor totale sterfte, plotse dood of reanimatie na hartstilstand en ziekenhuisopnames voor chronisch hartfalen. Ook voor combinaties van eindpunten werden geen verschillen vastgesteld (zie tabel 2). Wel bevestigde deze trial de goede tolerantie van het product.

Eindpunt	Losartan (n=1578)	Captopril (n=1574)	HR (95% BI)	p-waarde
Mortaliteit en hospitaalopnames door chronisch hartfalen	47,7%	44,9%	1,07 (0,97 tot 1,19)	0,16
Totale sterfte	17,7%	15,9%	1,13% (0,95 tot 1,35)	0,18

Tabel 2: Overzicht van de uitkomsten van de ELITE II-studie.

De uitkomsten van deze studie laten vermoeden dat losartan een vergelijkbaar effect als een ACE-inhibitor zou kunnen hebben bij chronisch hartfalen. Aan de hand van de resultaten van één studie kan men echter niet besluiten dat angiotensine II-receptorblokkers een goed alternatief voor ACE-inhibitoren zouden zijn.

**ACE-inhibitoren<sup>6</sup> eventueel aangevuld met  $\beta$ -blokkers<sup>7,8</sup> blijven daarom de eerste keuze voor de behandeling van chronisch hartfalen. Bij patiënten die een ACE-inhibitor niet verdragen, kan men overwegen losartan te gebruiken als alternatief om het renine-angiotensine-aldosteronsysteem te blokkeren.**

M. Lemiengre

Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door Merck Research Laboratories.

## Literatuur

- 1 LEMIENGRE M. Duiding: Spironolacton bij hartfalen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:322-6. Bespreking van: PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- 2 REIGGER GAJ, BOUZO H, PETR P, et al. for the Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. Improvement in exercise, tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999;100:2224-30.
- 3 DICKSTEIN K, CHANG P, WILLENHEIMER, et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-45.
- 4 LANG RM, ALKAYAM U, et al. for the Losartan Pilot Exercise Study Investigators. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:983-91.
- 5 PITT B, SEGAL R, et al, for the ELITE study investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997;349:747-52.
- 6 GARG R, YUSUF S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;173:450-6.
- 7 CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 8 MERIT-HF Study Group. The effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.

## Verhoogd risico op kanker na IVF?

**VENN A, WATSON L, BRUINSMA F, ET AL. RISK OF CANCER AFTER USE OF FERTILITY DRUGS WITH IN-VITRO FERTILISATION. LANCET 1999;354:1586-90.**

De vraag of behandeling met ovariumstimulerende middelen het risico op kanker doet toenemen, is zeer relevant gezien het groot aantal vrouwen dat een in vitro fertilisatie (IVF)-behandeling ondergaat. In deze cohortstudie wordt het voorkomen van invasieve kankers van borst, ovarium en uterus onderzocht bij een 29.700 vrouwen die zich aanmeldden voor in vitro fertilisatie bij één van de tien IVF-klinieken in Australië. Problemen van de eileiders was de belangrijkste reden voor infertiliteit (ongeveer 40%). Vrouwen bij wie reeds een kanker was gediagnosticeerd, werden uitgesloten. Van deze vrouwen werden er 20.656 behandeld met voornamelijk clomifeen en HMG (humaan menopauzaal gonadotropine): de blootgestelde groep. De andere 9.044 vrouwen, de niet-blootgestelde of controlegroep, kreeg geen ovariële stimulatie. Opvolging gebeurde aan de hand van koppeling aan regionale of nationale kankerregistratie. De mediane duur van follow-up was zeven jaar voor de blootgestelde vrouwen en tien jaar voor de controlegroep. Er werden 143 gevallen van borstkanker geregistreerd, 13 ovariumkankers en 12 baarmoederkankers. Deze werden gestandaardiseerd naar leeftijd. Het risico op borst- en ovariumkanker was niet verhoogd voor vrouwen die waren blootgesteld aan hormonale stimulatie. Het risico op kanker van de uterus was significant hoger in de controlegroep (SIR 2,47; 95% BI 1,18-5,18). Vrouwen met onbegrepen infertiliteit in beide groepen hadden significant meer kankers van ovarium en uterus. In de eerste twaalf maanden na blootstelling was het risico in de blootgestelde groep wel verhoogd voor borstkanker (SIR 1,96; 95% BI 1,22-3,15) en uteruskanker (SIR 4,96; 95% BI 1,24-19,8).

De resultaten van deze studie lijken enigszins geruststellend. Er zijn echter belangrijke beperkingen. Bij meer dan de helft van de vrouwen waren maar één of twee cycli gestimuleerd (58,6%) en slechts 2% had tien of meer behandelingen ondergaan. Er zijn geen gegevens over de dosering van de gebruikte hormonen, noch over pariteit van de vrouwen, gebruik van orale contraceptiva of familiale belasting. Totdat meer duidelijkheid komt in de complexe relatie tussen

hormonale stimulatie en het ontwikkelen van kanker, lijkt het aangewezen om niet tot elke prijs te blijven 'stimuleren'.

M. van Driel

**Belangenvermenging/financiering**

Dit onderzoek werd gefinancierd door enkele Australische onderzoeksfondsen.

**Literatuur**

ROSSING MA, DALING JR. Complexity of surveillance for cancer risk associated with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1573-4.

## Een leverbiopsie bij gestoorde levertesten?

**DANIEL S, BEN-MENACHEM T, VASUDEVAN G, ET AL. PROSPECTIVE EVALUATION OF UNEXPLAINED CHRONIC LIVER TRANSAMINASE ABNORMALITIES IN ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC PATIENTS. AM J GASTROENTEROLOGY 1999;94:3010-4.**

Sinds frequent routinebloedonderzoeken worden uitgevoerd, vindt men gestoorde levertesten zonder dat hiervoor een verklaring kan worden gevonden. Bij patiënten met blijvend gestoorde levertesten (BGL) wordt aangeraden een leverbiopsie uit te voeren. Onder BGL wordt verstaan: gestegen transaminasen > 50% hoger dan de normale waarde, langer dan zes maanden bestaand, zonder aanwijzingen voor alcoholabusus of virale hepatitis of erfelijke of metabole of auto-immuunleverziekten, zonder geneesmiddelengebruik of leversteatose. Leversteatose is een morfologische entiteit uit de anatomopathologie en de medische beeldvorming die volgens sommige auteurs gerelateerd is aan obesitas, hyperlipidemie, diabetes of hypothyroïdie. Alleszins is de uitkomst van leversteatose op lange termijn onbekend.

Voor het uitvoeren van een leverbiopsie bestaan echter geen op onderzoek gebaseerde argumenten. Daarom werd een prospectieve observatiestudie opgezet bij patiënten met BGL zonder andere gestoorde testen. Er waren drie onderzoeksvragen: wat is de prevalentie van steatose bij deze patiënten, wat is de prevalentie van ziekten die klassiek met steatose worden geassocieerd en levert een biopsie supplementaire informatie op die het verdere beleid bij deze patiënten wijzigt? Op een gastro-enterologische dienst van een hospitaal in Detroit (VS) werden over een periode van zes jaar 1.124 volwassenen, verwezen voor BGL, onderzocht op alle mogelijke etiologieën van chronisch leverlijden. Bij 92% kon een diagnose worden gesteld en bij de overige 8% (81 patiënten) werd een leverbiopsie uitgevoerd. Het histopathologische resultaat was: normaal (8 personen), steatose (41), steatohepatitis (26), fibrose (4) en cirrose (2). Bij de personen met steatose kon geen correlatie worden aangetoond met obesitas, hyperlipidemie, diabetes noch hypothyroïdie. Evenmin werd een verband gevonden met het geslacht of bestaande klachten. Steatose en steatohepatitis maken 83% uit van de histologische beelden, maar er bestaan geen gegevens over de prevalentie ervan in de algemene bevolking, noch kent men de klinische betekenis ervan. In eerdere studies lijkt steatose niet te evolueren, waar bij steatohepatitis in 8-40% over een periode van twee tot dertien jaar een evolutie te verwachten is naar cirrose. Een vetarm dieet, gewichtsreductie en ursodeoxycholinezuur kunnen de levertesten verbeteren en de graad van steatose verminderen. Anderzijds hebben personen met onbehandelde BGL en steatose van onbekende oorzaak geen lagere levensverwachting dan leeftijdsgenoten. Een leverbiopsie is een invasief onderzoek met een morbiditeit van 0,1% en een mortaliteit van 0,01% en heeft slechts weinig nut bij personen met BGL zonder tekens van andere etiologie voor chronisch leverlijden.

E.Vermeire

**Belangenvermenging/financiering**

Niet vermeld