



# MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

februari 2005, volume 4, nummer 1

## EDITORIAAL

**Geeft Evidence-Based Medicine ook een antwoord op complexe vragen?** 1  
*E. Vermeire*

## MINERVA

**Etanercept in combinatie met methotrexaat bij reuma** 2

*I. Ravelingien, P. Van Wilder, P. Verschueren, R. Westbovens*

**Hardheid van de matras en chronische rugpijn** 5

*K. Thibaut*

**Neuraminidaseremmers in de behandeling en preventie van influenza** 6

*F. Govaerts, M. De Meyere*

**Beschermt fytotherapie jonge kinderen tegen luchtweginfecties?** 9

*G. Laekeman*

**Voor huisstofmijtallergieën ondoelbare hoestlakens: zinvol?** 11

*F. De Baets*

**Captopril en valsartan na myocardinfarct met hartfalen** 14

*B. Boland, P. Chevalier*

**VERKLARENDE WOORDENLIJST** 17



### Geeft Evidence-Based Medicine ook een antwoord op complexe vragen?

Een decennium geleden werd de RCT geprezen als het koninginnenstuk van het wetenschappelijk onderzoek en werd aansluitend daaraan een hiërarchie opgesteld van de bewijskracht en van de verschillende opzetten van wetenschappelijk onderzoek<sup>1,2</sup>. Tegelijkertijd bond de geneeskunde oogkleppen aan om zich af te schermen van complexe vragen. De effectiviteit van het medisch handelen was de kern van het evidence-based denken en alleen RCT's en meta-analysen van RCT's zouden hierop een antwoord kunnen geven. Als antwoord op een klinische vraag waarvoor geen RCT's voorhanden zijn, werd dan geantwoord dat er geen evidentie bestond.

James Thomas et al. publiceerden een voorbeeld uit de gezondheidszorg van de integratie van kwalitatief onderzoek in een systematische review van kwantitatieve studies<sup>3</sup>. Het voorbeeld dat zij uitwerkten handelde over de vraag hoe men gezonde voeding kan promoten bij kinderen. Dit is een mooi voorbeeld van een complexe vraag: ingesloten in de algemene vraag vindt men subvragen naar de effectiviteit van interventies, naar de obstakels en bevorderende factoren, naar opvattingen van kinderen en hun ouders over wat gezonde voeding dan wel is. Een antwoord op zulke complexe vraag kan alleen worden gegeven als het juiste type onderzoek wordt gebruikt om een bepaald aspect van het probleem te onderzoeken en als hiervan vervolgens een synthese wordt gemaakt. Elke subvraag wordt beantwoord met de daarvoor best geschikte studies. Deze integratie van verschillende soorten studies en ook verschillende soorten data is een uitdaging en schept nieuwe mogelijkheden.

Artsen zullen in de toekomst meer oog moeten hebben voor complexe vragen. Dit is trouwens ook het type vragen dat de overheid formuleert en waarop zij voor beleidsbeslissingen antwoorden wil krijgen. Een voorbeeld van een complexe vraag is: *'Hoe kan het aantal vaat-accidenten bij personen met diabetes type 2 worden vermin-*

*derd?'* Als men hierop een antwoord wil geven, volstaat het niet om gegevens te zoeken over de effectiviteit van geneesmiddelen, maar zijn ook inzichten nodig over therapietrouw en de implementatie van guidelines. Daarbij is het goed een beeld te vormen van wat personen met diabetes als obstakels ervaren in het dagelijkse leven met de ziekte. Naast kwantitatieve onderzoekstechnieken zijn ook kwalitatieve technieken nodig om deze waaier aan vragen te beantwoorden. Zorg is een complexe onderneming en leidt bijgevolg tot complexe vragen, waarbij niet altijd effectiviteit op de voorgrond staat.

Zoals in de voorbije decennia de behoefte groeide om kwantitatieve klinische studies samen te vatten, groeit nu de noodzaak om kwalitatieve studies te synthetiseren in systematische reviews, al of niet met meta-analyse<sup>4</sup>. Bovendien is het nodig om ook kwalitatieve studies te integreren in systematische reviews van klinische studies<sup>5,6</sup>. Immers, naast de effectiviteit van interventies die het voorwerp zijn van systematische reviews van klinische studies, wordt ook een plaats toegekend aan zorg: complexe zorgvragen die eerder vanuit kwalitatief perspectief worden onderzocht<sup>6</sup>. Een antwoord formuleren op complexe vragen is een uitdaging voor de eerste lijn die leeft in het hart van de complexiteit en haar meerwaarde aantoonde door het contextuele denken<sup>7</sup>. De voorwaarden voor succes van deze hele onderneming liggen in multidisciplinair en multimethodenonderzoek<sup>8</sup>.

Het antwoord op de vraag in de titel van dit editoriaal is dat de *'evidence-based medicine van de RCT's'* geen antwoord kan geven op complexe vragen. Om die te kunnen beantwoorden is een andere 'evidence base' nodig, één die een antwoord geeft op vragen waarvoor de RCT-opzet niet geschikt is, namelijk die van kwalitatief en evaluatieonderzoek. Het 'evidence-based medicine' huis van de toekomst is er één met vele kamers.

E. Vermeire

#### Literatuur

1. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997.
2. Silagy C, Haines A. Evidence based practice in primary care. London: BMJ Books, 1998.
3. Thomas J, Sutcliffe K, Brunton G, Kavanagh J. Integrating qualitative research with trials in systematic reviews. *BMJ* 2004; 328:1010-1.
4. Campbell R, Pound P, Pope C, et al. Evaluating meta-ethnography: a synthesis of qualitative research on lay experiences of diabetes and diabetes care. *Soc Sci Med* 2003;56:671-84.
5. Dixon-Woods M, Fitzpatrick R, Roberts K. Including qualitative research in systematic reviews: opportunities and problems. *J Eval Clin Pract* 2001;7:125-33.
6. Popay J, Williams G. Qualitative research in evidence-based health care. *J Royal Soc Med* 1998;91(Suppl 35):32-7.
7. De Maeseneer JM, van Driel ML, Green LA, van Weel C. The need for research in primary care. *Lancet* 2003;362:1314-9.
8. Harden A, Thomas J. Methodological issues in combining diverse study types in systematic reviews. *Int J Soc Res* 2004 (in press).

## Etanercept in combinatie met methotrexaat bij reuma

Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexaat compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.

Duiding: I. Ravelingien, P. Van Wilder, P. Verschueren, R. Westhovens

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van combinatietherapie met etanercept (anti-TNF) en methotrexaat, vergeleken met elk van beide producten in monotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis?

#### Achtergrond

Tumor necrosis factor (TNF) is een sleutelcytokine in de pathogenese van reumatoïde artritis. Het therapeutische effect van anti-TNF medicatie bij patiënten met reumatoïde artritis, is reeds aangetoond. Een vergelijking van de combinatie van methotrexaat en een anti-TNF met elk van beide producten in monotherapie werd nog niet eerder uitgevoerd.

#### Bestudeerde populatie

Men includeerde 686 patiënten ouder dan achttien jaar met actieve reumatoïde artritis, gedefinieerd als ten minste tien gezwollen gewrichten, ten minste twaalf pijnlijke gewrichten en ten minste één van de volgende criteria: sedimentatiesnelheid  $\geq 28$  mm na een uur, CRP  $\geq 20$  mg/l, ochtendstijfheid  $\geq 45$  minuten. Vroeger gebruik van ten minste één DMARD, anders dan methotrexaat, met onvoldoende respons was een bijkomend inclusiecriteria. Voorafgaande behandeling met methotrexaat werd toegelaten indien deze minstens zes maanden voor de start was stopgezet en er geen toxiciteit of gebrek aan respons was vastgesteld. Exclusiecriteria waren: voorafgaande behandeling met anti-TNF-medicatie, immunosuppressieve behandeling in de voorafgaande zes maanden, behandeling met een DMARD of injecties met corticosteroiden in de voorbije vier weken en relevante comorbiditeit. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was circa 53 jaar en >70% was vrouw. De gemiddelde ziekteduur was ongeveer 6,5 jaar en bij aanvang was de gemiddelde ziektescore ongeveer 5,5 (SD 1,2) op de DAS-schaal.

#### Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie bestond uit drie onderzoekarmen: één groep kreeg 25 mg etanercept subcutaan tweemaal per week met wekelijks oraal placebo (n=223), de tweede groep kreeg wekelijks peroraal methotrexaat (7,5 mg opgedreven over een tijdsverloop van acht weken tot 20 mg) met placebo-inspuitingen tweemaal per week (n=228) en de derde groep werd behandeld met een combinatie van etanercept en methotrexaat (n=231).

#### Uitkomstmeting

Het primaire klinische eindpunt was de area under the curve (AUC) van de numerieke ACR respons (ACR-N) na 24 weken. Secundaire klinische eindpunten waren: ACR20, ACR50 en ACR70 respons en verandering in DAS-score.

Het primaire radiografische eindpunt was de verandering na 52 weken van de gemodificeerde Sharp-score ten opzichte van de startwaarde. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

#### Resultaten

De AUC van de ACR-N op 24 weken was voor de combinatiegroep 18,3%-jaar (95% BI 17,1-19,6) en de etanerceptgroep 14,7%-jaar (95% BI 13,5-16) groter dan voor de methotrexaatgroep 12,2%-jaar (95% BI 11-13,4). Het gemiddelde verschil tussen combinatietherapie en methotrexaat was 6,1 (95% BI 4,5-7,8;  $p < 0,0001$ ) en tussen etanercept en methotrexaat 2,5 (95% BI 0,8-4,2;  $p = 0,0034$ ). De AUC van ACR-N was ook groter voor de combinatiegroep vergeleken met etanercept alleen ( $p < 0,0001$ ).

Na 52 weken was het percentage ACR20, ACR50 en ACR70 responders significant hoger in de combinatiearm vergeleken met methotrexaat en etanercept in monotherapie. De gemiddelde DAS-score na 52 weken was significant lager in de combinatiearm dan in de beide andere armen. Een significant hoger percentage patiënten uit de combinatiegroep bereikte op 52 weken remissie (DAS-score  $< 1,6$ ). Ook de functionaliteit van de patiënten bleek bij combinatietherapie significant beter te evolueren dan bij beide monotherapieën.

De combinatietherapie was effectiever in het afremmen van de radiologisch vastgestelde gewrichtsdestructie vergeleken met beide monotherapieën: gemiddelde verschil in totale Sharp-score voor de combinatie was -0,54 (95% BI -1,0 tot -0,07), versus 2,8 (95% BI 1,08 tot 4,51) voor methotrexaat alleen ( $p < 0,0001$ ) en 0,52 (95% BI -0,1 tot 1,15) voor etanercept alleen ( $p = 0,0006$ ). Het aantal patiënten met infectie en andere nevenwerkingen was gelijk verdeeld over de drie groepen.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van etanercept en methotrexaat significant beter de ziekte-activiteit reduceert, de functionaliteit van de patiënt



verbetert en de radiografische evolutie afremt dan methotrexaat of etanercept in monotherapie.

### Financiering

Wyeth Research

## BESPREKING

### *Methodologie: klinische evaluatie*

Deze studie is methodologisch van goede kwaliteit. De dosissen van de DMARD's (bijvoorbeeld methotrexaat) zijn adequaat, de gemiddelde dosis van methotrexaat is in de studie 17,2 mg per week. De inclusiecriteria zorgen ervoor dat patiënten met een zeer hoge ziekteactiviteit – en dus met een slechtere prognose – deelnemen. We moeten wel opmerken dat patiënten in de methotrexaatgroep een hogere Sharp-score hadden. Opvallend is eveneens dat slechts 42% van de patiënten met een gemiddelde ziekteduur van meer dan zes jaar vooraf behandeld werd met methotrexaat, terwijl dit toch de standaardbehandeling is.

Klinische evaluatie gebeurt op basis van een analyse van de 'area under the curve' op 24 weken, die duidelijk significant verschillend is in het voordeel van de combinatietherapie. Opvallend is dat voor de secundaire parameters van respons (ACR20, ACR50, ACR70, percentage patiënten in remissie, gemiddelde DAS- en HAQ-score) die op 52 weken de evolutie over de tijd buiten beschouwing laten, er geen statistisch significant verschil is tussen methotrexaat en etanercept, maar wel tussen beide monotherapieën en de combinatie. Gezien de snellere werking van etanercept versus methotrexaat is het logisch dat een dergelijke analyse op 24 weken in het voordeel is van het snelst werkende preparaat.

Er zijn talrijke secundaire parameters geanalyseerd waarbij er een probleem is van 'multiple testing'. Hierbij moet men de significantiegrens (p-waarde) aanpassen, maar dit wordt door de auteurs achterwege gelaten. Deze analyses moeten we daarom als louter exploratief beschouwen.

In het artikel vermeldt men niet het percentage ontbrekende gegevens. Analyse van 'missing data' gebeurde bij de evaluatie van het klinisch primaire eindpunt volgens een LOCF-principe. Men kan zich afvragen of dit bij een ziekte en een behandelingseffect die niet stabiel zijn in de tijd de juiste methode is<sup>1</sup>. Wat de neveneffecten betreft valt op dat deze bij combinatietherapie (bijvoorbeeld nausea) numeriek minder frequent zijn dan bij monotherapie met methotrexaat.

### *Radiologische evaluatie*

Radiografische evaluatie gebeurt op basis van een Sharp-score die varieert van 0 tot 398. Hoewel statistisch significant kunnen we ons afvragen wat de klinische relevantie is van een gemiddelde wijziging van +2,8, +0,52 of -0,54 in Sharp-score, respectievelijk in de methotrexaat-, etanercept- en combinatiegroep. Frappant is dat de **mediaan** van de totale Sharp-score

### Belangenvermenging

Alle auteurs hebben banden met de firma Wyeth. De sponsor was betrokken bij de studieopzet, het verzamelen, analyseren en interpreteren van de gegevens en het schrijven en publiceren van het artikel.

in de drie groepen respectievelijk 0, 0 en -0,5 (combinatiegroep) bedraagt. Dit betekent dat de verdeling van de curve niet symmetrisch is en dat er vermoedelijk een subgroep van patiënten is die theoretisch baat zal hebben van combinatietherapie.

### *Situering van de studie*

Reumatoïde artritis wordt gekenmerkt door een chronische inflammatie van de gewrichten, die soms gepaard gaat met systeemaantasting. De levensverwachting bij patiënten met reumatoïde artritis is drie à tien jaar korter dan die van niet-reumapatiënten. Na tien jaar follow-up heeft 50% van de patiënten een afname van hun functionaliteit. Gewrichtsschade treedt vroegtijdig op in de ziekte: 30% van de patiënten heeft erosies bij diagnose en dit loopt op tot 60% na twee jaar follow-up<sup>2-4</sup>. De kenmerken van een ideale behandelingstrategie zijn:

*Vroegtijdig:* Volgens de literatuur en de huidige guidelines is het aangewezen patiënten met reumatoïde artritis vroegtijdig te behandelen met een DMARD. Dit resulteert in een betere therapeutische respons. Een vroegtijdige behandeling kan de functionaliteit van de patiënten verbeteren en de radiografische progressie en de inflammatie afremmen<sup>5-7</sup>.

*Intensief:* De duidelijk aangetoonde werkzaamheid, de kennis van neveneffecten na langdurige follow-up en de lage kostprijs maken van methotrexaat de hoeksteen van de behandeling. Momenteel wordt in de Verenigde Staten één derde van de patiënten behandeld met combinatietherapie. Bij patiënten met 'vroeg' reumatoïde artritis hebben verschillende klinische studies het nut aangetoond van combinatietherapie. Deze studies gebeurden voor de introductie van de anti-TNF-behandelingen<sup>6,8,9</sup>.

*Plaats van de anti-TNF-behandelingen:* Momenteel zijn in België drie anti-TNF-geneesmiddelen ter beschikking: adalimumab, etanercept en infliximab voor de indicatie therapieresistente reumatoïde artritis (gedefinieerd als een onvoldoende respons op methotrexaat, aanwezigheid van erosies en voldoende synovitis). Bij patiënten met therapieresistente reumatoïde artritis (onvoldoende respons op methotrexaat) is de werkzaamheid van anti-TNF-medicatie duidelijk aangetoond<sup>9-11</sup>.

De guidelines van het 'American College of Rheumatology' raden anti-TNF-medicatie aan bij het falen van de conventionele DMARD's.

Bij patiënten met 'vroeg reumatoïde artritis' is de werkzaamheid van etanercept ten opzichte van methotrexaat

geëvalueerd: voor het primaire radiografische eindpunt was er na één jaar geen significant verschil tussen de twee groepen (totale Sharp-score en score voor gewrichtsspleetvernauwing). Etanercept heeft een significant snellere werking vergeleken met methotrexaat voor het primaire klinische eindpunt (AUC ACR na 24 weken). Het aantal ACR20 responders na twaalf maanden is evenwel gelijk in de twee groepen<sup>12,13</sup>.

*Aandacht besteden aan de comorbiditeit* \*: Patiënten met reumatoïde artritis hebben een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Hierin kan de huisarts eveneens een cruciale rol spelen door het consequent aanpakken van de bekende cardiovasculaire risicofactoren en het tijdig opsporen van infecties onder behandeling met anti-TNF-medicatie.

## BESLUIT



Deze studie bevestigt de meerwaarde van de behandeling met een combinatie van etanercept en methotrexaat versus methotrexaat of etanercept in monotherapie bij patiënten met actieve reumatoïde artritis die geen goede respons hebben op een DMARD (anders dan methotrexaat).

Bij de behandeling van reumatoïde artritis is het belangrijk om patiënten vroegtijdig en intensief te behandelen. Er is voldoende evidentie om te starten met een combinatie van conventionele DMARD's. De plaats van anti-TNF-medicatie bij vroege reumatoïde artritis is momenteel – mede gezien de hoge kostprijs, de huidige terugbetalingsmodaliteiten en onbekende neveneffecten op lange termijn – gereserveerd voor therapieresistente patiënten. De hoeksteen van de behandeling blijft methotrexaat.

## Literatuur

1. <http://www.abcif.com/Sesiones/ptcmmissingdata.pdf> (geraadpleegd 07.01.05)
2. Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis affect patients and their lives? Result of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA study (ERAS). *Rheumatology* 2000;39:603-11.
3. Guedes C, Dumont-Fischer D, Leichter-Nackache S, Boissier MC. Mortality in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:492-8.
4. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology* 1999; 38:1138-41.
5. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
6. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
7. Lagro HAHM, Bohnen AM, Van den Bosch WJHM, et al. NHG-Standaard Reumatoïde Artritis (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2002;45:534-43.
8. Emery P, Suarez-Almazor. Treatment with several disease modifying antirheumatic drugs combined. <http://www.clinicalevidence.com/cweb/conditions/msd/msd.jsp> (beschikbaar voor abonnees)
9. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
10. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
11. Blumenauer B, Judd M, Cranney A, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
12. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
13. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.

### Productnamen

Adalimumab: Humira®

Etanercept: Enbrel®

Infliximab: Remicade®

Methotrexaat: Ledertrexate®



## Hardheid van de matras en chronische rugpijn

Kovacs FM, Abraira V, Peña A, et al. Effect of firmness of mattress on chronic non-specific low back pain: randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet* 2003;362:1599-604.

Duiding: K. Thibaut



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van de hardheid van de matras op de klinische evolutie van patiënten met chronische specifieke lage rugpijn?

#### Achtergrond

Algemeen wordt aangenomen dat harde matrassen een gunstig effect hebben op lage rugpijn. De bewijzen die deze beweringen ondersteunen zijn echter zwak (studies met een klein aantal deelnemers, aanwezigheid van bias in de methodologie).

#### Onderzoekspopulatie

Voor deze studie rekruteerde men enerzijds volwassenen die hadden deelgenomen aan een eerdere studie over de prevalentie en de risicofactoren van lage rugpijn bij adolescenten en hun ouders. De inclusiecriteria waren: leeftijd  $\geq 18$  jaar, pijn sinds meer dan drie maanden – niet uitstralend – die zich voordeed terwijl ze in bed lagen of opstonden. De exclusiecriteria waren onder andere: diagnose van inflammatoire ziekte of kanker, diagnose of vermoeden van fibromyalgie, diagnose van systeemziekte en zwangerschap. De mediane leeftijd van de deelnemers was 44-45 jaar, 27% was man en zij hadden mediaan tien jaar last van lage rugpijn. De basiskarakteristieken van de twee groepen waren gelijk voor de gemiddelde leeftijd, gewicht, lichaamsomtrek, het type werk enzovoort. Er was evenmin verschil in perceptie van de pijnintensiteit bij het liggen (in bed), bij het opstaan en in de graad van fysieke beperkingen.

#### Onderzoeksoepzet

In deze dubbelblinde gerandomiseerde studie werden 313 patiënten verdeeld over twee groepen: een groep (n=158) kreeg een zeer harde matras (2,3 volgens de **European Committee for Standardization scale**), de andere groep (n=155) kreeg een matras met gemiddelde hardheid (5,6 op de hardheidschaal). De follow-up bedroeg negentig dagen.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren de intensiteit van de

pijn in bed en bij het opstaan en de functionele beperkingen. De secundaire uitkomsten waren pijn gedurende het verloop van de studie en pijn na langdurig liggen. Men evalueerde de pijn met behulp van een visueel analoge schaal van 0 tot 10. De functionele beperkingen werden geëvalueerd met een aangepaste gevalideerde versie van de **Roland Morris** vragenlijst. Alle evaluaties werden door de patiënt zelf uitgevoerd bij het begin van de studie en na negentig dagen. De verkregen scores voor pijn bij het liggen en bij het opstaan en voor de functionele beperkingen op dag 90 werden afgetrokken van de scores van het begin van de studie (positieve waarde is een verbetering van de klinische situatie en een negatieve waarde een verslechtering).

#### Resultaten

Na negentig dagen stelde men in beide groepen een niet-significante verbetering vast voor alle primaire uitkomsten, maar patiënten die over een matras met gemiddelde hardheid beschikten hadden betere resultaten voor de pijnintensiteit in bed (OR=2,36; 95% BI 1,13-4,93), bij opstaan (OR=1,93; 95% BI 0,97-3,86) en voor de functionele beperkingen (OR=2,1; 95% BI 1,24-3,56). Voor de secundaire uitkomstmaten vertoonden dezelfde patiënten (matrassen met gemiddelde hardheid) tijdens de duur van de studie minder pijn overdag (p=0,059), pijn bij het slapen (p=0,064) en pijn bij het opstaan (p=0,008).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een matras met een gemiddelde hardheid bij patiënten met chronische specifieke lage rugpijn een positief effect heeft op de graad van functionele beperkingen en de pijn bij liggen en opstaan. Zij merken op dat aanbevelingen, zoals het type matras, een relevant effect kunnen hebben op de klinische evolutie van chronische lage rugpijn.

#### Financiering

Kovacs Foundation

#### Belangenvermenging

Niet vermeld

### BESPREKING

#### Methodologische overwegingen

De studie is methodologisch correct uitgevoerd: het onderwerp, de onderzoeksvraag, de hypothese, de studieopzet en de uitkomstmaten zijn duidelijk gede-

finieerd. Er wordt gecontroleerd voor versturende variabelen (inclusie- en exclusiecriteria), de twee groepen zijn vergelijkbaar (vooraf bekeken) en men past aan of controleert voor andere versturende facto-

ren. Bij statistische analyse van het verschil in pijn bij opstaan na negentig dagen ligt de p-waarde boven de 5% (0,061). Er is dus geen significant verschil tussen de twee groepen. We weten echter niet hoe de pijn tijdens het verloop van de studie (secundaire uitkomst) is geëvalueerd; twee resultaten van deze evaluatie zijn niet statistisch significant ( $p > 0,05$ ) voor pijn tijdens de dag en bij het slapen. De auteurs hebben het Hawthorne-effect en het placebo-effect op de geobserveerde verbeteringen niet geëvalueerd.

#### Situering temidden van andere behandelingen

De externe validiteit van de resultaten kan worden beperkt door een aantal factoren. Ten eerste sluit men in dit onderzoek patiënten uit die uitstralende pijn vertonen. Ten tweede hebben de gebruikte matrassen springveren, hoewel de schaal die de hardheid van de

matrassen evalueert onafhankelijk is van de samenstelling van deze matrassen. Ten slotte kunnen sommige psychosociale factoren de graad van functionele beperking beïnvloeden, factoren waarmee de auteurs geen rekening houden.

Een systematische review toonde aan dat gedragstherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn<sup>1</sup>. Andere onderzoekers<sup>2</sup> toonden aan dat oefeningen (vergeleken met andere behandelingen) de pijn en de functionele status van patiënten verbeteren. Ten slotte besloten Furlan et al.<sup>3</sup> dat massage, vooral indien ze samen gaat met oefeningen en educatie, een positief effect kan hebben bij deze patiënten. Geen enkele studie heeft het effect van deze behandelingen vergeleken met de hardheid van matrassen.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn het gebruik van matrassen met een gemiddelde hardheid in vergelijking met zeer harde matrassen, een significante verbetering van de pijn (enkel bij slapen) en van de functionele beperkingen geeft. Het effect van dit type matras is echter niet geëvalueerd in vergelijking met andere interventies waarvoor een effect is aangetoond.

## Literatuur

- van Tulder MW, Ostelo RWJG, Vlaeyen JWS, et al. Behavioural treatment for chronic low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- van Tulder M, Koes B. Low back pain and sciatica (chronic). *Clin Evid* 2003;9:1260-76.
- Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

## Neuraminidaseremmers in de behandeling en preventie van influenza

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326:1235-41.

Duiding: F. Govaerts, M. De Meyere

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de klinische werkzaamheid van oseltamivir en zanamivir in de behandeling en preventie van influenza A en B infecties?

### Achtergrond

Neuraminidaseremmers worden beschouwd als aanvullende behandeling van influenza bij reeds gevaccineerde hoogrisicopatiënten. Amantadine gaf frequent bijwerkingen vooral ter hoogte van het centraal zenuwstelsel, was niet werkzaam tegen influenza B

en er trad vrij snel resistentie op. Oseltamivir (oraal) en zanamivir (inhalatie) openden nieuwe perspectieven: ze zouden minder nevenwerkingen vertonen en actief zijn tegen zowel influenza A als B.

### Methode

#### Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en de Integrated Science Citation Index. Ook referentielijsten van geselecteerde publicaties en trialdatabanken van producenten werden voor deze meta-analyse geraadpleegd.



ren. Bij statistische analyse van het verschil in pijn bij opstaan na negentig dagen ligt de p-waarde boven de 5% (0,061). Er is dus geen significant verschil tussen de twee groepen. We weten echter niet hoe de pijn tijdens het verloop van de studie (secundaire uitkomst) is geëvalueerd; twee resultaten van deze evaluatie zijn niet statistisch significant ( $p > 0,05$ ) voor pijn tijdens de dag en bij het slapen. De auteurs hebben het Hawthorne-effect en het placebo-effect op de geobserveerde verbeteringen niet geëvalueerd.

#### Situering temidden van andere behandelingen

De externe validiteit van de resultaten kan worden beperkt door een aantal factoren. Ten eerste sluit men in dit onderzoek patiënten uit die uitstralende pijn vertonen. Ten tweede hebben de gebruikte matrassen springveren, hoewel de schaal die de hardheid van de

matrassen evalueert onafhankelijk is van de samenstelling van deze matrassen. Ten slotte kunnen sommige psychosociale factoren de graad van functionele beperking beïnvloeden, factoren waarmee de auteurs geen rekening houden.

Een systematische review toonde aan dat gedragstherapie een effectieve behandeling is bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn<sup>1</sup>. Andere onderzoekers<sup>2</sup> toonden aan dat oefeningen (vergeleken met andere behandelingen) de pijn en de functionele status van patiënten verbeteren. Ten slotte besloten Furlan et al.<sup>3</sup> dat massage, vooral indien ze samen gaat met oefeningen en educatie, een positief effect kan hebben bij deze patiënten. Geen enkele studie heeft het effect van deze behandelingen vergeleken met de hardheid van matrassen.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met chronische aspecifieke lage rugpijn het gebruik van matrassen met een gemiddelde hardheid in vergelijking met zeer harde matrassen, een significante verbetering van de pijn (enkel bij slapen) en van de functionele beperkingen geeft. Het effect van dit type matras is echter niet geëvalueerd in vergelijking met andere interventies waarvoor een effect is aangetoond.

## Literatuur

1. van Tulder MW, Ostelo RWJG, Vlaeyen JWS, et al. Behavioural treatment for chronic low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. van Tulder M, Koes B. Low back pain and sciatica (chronic). *Clin Evid* 2003;9:1260-76.
3. Furlan AD, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for low back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

## Neuraminidaseremmers in de behandeling en preventie van influenza

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326:1235-41.

Duiding: F. Govaerts, M. De Meyere

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de klinische werkzaamheid van oseltamivir en zanamivir in de behandeling en preventie van influenza A en B infecties?

### Achtergrond

Neuraminidaseremmers worden beschouwd als aanvullende behandeling van influenza bij reeds gevaccineerde hoogrisicopatiënten. Amantadine gaf frequent bijwerkingen vooral ter hoogte van het centraal zenuwstelsel, was niet werkzaam tegen influenza B

en er trad vrij snel resistentie op. Oseltamivir (oraal) en zanamivir (inhalatie) openden nieuwe perspectieven: ze zouden minder nevenwerkingen vertonen en actief zijn tegen zowel influenza A als B.

### Methode

#### Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en de Integrated Science Citation Index. Ook referentielijsten van geselecteerde publicaties en trialdatabanken van producenten werden voor deze meta-analyse geraadpleegd.





### Geselecteerde studies

Men selecteerde alle Engelstalige RCT's (tot januari 2002) die behandeling en preventie van influenza met zanamivir of oseltamivir (met de geregistreerde dosissen) vergeleken met placebo.

### Bestudeerde populatie

Het effect werd voor drie verschillende doelgroepen bestudeerd: kinderen jonger dan twaalf jaar, gezonde personen tussen twaalf en vijftien jaar en patiënten met verhoogd risico (>65 jaar, chronische aandoeningen zoals longziekten en hartziekten).

### Uitkomstmeting

Het primaire therapeutische eindpunt was de tijd tot symptoomreductie en het aantal complicaties waarvoor antibiotica nodig waren. De resultaten werden apart gerapporteerd voor de **intention-to-treat** populatie en voor de populatie met in het laboratorium bevestigde influenza. Het primaire preventieve eindpunt was het aantal personen met symptomen van griep, bevestigd door het labo. Een meta-analyse werd verricht voor iedere neuraminidaseremmer afzonderlijk en het **random effects model** werd gebruikt om de heterogeniteit tussen de studies in rekening te brengen.

### Resultaten

Voor het effect van behandeling werden acht RCT's met zanamivir en negen met oseltamivir geselecteerd. Voor de intention-to-treat populatie was de reductie in

aantal complicaties waarvoor antibiotica nodig waren, vergeleken met placebo, significant groter bij pooling van twee studies met zanamivir (OR 0,71; 95% BI 0,56 tot 0,90) en niet-significant in één studie met oseltamivir bij gezonde volwassenen (*zie tabel*). Voor het preventieve eindpunt werden drie RCT's met zanamivir en vier met oseltamivir geselecteerd. De odds ratio varieerde van 0,10 tot 0,30, afhankelijk van de gekozen populatie (gezond, residentieel) en de gekozen strategie (seizoensgebonden versus na blootstelling).

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat oseltamivir en zanamivir doeltreffend zijn in de behandeling en preventie van influenza, maar dat de evidentie voor specifieke populaties en alle preventiestrategieën beperkt is.

### Financiering

'National Health Service' en 'National Institute for Clinical Excellence' (V.K.)

### Belangenvermenging

Eén van de auteurs ontving honoraria, onkostenvergoedingen en sponsoring voor onderzoek van Glaxo-SmithKline (producent van zanamivir) en Roche (producent van oseltamivir). Bepaalde onderzoeksgegevens van deze meta-analyse komen van de firma's GlaxoSmithKline en Roche.

*Tabel: Verschil in dagen (95% BI) tot verlichting van de symptomen in de behandeling van influenza met oseltamivir en zanamivir, vergeleken met placebo (intention-to-treat analyse van acht RCT's).*

	Oseltamivir	Zanamivir
Kinderen	-0,9 dagen (-0,3 tot -1,5)	-1,0 dagen (-0,5 tot -1,5)
Volwassenen	-0,9 dagen (-0,3 tot -1,4)	-0,8 dagen (-0,3 tot -1,3)
Hoogrisicogroep	-0,4 dagen (-1,4 tot +0,7)	-0,9 dagen (-1,9 tot +0,1)

## BESPREKING

### Methodologie

In deze meta-analyse werden gegevens betrokken uit zeventien therapeutische studies. Van zeven van deze studies kon geen kwaliteitsscore worden bepaald. Vermoedelijk zijn dit ongepubliceerde gegevens die geleverd werden door farmaceutische bedrijven, maar dit is niet in het artikel vermeld. Evenmin is duidelijk of en hoe deze zeven studies in de meta-analyse apart werden behandeld.

De auteurs vermelden dat zij in de databank van klinische trials zochten en dat farmaceutische bedrijven werden gecontacteerd voor niet-gepubliceerde data. Uit het artikel komt niet uit de verf in welke mate die twee overlaptten. Kreeg men gegevens van alle studies uit de databank en waren alle geleverde gegevens afkomstig van studies uit de databank? Dit had beter kunnen waarborgen dat de producenten ook ongunstige resultaten hadden vrijgegeven.

### Uitkomstmeting

Nergens wordt een duidelijke definitie voor 'griep' vermeld. De studies hanteren vaak verschillende scoresystemen voor het noteren van de symptomen, waarbij die voor kinderen door derden werden ingevuld. Bevestiging van een klinisch vermoeden van influenza kan in het laboratorium gebeuren, ofwel op basis van culturen uit neus en keel, ofwel door een stijging van de antistoftiter, ofwel door een combinatie van beide. De auteurs maken nergens melding van een eventueel verschil in criteria tussen de verschillende studies. Wat de verschillen in tijd betreft tot het verdwijnen van symptomen maken de auteurs voorbehoud voor onderlinge vergelijkingen tussen de twee producten of tussen de verschillende populaties. Tot nu toe zijn er immers geen studies gepubliceerd die de twee producten rechtstreeks met elkaar vergelijken.

### Therapeutisch effect?

De therapeutische studies rapporteren een vermindering van het aantal voorschriften voor antibiotica. Het is onduidelijk in welke mate dit het gevolg is van een lager aantal ernstige complicaties. Er wordt immers nergens vermeld of er in het studieprotocol duidelijke instructies waren over de indicaties voor het voorschrijven van antibiotica. De auteurs geven zelf toe dat de power van de studies te klein is om uit te maken of deze geneesmiddelen ziekenhuisopnames of mortaliteit kunnen reduceren. Om dezelfde reden kunnen ze zich niet uitspreken over het aantal ongewenste bijwerkingen. Uit de forest plot is af te leiden dat vele gegevens die vertrouwelijk (niet transparant) door de farmaceutische firma's zijn doorgegeven gecombineerd worden en als positief worden gerangschikt.

### Besliskundige argumenten

De behandeling moet worden opgestart binnen de 48 uur na het begin van de klachten. Op basis van het klinisch beeld alleen is het voor artsen niet mogelijk een zekerheidsdiagnose van influenza te stellen. Laboratoriumdiagnose van influenza wordt door huisartsen zelden aangevraagd. Als een huisarts uitsluitend op basis van het klinisch beeld besluit om een behandeling met een neuraminidaseremmer op te starten, dan zal hij in een aantal gevallen infecties behandelen die veroorzaakt zijn door andere virussen waartegen de neuraminidaseremmers niet werkzaam zijn. Dit besliskundig probleem werd ook al behandeld in een eerdere bespreking van Minerva <sup>1</sup>. De intention-to-treat resultaten geven dan ook een meer realistisch beeld van het effect dat in de dagelijkse praktijk mag worden verwacht.

Het is merkwaardig dat de auteurs in hun protocol niet schrijven over bijwerkingen. Hiervoor verwijzen ze naar een ander artikel. Ook in de weergave van de resultaten wordt hierover niets teruggevonden. Nochtans zijn onaangename bijwerkingen, zoals nausea bij oseltamivir en bronchospasmen bij zanamivir beschreven <sup>1-3</sup>. Het is bekend dat griepremmers niet verhinderen dat het virus zich verspreidt: besmette personen gaan vlugger aan de slag. Ook wordt gewaarschuwd voor snelle resistentie tegen de neuraminidaseremmers: een blijvende monitoring is hier aangewezen <sup>1,4</sup>. Daarbij is het nog niet duidelijk of met neuraminidaseremmers de verspreiding van griep in een gezin kan worden voorkomen. Een recente studie hierover werd niet blind uitgevoerd <sup>5</sup>, zodat de besluiten van Minerva blijven gelden: er zijn te weinig argumenten om preventief contactpersonen van een gezin met oseltamivir te behandelen <sup>6</sup>.

De huidige aanbevelingen <sup>4,7</sup>, mede steunend op de besluiten van Clinical Evidence <sup>8</sup>, pleiten tegen het systematisch opstarten van neuraminidaseremmers in de preventie of behandeling van griep. Zanamivir en oseltamivir kunnen worden overwogen bij volwassen risicopatiënten en oseltamivir bij kinderen met hoog risico, maar op voorwaarde dat de medicatie gestart wordt binnen de 48 uur na het optreden van de symptomen. We merken ten slotte ook op dat behandeling met deze nieuwe antivirale producten duidelijk duurder is (28,21 euro voor een vijfdaagse behandeling) dan louter symptomatische behandeling. Samen met de patiënt moet worden afgewogen of het sneller verdwijnen van de klachten en de eventueel vroegere werkherhvatting de extra kostprijs waard zijn.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse besluit dat oseltamivir en zanamivir werkzaam zijn in de preventie en behandeling van influenza. Echter, deze besluiten zijn om methodologische redenen niet valide. Uit ander betrouwbaar onderzoek blijkt dat zanamivir en oseltamivir effectief zijn bij volwassen risicopatiënten en oseltamivir bij jonge risicopatiëntjes, op voorwaarde dat binnen de 48 uur na het begin van de symptomen met de medicatie wordt gestart. Hierbij dienen andere factoren in rekening te worden gebracht: kans op overbehandeling (vals positieven), mogelijke bijwerkingen, mogelijk optreden van resistentie, en ten slotte de zeer hoge kostprijs. Vaccinatie van bejaarden en risicopatiënten tegen influenza blijft een centrale plaats innemen.

*De redactie*

### Literatuur

1. De Meyere M. Influenza: Wat hebben neuraminidaseremmers te bieden? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;7(2):362-5.
2. MMWR. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48/RR14/1-9.
3. Matheson NJ, Symmonds-Abrahams M, Sheikh A, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Cox N, Hughes J. New options for the prevention of influenza. [Editorial] *N Engl J Med* 1999;18:1387-8.
5. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440-9.
6. Michiels B. Kan oseltamivir de verspreiding van griep voorkomen binnen een huisgezin? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:381-3.
7. National Institute of Clinical Excellence. Full guidance on the use of zanamivir, oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza. Feb 2003. <http://www.nice.org.uk/>
8. Hansen L. Influenza. *Clin Evid* 2004;11:995-1001.

### Productnamen

Amantadine: Amantan®

Oseltamivir: Tamiflu®

Zanamivir: Relenza®

## Beschermfyttherapie jonge kinderen tegen luchtweginfecties?

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, et al. Effectiveness of an herbal preparation containing Echinacea, Propolis and Vitamin C in preventing respiratory tract infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:217-21.

Duiding: G. Laekeman



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van een preparaat met echinacea, propolis en vitamine C ten opzichte van placebo in de preventie van luchtweginfecties bij kinderen tussen één en vijf jaar oud?

#### Achtergrond

Men neemt aan dat echinacea, propolis en vitamine C verschillende immunologische factoren kunnen beïnvloeden. Ondanks het feit dat ze frequent worden gebruikt blijft hun klinische werkzaamheid echter omstreken. Zo vertoonden studies met echinacea belangrijke methodologische beperkingen<sup>1</sup>.

#### Bestudeerde populatie

In Israël rekruteerde men tijdens één winterperiode (november tot maart) uit tien pediatrie poliklinieken 500 patiëntjes tussen één en vijf jaar oud. Kinderen die een infectie (al dan niet respiratoir) hadden doorgemaakt in de week vóór inclusie werden uitgesloten, evenals kinderen met een verworven of congenitale immuundeficiëntie, anatomische abnormaliteiten in de ademhalingswegen, mucoviscidose of kinderen die gedurende vier weken vóór het begin van de studie immuunmodulerende geneesmiddelen gebruikten. Uiteindelijk werden 430 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 38,3 (SD 18,6) tot 38,9 (SD 20,6) maanden geïncludeerd.

#### Onderzoekopzet

Het gaat om een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Gedurende twaalf weken kregen 215 kinderen een mengsel van *Echinacea purpurea* (bovengrondse delen) met *Echinacea angustifoli* (wortel) 50 mg/ml, 'propolis' 50 mg/ml en vitamine C 10 mg/ml toegediend in een dosis van 5 ml (1-3 jaar) of 7,5 ml (4-5 jaar) twee-

maal daags. Tijdens een acute ziekte werd de dosis verdubbeld. De placebogroep kreeg een vloeistof met dezelfde kleur en smaak. Toewijzing van het product of placebo gebeurde volgens een door de computer ontworpen randomisatielijst in groepen van vier.

#### Uitkomstmeting

Als primaire parameters kozen de auteurs: totaal aantal luchtweginfecties, totaal aantal ziektedagen, aantal (%) kinderen met meer dan één luchtweginfectie, aantal luchtweginfecties per kind, aantal ziektedagen per kind en duur van de luchtweginfecties. Iedere luchtweginfectie werd bevestigd door een dokter die betrokken was bij de studie en werd onderverdeeld in bovenste luchtweginfectie, oorontsteking, pneumonie en tonsillofaryngitis. De secundaire eindpunten werden gemeten aan de hand van een dagboek dat door de ouders werd bijgehouden: symptomen (koorts, lopende neus, hoest), gebruik van antipyretica en antibiotica, afwezigheid in dagverblijven en artsbezoeken. Er werd een **per-protocolanalyse** uitgevoerd.

#### Resultaten

In de interventiegroep verlieten 55 en in de placebogroep 44 patiëntjes de studie, in ongeveer de helft van de gevallen door een slechte smaak van het preparaat. Voor de primaire eindpunten was er tussen de beide groepen een significant verschil in het voordeel van de interventiegroep (zie tabel 1). De significantie bleef bewaard wanneer de infecties per categorie werden ingedeeld (zie tabel 2). De secundaire eindpunten waren significant beter in de interventiegroep ( $p < 0,001$ ). Het aantal dagen met rhinitis en hoest was niet significant verschillend. In de interventie- en de placebogroep kwamen respectievelijk 9 en 7 ( $p=0,54$ ) milde gastro-intestinale nevenwerkingen voor.

Tabel 1: Verschil in primaire eindpunten tussen de interventiegroep en de placebogroep

Parameters	Interventie (n=160)	Placebo (n=168)	Reductie	P-waarde
Aantal luchtweginfecties	138	308	55%	Nb
Aantal ziektedagen	423	1 040	59%	Nb
Aantal kinderen met $\geq 1$ luchtweginfectie(s)	85 (53,1%)	150 (89,3%)	43%	0,001 <sup>+</sup>
Aantal luchtweginfecties per kind	0,9 $\pm$ 1,1	1,8 $\pm$ 1,3	50%	0,001*
Aantal ziektedagen per kind	2,6 $\pm$ 4,2	6,2 $\pm$ 5,0	58%	0,001*
Gemiddelde duur van luchtweginfectie	1,6 $\pm$ 1,9	2,9 $\pm$ 1,6	45%	0,001*

Nb: niet beschikbaar

\*t-Toets

<sup>+</sup>Test voor verschil in proporties

Tabel 2: Incidentie van respiratoire infecties volgens categorie in de interventiegroep versus de placebogroep.

Parameters	Interventie (n=160)	Placebo (n=168)	Reductie	P-waarde <sup>+</sup>
Bovenste luchtweginfectie	79 (47,4%)	158 (94,0%)	50%	<0,001
Acute otitis media	31 (19,4%)	73 (43,5%)	68%	<0,001
Pneumonie	13 (8,1%)	38 (22,6%)	66%	<0,001
Tonsillofaryngitis	10 (6,3%)	25 (14,9%)	60%	0,01

<sup>+</sup>Test voor verschil in proporties

### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een preparaat met echinacea, propolis en vitamine C bij jonge kinderen de incidentie van luchtweginfecties reduceert.

### Financiering

Niet vermeld

### Belangenvermenging

De firma Hadas Corp. Ltd. die het gebruikte preparaat commercialiseert in Israël was niet betrokken bij de studieopzet, uitvoering, analyse en publicatie van de resultaten.

## BESPREKING

### Over welk geneesmiddel gaat het?

Onbekend is onbemand. Dat geldt des te meer voor natuurproducten allerhande. Bovendien zijn degelijke klinische studies over zelfmedicatie witte neushoorns tussen de grijze mastodontstudies met kaskrakende geneesmiddelen. Wat leren we bij een kritische blik op deze studie in de eerste lijn? De juiste beschrijving van het plantaardige preparaat is even belangrijk als de inschaling van de patiënten. En hier tasten we gedeeltelijk in het duister over de samenstelling van de gebruikte echinaceaextracten. Een mogelijke immuunmodulerende werking wordt toegeschreven aan polysacchariden, koffiezuren en alkylamiden. De auteurs vermelden niets over het gehalte van deze primaire en secundaire metabolieten. Ze laten ons verder gissen naar de concentratiefactor van het extract (dit wil zeggen het aantal delen plant die nodig zijn voor één deel extract). Chizukit, het gebruikte preparaat, bevat zowel *Echinacea purpurea* (bovengrondse delen) als *Echinacea angustifolia* (wortels). De reden hiervoor blijft onduidelijk. Het zou ook interessant zijn om te weten in hoeverre de gebruikte propolis constant is in samenstelling om de resultaten te kunnen extrapoleren. Propolis is een bestanddeel dat honingbijen maken om hun korven te beschermen tegen schimmels, bacteriën en virussen. Het bestaat doorgaans uit hars (50%), was (30%), vluchtige oliën (10%), pollen (5%) en andere substanties zoals mineralen (5%). De antimicrobiële werking zou te danken zijn aan flavonoïden. Uit de resultaten van deze studie kunnen we niet opmaken wat de bijdrage is van de afzonderlijke componenten en of er sprake is van synergie of complementariteit. Anderzijds is een studie met vijf armen onbetaalbaar. De vraag rijst in hoeverre alle ingrediënten van de samenstelling even belangrijk zijn. Over echinacea-species is tot nu toe het meeste geschreven<sup>2</sup>. Er bestaat discussie over welke dosis van welk preparaat we preventief moeten gebruiken en voor hoelang.

Echinaceaplantensap stimuleert de fagocytose volgens bepaalde auteurs<sup>3</sup>. Niet alle bronnen zijn daarover eensluidend<sup>4</sup>. Nog anderen vermelden een afname van de immuunstimulerende werking, wanneer echinaceapreparaten langer dan vijf dagen worden gebruikt<sup>5</sup>. Voor de antivirale werking van propolis bestaat alleen experimentele evidentie. Hetzelfde kunnen we zeggen over vitamine C.

### Wat leren we over de therapeutische activiteit?

De auteurs steunen op duidelijk gedefinieerde parameters voor het berekenen van het aantal patiënten. Ook het randomiseren en de definitie van de te verwachten primaire en secundaire klinische resultaten getuigen van een gezonde aanpak. Toch maken we een aantal belangrijke kanttekeningen.

Allergie of atopie geldt niet als exclusiecriteria. Volgens sommige bronnen vertonen 5 tot 20% atopische patiënten een allergische reactie (tot astma of anafylaxis) op echinaceapreparaten<sup>6,7</sup>. Daarnaast zijn er bedenkingen te maken over de selectiecriteria van de patiënten. Wie binnen de zeven dagen vóór het begin van de studie een infectie kreeg, werd uitgesloten. Mogelijk zijn hier een aantal infectiegevoelige patiëntjes uit de boot gevallen. Anderzijds kreeg meer dan één op twee behandelde kinderen in de interventiegroep een infectie en nagenoeg iedereen in de placebogroep. Ook voor acute otitis media (43%) en pneumonie (23%) liggen de cijfers hoog in de placebogroep. Blijft de vraag in hoeverre de resultaten mogen worden doorgetrokken.

De verwerking van de resultaten gebeurde niet volgens het 'intention-to-treat' principe, maar op 'per-protocol' basis. Als reden hiervoor geven de auteurs op: vergelijkbaarheid tussen beide groepen en het feit dat alle uitvallers de eerste week de studie verlieten. Toch verdient intention-to-treat analyse de voorkeur als principiële benadering. Bij uitval hanteren de auteurs de term 'non compliance', zonder duidelijke definitie. Het niet trouw gebruiken of innemen van



medicatie is onlosmakelijk verbonden met ambulante studies. Het vooraf definiëren van een tolerantiegrens (bijvoorbeeld 80%) lijkt aangewezen. De ouders zorgen voor de interpretatie en rapportering van symptomen. Ook hier moeten we rekening houden met variabiliteit. De auteurs zien in de interven-

tiegroep significant minder ziekte-episoden en ziektedagen. Voor deze parameter geven ze evenwel geen p-waarden. Het verschil bedraagt in ieder geval meer dan 50%. Wat gemeld wordt in verband met hoest moeten we relativeren, want over het valideren van 'more than usual' blijven we in het ongewisse.

## BESLUIT



Deze studie besluit dat een preparaat met echinacea, propolis en vitamine C kinderen tussen één en vijf jaar tegen infecties van de luchtwegen beschermt. Aangezien het om een zeer specifieke groep kinderen gaat kunnen deze resultaten niet worden geëxtrapoleerd. Daarbij komt dat het preparaat in België niet beschikbaar is. Een gelijkaardige studie met een monopreparaat (echinacea) en patiënten die vergelijkbaar zijn met kinderen in de eerste lijn, kan meer duidelijkheid scheppen.

## Literatuur

1. De Sutter A. Echinacea bij verkoudheid. *Minerva* 2003; 2:143-4.
2. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for prevention and treating of the common cold (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Bauer R, Wagner H. Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. In: Wagner H, editors. *Economic and Medicinal Plants Research*. London: Academic Press Inc, 1991:253-321.
4. Schwarz E, Metzler J, Diedrich JP, et al. Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 2002;25:413-20.
5. Wagner H, Jurcic K, Doenicke A, et al. Die Beeinflussung der Phagozytosefähigkeit von Granulozyten durch homöopathische Arzneipreparate. *Drug Res* 1986;36: 1421-5.
6. Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1988;168:170-1.
7. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with Echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.

## Voor huisstofmijtallergeen ondoorlaatbare hoedlakens: zinvol?

Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225-36.

Duiding: F. De Baets



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Leidt het gebruik van hoedlakens die ondoorlaatbaar zijn voor huisstofmijtallergeen tot een betere astmacontrole bij volwassen astmapatiënten?

### Achtergrond

Er bestaan tegenstrijdige gegevens over de klinische doeltreffendheid van huisstofmijtsanering bij patiënten met astma. Het blijft eveneens onduidelijk of men thuis een vermindering van individuele blootstelling aan huisstofmijtallergeen kan bekomen.

### Bestudeerde populatie

In 154 huisartsenpraktijken werden 21 045 astmapatiënten tussen achttien en vijftig jaar oud die regelmatig inhalatiecorticosteroiden gebruiken uitgenodigd om deel te nemen aan de studie: 4 654

personen stelden zich kandidaat. Patiënten die reeds anti-allergische hoedlakens gebruikten of slechts 100 µg per dag albuterol (of een equivalent) gebruikten, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk randomiseerde men 1 122 patiënten van gemiddeld 36 jaar oud, die hun piekstroom, symptomen en medicatiegebruik gedurende een inlooffase van vier weken correct hadden genoteerd. Vóór randomisatie werd in een centraal laboratorium het IgE-gehalte voor huisstofmijtallergeen bepaald. Patiënten en hun begeleiders waren blind voor deze resultaten. Bij randomisatie was 65% allergisch voor huisstofmijtallergeen, 55% had huisdieren en 24% rookte. De gemeten hoeveelheid huisstofmijtallergeen in de matras was representatief en was gelijk verdeeld tussen de twee groepen.



medicatie is onlosmakelijk verbonden met ambulante studies. Het vooraf definiëren van een tolerantiegrens (bijvoorbeeld 80%) lijkt aangewezen. De ouders zorgen voor de interpretatie en rapportering van symptomen. Ook hier moeten we rekening houden met variabiliteit. De auteurs zien in de interven-

tiegroep significant minder ziekte-episoden en ziektedagen. Voor deze parameter geven ze evenwel geen p-waarden. Het verschil bedraagt in ieder geval meer dan 50%. Wat gemeld wordt in verband met hoest moeten we relativeren, want over het valideren van 'more than usual' blijven we in het ongewisse.

## BESLUIT



Deze studie besluit dat een preparaat met echinacea, propolis en vitamine C kinderen tussen één en vijf jaar tegen infecties van de luchtwegen beschermt. Aangezien het om een zeer specifieke groep kinderen gaat kunnen deze resultaten niet worden geëxtrapoleerd. Daarbij komt dat het preparaat in België niet beschikbaar is. Een gelijkaardige studie met een monopreparaat (echinacea) en patiënten die vergelijkbaar zijn met kinderen in de eerste lijn, kan meer duidelijkheid scheppen.

## Literatuur

1. De Sutter A. Echinacea bij verkoudheid. *Minerva* 2003; 2:143-4.
2. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for prevention and treating of the common cold (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Bauer R, Wagner H. Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. In: Wagner H, editors. *Economic and Medicinal Plants Research*. London: Academic Press Inc, 1991:253-321.
4. Schwarz E, Metzler J, Diedrich JP, et al. Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 2002;25:413-20.
5. Wagner H, Jurcic K, Doenicke A, et al. Die Beeinflussung der Phagozytosefähigkeit von Granulozyten durch homöopathische Arzneipreparate. *Drug Res* 1986;36: 1421-5.
6. Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1988;168:170-1.
7. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with Echinacea: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.

## Voor huisstofmijtallergeen ondoorlaatbare hoedslakens: zinvol?

Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225-36.

Duiding: F. De Baets



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Leidt het gebruik van hoedslakens die ondoorlaatbaar zijn voor huisstofmijtallergeen tot een betere astmacontrole bij volwassen astmapatiënten?

### Achtergrond

Er bestaan tegenstrijdige gegevens over de klinische doeltreffendheid van huisstofmijtsanering bij patiënten met astma. Het blijft eveneens onduidelijk of men thuis een vermindering van individuele blootstelling aan huisstofmijtallergeen kan bekomen.

### Bestudeerde populatie

In 154 huisartsenpraktijken werden 21 045 astmapatiënten tussen achttien en vijftig jaar oud die regelmatig inhalatiecorticosteroiden gebruiken uitgenodigd om deel te nemen aan de studie: 4 654

personen stelden zich kandidaat. Patiënten die reeds anti-allergische hoedslakens gebruikten of slechts 100 µg per dag albuterol (of een equivalent) gebruikten, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk randomiseerde men 1 122 patiënten van gemiddeld 36 jaar oud, die hun piekstroom, symptomen en medicatiegebruik gedurende een inlooffase van vier weken correct hadden genoteerd. Vóór randomisatie werd in een centraal laboratorium het IgE-gehalte voor huisstofmijtallergeen bepaald. Patiënten en hun begeleiders waren blind voor deze resultaten. Bij randomisatie was 65% allergisch voor huisstofmijtallergeen, 55% had huisdieren en 24% rookte. De gemeten hoeveelheid huisstofmijtallergeen in de matras was representatief en was gelijk verdeeld tussen de twee groepen.

## Onderzoeksoepzet

In deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie kregen 560 patiënten voor één jaar een allergeenondoorlaatbaar hoeslaken en dekbed, en een allergeenondoorlaatbare kussensloop. De 562 patiënten van de controlegroep kregen een niet-ondoorlaatbaar hoeslaken. In beide groepen werden geen bijkomende adviezen voor stofsanering gegeven. Er werd gestratificeerd naar huisartspraktijk, allergie voor huisstofmijtallergeen, aanwezigheid van huisdieren en rookgewoonten.

Gedurende de eerste fase (eerste zes maanden) van de studie werden de patiënten gevraagd hun dagdosis inhalatiecorticosteroiden constant te houden. Een controleonderzoek gebeurde na drie en zes maanden. De patiënten werd gevraagd om gedurende vier weken vóór het bezoek na zes maanden piekstroomwaarden en symptomen dagelijks te noteren. Gedurende de tweede fase (maand 7 tot 12) van de studie werd op geleide van de piekstroom, het gebruik van  $\beta_2$ -agonisten en volgens het oordeel van patiënt en zorgverlener de dosis inhalatiecorticosteroiden met 25 tot 50% per maand afgebouwd.

## Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren de gemiddelde ochtendpiekstroom gedurende de eerste fase van de studie en het percentage patiënten dat hun behandeling met inhalatiecorticosteroiden kon afbouwen gedurende de tweede fase van de studie.

Secundaire uitkomsten in de eerste fase waren: de avondpiekstroom, het gebruik van  $\beta_2$ -agonisten, symptomen overdag en 's avonds, de frequentie van acute exacerbaties, het aantal dagen werkverlet en de levenskwaliteit. In de tweede fase keek men tevens naar het percentage dat hun dagdosis inhalatiecorticosteroiden kon verminderen.

Bij een willekeurige 10% van de deelnemers werden na zes en twaalf maanden stofmonsters van de matrassen verzameld waarop de concentratie huisstofmijtallergeen kwantitatief werd gemeten. Vergelijkingen werden gemaakt tussen de twee volledige groepen (wel of niet huisstofmijtallergisch), maar ook afzonderlijk voor de huisstofmijtallergische patiënten alleen.

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

De grote studiepopulatie is een goed antwoord op de tekortkomingen van vorige studies in verband met huisstofmijtsanering<sup>1,2</sup>. Deze studie heeft echter andere belangrijke methodologische tekortkomingen. Waarom werden niet alleen huisstofmijtallergische astmapatiënten ingesloten? Evaluatie van niet-allergische patiënten belast de studie en leert niets wezenlijks bij. Bovendien wordt aanwezigheid van huisstofmijtallergie enkel bepaald door een positieve CAP-test. Wanneer men de literatuur nakijkt op de

## Resultaten

Na zes maanden deed 90% en na twaalf maanden 83% van de deelnemers nog mee aan de studie. Na twaalf maanden hadden 31 patiënten in de interventiegroep en 12 patiënten in de controlegroep ( $p=0,003$ ) hun hoeslaken verwijderd.

Gedurende de eerste fase van de studie verbeterde de ochtendpiekstroom in beide groepen: van 410,7 l/min naar 419,1 l/min in de actieve groep ( $p<0,001$ ) en van 417,8 l/min naar 427,4 l/min in de placebogroep ( $p<0,001$ ). Na zes maanden was de verbetering in piekstroom niet significant verschillend tussen beide groepen: -1,6 l/min (95% BI -5,9 tot 2,7;  $p=0,46$ ) voor de gehele populatie en -1,5 l/min (95% BI -6,9 tot 3,9;  $p=0,59$ ) voor de huisstofmijt gevoelige patiënt. Er waren evenmin significante verschillen in secundaire uitkomsten.

Ook gedurende de tweede fase van het onderzoek was er tussen beide studiegroepen geen verschil in het percentage patiënten dat hun behandeling met inhalatiecorticosteroiden kon stopzetten (17,4% vs 17,1%), noch in de reductie van de dagelijkse dosis (47% vs 48%). Bij een subgroepanalyse van patiënten met sterk uitgesproken huisstofmijtallergie (hoge waarde voor het huisstofmijtspecifieke IgE) en hoge concentraties aan huisstofmijtallergeen in de matras kon evenmin een verschil worden aangetoond. In deze subpopulatie (10% van de deelnemers) vond men na zes maanden significant ( $p=0,01$ ) minder huisstofmijtallergeen in de matras bij de groep met een allergeenondoorlaatbaar hoeslaken, maar dit verschil was na twaalf maanden niet meer significant ( $p=0,74$ ).

## Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat huisstofmijtallergeenondoorlaatbare hoeslakens en kussenslopen als enige maatregel niet effectief zijn om blootstelling aan huisstofmijtallergeen te voorkomen bij volwassen astmapatiënten.

## Financiering

United Kingdom National Health Service Research and Development Programme on Asthma Management

## Belangenvermenging

Niet vermeld

prevalentie van allergie bij patiënten met astma vindt men sterk uiteenlopende cijfers, naargelang de plaats waar de studie werd uitgevoerd. In een overzichtsartikel vond men bij 40 tot 79% van de kinderen met astma minimaal één positieve huidtest en bij 25 tot 63% tevens een duidelijke klinische correlatie. Bij 29 tot 72% van de volwassen astmapatiënten vond men minimaal één positieve huidtest met een duidelijk klinisch verband bij 8 tot 55%<sup>3</sup>. Een positieve CAP-test is een aanwijzing voor allergie, maar nog niet het ultieme bewijs dat de patiënt er ook klinisch last van

heeft. Een positieve anamnese en respiratoire klachten bij stofblootstelling zouden meer overtuigende argumenten zijn.

#### Lakens niet los van andere maatregelen

Het is onjuist om het gebruik van huisstofmijtondoorlaatbare hoelakens los te zien van de samenhang met andere maatregelen die nodig zijn om stofblootstelling te verminderen. Wat heeft het voor zin om specifieke hoelakens te gebruiken als er op de kamer nog vasttapijt ligt en er niet vochtig gereinigd wordt? Dat 55% van de studiepopulatie een huisdier heeft, terwijl niet nagekeken werd in hoeverre er allergie aan huisdieren is, is een belangrijke bias die door de auteurs duidelijk wordt onderschat. Het beschermende effect van het gebruik van een huisstofmijtondoorlaatbaar hoelaken bij een patiënt met huisstofmijt- en kattenepitheelallergie, gaat verloren indien de kat in huis blijft rondlopen.

Het gebrek aan verschil in de hoeveelheid huisstofmijtalergeen dat uit de matrassen werd gerecupereerd na twaalf maanden studie is verwardelijk, vermits experimentele studies duidelijk de ondoorlaatbaarheid van de hoelakens aantoonde<sup>4,5</sup>. Dit doet vragen rijzen over de therapietrouw van de deelnemers aan de studie. Werden de hoelakens gedurende de gehele studieduur ter plaatse gelaten?

#### Effect van deelname

Enkel al deelnemen aan de studie, onafhankelijk van de studiegroep waarin men zich bevond, gaf aanleiding tot een significante verbetering in de ochtendpiekstroom, een verminderde nood aan kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica en een toename van het aantal astmavrije dagen en -nachten alsook van de levenskwaliteit. De auteurs hebben hiervoor geen duidelijke uitleg. Een mogelijke verklaring zou kunnen worden gezocht in de betere therapietrouw (inname van inhalatiecorticosteroiden) die voortvloeit uit deelna-

me aan een gecontroleerde studie. Dit zou ook voor een deel aan de basis kunnen liggen van de mogelijkheid tot stop of afbouw van de behandeling met inhalatiecorticosteroiden, het primaire en secundaire eindpunt van de tweede fase van de studie! Controleobservaties drie of zes maanden na stopzetten van de studie zouden het belang van studiegeïnduceerde therapietrouw hebben aangetoond. In de beschrijving van de geïnccludeerde patiënten vindt men tevens een discrepantie tussen enerzijds de frequentie aan symptoomvrije dagen (één op vier) en nachten (één op drie), wijzend op ernstig astma en anderzijds de dagelijkse piekstroomvariabiliteit ( $\pm 4\%$ ) die eerder laag is.

#### Volwassenen versus kinderen

De auteurs maken de overweging dat in tegenstelling tot de studies met volwassenen, studies bij kinderen wel een zeker effect van huisstofmijteliminatie aantonen<sup>5</sup>. Zij schrijven dit effect bij kinderen toe aan het belang van een vroege detectie (reversibele allergische inflammatie nog zonder luchtwegfibrose), gecombineerd met de afname in blootstelling aan huisstofmijtalergeen. Het belang van de afname van deze blootstelling in de controle van astmasymptomen, afname van bronchiale hyperreactiviteit en luchtwegontsteking bij kinderen werd in tal van studies aangetoond<sup>6</sup>. Ook oudere studies bevestigen het belang van huisstofmijtsanering bij kinderen met huisstofmijtalergie. Reeds in 1982 toonden Platts-Mills et al. aan dat langdurig verblijf in een allergeenarme omgeving (aan zee of hooggebergte) leidt tot een afname in specifieke bronchiale hyperreactiviteit en bijgevolg een afname in astmasymptomen<sup>7</sup>. Bovendien vertonen kinderen met huisstofmijtalergie en astma significant minder symptomen, minder nood aan medicatie en hogere piekstroomwaarden wanneer ze in een huisstofmijtsaneerde kamer slapen<sup>8</sup>.

## BESLUIT



Deze studie kan bij volwassen astmapatiënten geen effect aantonen op de astmacontrole van huisstofmijtondoorlaatbare hoelakens als geïsoleerde maatregel voor huisstofmijtsanering.

## Literatuur

1. De Baets F. Is huisstofmijtsanering nuttig? Een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:437-9.
2. Göttsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy. *Thorax* 1999;54:268-72.
4. Vaughan JW, McLaughlin TE, Perzanowski MS, Platts-Mills TAE. Evaluation of materials used for bedding encasement: effect of pore size in blocking cat and dust mite allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:277-31.
5. Halken S, Host A, Niklassen U, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169-76.
6. Grootendorst DC, Dahlen SE, Van Den Bos JW, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001;31:400-8.
7. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
8. Murray AB, Ferguson AC. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* 1983;74:418-22.

## Captopril en valsartan na myocardinfarct met hartfalen

Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.

Duiding: B. Boland, P. Chevalier

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect op de mortaliteit van een behandeling met de combinatie van een ACE-inhibitor (captopril) en een angiotensine-II-receptorantagonist (valsartan), vergeleken met elk van beide in monotherapie bij patiënten met hartinsufficiëntie na een recent myocardinfarct?

#### Achtergrond

Meerdere RCT's hebben aangetoond dat een ACE-inhibitor de mortaliteit en het risico van majeure cardiovasculaire incidenten significant reduceert bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie na een myocardinfarct. Een andere studie bij een gelijkaardige populatie vond geen significant verschil tussen captopril en losartan.

#### Bestudeerde populatie

Men includeerde 14 700 patiënten ouder dan achten jaar met hartfalen (klinische of radiologische diagnose) en/of linkerventrikeldisfunctie (echocardiografische diagnose: ejectiefractie <35%) na een recent myocardinfarct (dat tien dagen vóór inclusie had plaatsgevonden). De systolische bloeddruk moest groter zijn dan 100 mm Hg en de creatinemie <2,5 mg/dl. Exclusiecriteria waren: intolerantie of contra-indicatie voor een ACE-inhibitor, belangrijk klelijden bij klinisch onderzoek en een ziekte met belangrijke beperking van de levensverwachting.

#### Onderzoekopzet

In deze gecontroleerde, dubbelblinde RCT (multi-centerstudie op 931 plaatsen met niet-gepreciseerde verdeling, 24 landen waaronder België) met een follow-up van twee jaar, werden de deelnemers ingedeeld in drie groepen. De eerste groep kreeg 20 mg/dag valsartan in monotherapie (n=4 909), de tweede groep kreeg 20 mg/dag valsartan + 6,25 mg/dag captopril (n=4 885) en de derde groep kreeg 6,25 mg/dag captopril in monotherapie (n=4 909). De dosissen werden progressief opgetitreerd om, indien dit klinisch werd verdragen, na drie maanden de volgende dosissen te bereiken: 160 mg valsartan tweemaal daags (eerste groep), 80 mg valsartan tweemaal daags + 50 mg captopril driemaal daags (tweede groep) en 50 mg captopril driemaal daags (derde groep). De gemiddelde leeftijd van de drie groepen varieerde van 64,6 jaar ( $\pm 11,8$ ) in de tweede groep tot 65 jaar ( $\pm 11,8$ ) in de eerste groep. Zeventig procent was man.

#### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was globale mortaliteit. De secundaire eindpunten waren: cardiovasculair overlijden, recidief myocardinfarct en hospitalisatie voor hartstilstand. De registratie gebeurde tijdens de consultaties, tweemaandelijks tijdens het eerste jaar, daarna viermaandelijks. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

#### Resultaten

Tijdens een gemiddelde duur van 24,7 maanden was de cumulatieve incidentie van globaal overlijden vergelijkbaar in de drie groepen: 19,5% in de captoprilgroep (gemiddelde dosis na twaalf maanden 120 mg/dag), 20% in de valsartangroep (gemiddelde dosis 247 mg/dag) en 19,3% in de captopril+valsartangroep (gemiddelde dosis captopril 107 mg/dag en valsartan 116 mg/dag). Met de groep met ACE-inhibitor in monotherapie als referentie was de **hazard ratio** voor overlijden met valsartan in monotherapie 1,00 (97,5% BI 0,9 tot 1,11) en met de combinatie van valsartan+captopril 0,98 (97,5% BI 0,89 tot 1,09). Geen enkele vooraf bepaalde subgroep (bijvoorbeeld gebruikers van  $\beta$ -blokkers) had meer voordeel met de ene behandeling ten opzichte van een andere. Valsartan (in monotherapie of in associatie) bleek niet superieur of inferieur aan captopril. Non-inferioriteit werd aangetoond door de analyses opnieuw uit te voeren, zowel volgens **intention-to-treat** als **per protocol**.

Ongewenste effecten met een verlaging van de dosis tot gevolg werden in alle groepen van de studie gerapporteerd. Bij ACE-inhibitie waren dat vooral hypotensie (12%), hoesten (5%) en huidrash (1%). In de sartaangroep stelde men hypotensie (15%) vast, terwijl hoest (1,7%) en huidrash (0,7%) significant minder voorkwamen. De frequentie van ongewenste effecten onder combinatietherapie (captopril+valsartan) was enkel verhoogd voor hypotensie (18%). Significant meer patiënten onder combinatietherapie stopten hun behandeling vergeleken met de captoprilgroep ( $p=0,007$ ). In de valsartangroepen werd vaker een reductie van de dosis of staken van de behandeling door een renale oorzaak genoteerd (frequentere verhoging van creatinemie onder valsartan dan onder captopril: 4,9 versus 3,0%). Hyperkaliëmie kwam in deze twee groepen even vaak voor (ongeveer 1%).





### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met hartfalen of linkerventrikeldisfunctie na een recent myocardinfarct, valsartan en captopril even effectief zijn met betrekking tot reductie van de mortaliteit en hospitalisatie. De combinatie van een ACE-inhibitor met een sartaan verhoogt het effect niet, terwijl de frequentie van ongewenste effecten toeneemt.

## BESPREKING

### Verantwoording van de studie

Patiënten die een myocardinfarct met belangrijke necrose van het myocard doormaken, vertonen vaak klinische tekenen van hartinsufficiëntie of linkerventrikeldisfunctie met verhoogd risico van morbiditeit. Van ACE-inhibitoren is aangetoond dat zij de mortaliteit verminderen en de overleving verbeteren bij patiënten met hartfalen na een myocardinfarct, vooral bij patiënten met een verhoogd risico<sup>1</sup>. Captopril, ramipril en trandolapril zijn werkzaam ten opzichte van placebo in langetermijnstudies, respectievelijk SAVE<sup>2</sup>, TRACE<sup>3</sup> en AIRE<sup>4</sup>. Captopril in het bijzonder, heeft een voordeel bij vroegtijdige toediening, vanaf de eerste dag na het infarct<sup>5</sup>. Een vergelijking met deze moleculen leek dus gerechtvaardigd.

### Beschouwingen bij de methodologie

Deze studie werd juist gerandomiseerd, met analyse van de basiskarakteristieken in beide groepen, is dubbelblind uitgevoerd en vergeleek met een referentiemoleculen voor de onderzochte aandoening. De power (86 tot 95%) werd berekend voor het detecteren van een reductie in globale mortaliteit (verwacht door de auteurs?) van 15,0 tot 17,5%. Zij hadden echter ook afwezigheid van een effect voorzien en namen een non-inferioriteitsanalyse op in het studieprotocol (HR 1,13 voor non-inferioriteit), met analyse **per protocol** en op basis van **intention-to-treat**. De combinatie van deze twee mogelijkheden lijkt toch wat ongewoon. Het opklimmende titreren van de dosissen van de verschillende medicamenten in functie van de klinische tolerantie, was evenwel gerechtvaardigd en men behield de andere klassieke behandelingen.

### Financiering

Novartis Pharmaceuticals

### Belangenvermenging

Meerdere auteurs waren consultant voor de firma Novartis, die de statistische analyses en het manuscript voor publicatie naakteek.

### Behandeling van hartfalen na myocardinfarct

De klassieke medicamenteuze post-infarctbehandeling werd in deze studie correct ingesteld:  $\beta$ -blokkers (70%), aspirine (90%) en statine (33%). Patiënten met hartfalen kregen diuretica (60%) en een ACE-inhibitor of een sartaan (100%) toegediend. De mortaliteit van 19 tot 20%, vergelijkbaar met deze geobserveerd in andere studies<sup>1</sup>, toont dat het hier gaat om hoogrisicopatiënten. In de CHARM-Added studie<sup>6</sup> die patiënten includeerde met hartfalen en een linkerventrikejectiefractie  $\leq 40\%$  en die behandeld werden met een ACE-inhibitor, was de cardiovasculaire mortaliteit na toevoeging van candesartan 23,7% (versus 27,3% voor toevoeging van placebo;  $p=0,021$  voor het verschil). Deze laatste studie toont dus het belang van een combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor bij ernstig hartfalen. Nochtans excludeerde men personen met een myocardinfarct. Deze studie van Pfeffer et al. toont geen bijkomend voordeel aan van de combinatie. Er zijn intengendeel meer nevenwerkingen en meer patiënten moeten de dosis verminderen of de behandeling stopzetten, vooral door een renale oorzaak. Een eerdere studie bij post-infarctpatiënten met hartfalen<sup>7</sup> toonde een niet-significant verschil in reductie van de globale mortaliteit in het voordeel van captopril (targetdosis van driemaal 50 mg/dag) versus losartan (targetdosis van 50 mg/dag) met een betere tolerantie voor losartan, met als gevolg minder staken van de behandeling. Deze twee vaststellingen kunnen waarschijnlijk toegeschreven worden aan het gebruik van een lagere dosis losartan.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij patiënten met hartfalen na een myocardinfarct, valsartan en captopril even effectief zijn. De combinatie levert geen bijkomend voordeel op en veroorzaakt meer ongewenste effecten. Toegevoegd aan andere klassieke post-infarctbehandelingen (aspirine,  $\beta$ -blokker en statine) blijft een ACE-inhibitor de referentiebehandeling voor deze indicatie; een sartaan kan een alternatief zijn in geval van intolerantie.

De redactie



**Literatuur**

1. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
3. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril (TRACE) in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
4. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
5. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 059 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
6. McMurray J, Östergren J, Swedberg K, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
7. Dickstein K, Kjeksus J and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.



### **ACR criteria respons**

Een *ACR 20* (American College of Rheumatology) respons betekent dat het aantal gezwollen en het aantal pijnlijke gewrichten ten opzichte van de startwaarde van de studie met 20% gereduceerd is en dat er minstens 20% beterschap is op drie van de vijf volgende criteria: sedimentatie of CRP, ziektescore bepaald door de onderzoeker, ziektescore bepaald door de patiënt, pijn bepaald door de patiënt en HAQ score (Health Assessment Questionnaire, een functionele vragenlijst). De *ACR50* verwijst naar een verbetering met 50% en de *ACR70* naar een verbetering met 70%. *De numerieke ACR respons (ACR-N)* is de som van de kleinste percentages verbetering in de ACR-criteria. Deze waarde varieert van 0 tot 100%.

### **Disease Activity Score (DAS)**

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

### **DMARD**

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

### **European Committee for Standardization scale**

Deze schaal bepaalt de hardheid van een matras. Ze gaat van 1 (hardst) tot 10 (zachtst).

### **Gemodificeerde totale Sharp-score**

Dit is de som van de erosiescore en de score van gewrichtsspleetvernauwing. De waarde varieert van 0 tot 398.

### **Hawthorne-effect**

Dit is het (meestal gunstige) effect van een interventie op een onderzochte persoon, dat uitsluitend te wijten is aan het feit dat deze aan een onderzoek meedoet.

### **Hazard ratio (HR)**

Dit is de relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een Cox-regressiemodel.

### **Intention-to-treat analyse**

Volgens het intention-to-treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen in de analyse worden betrokken, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

### **LOCF (Last Observation Carried Forward) analyse**

Hierbij beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als het eindpunt, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het einde van de studie.

### **Mediaan**

Wanneer alle waarnemingen worden gerangschikt van laag naar hoog is de middelste waarde de mediaan. Per definitie zijn 50% van de waarnemingen lager en 50% hoger dan de mediane waarde.

### **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.

### **Random effects model**

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men bij analyse gebruikmaken van het random effects model. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse, waarbij men aanneemt dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op werkelijke variatie tussen de studies. Het uitgangspunt van het 'random effects' model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

### **Roland Morris vragenlijst**

Met behulp van deze vragenlijst geven patiënten aan of hun rugklachten een invloed hebben op 24 activiteiten van het dagelijkse leven. De score varieert van 0 (geen hinder) tot 24 (maximale hinder).