

Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'?

De meeste klinische studies (RCT's) die het effect van een nieuw geneesmiddel onderzoeken zijn zogenaamde 'superiority' trials; men wil immers de meerwaarde aantonen van het nieuwe geneesmiddel vergeleken met een controlebehandeling. Hiervoor gebruikt men statistische tests die draaien rond een 'nulhypothese'. De nulhypothese stelt dat er geen verschil in effect bestaat tussen de onderzochte behandelingen. Wanneer we een nieuw medicament testen zouden we dus graag de nulhypothese verwerpen en aantonen dat er wel degelijk een verschil bestaat en liefst in het voordeel van het nieuwe product. Als de kans dat we ons vergissen kleiner is dan 5% (overeenkomend met een p-waarde van 0,05) spreken we af om de nulhypothese te verwerpen en noemen we de studieresultaten 'positief'; er is dan een 'statistisch significant' verschil tussen beide behandelingen.

Maar stel nu dat we geen statistisch significant verschil vinden (met een p-waarde $>0,05$)? Afwezigheid van een statistisch significant verschil betekent niet dat de vergeleken behandelingen evenwaardig zijn¹. We kunnen hooguit zeggen dat het resultaat 'onzeker' is. Maar met onzekerheid zijn noch artsen, noch patiënten gebaat. Het nieuwe medicament kan beter zijn dan het bestaande, maar evengoed ook slechter! Of misschien heeft de studie wel onvoldoende power om een verschil aan te tonen. Dergelijke conclusies helpen ons niet in de dagelijkse praktijk. Om ons te overtuigen dat een nieuw product waardevol is voor de praktijk willen we een antwoord op twee vragen. Ten eerste, is het nieuwe *werkzamer* dan wat we al hebben, en ten tweede, als het niet *werkzamer* is, is het dan *even werkzaam* als het oude^{1,2}?

Twee soorten trials kunnen beter aan deze vragen tegemoet komen. Een 'equivalence' trial is opgezet om aan te tonen dat er tussen twee behandelingen geen klinisch relevant verschil in effectiviteit bestaat: met andere woorden, of deze behandelingen in de praktijk even goed presteren³.

Studies die voorafgaan aan het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen maken echter vaker gebruik van het 'non-inferiority' design². In een 'non-inferiority trial' wil men niet aantonen dat het nieuwe medicament 'even

werkzaam' is als de controlebehandeling, maar dat het 'niet minder werkzaam' is. Ook in een 'non-inferiority trial' wordt een nulhypothese geformuleerd, maar deze is tegengesteld aan die van een 'superiority trial' en stelt dat de behandeling, waarmee wordt vergeleken, duidelijk *werkzamer* is dan het nieuwe medicament^{2,4}. Hoeveel *werkzamer* in de praktijk relevant is, wordt vooraf gedefinieerd: indien het verschil tussen de behandelingen voor de te meten uitkomst gelijk is aan of groter is dan een afgesproken waarde, spreken we af dat het nieuwe medicament 'inferieur' is aan de bestaande therapie. Statistische tests berekenen of we de nulhypothese moeten verwerpen. Verwerpen betekent hier dat het vastgestelde verschil kleiner is dan wat we belangrijk vinden. Het nieuwe medicament is dus niet 'veel' minder werkzaam dan de controlebehandeling. We kunnen dan aannemen dat de nieuwe behandeling 'niet inferieur' is.

Er zijn wel enkele voorwaarden verbonden aan dergelijke trials^{2,5}. Er moet aangetoond zijn dat beide medicamenten effectief zijn. Het spreekt voor zich dat de grootte van het 'betekenisvolle verschil' in het protocol moeten worden vastgelegd, zodat de onderzoekers niet in de verleiding komen om het aan te passen aan de gewenste uitkomst. Terwijl we in de klassieke 'superiority' trials vooral afgaan op de resultaten van een intention-to-treat analyse, is bij 'non-inferiority trials' ook de per protocol analyse (waarbij alleen patiënten die de medicatie innemen in de analyse worden opgenomen) van belang.

Een voorbeeld van een 'non-inferiority trial' is eerder in Minerva besproken⁶ en er volgen er meer. Het is toe te juichen dat onderzoeksdesigns en statistiek tegemoet komen aan de vragen van klinici in het veld. Dat is een onmisbare stap op de weg van evidence naar praktijk. Maar beoordeling en interpretatie van dergelijke studies vraagt enige kennis van de achtergronden. Langs deze weg houden we u als 'gebruikers' van wetenschappelijke evidentie op de hoogte. Onthoud dat 'superieur' niet hetzelfde is als 'niet inferieur'. Wordt vervolgd.

M. van Driel en P. Chevalier

Literatuur

1. Sackett DL. Superiority trials, non-inferiority trials, and prisoners of the 2-sided null hypothesis. <http://www.evidence-basedmedicine.com>
2. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. EMEA CPMP/EWP/482/99.
3. Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001;285:1206-8.
4. D'Agostino Sr RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues – the encounters of academic consultants in statistics. *Statist Med* 2003;22:169-86.
5. McAlister FA, Sackett DL. Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am J Med* 2001;111:553-8.
6. Vanwelde A. Korte of klassieke fysiotherapie bij niet-acute nekpijn? *Minerva* 2005;4(8):129-31.

Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis

Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.

Duiding: A. De Sutter



SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke diagnostische criteria kan men gebruiken om bij volwassenen een bacteriële oorzaak van acute infectieuze conjunctivitis aan te tonen?

Achtergrond

Acute conjunctivitis wordt in ongeveer de helft van de gevallen niet veroorzaakt door een bacteriële infectie. Uit een recent literatuuronderzoek is gebleken dat men op basis van anamnese en klinisch onderzoek geen onderscheid kan maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak van conjunctivitis.

Bestudeerde populatie

Negen huisartsen in de regio Amsterdam en Alkmaar rekruteerden 184 patiënten ouder dan achttien jaar met een rood oog en mucopurulente afscheiding of klevende oogleden. Exclusiecriteria waren: symptomen die langer dan een week bestonden, gezichtsverlies, dragen van contactlenzen, gebruik van lokale of systemische antibiotica in de voorbije twee weken, keratitis, oogtrauma en voorgeschiedenis van oogchirurgie.

Onderzoekopzet

Bij inclusie vulde de huisarts een gestandaardiseerde vragenlijst in (medische voorgeschiedenis, duur van de symptomen, zelfbehandeling, zelfmedicatie, jeuken, branden, gevoel van vreemd lichaam, aantal verkleefde ogen 's morgens) en werd een klinisch onderzoek uitgevoerd (uitgebreidheid van de roodheid, aanwezigheid van peri-orbitaal oedeem, aard van afscheiding, bilaterale aantasting). Aanvullend werd er een wisser van de conjunctiva afgenomen voor cultuur.

Uitkomstmeting

De onderzoekers maakten gebruik van een **logistische regressieanalyse** om de kans op een positieve bacteriële cultuur te berekenen vanuit verschillende bevindingen bij het eerste contact. Met de **regressiecoëfficiënt** werd aan deze bevindingen een klinische score toegekend.

Resultaten

De gegevens van 177 deelnemers (met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 44 jaar) konden worden geanalyseerd. Een positieve bacteriële cultuur werd gevonden in 32% van de onderzochte ogen. Verkleefde ogen 's morgens kon het best een bacteriële conjunctivitis voorspellen, terwijl een voorgeschiedenis van conjunctivitis en jeukende ogen de kans op een bacteriële conjunctivitis deden afnemen. De **area under the curve** van dit symptoomcomplex bedroeg 0,74 (zie tabel).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het antwoord op drie vragen tijdens de anamnese (eventueel telefonisch) een bacteriële oorzaak van acute conjunctivitis meer of minder waarschijnlijk kan maken. Dit zou kunnen leiden tot een gericht voorschrijven van antibiotica bij conjunctivitis.

Financiering

Nederlands HuisartsenGenootschap (NHG)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel: Het verband tussen bacteriële conjunctivitis en klinische bevindingen.

Bevinding	Odds ratio (95% BI)	Klinische score
Twee verkleefde ogen	14,99 (4,36 tot 51,53)	5
Eén verkleefd oog	2,96 (1,03 tot 8,51)	2
Jeukende ogen	0,54 (0,26 tot 1,12)	-1
Voorgeschiedenis van conjunctivitis	0,31 (0,10 tot 0,96)	-2
Area under the curve (95% BI)	0,74 (0,65 tot 0,82)	

BESPREKING

Belang van de studie

Bacteriële conjunctivitis is een frequente aandoening met een incidentie in de huisartspraktijk van zestien episodes per 1 000 patiënten per jaar¹. Het is één van

de vele 'alledaagse ziekten' die, zeker in de huisartsensetting, nog maar weinig onderzocht zijn. Acute infectieuze conjunctivitis wordt in 80% van de gevallen behandeld met lokale antibiotica¹. Algemeen neemt

men echter aan dat minder dan de helft een bacteriële oorzaak heeft en in aanmerking komt voor een behandeling met antibiotica. Het zou handig zijn als de huisarts op basis van klinische tekenen een bacteriële van een virale conjunctivitis kon onderscheiden, want dit zou toelaten veel gericht voor te schrijven. Tot nu toe waren hiervoor enkel 'authority-based' symptomlijsten uit tekstboeken beschikbaar. Er bestond nog geen enkel wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van klinische symptomen om een onderscheid te maken². Deze studie vult dus zeker een leemte in de kennis. Methodologisch valt er niets aan te merken en het resultaat is bruikbaar voor de praktijk: met het stellen van drie eenvoudige vragen kan de arts de waarschijnlijkheid van een virale of bacteriële infectie beter inschatten. Een beperking is wel dat het alleen gaat over volwassenen, terwijl kinderen juist frequenter last hebben van conjunctivitis.

Onderscheid bacterieel-viraal relevant?

De auteurs concluderen dat het gebruik van hun resultaten kan leiden tot een aanzienlijke daling van het aantal antibioticumvoorschriften en een daling van de kosten, van de kans op ontwikkeling van resistentie, van nevenwerkingen en van medicalisering. Dat daardoor ook een aantal patiënten onterecht geen antibiotica zullen krijgen, achten zij minder belangrijk. Bacteriële conjunctivitis is immers een zelflimiterende aandoening met weinig risico op complicaties, zoals blijkt uit het verloop bij patiënten opgenomen in de placeboarm van RCT's. Bij dit laatste zijn toch twee bedenkingen te maken. Enerzijds zijn de complicaties

beschreven bij bacteriële conjunctivitis zoals orbitale cellulitis, keratitis, panophthalmitis zeer zeldzaam en geen van de tot nu toe uitgevoerde studies had ook maar bij benadering voldoende power om te zien of een behandeling invloed heeft op de incidentie van complicaties. Bij niet voorschrijven blijft waakzaamheid dus toch geboden.

Maar anderzijds kan dit ook de vraag doen rijzen of het eigenlijk wel nodig is om bacteriële conjunctivitis met antibiotica te behandelen? Op dit ogenblik zijn er twee placebogecontroleerde RCT's^{3,4} gepubliceerd die het effect onderzoeken van antibiotica (norfloxacine, chloramphenicol) bij patiënten met een klinisch vermoeden van bacteriële conjunctivitis. In de eerste studie bleek norfloxacine effectief: na twee tot vijf dagen was 88% van de patiënten hersteld, tegenover 71% met placebo (NNT=6). In de tweede studie, uitgevoerd bij kinderen, was er geen verschil tussen placebo en chloramphenicol: op dag 7 was 83% van de kinderen genezen met chloramphenicol versus 86% met placebo. Andere studies includeerden patiënten met bacteriologisch aangetoonde conjunctivitis^{5,6}. Ook in deze studies ziet men dat met actieve behandeling patiënten het weliswaar beter doen, maar dat het percentage herstel in de placebogroep ook hoog is. De vraag die men in deze diagnostische studie stelt, 'wie heeft bacteriële conjunctivitis?', is dus misschien niet de meest relevante. Net zoals bij luchtweginfecties zal wellicht het zoeken naar prognostische factoren die een ongunstig verloop voorspellen, nog beter toelaten om zowel beperkter als gericht voor te schrijven.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat door het stellen van drie vragen over het aantal verkleefde ogen, aanwezigheid van jeuk en een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis, de waarschijnlijkheid van een bacteriële conjunctivitis kan worden ingeschat. Hiermee kunnen antibiotica gericht worden voorgeschreven.

Literatuur

1. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum (NL): Coutinho, 1998.
2. Rietveld RB, van Weert HC, ter Riet G, Bindels PJ. Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. *BMJ* 2003;327:789.
3. Miller IM, Wittreich J, Vogel R, Cook TJ. The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with placebo in the treatment of acute, bacterial conjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:58-66.
4. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:37-43.
5. Sheikh, A, Hurwitz, B, Cave J. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. (Systematic Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2005, Issue 2. CD001211
6. Smith J. Bacterial conjunctivitis. *Clin Evid* 2005;13:776-81.

Amiodaron of implanteerbare cardioverter-defibrillator bij chronisch hartfalen?

Bardy G, Lee K, Mark D, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure: the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *N Engl J Med* 2005;352:225-37.

Duiding: J. Van Cleemput

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van amiodaron of een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) versus placebo op de mortaliteit bij patiënten met mild tot matig hartfalen?

Achtergrond

Patiënten met chronisch hartfalen hebben een slechte prognose. Plotse dood is hierbij een belangrijke doodsoorzaak. Het effect van amiodaron en ICD's op mortaliteit werd vooral onderzocht bij patiënten met hartfalen na een myocardinfarct.

Bestudeerde populatie

Patiënten ouder dan achttien jaar met mild tot matig ernstig chronisch hartfalen (NYHA-klasse II en III) ten gevolge van ischemisch of niet-ischemisch hartlijden en met een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\leq 35\%$ werden geïnccludeerd. De studiebevolking bestond uit 2 521 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar van wie 77% mannen. Bij aanvang van de studie was de mediane LVEF 25%, waren er 70% patiënten met NYHA-klasse II en 30% met NYHA-klasse III en lag ischemisch hartlijden bij 52% aan de basis van hun hartfalen. Bijna alle patiënten kregen de standaardmedicatie voor chronisch hartfalen: 97% werd behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist en 69% kreeg een β -blokker.

Onderzoeksopzet

In dit gerandomiseerde klinisch onderzoek werden de patiënten verdeeld in drie studiearmen. De eerste twee groepen werden dubbelblind behandeld met amiodaron ($n=845$) of placebo ($n=847$). De mediane dagdosis amiodaron of placebo bedroeg tijdens de studie 300 mg. Bij de patiënten van de derde groep ($n=829$) werd ambulante een enkelkamer ICD geïmplanteerd. De patiënten werden driemaandelijks opgevolgd via afwisselend doktersbezoek en telefonisch contact.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was globale mortaliteit. Men vergeleek het effect van amiodaron versus placebo en ICD versus placebo volgens **intention-to-treat**.

BESPREKING

Amiodaron definitief out?

Het effect van amiodaron op de totale mortaliteit van patiënten met chronisch hartfalen is omstrepen. Twee

Resultaten

Tijdens een mediane follow-up van 46 maanden overleefde 29%, 28% en 22% van de studiebevolking in respectievelijk de placebo-, amiodaron- en ICD-groep. Vergeleken met placebo was de kans op overlijden gelijk in de amiodarongroep (HR 1,06; 97,5% BI 0,86 tot 1,30; $p=0,53$) en gedaald met 23% in de ICD-groep (HR 0,77; 97,5% BI 0,62 tot 0,96; $p=0,007$). Na vier jaar was in de ICD-groep versus de placebogroep de absolute risicoreductie 7% met een NNT van 14.

Er was geen verband tussen de oorzaak van hartfalen (ischemisch of niet-ischemisch) en het effect van amiodaron of ICD versus placebo. Het effect van beide behandelingen was wel afhankelijk van de NYHA-klasse van hartfalen: patiënten met NYHA-klasse III die werden behandeld met amiodaron hadden ten opzichte van placebo een verhoogd risico van overlijden (HR 1,44; 97,5 BI 1,05 tot 1,97). In de ICD-groep was de mortaliteitsreductie ten opzichte van placebo enkel significant bij patiënten met NYHA-klasse II (HR 0,54; 97,5 BI 0,40 tot 0,74) en niet bij patiënten met NYHA-klasse III (HR 1,16; 97,5 BI 0,84 tot 1,61).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij patiënten met mild tot matig ernstig hartfalen en een LVEF $\leq 35\%$ een ICD de globale mortaliteit met 23% reduceert, terwijl met amiodaron geen effect op overleving vastgesteld kon worden.

Financiering

'National Heart Lung and Blood Institute', 'National Institutes of Health', Medtronic, Wyeth-Ayerst Laboratories en Knoll Pharmaceuticals

Belangenvermenging

Verscheidene auteurs kregen onderzoeksgelden van of werden gevraagd als spreker of raadgever voor Medtronic, Wyeth-Ayerst Laboratories, Guidant en/of St. Jude Medical.

grote gerandomiseerde studies dateren uit het tijdperk vóór het routinematige gebruik van β -blokkers en geven tegenstrijdige resultaten¹. Zeker wanneer men



rekening houdt met de mogelijke nevenwerkingen, is er geen plaats meer voor het preventieve gebruik van amiodaron nu er in de SCD-HeFT-studie geen verschil werd aangetoond tussen patiënten behandeld met amiodaron of placebo. Het spreekt voor zich dat amiodaron nog wel gebruikt kan worden in de behandeling van symptomatische supraventriculaire en ventriculaire aritmieën².

Alle patiënten met hartfalen een ICD?

Sinds de publicatie van de eerste primaire preventiestudies³ is men het effect van ICD's in een steeds bredere populatie gaan bestuderen. Waar aanvankelijk enkel hoogrisicopatiënten met ischemisch hartlijden en gedocumenteerde ventriculaire aritmieën werden onderzocht, includeerde men in SCD-HeFT patiënten met chronisch hartfalen ongeacht het onderliggende hartlijden en zonder bijkomende risicofactoren voor plotse dood. Gezien de relevante risicoreductie die men vaststelt ten opzichte van placebo, zou men kunnen besluiten dat bij *alle* patiënten met hartfalen NYHA-klasse II of III en een LVEF $\leq 35\%$ de implantatie van een ICD te rechtvaardigen is. Maar de praktische en financiële gevolgen van deze conclusie en de vaststelling dat slechts 21% van de ICD-patiënten in SCD-HeFT tijdens de follow-up een 'noodzakelijke' shock toegediend kregen, dwingen ons echter om kritisch te blijven bij de indicatiestelling.

Veiligheid

Sinds ICD's niet langer via een thoracotomie maar transveneus geplaatst worden, is de perioperatieve mortaliteit gedaald tot minder dan 1%⁴. Verwikkelingen inherent aan elke pacemakerimplantatie (pneumothorax, myocardperforatie, verplaatsing of infectie van de elektrode of de batterij, veneuze trombose,...) en gevallen van ICD-disfunctie zijn gelukkig zeer zeldzaam⁴⁵. Naast de moeilijk te meten psychische gevolgen van 'gepaste' shocks, bestaat er ook een probleem van 'ongepaste' shocks. Dit zijn onder meer shocks die afgeleverd worden voor een ongevaarlijke supraventriculaire tachycardie en die door het toestel verkeerdelijk worden aanzien als een ventriculaire aritmie. Het risico van ongepaste shocks is groter wanneer men gebruik maakt van single-lead ICD's. Exacte gegevens over de incidentie van ongepaste shocks in de SCD-HeFT-trial zijn echter niet beschikbaar. Wel stelde men vast dat van de 259 patiënten die een shock kregen, dit slechts bij 68% 'noodzakelijk' was (gedefinieerd als een shock om snelle ventrikeltachycardie of een ventrikelfibrillatie te stoppen). Ten slotte bestaat er de vrees voor een toenemend probleem van hartfalen, nadat men in de MADIT II-studie een verhoogde incidentie van hospitalisatie voor hartfalen in de ICD-groep had vastgesteld⁶. Mogelijk kan dit probleem verklaard worden doordat de ICD het trage eigen sinusritme van de patiënt vervangt door een minder fysiologisch ventriculair gepacet ritme. In de SCD-HeFT-studie trachtte men dit euvel te vermijden door de ondergrens voor ventriculaire pacing in te stellen op 34 slagen per minuut. Na meerdere jaren is er ten slotte een niet

onaanzienlijke kans (ongeveer 10%) op falen van de elektroden, zodat niet alleen de batterij, maar ook de elektroden moeten worden vervangen⁷.

Het prijskaartje?

In een recent artikel van Sanders wordt de kosteneffectiviteit van ICD-implantatie berekend voor acht gepubliceerde primaire interventiestudies⁸. De meerprijs van de behandeling met een ICD schommelt tussen 56 000 en 102 000 dollar. Omdat de relatieve mortaliteitsreductie in de meeste studies ongeveer 30% bedraagt, wordt de prijs per gewonnen levensjaar vooral bepaald door de mortaliteit in de controlegroep. In studies met vooral patiënten met een hoog risico (zoals MADIT-I en MUST) wordt de meerprijs voor een gewonnen levensjaar berekend op ongeveer 25 000 dollar. In de SCD-HeFT-studie is het risico van overlijden in de controlegroep lager en loopt de prijs per gewonnen levensjaar op tot 51 000 dollar. Hoewel beide bedragen onder de magische drempel van 100 000 dollar per gewonnen levensjaar blijven (de prijs van een jaar hemodialyse), moeten we toch selectief omspringen met deze dure behandeling.

Wie niet?

Twee grote studies toonden reeds aan bij welke patiënten het plaatsen van een ICD geen gunstig effect heeft^{9,10}. In de CABG-PATCH-studie (n=900) vond men geen mortaliteitsverschil tussen patiënten met een LVEF $\leq 35\%$, die een overbruggingsoperatie ondergingen en tijdens de ingreep een ICD geïmplantieerd kregen of niet⁹. In de DINAMIT-studie werden 674 patiënten met een recent (tot 40 dagen) infarct gerandomiseerd en vond men geen overlevingsverschil tussen diegenen met of zonder ICD¹⁰. Voor patiënten in NYHA-klasse IV bestaat er tot nu toe geen klinische evidentie dat zij geholpen worden met een ICD. Hoewel zij veruit de slechtste prognose hebben, is de kans dat zij op korte termijn overlijden door progressief hartfalen zo groot, dat de verwachte winst van een implantatie hoogstwaarschijnlijk beperkt en in ieder geval slechts tijdelijk is.

Wie wel?

De ideale patiënt heeft behalve een sterk verhoogd risico van plotse dood een goede prognose. De kunst bestaat erin deze patiënt te identificeren in de grote groep met een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (LVEF $\leq 35\%$) en symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse II en III). Welke parameters (etiologie hartfalen, QRS-duur, LVEF) ons hierbij kunnen helpen, zal hopelijk duidelijk worden door gegevens uit de verschillende klinische studies en door de registraties te verzamelen en te analyseren¹¹. ICD's vormen een belangrijke aanwinst in de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen. Doordat het moeilijk is om te voorspellen wie het meeste voordeel haalt uit deze dure therapie die onvermijdelijk een aantal nevenwerkingen heeft, blijft zorgvuldig overleg tussen de hartfalen-specialist en de elektrofysioloog voor elke individuele indicatiestelling onontbeerlijk¹².

BESLUIT

Deze studie toont aan dat bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II of III en een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$ amiodaron de overleving niet verbetert. Voor amiodaron is daarom geen plaats meer in de behandeling van mild tot matig chronisch hartfalen. Implanteerbare cardioverter-defibrillators (ICD's) kunnen de mortaliteit reduceren. Voor welk type patiënten deze behandeling het meeste baat tegen de minste kost geeft, moet verder worden onderzocht.

Literatuur

1. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6.500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
3. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003;138:445-52.
4. Glikson M, Friedman PA. The implantable cardioverter defibrillator. *Lancet* 2001;357:1107-17.
5. Maisel WH. Safety issues involving medical devices: implications of recent implantable cardioverter-defibrillator malfunctions. *JAMA* 2005;294:955-8.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
7. Kutalek SP. Pacemaker and defibrillator lead extraction. *Curr Opin Cardiol* 2003;19:19-22.
8. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-80.
9. Bigger JT Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
10. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
11. McClellan MB, Tunis SR. Medical coverage of ICDs. *N Engl J Med* 2005;352:222-4.
12. Gehi A, Haas D, Fuster V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter-defibrillator: the need for improved risk stratification. *JAMA* 2005;294:958-60.

Valsartan versus amlodipine bij hypertensie

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van valsartan versus amlodipine op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij een hypertensieve patiënt met verhoogd cardiovasculair risico?

Achtergrond

Meta-analyses van klinische studies¹⁻³ waaronder de ALLHAT-studie^{4,5} tonen onomstotelijk aan dat 'nieuwe' behandelingen voor hypertensie geen meerwaarde bieden boven (lage dosissen) (thiazide)diuretica en β -blokkers. Het effect van sartanen versus andere antihypertensiva op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit moet nog verder worden onderzocht.

Bestudeerde populatie

Men includeerde patiënten ouder dan 50 jaar met (al dan niet behandelde) hypertensie en een ver-

hoogd cardiovasculair risico volgens een algoritme dat gebaseerd is op cardiovasculaire risicofactoren (mannelijk geslacht, >50 jaar, diabetes, roken, verhoogde cholesterolemie, linkerkamerhypertrofie, proteïnurie, verhoogd serumcreatinine, voorgeschiedenis van coronaire, cerebrovasculaire en/of perifere arteriële ziekte. Exclusiecriteria waren: nierarteriestenose, acuut myocardinfarct, PTCA of CABG, CVA in de voorafgaande drie maanden, ernstig lever- of nierlijden, ernstig hartfalen waarbij behandeling met ACE-inhibitoren noodzakelijk was en monotherapie met een β -blokker voor zowel coronaire hartziekte als hypertensie. Uiteindelijk werden 15 245 patiënten (58% mannen) met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar in de studie opgenomen. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde bloeddruk ongeveer 154,5/87,5 mm Hg, had



BESLUIT

Deze studie toont aan dat bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II of III en een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$ amiodaron de overleving niet verbetert. Voor amiodaron is daarom geen plaats meer in de behandeling van mild tot matig chronisch hartfalen. Implanteerbare cardioverter-defibrillators (ICD's) kunnen de mortaliteit reduceren. Voor welk type patiënten deze behandeling het meeste baat tegen de minste kost geeft, moet verder worden onderzocht.

Literatuur

1. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6.500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
3. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003;138:445-52.
4. Glikson M, Friedman PA. The implantable cardioverter defibrillator. *Lancet* 2001;357:1107-17.
5. Maisel WH. Safety issues involving medical devices: implications of recent implantable cardioverter-defibrillator malfunctions. *JAMA* 2005;294:955-8.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
7. Kutalek SP. Pacemaker and defibrillator lead extraction. *Curr Opin Cardiol* 2003;19:19-22.
8. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-80.
9. Bigger JT Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
10. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
11. McClellan MB, Tunis SR. Medical coverage of ICDs. *N Engl J Med* 2005;352:222-4.
12. Gehi A, Haas D, Fuster V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter-defibrillator: the need for improved risk stratification. *JAMA* 2005;294:958-60.

Valsartan versus amlodipine bij hypertensie

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van valsartan versus amlodipine op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij een hypertensieve patiënt met verhoogd cardiovasculair risico?

Achtergrond

Meta-analyses van klinische studies¹⁻³ waaronder de ALLHAT-studie^{4,5} tonen onomstotelijk aan dat 'nieuwe' behandelingen voor hypertensie geen meerwaarde bieden boven (lage dosissen) (thiazide)diuretica en β -blokkers. Het effect van sartanen versus andere antihypertensiva op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit moet nog verder worden onderzocht.

Bestudeerde populatie

Men includeerde patiënten ouder dan 50 jaar met (al dan niet behandelde) hypertensie en een ver-

hoogd cardiovasculair risico volgens een algoritme dat gebaseerd is op cardiovasculaire risicofactoren (mannelijk geslacht, >50 jaar, diabetes, roken, verhoogde cholesterolemie, linkerkamerhypertrofie, proteïnurie, verhoogd serumcreatinine, voorgeschiedenis van coronaire, cerebrovasculaire en/of perifere arteriële ziekte. Exclusiecriteria waren: nierarteriestenose, acuut myocardinfarct, PTCA of CABG, CVA in de voorafgaande drie maanden, ernstig lever- of nierlijden, ernstig hartfalen waarbij behandeling met ACE-inhibitoren noodzakelijk was en monotherapie met een β -blokker voor zowel coronaire hartziekte als hypertensie. Uiteindelijk werden 15 245 patiënten (58% mannen) met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar in de studie opgenomen. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde bloeddruk ongeveer 154,5/87,5 mm Hg, had



46% een coronaire hartziekte en gebruikte 92% van de deelnemers een antihypertensivum.

Onderzoeksoepzet

In deze multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde interventiestudie werden de patiënten verdeeld in een groep die amlodipine kreeg (n=7 596) en een groep die valsartan kreeg (n=7 649). Een bestaande antihypertensieve behandeling werd stopgezet en de studiemedicatie werd stapsgewijs opgedreven tot een streefbloeddruk van 140/90 mm Hg werd bereikt. De mediane dagdosis tijdens de studie was 152 mg voor valsartan en 8,5 mg voor amlodipine.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de tijd tot het optreden van de combinatie van cardiale mortaliteit (plotse dood, fataal myocardinfarct, sterfte tijdens coronaire revascularisatie, dood door hartfalen) en morbiditeit (hospitalisatie wegens hartfalen, niet-fataal myocardinfarct en spoedprocedures ter preventie van myocardinfarct). Secundaire eindpunten waren: fataal en niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal hartfalen, fataal en niet-fataal CVA, totale sterfte en nieuw ontstane diabetes mellitus. De analyses werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De patiënten werden gemiddeld 4,2 jaar opgevolgd. Dit kwam overeen met een follow-up van 63 631 patiëntjaren. In beide studiegroepen was er een uitval van ongeveer 25%. Gedurende de studie werd in de

amlodipinegroep een significant betere bloeddrukcontrole bereikt. Na de eerste maand was deze systolisch gemiddeld 4 mm Hg en diastolisch 2,1 mm Hg lager in de amlodipinegroep ($p < 0,0001$). Een verschil van respectievelijk 2 en 1,6 mm Hg bleef bestaan tot het einde van de studie ($p < 0,001$). Tussen beide groepen was er geen verschil in de primaire uitkomst: 10,6% in de valsartangroep versus 10,4% in de amlodipinegroep (HR 1,04; 95% BI 0,94 tot 1,15; $p = 0,49$). Met betrekking tot de secundaire eindpunten kwam myocardinfarct significant vaker voor in de valsartangroep (HR 1,19; 95% BI 1,02 tot 1,38; $p = 0,02$). Er was geen verschil in optreden van hartfalen, fataal en niet-fataal CVA, alle cardiovasculaire gebeurtenissen en totale sterfte. Nieuw ontstane diabetes kwam significant minder vaak voor in de valsartangroep: 32,1 versus 41,1 gevallen per 1 000 patiëntjaren ($p < 0,0001$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschil is in optreden van cardiale mortaliteit en morbiditeit tussen beide behandelingen. De paar verschillen die werden waargenomen zouden verklaard kunnen worden door een verschil in bloeddrukreductie.

Financiering

Novartis Pharma AG

Belangenvermenging

Vijf auteurs zijn werknemers van Novartis, de andere auteurs waren consultants of ontvingen vergoedingen van Novartis en andere farmaceutische firma's.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Deze RCT is door superspecialisten op het terrein uitgetekend en georkestreerd en van quasi onberispelijke kwaliteit. Het is opvallend dat de sponsors zo openlijk bekennen uitdrukkelijk aanwezig te zijn bij elke fase van de studie. Zij zijn niet alleen aanwezig als lid van het adviserend en uitvoerend comité, maar nemen ook het databeheer en de analyses ervan voor hun rekening. Het is dus niet verwonderlijk dat vijf van de rechtstreekse medewerkers van Novartis vermeld staan als medeauteurs van de publicatie. Alle voorwaarden voor een degelijke RCT lijken in orde. De toevoeging in stap drie en vier van respectievelijk 12,5 en 25 mg hydrochlorothiazide gebeurde niet blind, maar aangezien dit gelijk was voor de twee studiearmen, is het van ondergeschikt belang. Het ontbreken van een run-in fase (ethisch overigens niet haalbaar) zal waarschijnlijk geen invloed gehad hebben op de vroegste studieresultaten. De studie-uitval is nogal hoog: 25,5% van de patiënten in de valsartangroep en 23,9% in de amlodipinegroep beëindigde de studie niet volgens het voorgeschreven protocol. Maar door het feit dat er een intention-to-treat analyse gebeurde, is dit toch aanvaardbaar. De patiënten op valsartan namen gemiddeld 3,6 jaar hun medicatie (gemiddelde dosis

152 mg) evenals de patiënten op amlodipine (aan een gemiddelde dosis van 8,5 mg). Opvallend is dat het geblindeerde 'endpoint committee' zeer veel eindpunten als fout beschouwt: 12% van de diagnoses 'cardiale sterfte', 19% van de 'cardiale morbiditeit' en 30% van de CVA's werden verworpen.

Plaats van de sartanen bij hypertensie

De werkzaamheid van sartanen bij hypertensie is enkel onderzocht bij geselecteerde populaties. De LIFE-studie^{6,7} bij hypertensiepatiënten met linkerkamerhypertrofie noteert voor cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit een beter resultaat met losartan dan met atenolol. De SCOPE-studie⁸ daarentegen vindt bij 4 964 bejaarde hypertensiepatiënten geen vermindering van de mentale aftakeling en cognitie door een behandeling met candesartan in plaats van met een ander willekeurig antihypertensief medicament. Deze studie vindt evenmin een verschil in cardiovasculaire eindpunten tussen de verschillende behandelingsstrategieën. De belangrijkste conclusie van de VALUE-studie is dat de waarde van valsartan als volwaardig antihypertensivum bij *gecompliceerde* hypertensiepatiënten bewezen is met een reductie van de primaire eindpunten, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Anderzijds is het antwoord op onze klinische uitgangsvraag ook duidelijk

beantwoord: vervangen van amlodipine door valsartan levert voor deze patiënten geen winst op. Let wel dat het in deze studie bijna altijd gaat over een combinatie van deze producten met andere antihypertensiva, in de eerste plaats met hydrochlorothiazide. De resultaten gelden dus vooral voor deze (vaste) combinatie.

Effect op de bloeddruk

Eigenaardig genoeg lijkt 10 mg amlodipine krachtiger bloeddrukverlagend te zijn dan 160 mg valsartan, hetgeen bij het opzetten van deze studie niet was voorzien. Dit gaf aanleiding tot speculaties, met name of de eindresultaten bij een betere bloeddrukcontrole met valsartan ook beter zouden zijn. Vooral de reductie van het aantal CVA's zou hiervoor gevoelig zijn. Dit kan verklaren waarom de significant betere CVA-preventie met amlodipine na een maand verdwijnt naarmate het verschil in systolische bloeddrukdaling kleiner wordt (van 3,8 mm Hg naar 1,4 mm Hg). De resultaten van eerder onderzoek zijn hiermee bevestigd⁹: CVA-preventie is in de eerste plaats afhankelijk van de mate van bloeddrukdaling en een 'medicatiespecifieke' eigenschap is van minder belang. Dit in tegenstelling tot de preventie van coronaire aandoeningen met antihypertensieve behandeling. Omdat voor eenzelfde bloeddrukreductie het effect op coronaire preventie kleiner is dan op cerebrale, hoopt men op een additionele eigenschap van een of ander medicament om dit resultaat te verbeteren. Dit is echter tot nu toe voor geen enkele medicatiegroep aangetoond. De sartanen bewijzen met deze studie ook niet de verhoopde superdrug voor coronaire preventie te zijn! Integendeel, in deze studie ziet men bij de patiënten die met valsartan worden behandeld, significant meer hartinfarcten ontstaan dan bij diegenen die amlodipine krijgen.

Effect op hartfalen

Na drie jaar behandeling, wanneer de verschillen tussen systolische en diastolische bloeddrukdaling het kleinst zijn, scoort valsartan significant beter dan amlodipine voor 'vermijden van hospitalisatie door hartfalen'. Zelfs met een significant slechtere benadering van de streefbloeddruk, is dit sartaan beter dan de

calciumantagonist in de behandeling van hypertensiepatiënten met ernstig hartfalen. Dit doet sterk denken aan de resultaten met ACE-inhibitoren! In de meest recente analyse van de ALLHAT-studie¹⁰, waarbij de resultaten voor blanken en zwarten apart worden weergegeven, benadert een behandeling met lisinopril, in tegenstelling tot amlodipine, de superieure activiteit van chloortalidon in de behandeling van hartfalen. Het valt te verwachten dat valsartan, ook een medicament dat inwerkt op de renineangiotensineas, dezelfde eigenschappen vertoont.

Sartanen versus calciumantagonisten

Is de uitspraak dat een sartaan dezelfde eigenschappen bezit als een ACE-inhibitor, maar zonder de hinderlijke nevenwerkingen, dan toch juist? Wat 'dezelfde eigenschappen' betreft, genieten de sartanen het voordeel van de twijfel, want een wetenschappelijke vergelijking van de werkzaamheid is nooit gebeurd. Wat 'nevenwerkingen' betreft, brengt deze studie wel opheldering: valsartan blijkt evenveel nevenwerkingen te hebben als amlodipine, zij het op een ander gebied. Duizeligheid (bij 16,5% van de patiënten), hoofdpijn (15%), vermoeidheid (10%), diarree (9%), klachten van angina pectoris (9%) en syncope (2%) komen significant vaker voor met valsartan dan met amlodipine! Het fabeltje van een geneesmiddel 'zonder bijwerkingen' is dus van de baan.

De VALUE-studie vindt door behandeling met valsartan een relatieve risicoreductie van 23% voor nieuw ontstane diabetes. Behandeling met een thiazide interfereert hier niet mee, want in beide groepen kreeg 24% van de patiënten dit diureticum toegediend. Let wel dat de absolute risicoreductie slechts 3,3% is, met andere woorden een NNT van 30 gedurende 4,2 jaar. Een gelijkaardige reductie van de kans op diabetes werd in de ALLHAT-studie^{4,5}, en minder uitgesproken in de ALLHAT II-studie¹⁰, ook opgemerkt met lisinopril in plaats van amlodipine. De hypothese is dat het gaat over een algemeen positief metabool effect van medicatie die inwerkt op de renineangiotensineas (dus zowel sartanen als ACE-inhibitoren).

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De VALUE-studie toont geen verschil in cardiale morbiditeit en mortaliteit tussen valsartan en amlodipine. Amlodipine had een significant beter bloeddrukverlagend effect en beide producten hadden evenveel nevenwerkingen.

Deze resultaten bevestigen de WVVH-aanbeveling voor de behandeling van hypertensie¹¹: lage dosissen thiazidediuretica (en β -blokkers) blijven de eerste keuze in de behandeling van ongecompliceerde (en gecompliceerde) hypertensie. ACE-inhibitoren en calciumantagonisten zijn tweede keus. Sartanen zijn pas nodig als niets anders kan of mag worden toegediend.

De redactie

Literatuur

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43.
2. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keuze bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regi-

- mens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
4. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
 5. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2:55-8.
 6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 7. De Cort P. Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie. *Minerva* 2003;2(2):4-7.
 8. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
 9. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-39.
 10. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-607.
 11. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.

Duiding: J.-P. Sturtewagen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur versus placebo ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij gezonde vrouwen ouder dan 45 jaar?

Achtergrond

Gerandomiseerde klinische studies toonden aan dat een lage dosis acetylsalicylzuur het risico van myocardinfarct reduceert bij mannen. Het effect op de incidentie van ischemisch CVA en cardiovasculaire mortaliteit is minder duidelijk. Vrouwen zijn in deze studies ondervertegenwoordigd.

Bestudeerde populatie

De onderzoekers includeerden met behulp van vragenlijsten 39 876 vrouwen van ten minste 45 jaar, zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of cerebrovasculair lijden, kanker of een andere majeure aandoening. Vrouwen met een bekende intolerantie voor acetylsalicylzuur en vrouwen die regelmatig acetylsalicylzuur of andere NSAID's gebruikten, werden uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 54,6 jaar (SD 7), de BMI was gemiddeld 26 (SD 5,1), 13% rookte, 55% was postmenopauzaal, 30% nam hormonale substitutie en 26% had hypertensie.

Onderzoeksopzet

In dit dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die om de twee dagen 100 mg acetylsalicylzuur nam (n=19 934) en een groep die om

de twee dagen placebo nam (n=19 942). Ieder jaar kregen zij een vragenlijst toegestuurd waarin de eindpunten alsook compliantie en nevenwerkingen van de studiemedicatie werden bevraagd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van majeure cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, CVA of dood wegens cardiovasculaire oorzaken). Secundaire eindpunten waren: fataal en niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA en dood wegens cardiovasculaire oorzaak. Bijkomende secundaire eindpunten waren: globale mortaliteit, TIA en noodzaak van coronaire revascularisatie. De resultaten werden geanalyseerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up bedroeg tien jaar. Bij het beëindigen van de studie hadden 999 vrouwen een majeure cardiovasculaire aandoening doorgemaakt; 253 gevallen per 100 000 **vrouwjaren**. In de actief behandelde groep deden er zich 477 gevallen voor versus 522 in de placebogroep. Dit verschil was niet significant (*zie tabel*). In de groep die aspirine kreeg verminderde het risico van CVA met 17% en dit gunstige effect bleef behouden gedurende het verloop van de studie. Het risico van niet-fataal CVA daalde met 19%, het risico van ischemisch CVA met 24% en van TIA met 22% (*zie tabel*). Er was geen significant verschil in optreden van fataal CVA, hemorragisch CVA, fataal en niet-

- mens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
4. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
 5. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2:55-8.
 6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 7. De Cort P. Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie. *Minerva* 2003;2(2):4-7.
 8. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
 9. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-39.
 10. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-607.
 11. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.

Duiding: J.-P. Sturtewagen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur versus placebo ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij gezonde vrouwen ouder dan 45 jaar?

Achtergrond

Gerandomiseerde klinische studies toonden aan dat een lage dosis acetylsalicylzuur het risico van myocardinfarct reduceert bij mannen. Het effect op de incidentie van ischemisch CVA en cardiovasculaire mortaliteit is minder duidelijk. Vrouwen zijn in deze studies ondervertegenwoordigd.

Bestudeerde populatie

De onderzoekers includeerden met behulp van vragenlijsten 39 876 vrouwen van ten minste 45 jaar, zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of cerebrovasculair lijden, kanker of een andere majeure aandoening. Vrouwen met een bekende intolerantie voor acetylsalicylzuur en vrouwen die regelmatig acetylsalicylzuur of andere NSAID's gebruikten, werden uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 54,6 jaar (SD 7), de BMI was gemiddeld 26 (SD 5,1), 13% rookte, 55% was postmenopauzaal, 30% nam hormonale substitutie en 26% had hypertensie.

Onderzoeksopzet

In dit dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die om de twee dagen 100 mg acetylsalicylzuur nam (n=19 934) en een groep die om

de twee dagen placebo nam (n=19 942). Ieder jaar kregen zij een vragenlijst toegestuurd waarin de eindpunten alsook compliantie en nevenwerkingen van de studiemedicatie werden bevraagd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van majeure cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, CVA of dood wegens cardiovasculaire oorzaken). Secundaire eindpunten waren: fataal en niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA en dood wegens cardiovasculaire oorzaak. Bijkomende secundaire eindpunten waren: globale mortaliteit, TIA en noodzaak van coronaire revascularisatie. De resultaten werden geanalyseerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up bedroeg tien jaar. Bij het beëindigen van de studie hadden 999 vrouwen een majeure cardiovasculaire aandoening doorgemaakt; 253 gevallen per 100 000 **vrouwjaren**. In de actief behandelde groep deden er zich 477 gevallen voor versus 522 in de placebogroep. Dit verschil was niet significant (*zie tabel*). In de groep die aspirine kreeg verminderde het risico van CVA met 17% en dit gunstige effect bleef behouden gedurende het verloop van de studie. Het risico van niet-fataal CVA daalde met 19%, het risico van ischemisch CVA met 24% en van TIA met 22% (*zie tabel*). Er was geen significant verschil in optreden van fataal CVA, hemorragisch CVA, fataal en niet-

fataal myocardinfarct, dood wegens cardiovasculaire oorzaak, coronaire revascularisatie en globale mortaliteit. Het gunstige effect van aspirine op CVA was het grootst in de subgroep van vrouwen ouder dan 65 jaar. In deze groep vond men ook een significante daling van majeure cardiovasculaire aandoeningen en myocardinfarct. Ernstige gastro-intestinale bloedingen (waarvoor transfusie noodzakelijk was) kwamen significant meer voor in de aspirinegroep (RR 1,40; 95% BI 1,07 tot 1,83; $p=0,02$). Voor andere nevenwerkingen bestond er geen significant verschil tussen beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van een lage

dosis acetylsalicylzuur bij vrouwen ouder dan 45 jaar geen significante daling geeft van het optreden van majeure cardiovasculaire aandoeningen. Het risico van CVA daalt significant zonder daling van het risico van myocardinfarct.

Financiering

'National Heart, Lung and Blood Institute' en 'National Cancer Institute'. Acetylsalicylzuur en placebo werden door Bayer HealthCare geleverd.

Belangenvermenging

Drie auteurs kregen financiële steun van Bayer en drie andere auteurs werkten als adviseur voor deze firma.

Tabel: Incidentie van primaire en secundaire uitkomsten in de groep die aspirine kreeg versus de placebogroep.

	Relatief risico	95% BI	p-waarde
Majeure cardiovasculaire aandoening	RR=0,91	0,80 tot 1,03	$p=0,13$
CVA	RR=0,83	0,69 tot 0,99	$p=0,04$
Niet-fataal CVA	RR=0,81	0,67 tot 0,97	$p=0,02$
Ischemisch CVA	RR=0,76	0,63 tot 0,93	$p=0,009$
CVA	RR=0,78	0,64 tot 0,94	$p=0,01$

BESPREKING

Effect bij vrouwen versus mannen

Deze langlopende, grote studie is van goede methodologisch kwaliteit. Ze includeert uitsluitend vrouwen, hetgeen een leemte in de kennis opvult. Een vergelijking met de bij mannen uitgevoerde 'Physicians' Health Study' dringt zich op¹. Uit dit vijf jaar lopende primaire preventieonderzoek met een vergelijkbare opzet, bleek dat een lage dosis acetylsalicylzuur de frequentie van myocardinfarct bij mannen significant reduceerde, vooral bij mannen ouder dan 50 jaar zonder voorgeschiedenis van coronair lijden. Er was evenwel geen invloed op de frequentie van cerebrovasculaire aandoeningen, zoals in de huidige studie bij vrouwen boven de 65 jaar nu wél is vastgesteld. Anderzijds was er, net als bij vrouwen, geen invloed op de totale sterfte door cardiovasculaire aandoeningen. Een verklaring voor deze verschillen op klinische eindpunten tussen mannen en vrouwen is er tot op heden niet en is voer voor speculatie. Zo zouden er farmacodynamische verschillen bestaan na toediening van acetylsalicylzuur². Anderzijds blijkt acetylsalicylzuur in beide geslachten even effectief in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen³.

In een meta-analyse over primaire preventie was reeds aangetoond dat de meerwaarde van acetylsalicylzuur als anti-aggregans afhangt van het cardiovasculaire risico van de behandelde populatie⁴. Dit kan misschien helpen verklaren waarom er bij vrouwen geen effect van acetylsalicylzuur op myocardinfarct wordt vastgesteld. Het risico van myocardinfarct ligt in deze studie bij vrouwen namelijk een stuk lager dan bij de mannen in de 'Physicians' Health Study'. Uiteraard kan ook het verschil in de gebruikte doseringen, om de tweede dagen 100 mg bij de vrouwen en 325 mg bij de

mannen, een rol spelen in het uiteindelijke resultaat. De auteurs betwijfelen dit echter op basis van proefondervindelijke en theoretische gronden.

Ouderen

Bij vrouwen ouder dan 65 jaar is er een uitgesproken gunstig effect van acetylsalicylzuur. We moeten nochtans voorzichtig zijn bij het interpreteren van resultaten van subgroepen⁵. In deze studie was subgroepanalyse wel in het onderzoeksprotocol vastgelegd, maar 65-plussers maakten slechts 10,3% van de bestudeerde populatie uit, zodat de statistische power van de bevindingen bij deze groep in het gedrang komt. Het besluit om elke vrouw boven de 65 jaar als kandidate te beschouwen voor een preventieve behandeling met acetylsalicylzuur is daarom op zijn minst voorbarig. In preventiestudies, ook bij mannen, zijn personen ouder dan 70 jaar ondervertegenwoordigd, zodat het advies om bij alle bejaarden acetylsalicylzuur te geven mogelijk meer kwaad dan goed kan doen^{6,7}. Hoewel in dit onderzoek zeer lage dosissen acetylsalicylzuur werden gebruikt, kwamen in de behandelde groep toch meer ernstige ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak voor, een risico dat precies bij bejaarden het grootst is. Een absoluut veilige dosis acetylsalicylzuur bestaat dus niet.

Clinical Evidence⁸ baseert zich op literatuuronderzoek tot eind 2002 en komt tot het besluit dat de rol van anti-aggregantia, waaronder acetylsalicylzuur, in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, onzeker is. Het blijft onduidelijk wie werkelijk baat kan hebben bij een dergelijke behandeling, alhoewel het voor de hand ligt dat wie het grootste risico loopt, er het meeste voordeel kan uithalen. Deze studie laat niet toe om hierover uitsluitsel te geven.

BESLUIT

Deze belangrijke studie leert ons dat er in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen ouder dan 45 jaar geen plaats is voor een behandeling met lage dosis acetylsalicylzuur (100 mg om de andere dag) en dat ook met deze lage dosis ernstige ongewenste effecten kunnen optreden.

Literatuur zie blz. 170

Aspirine met esomeprazol of clopidogrel na maagbloeding?

Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.

Duiding: S. Bartholomeeusen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van clopidogrel vergeleken met de combinatie van aspirine met esomeprazol op een recidief maagbloeding bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bloedend maagulcus door aspirinegebruik?

Achtergrond

Protonpompinhibitoren kunnen het risico reduceren op een bloedend maagulcus veroorzaakt door acetylsalicylzuur. Daarom wordt aangeraden om acetylsalicylzuur te combineren met een protonpompinhibitor bij patiënten met een maagbloeding in de voorgeschiedenis. Clopidogrel is een alternatief voor acetylsalicylzuur ter preventie van vasculaire aandoeningen en zou minder frequent gastro-intestinale bloedingen veroorzaken. Of clopidogrel even veilig is als de combinatie acetylsalicylzuur met een protonpompinhibitor, werd nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

In een ziekenhuis in Hong Kong selecteerde men patiënten, die waren opgenomen voor een gastro-intestinale bloeding en dagelijks een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag) innamen. Zij werden in de studie geïncludeerd indien na acht weken het maagulcus endoscopisch genezen was, de tests voor *Helicobacter pylori* negatief waren en een behandeling met anti-aggregantia werd voortgezet. Exclusiecriteria waren: gelijktijdig gebruik van NSAID's, anticoagulantia, andere anti-aggregantia, corticosteroiden, maagoperatie in de voorgeschiedenis, allergie voor acetylsalicylzuur of clopidogrel, erosieve oesofagitis, nierdialyse, terminale aandoening en kanker. Uiteindelijk werden 320 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 72 jaar (SD 10), onder wie ongeveer 65% mannen, in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek werden de patiënten gedurende twaalf maanden verdeeld in een groep die dagelijks 75 mg clopidogrel (n=161) met tweemaal placebo kreeg en een groep die dagelijks 80 mg acetylsalicylzuur met tweemaal 20 mg esomeprazol (n=159) kreeg. De patiënten werden op consultatie verwacht na één, drie, zes, negen en twaalf maanden voor bevraging naar medicatiegebruik en ongewenste effecten, klinisch onderzoek en bloedonderzoek.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een recidief maagbloeding op basis van een endoscopisch bevestigd peptisch ulcus. Secundaire eindpunten waren: lage gastro-intestinale en extra gastro-intestinale bloedingen zoals intracranieële bloedingen en hematurie. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

In beide groepen werd door 94% van de patiënten minstens 80% van de studiemedicatie ingenomen en de studie-uitval was in beide groepen ongeveer 10%. In totaal werden 34 gastro-intestinale bloedingen vastgesteld, waarvan veertien het gevolg van een maag- of duodenumulcus (dertien in de clopidogrelgroep en één in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep). Tien ulcera recidiveerden op dezelfde locatie als het vorige ulcus. De **cumulatieve incidentie** voor recidiverende maagbloeding na twaalf maanden was 8,6% in de clopidogrelgroep versus 0,7% in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep; een verschil van 7,9% (95% BI 3,4 tot 12,4; p=0,001) in het voordeel van de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep. Er was geen significant verschil voor lage gastro-intestinale bloedingen (cumulatieve incidentie 4,6% in beide groe-

BESLUIT

Deze belangrijke studie leert ons dat er in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen ouder dan 45 jaar geen plaats is voor een behandeling met lage dosis acetylsalicylzuur (100 mg om de andere dag) en dat ook met deze lage dosis ernstige ongewenste effecten kunnen optreden.

Literatuur zie blz. 170

Aspirine met esomeprazol of clopidogrel na maagbloeding?

Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.

Duiding: S. Bartholomeeusen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van clopidogrel vergeleken met de combinatie van aspirine met esomeprazol op een recidief maagbloeding bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bloedend maagulcus door aspirinegebruik?

Achtergrond

Protonpompinhibitoren kunnen het risico reduceren op een bloedend maagulcus veroorzaakt door acetylsalicylzuur. Daarom wordt aangeraden om acetylsalicylzuur te combineren met een protonpompinhibitor bij patiënten met een maagbloeding in de voorgeschiedenis. Clopidogrel is een alternatief voor acetylsalicylzuur ter preventie van vasculaire aandoeningen en zou minder frequent gastro-intestinale bloedingen veroorzaken. Of clopidogrel even veilig is als de combinatie acetylsalicylzuur met een protonpompinhibitor, werd nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

In een ziekenhuis in Hong Kong selecteerde men patiënten, die waren opgenomen voor een gastro-intestinale bloeding en dagelijks een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag) innamen. Zij werden in de studie geïncludeerd indien na acht weken het maagulcus endoscopisch genezen was, de tests voor *Helicobacter pylori* negatief waren en een behandeling met anti-aggregantia werd voortgezet. Exclusiecriteria waren: gelijktijdig gebruik van NSAID's, anticoagulantia, andere anti-aggregantia, corticosteroiden, maagoperatie in de voorgeschiedenis, allergie voor acetylsalicylzuur of clopidogrel, erosieve oesofagitis, nierdialyse, terminale aandoening en kanker. Uiteindelijk werden 320 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 72 jaar (SD 10), onder wie ongeveer 65% mannen, in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek werden de patiënten gedurende twaalf maanden verdeeld in een groep die dagelijks 75 mg clopidogrel (n=161) met tweemaal placebo kreeg en een groep die dagelijks 80 mg acetylsalicylzuur met tweemaal 20 mg esomeprazol (n=159) kreeg. De patiënten werden op consultatie verwacht na één, drie, zes, negen en twaalf maanden voor bevraging naar medicatiegebruik en ongewenste effecten, klinisch onderzoek en bloedonderzoek.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een recidief maagbloeding op basis van een endoscopisch bevestigd peptisch ulcus. Secundaire eindpunten waren: lage gastro-intestinale en extra gastro-intestinale bloedingen zoals intracranieële bloedingen en hematurie. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

In beide groepen werd door 94% van de patiënten minstens 80% van de studiemedicatie ingenomen en de studie-uitval was in beide groepen ongeveer 10%. In totaal werden 34 gastro-intestinale bloedingen vastgesteld, waarvan veertien het gevolg van een maag- of duodenumulcus (dertien in de clopidogrelgroep en één in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep). Tien ulcera recidiveerden op dezelfde locatie als het vorige ulcus. De **cumulatieve incidentie** voor recidiverende maagbloeding na twaalf maanden was 8,6% in de clopidogrelgroep versus 0,7% in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep; een verschil van 7,9% (95% BI 3,4 tot 12,4; p=0,001) in het voordeel van de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep. Er was geen significant verschil voor lage gastro-intestinale bloedingen (cumulatieve incidentie 4,6% in beide groe-

pen). In de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep traden er geen extra gastro-intestinale bloedingen op vergeleken met drie in de clopidogrelgroep (twee intracranieële bloedingen en één hematurie). Het aantal recidiverende ischemische aandoeningen was vergelijkbaar in beide groepen (negen in de clopidogrelgroep versus elf in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep). Acht patiënten uit de clopidogrelgroep en vier uit de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep overleden.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een voorgeschiedenis van een door aspirinegebruik uitgelokt bloedend maagulcus de combinatie van aspirine met

esomeprazol veiliger is dan clopidogrel ter preventie van een recidief maagbloeding. Deze bevinding kan de aanbeveling om bij patiënten met een voorgeschiedenis van een door aspirine uitgelokte maagbloeding, aspirine te vervangen door clopidogrel ¹ niet ondersteunen.

Financiering

Afdeling gastro-enterologie en hepatologie van de Chinese Universiteit van Hong Kong

Belangenvermenging

De eerste auteur ontving vergoedingen van Pfizer en TAP Pharmaceutical Products.

BESPREKING

Context

Methodologisch is dit een zeer sterke studie. Er waren duidelijke in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten vooropgesteld. De geïncludeerde patiënten hebben een hoog risico met een ernstige intolerantie voor (lage dosissen) acetylsalicylzuur, zich uitend als een gastro-intestinale bloeding. De auteurs geven echter niet aan waarom esomeprazol en niet omeprazol wordt gebruikt. De onderzoeksvraag is relevant in het licht van de huidige guidelines van de 'American College of Cardiology' ¹. Bovendien is "intolerantie aan acetylsalicylzuur gezien een gestaafde voorgeschiedenis van hemorragie, ulcus" in België één van de criteria voor terugbetaling van clopidogrel (Belgisch Staatsblad, 21.1.2004).

De hypothese van de onderzoekers, namelijk dat clopidogrel niet slechter is dan acetylsalicylzuur met esomeprazol, kon niet worden bevestigd. Zij spreken van een onaanvaardbaar hoog percentage recidiverende bloedingen. Men kan zich dan ook afvragen of clopidogrel in de afwezigheid van peptische ulcera wel veilig is.

Andere studies

De bevindingen stemmen overeen met een studie waarbij clopidogrel werd voorgeschreven aan 70 patiënten met een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis ². Na een follow-up periode van een jaar kregen negen patiënten (12%) die clopidogrel namen een gastro-intestinale bloeding en kreeg één patiënt een perforatie. Gastro-intestinale bloedingen traden significant meer op bij patiënten die voorheen reeds een bloeding hadden. Men concludeerde hieruit dat bij patiënten met een

gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis, clopidogrel geassocieerd is met een hogere incidentie van recidief. In een andere studie van dezelfde auteurs werd geen verschil vastgesteld in de genezing van een actief ulcus tussen behandeling met de combinatie van clopidogrel met omeprazol en acetylsalicylzuur met omeprazol ³. Een studie bij 19 185 patiënten die dagelijks clopidogrel 75 mg of acetylsalicylzuur 325 mg namen ⁴, toonde significant minder gastro-intestinale bloedingen in de clopidogrelgroep (1,99% vs 2,66%; $p < 0,002$). Nochtans was het verschil in ernstige gastro-intestinale bloedingen tussen beide groepen niet significant (0,49% in de clopidogrelgroep en 0,71% in de acetylsalicylzuurgroep). In deze studie werd echter een hoge dosis acetylsalicylzuur genomen en alle patiënten met een intolerantie voor acetylsalicylzuur of een anamnese van peptisch ulcus waren uitgesloten.

In de praktijk

Voor de praktijk heeft deze studie toch enkele belangrijke consequenties. Clopidogrel kan niet zonder meer worden voorgesteld als alternatief voor acetylsalicylzuur bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus of bloeding. Dit wordt ondersteund door de andere geciteerde studies, die het gebruik van clopidogrel onderzochten bij patiënten met een hoog risico van peptisch ulcus. Bij deze patiënten is clopidogrel niet veiliger dan acetylsalicylzuur en is gebruik van clopidogrel (met een hoge kostprijs vergeleken met acetylsalicylzuur 80 mg) niet te verantwoorden. Het criterium voor de aanvraag tot terugbetaling is dan ook niet meer verantwoord.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale bloeding op basis van aspirinegebruik, de combinatie van acetylsalicylzuur 80 mg/dag met esomeprazol tweemaal 20 mg/dag minder recidief bloedingen tot gevolg heeft dan behandeling met clopidogrel 75 mg/dag. Deze bevindingen stellen de huidige aanbeveling in vraag dat clopidogrel gebruikt dient te worden bij patiënten met gastro-intestinale intolerantie voor acetylsalicylzuur.

Literatuur

1. Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
2. Ng F, Wong S, Chang C, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
3. Ng F, Wong B, Wong S, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65.
4. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999;21:325-35.

Probiotica ter preventie van infecties bij kinderen

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5-9.

Duiding: M. Van Winckel



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toevoegen van *Bifidobacterium lactis* of *Lactobacillus reuteri* aan zuigelingenmelk op het optreden van infecties bij kinderen in een kinderdagverblijf?

Achtergrond

In enkele studies met flesgevoede zuigelingen werd aangetoond dat het optreden van darminfecties vermindert wanneer probiotica aan de melk worden toegevoegd¹. Zuigelingen in een kinderdagverblijf maken frequenter virale respiratoire en gastro-intestinale infecties door. Of men in deze groep kinderen infecties kan voorkomen door het toevoegen van probiotica aan de voeding is onvoldoende onderzocht.

Bestudeerde populatie

Gedurende twee jaar rekruteerde men uit veertien Israëlische kinderdagverblijven 209 gezonde voldragen zuigelingen tussen vier en tien maanden oud, die sinds twee weken geen borstvoeding meer kregen. Zuigelingen met een laag geboortegewicht (<2 500 g), 'failure to thrive', chronische aandoeningen, allergie of die recent probiotica, prebiotica of antibiotica hadden gekregen, werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 201 zuigelingen van gemiddeld 6,7 maanden oud (SD 1,6) in de studie opgenomen. De studiegroepen verschilden niet in leeftijd, geboortegewicht, geslacht, rangorde in het gezin, borstvoeding vooraf, rookgedrag van de ouders of aanwezigheid van huisdieren.

Onderzoeksopzet

In een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de kinderen gedurende twaalf weken gevoed met standaardopvolgmelk (controlegroep, n=60), of dezelfde opvolgmelk verrijkt met

Bifidobacterium lactis (n=73) of met *Lactobacillus reuteri* (n=68). Dagelijks vulden de ouders een vragenlijst in over loopneus, hoest, kortademigheid, koorts, waterige stoelgang, doktersbezoek, medicatie, afwezigheid in het kinderdagverblijf, voeding, gedrag en stoelgangkenmerken. Bij de start, na vier, acht en twaalf weken werden gewicht, lengte en hoofdomtrek gemeten.

Uitkomstmeting

De primaire eindpunten waren: het aantal episodes en dagen met koorts (>38°C), luchtwegsymptomen en diarree (≥3 waterige ontlastingen per dag). Secundaire eindpunten waren: aantal doktersbezoeken, afwezigheden in het kinderdagverblijf en aantal antibioticavoorschriften. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Alle zuigelingen kenden tijdens de studie een normale evolutie in gewicht, lengte en hoofdomtrek. De studieuitval was gelijk verdeeld over de drie groepen en bij zeven zuigelingen door slechte compliantie van de ouders. De zuigelingen in de *Lactobacillus reuteri*- en in de *Bifidobacterium lactis*-groepen maakten significant minder episodes van koorts door en hadden minder dagen met diarree dan de kinderen in de controlegroep (zie tabel). Het aantal dagen met koorts was enkel in de *Lactobacillus reuteri*-groep kleiner. Voor respiratoire symptomen waren er geen significante verschillen tussen de verschillende studiegroepen (zie tabel). In de *Lactobacillus reuteri*-groep waren er significant minder doktersbezoeken, voorschriften met antibiotica en afwezigheden in het kinderdagverblijf vergeleken met de andere groepen. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat kinderen die worden gevoed

Literatuur

1. Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segments elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
2. Ng F, Wong S, Chang C, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
3. Ng F, Wong B, Wong S, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65.
4. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999;21:325-35.

Probiotica ter preventie van infecties bij kinderen

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5-9.

Duiding: M. Van Winckel



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toevoegen van *Bifidobacterium lactis* of *Lactobacillus reuteri* aan zuigelingenmelk op het optreden van infecties bij kinderen in een kinderdagverblijf?

Achtergrond

In enkele studies met flesgevoede zuigelingen werd aangetoond dat het optreden van darminfecties vermindert wanneer probiotica aan de melk worden toegevoegd¹. Zuigelingen in een kinderdagverblijf maken frequenter virale respiratoire en gastro-intestinale infecties door. Of men in deze groep kinderen infecties kan voorkomen door het toevoegen van probiotica aan de voeding is onvoldoende onderzocht.

Bestudeerde populatie

Gedurende twee jaar rekruteerde men uit veertien Israëlische kinderdagverblijven 209 gezonde voldragen zuigelingen tussen vier en tien maanden oud, die sinds twee weken geen borstvoeding meer kregen. Zuigelingen met een laag geboortegewicht (<2 500 g), 'failure to thrive', chronische aandoeningen, allergie of die recent probiotica, prebiotica of antibiotica hadden gekregen, werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 201 zuigelingen van gemiddeld 6,7 maanden oud (SD 1,6) in de studie opgenomen. De studiegroepen verschilden niet in leeftijd, geboortegewicht, geslacht, rangorde in het gezin, borstvoeding vooraf, rookgedrag van de ouders of aanwezigheid van huisdieren.

Onderzoeksopzet

In een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de kinderen gedurende twaalf weken gevoed met standaardopvolgmelk (controle-groep, n=60), of dezelfde opvolgmelk verrijkt met

Bifidobacterium lactis (n=73) of met *Lactobacillus reuteri* (n=68). Dagelijks vulden de ouders een vragenlijst in over loopneus, hoest, kortademigheid, koorts, waterige stoelgang, doktersbezoek, medicatie, afwezigheid in het kinderdagverblijf, voeding, gedrag en stoelgangkenmerken. Bij de start, na vier, acht en twaalf weken werden gewicht, lengte en hoofdomtrek gemeten.

Uitkomstmeting

De primaire eindpunten waren: het aantal episodes en dagen met koorts (>38°C), luchtwegsymptomen en diarree (≥3 waterige ontlastingen per dag). Secundaire eindpunten waren: aantal doktersbezoeken, afwezigheden in het kinderdagverblijf en aantal antibioticavoorschriften. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Alle zuigelingen kenden tijdens de studie een normale evolutie in gewicht, lengte en hoofdomtrek. De studie-uitval was gelijk verdeeld over de drie groepen en bij zeven zuigelingen door slechte compliantie van de ouders. De zuigelingen in de *Lactobacillus reuteri*- en in de *Bifidobacterium lactis*-groepen maakten significant minder episodes van koorts door en hadden minder dagen met diarree dan de kinderen in de controlegroep (zie tabel). Het aantal dagen met koorts was enkel in de *Lactobacillus reuteri*-groep kleiner. Voor respiratoire symptomen waren er geen significante verschillen tussen de verschillende studiegroepen (zie tabel). In de *Lactobacillus reuteri*-groep waren er significant minder doktersbezoeken, voorschriften met antibiotica en afwezigheden in het kinderdagverblijf vergeleken met de andere groepen. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat kinderen die worden gevoed

met een supplement van *Lactobacillus reuteri* of *Bifidobacterium lactis* minder en kortere episodes met koorts en diarree doormaken zonder dat er een effect is op respiratoire symptomen. *Lactobacillus reuteri* is effectiever dan *Bifidobacterium lactis*.

Financiering

Materna Laboratories, Maabarot, Israel

Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel: Primaire eindpunten in de onderzoeksgroepen uitgedrukt in gemiddeld aantal episodes of dagen (95% BI).

Parameter	Controlegroep	Bifidobacterium	Lactobacillus	p-waarde
Koortsepisodes	0,41 (0,28-0,54)	0,27 (0,17-0,37)	0,11 (0,04-0,18)	P<0,001†
Aantal dagen koorts	0,83 (0,50-1,16)	0,86 (0,33-1,39)	0,17 (0,04-0,30)	P<0,001*
Episodes met diarree	0,31 (0,22-0,40)	0,13 (0,05-0,21)	0,02 (0,01-0,05)	P<0,001†
Aantal dagen diarree	0,59 (0,34-0,84)	0,37 (0,08-0,66)	0,15 (0,12-0,18)	P<0,001†
Episodes met luchtwegsymptomen	0,24 (0,13-0,35)	0,25 (0,15-0,35)	0,17 (0,08-0,26)	P=0,457
Aantal dagen met luchtwegsymptomen	0,60 (0,31-0,89)	0,68 (0,17-1,19)	0,38 (0,10-0,66)	P=0,169

† *Bifidobacterium*- en *Lactobacillus*-groep vergeleken met controlegroep.

* *Lactobacillus*-groep vergeleken met *Bifidobacterium*- en controlegroep.

BESPREKING

Methodologische beperkingen

De studie is goed opgezet. Leefomstandigheden en hygiënische standaarden in Israël zijn vergelijkbaar met de West-Europese. De studieduur was echter beperkt (twaalf weken) en er kwamen in het algemeen weinig infecties voor tijdens de studieperiode, zodat een effect moeilijker aantoonbaar was. Frequent recidiverende infecties kwamen, ook in de placebogroep, weinig voor. Als de incidentie van infecties niet hoog is, is het weinig relevant om deze nog proberen te verminderen door het toevoegen van probiotica aan de zuigelingenvoeding. De auteurs geven in de discussie zelf aan dat het gevonden effect van suppletie met probiotica, hoewel statistisch significant, gering is en klinisch niet relevant.

Het is jammer dat bij de resultaten enkel gemiddelden per kind worden gegeven (bijvoorbeeld 0,11 episodetijden met koorts) en geen cijfers over hoeveel kinderen in elke groep een ziekte-episode doormaakten. Op deze manier is het onmogelijk om een NNT te berekenen.

Andere studies

Probiotica, niet-pathogene bacteriën waarvan een gunstig effect op de gezondheid van de gastheer wordt verondersteld, staan in het brandpunt van de belangstelling. Toevoeging van probiotica of prebiotica

(substraten die de ontwikkeling van bifidobacteriën en lactobacillen bevorderen) aan kunstvoeding voor zuigelingen heeft effect op de darmflora van de baby's die deze melk drinken zolang ze de verrijkte melk krijgen. Of deze flora, die op de darmflora van borstgevoede zuigelingen lijkt, ook een gunstig effect heeft op de gezondheid van deze baby's is in enkele studies onderzocht. Het probioticum dat het best bestudeerd is, en waarvan de meeste gunstige effecten werden aangetoond, is *Lactobacillus reuteri* of *Lactobacillus GG*². Ook in deze studie werd het meeste effect geobserveerd bij de zuigelingen die dit probioticum in de voeding kregen. Er bestaat echter geen onderzoek dat vergelijkt met borstgevoede zuigelingen (de gouden standaard voor zuigelingenvoeding).

Het effect van het ene probioticum mag niet generaliseerd worden naar andere probiotica (zoals ook het effect van het ene antibioticum niet mag veralgemeend worden naar een ander).

De beschikbare gegevens tonen aan dat het toevoegen van probiotica aan zuigelingenmelk geen negatieve bijwerkingen heeft. Of momenteel duidelijk is aangetoond dat hierdoor klinisch relevante gunstige effecten op de gezondheid van zuigelingen verkregen worden, valt te betwijfelen. Verder onderzoek op langere termijn is nodig.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het toevoegen van probiotica aan de flesvoeding van kinderen in kinderdagverblijven resulteert in minder en korter durende infecties. Het effect is echter gering en de studie is klein met een korte follow-up. Momenteel zijn er onvoldoende argumenten om een zuigelingenvoeding verrijkt met probiotica te verkiezen boven een aangepaste zuigelingenvoeding zonder deze toevoeging.

Literatuur

1. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S17-25.
2. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327-31.

Carpaletunnelsyndroom: corticoïdinfiltraties of chirurgie?

Ly-Pen D, Andréu JL, de Blas G, Sanchez-Olaso A, Millan I. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:612-9.

Duiding: O. Barbier, P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van lokale infiltraties met corticosteroiden versus chirurgie in de behandeling van een idiopathisch carpaletunnelsyndroom?

Achtergrond

Er bestaan geen algemeen geldende diagnostische criteria en praktische richtlijnen voor het carpaletunnelsyndroom. Enkele elektrofysiologische afwijkingen worden als suggestief beschouwd voor de diagnostiek. Als behandeling begint men over het algemeen met een spalk en NSAID's, overstappend naar corticosteroidinfiltraties bij onvoldoende therapeutische respons. Om motorische uitval van de duim en sensibiliteitsverlies te vermijden, wordt in ernstige gevallen vaak chirurgie aanbevolen. De optimale behandeling naargelang de graad van klinische of elektrofysiologische ernst staat echter niet vast.

Bestudeerde populatie

Door hun huisarts werden de 101 geïncludeerde patiënten (93 vrouwen en 8 mannen) ouder dan achttien jaar doorverwezen naar een voor deze studie opgezette behandelingseenheid voor carpaletunnelsyndroom in een Spaans ziekenhuis. De verwijzing beruiste op suggestieve symptomen van carpaletunnelsyndroom sinds minstens drie maanden en op het falen van een behandeling met een spalk en NSAID's van minstens twee weken. Exclusiecriteria waren: zwangerschap, diabetes, hypothyreoïdie, inflammatoire artropathie, polyneuropathie, atrofie van de duimmuis, voorafgaande chirurgie voor carpaletunnelsyndroom of een voorafgaande infiltratie. De diagnose werd bevestigd met een elektrofysiologische analyse.

Onderzoekopzet

In deze prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde open studie werden de polsen van de patiënten (163 in totaal) gerandomiseerd in twee groepen. Een eerste groep (n=80) werd meteen geopereerd (door dezelfde chirurg) via een kleine palmaire incisie, de andere groep (n=83) kreeg één à twee infiltraties in het carpaal kanaal (verspreid over twee weken) met 20 mg paramethasonacetaat (door de hoofdonderzoeker). Deze zag de patiënten terug twee weken, drie, zes en twaalf maanden na de start van de behandeling. De analyse werd uitgevoerd volgens *intention-to-treat*.

Uitkomstmeting

Het effect werd door de patiënten gescoord op drie

verschillende visuele analoge schalen voor nachtelijke paresthesieën, pijn en functionele beperkingen. Het resultaat werd als positief beschouwd bij een verbetering van ten minste 20% op één van de visuele schalen in vergelijking met de situatie bij het begin van de behandeling. De primaire uitkomst was het verschil in aantal aangetaste polsen dat na drie maanden met minstens 20% verbeterde op de visuele analoge schaal voor nachtelijk paresthesieën. De secundaire uitkomsten waren: het verschil in aantal polsen met een verbetering van 20% op de visuele analoge schaal voor nachtelijke paresthesieën na zes en twaalf maanden, een respons van 20% op de schaal voor functionele beperkingen en pijn en een respons van 50% tot 70% voor nachtelijk paresthesieën, pijn en functionele beperkingen.

Resultaten

Van de 80 polsen in de chirurgiegroep werden er elf niet geopereerd wegens weigering en twaalf vielen uit de studie omwille van therapiefalen (7), verhuis (2) of polsfractuur (2). Voor de primaire uitkomst werd een significant ($p=0,001$) verschil vastgesteld tussen de twee groepen: na drie maanden vertoonde 94% van de patiënten in de infiltratiegroep en 75% in de chirurgiegroep een verbetering van hun nachtelijke paresthesieën met minstens 20%. Voor de secundaire uitkomsten na twaalf maanden werd geen enkel significant verschil vastgesteld voor nachtelijke paresthesieën, pijn overdag en functionele beperkingen. Er waren in de geopereerde groep meer patiënten die een functionele verbetering van minstens 70% rapporteerden vergeleken met de infiltratiegroep (respectievelijk 65% en 48,2%; $p=0,04$). Er werden geen belangrijke complicaties gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat op korte termijn lokale infiltraties met corticosteroiden effectiever zijn dan decompressiechirurgie met betrekking tot symptomatische verbetering. Na een jaar is er geen verschil meer tussen beide behandelingen in symptomatische effectiviteit.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Het carpaletunnelsyndroom heeft een prevalentie in de algemene populatie van 2,7%¹. Het heeft een belangrijke professionele en sociale impact. De meest voorkomende symptomen zijn ongevoeligheid en pijn in het gebied van de nervus medianus met nachtelijke exacerbatie. Elektrofysiologische onderzoeken dragen dikwijls bij tot de diagnose. Deze studie werd om ethische redenen niet dubbelblind uitgevoerd. De uitkomstmaten zijn subjectieve beoordelingen van de patiënten. Men maakte geen gebruik van gevalideerde vragenlijsten voor het vaststellen van de functionele beperkingen, zoals de DASH, omdat deze nog niet in het Spaans was gevalideerd. De keuze van nachtelijke paresthesieën als primaire uitkomstmaat lijkt gerechtvaardigd². Dit is het belangrijkste probleem bij de meeste patiënten, belangrijker dan de functionele beperkingen, zelfs bij ernstige chronische gevallen³. De verdeling in onderzoeksgroepen gebeurde niet per patiënt (n=101), maar per pols (n=163), waardoor enkele patiënten dus zowel een chirurgische interventie (56 werkelijk geopereerd) als infiltraties (49 patiënten geïnfilteerd) hebben ondergaan. De infiltratie in één pols kan het resultaat van een chirurgische interventie in de andere pols beïnvloeden hebben. De auteurs betwisten dit, maar bevestigen (zonder te onderbouwen) dat hun analyse dit probleem uitsluit. In 80% van de gevallen werden twee infiltraties uitgevoerd in dezelfde pols. De studie evalueert dus eerder de effectiviteit van twee opeenvolgende infiltraties versus chirurgie.

Vergelijking met andere studies

De effectiviteit van specifieke oefeningen, NSAID's, ultrasonische behandeling of dragen van een spalk, werd niet aangetoond in RCT's⁴. Een orale behandeling met corticosteroiden was effectief op korte termijn⁴. Het effect van lokale infiltraties met een corticosteroid werd onderzocht in vier kleine RCT's⁴, waarvan er drie zijn opgenomen in een systematische review⁵. Deze tonen

dat infiltraties in de pols effectiever zijn dan placebo of geen behandeling na vier tot zes weken, dat zij na een maand effectiever zijn dan infiltratie met eenzelfde corticosteroid in de m. deltoïdeus en dat zij na acht en twaalf weken effectiever zijn dan oraal prednison. Een prospectieve studie bij patiënten met niet-ernstig carpaletunnelsyndroom toont dat infiltraties op lange termijn (zestien maanden) effectief zijn bij 79% van de deelnemers⁶. Er is geen enkele RCT gevonden die chirurgie vergelijkt met placebo⁴. Andere kleine RCT's besluiten dat chirurgie beter is dan immobilisatie met een spalk en dat de verschillende chirurgische technieken even effectief zijn, maar dat er wel een verschil is in ongewenste effecten die over het algemeen tijdelijk en afhankelijk zijn van de gevolgde techniek⁴. Meerdere factoren, zowel perifere neurologische als centrale of psychosociale, grijpen in op de evolutie van de symptomen, hetgeen de interpretatie van studies en conclusies voor de praktijk bemoeilijkt⁷.

Neveneffecten

Deze studie is de eerste gerandomiseerde trial die de twee meest toegepaste behandelingen voor het carpaletunnelsyndroom vergelijkt. De twee behandelingen zijn even effectief. Chirurgische decompressie heeft enkel een significante meerwaarde (NNT=6) op de uitkomst 'functionele verbetering met meer dan 70% na twaalf maanden'. Gezien de methodologische beperkingen blijft de klinische relevantie van dit statistische voordeel gering. Twee polsfracturen werden geregistreerd bij patiënten die een infiltratie ondergingen, maar deze werden door de auteurs niet toegeschreven aan de behandeling. De auteurs wijzen er op dat er in de geïnfilteerde groep meer therapiefalen werd gerapporteerd, dat vooral optrad tussen de bezoeken na zes en twaalf maanden. Of chirurgie een goede optie is na falen van infiltraties, kunnen we uit deze studie echter niet afleiden. Een studie op langere termijn, die het effect van chirurgie onderzoekt bij patiënten die niet reageren op infiltratie blijft noodzakelijk.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met een carpaletunnelsyndroom chirurgische decompressie op lange termijn (na 1 jaar) geen meerwaarde heeft boven twee opeenvolgende lokale infiltraties met een corticosteroid.

Literatuur

1. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-8.
2. Nora DB, Becker J, Ehlers JA, Gomes I. What symptoms are truly caused by median nerve compression in carpal tunnel syndrome? *Clin Neurophysiol* 2005;116:275-83.
3. Thonnard J, Saels P, Van den Bergh P, Lejeune T. Effects of chronic median nerve compressing at the wrist on sensation and manual skills. *Exp Brain Res* 1999;128:61-4.
4. Ashworth N. Carpal tunnel syndrome. *Clin Evid* 2005;13:1388-404.
5. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001554.
6. Agarwal V, Singh R, Sachdev A, et al. A prospective study of the long-term efficacy of local methyl prednisolone acetate injection in the management of mild carpal tunnel syndrome. *Rheumatol (Oxford)* 2005;44:647-50.
7. Katz JN, Losina E, Amik BC 3rd, et al. Predictors of outcomes of carpal tunnel release. *Arthritis Rheum* 2001;44:1184-93.



Area under the curve van een ROC-curve

De ROC-curve is een grafiek die het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen weergeeft. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terecht-positieven) op de y-as uitgezet tegen de fout-positieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linkerbovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven). Een ROC-curve kan ook worden gebruikt om verschillende diagnostische tests onderling te vergelijken. De 'area under the curve' geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder fout-positieven, en 0,5 is een waardeloze test, die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert.

Cumulatieve incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode. De *cumulatieve incidentie* (synoniem: risico) is de proportie van het aantal personen in een populatie die binnen een bepaalde periode een ziekte ontwikkelen. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Hazard ratio (HR)

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

Intention-to-treat analyse

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

Logistische regressieanalyse

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

Mediaan

De mediaan is de middelste waarde wanneer alle waarnemingen worden gerangschikt van laag naar hoog. De mediaan verdeelt alle waarnemingen in twee delen die elk 50% van de waarnemingen bevatten.

NNT

De 'Number Needed to Treat' geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. $NNT = 1 / ARR(\%) \times 100$

Patiëntjaren

Wanneer in een onderzoek met een langdurige follow-up periode niet alle onderzochte personen even lang kunnen worden geobserveerd, kan men rekening houden met de variërende observatieperioden door gebruik te maken van 'patiëntjaren' of 'persoonjaren' of 'vrouw/manjaren' bij het berekenen van risico's (incidentie). Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Regressiecoëfficiënt

De regressiecoëfficiënt geeft aan hoe de ene variabele verandert per eenheid verandering van de andere variabele. De regressiecoëfficiënt (b) is de helling van de regressielijn.

Literatuur bij Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen blz. 162

1. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
2. Levin RL. The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med* 2005;352:1366-8.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
5. Cook DJ, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *Med J Aust* 2004;180:289-91.
6. Elwood P, Morgan G, Brown G, Pickering J. Aspirin for everyone older than 50? For. *BMJ* 2005;330:1440-1.
7. Baigent C. Aspirin for everyone older than 50? Against. *BMJ* 2005;330:1442-3.
8. Foster C, Murphy M, Nicholas JJ, et al. Primary prevention. *Clin Evid* (web archive).

Redactieraad:

Marc De Meyere (hoofdredacteur), Mieke van Driel (eindredacteur Vlaamse editie), Pierre Chevalier (eindredacteur Franstalige editie), Paul De Cort, Michel De Jonghe, Anne Vanwelde (bureauredactie Franstalige editie), Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman (bureauredactie Vlaamse editie), Michel Roland, Etienne Vermeire

Vaste medewerkers:

Kris Soenen en Christine Vandevelde

Redactiesecretariaat:

Nico De Vos, UZ-1K3, De Pintelaan 185, 9000 Gent • tel. 09 240 24 55 • fax 09 240 49 67
e-mail: nico.devos@ugent.be

Verantwoordelijke uitgever:

Marc De Meyere, Bergbos 233, B-9820 Merelbeke

Minerva is elektronisch te raadplegen op de volgende website: <http://www.minerva-ebm.be>

Minerva komt tot stand met de steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), de WVVH, de SSMG, het Internutualistisch Agentschap en het RIZIV, die de redactionele onafhankelijkheid respecteren.

Erratum bij Minerva 2005;4(5):75-7.

In het besluit op blz 77 staat: “Deze studie toont bij asymptomatische patiënten *van minstens* 75 jaar met een carotisstenose van meer dan ...”

Dit moet vervangen worden door: “Deze studie toont bij asymptomatische patiënten *jonger dan* 75 jaar met een carotisstenose van meer dan ...”

Aan dit nummer werkten mee:

O. Barbier, Service d'orthopédie et de traumatologie, Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles
S. Bartholomeeusen, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg, Katholieke Universiteit Leuven
P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
J.P. Sturtewagen, Project Farmaka, Gent
J. Van Cleemput, Dienst Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Leuven
M. van Driel, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
M. Van Winckel, Dienst Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Gent

Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'?

De meeste klinische studies (RCT's) die het effect van een nieuw geneesmiddel onderzoeken zijn zogenaamde 'superiority' trials; men wil immers de meerwaarde aantonen van het nieuwe geneesmiddel vergeleken met een controlebehandeling. Hiervoor gebruikt men statistische tests die draaien rond een 'nulhypothese'. De nulhypothese stelt dat er geen verschil in effect bestaat tussen de onderzochte behandelingen. Wanneer we een nieuw medicament testen zouden we dus graag de nulhypothese verwerpen en aantonen dat er wel degelijk een verschil bestaat en liefst in het voordeel van het nieuwe product. Als de kans dat we ons vergissen kleiner is dan 5% (overeenkomend met een p-waarde van 0,05) spreken we af om de nulhypothese te verwerpen en noemen we de studieresultaten 'positief'; er is dan een 'statistisch significant' verschil tussen beide behandelingen.

Maar stel nu dat we geen statistisch significant verschil vinden (met een p-waarde $>0,05$)? Afwezigheid van een statistisch significant verschil betekent niet dat de vergeleken behandelingen evenwaardig zijn¹. We kunnen hooguit zeggen dat het resultaat 'onzeker' is. Maar met onzekerheid zijn noch artsen, noch patiënten gebaat. Het nieuwe medicament kan beter zijn dan het bestaande, maar evengoed ook slechter! Of misschien heeft de studie wel onvoldoende power om een verschil aan te tonen. Dergelijke conclusies helpen ons niet in de dagelijkse praktijk. Om ons te overtuigen dat een nieuw product waardevol is voor de praktijk willen we een antwoord op twee vragen. Ten eerste, is het nieuwe *werkzamer* dan wat we al hebben, en ten tweede, als het niet *werkzamer* is, is het dan *even werkzaam* als het oude^{1,2}?

Twee soorten trials kunnen beter aan deze vragen tegemoet komen. Een 'equivalence' trial is opgezet om aan te tonen dat er tussen twee behandelingen geen klinisch relevant verschil in effectiviteit bestaat: met andere woorden, of deze behandelingen in de praktijk even goed presteren³.

Studies die voorafgaan aan het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen maken echter vaker gebruik van het 'non-inferiority' design². In een 'non-inferiority trial' wil men niet aantonen dat het nieuwe medicament 'even

werkzaam' is als de controlebehandeling, maar dat het 'niet minder werkzaam' is. Ook in een 'non-inferiority trial' wordt een nulhypothese geformuleerd, maar deze is tegengesteld aan die van een 'superiority trial' en stelt dat de behandeling, waarmee wordt vergeleken, duidelijk *werkzamer* is dan het nieuwe medicament^{2,4}. Hoeveel *werkzamer* in de praktijk relevant is, wordt vooraf gedefinieerd: indien het verschil tussen de behandelingen voor de te meten uitkomst gelijk is aan of groter is dan een afgesproken waarde, spreken we af dat het nieuwe medicament 'inferieur' is aan de bestaande therapie. Statistische tests berekenen of we de nulhypothese moeten verwerpen. Verwerpen betekent hier dat het vastgestelde verschil kleiner is dan wat we belangrijk vinden. Het nieuwe medicament is dus niet 'veel' minder werkzaam dan de controlebehandeling. We kunnen dan aannemen dat de nieuwe behandeling 'niet inferieur' is.

Er zijn wel enkele voorwaarden verbonden aan dergelijke trials^{2,5}. Er moet aangetoond zijn dat beide medicamenten effectief zijn. Het spreekt voor zich dat de grootte van het 'betekenisvolle verschil' in het protocol moeten worden vastgelegd, zodat de onderzoekers niet in de verleiding komen om het aan te passen aan de gewenste uitkomst. Terwijl we in de klassieke 'superiority' trials vooral afgaan op de resultaten van een intention-to-treat analyse, is bij 'non-inferiority trials' ook de per protocol analyse (waarbij alleen patiënten die de medicatie innemen in de analyse worden opgenomen) van belang.

Een voorbeeld van een 'non-inferiority trial' is eerder in Minerva besproken⁶ en er volgen er meer. Het is toe te juichen dat onderzoeksdesigns en statistiek tegemoet komen aan de vragen van klinici in het veld. Dat is een onmisbare stap op de weg van evidence naar praktijk. Maar beoordeling en interpretatie van dergelijke studies vraagt enige kennis van de achtergronden. Langs deze weg houden we u als 'gebruikers' van wetenschappelijke evidentie op de hoogte. Onthoud dat 'superieur' niet hetzelfde is als 'niet inferieur'. Wordt vervolgd.

M. van Driel en P. Chevalier

Literatuur

1. Sackett DL. Superiority trials, non-inferiority trials, and prisoners of the 2-sided null hypothesis. <http://www.evidence-basedmedicine.com>
2. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. EMEA CPMP/EWP/482/99.
3. Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001;285:1206-8.
4. D'Agostino Sr RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues – the encounters of academic consultants in statistics. *Statist Med* 2003;22:169-86.
5. McAlister FA, Sackett DL. Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am J Med* 2001;111:553-8.
6. Vanwelde A. Korte of klassieke fysiotherapie bij niet-acute nekpijn? *Minerva* 2005;4(8):129-31.

Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis

Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJE, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.

Duiding: A. De Sutter



SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke diagnostische criteria kan men gebruiken om bij volwassenen een bacteriële oorzaak van acute infectieuze conjunctivitis aan te tonen?

Achtergrond

Acute conjunctivitis wordt in ongeveer de helft van de gevallen niet veroorzaakt door een bacteriële infectie. Uit een recent literatuuronderzoek is gebleken dat men op basis van anamnese en klinisch onderzoek geen onderscheid kan maken tussen een bacteriële en een virale oorzaak van conjunctivitis.

Bestudeerde populatie

Negen huisartsen in de regio Amsterdam en Alkmaar rekruteerden 184 patiënten ouder dan achttien jaar met een rood oog en mucopurulente afscheiding of klevende oogleden. Exclusiecriteria waren: symptomen die langer dan een week bestonden, gezichtsverlies, dragen van contactlenzen, gebruik van lokale of systemische antibiotica in de voorbije twee weken, keratitis, oogtrauma en voorgeschiedenis van oogchirurgie.

Onderzoekopzet

Bij inclusie vulde de huisarts een gestandaardiseerde vragenlijst in (medische voorgeschiedenis, duur van de symptomen, zelfbehandeling, zelfmedicatie, jeuken, branden, gevoel van vreemd lichaam, aantal verkleefde ogen 's morgens) en werd een klinisch onderzoek uitgevoerd (uitgebreidheid van de roodheid, aanwezigheid van peri-orbitaal oedeem, aard van afscheiding, bilaterale aantasting). Aanvullend werd er een wisser van de conjunctiva afgenomen voor cultuur.

Uitkomstmeting

De onderzoekers maakten gebruik van een **logistische regressieanalyse** om de kans op een positieve bacteriële cultuur te berekenen vanuit verschillende bevindingen bij het eerste contact. Met de **regressiecoëfficiënt** werd aan deze bevindingen een klinische score toegekend.

Resultaten

De gegevens van 177 deelnemers (met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 44 jaar) konden worden geanalyseerd. Een positieve bacteriële cultuur werd gevonden in 32% van de onderzochte ogen. Verkleefde ogen 's morgens kon het best een bacteriële conjunctivitis voorspellen, terwijl een voorgeschiedenis van conjunctivitis en jeukende ogen de kans op een bacteriële conjunctivitis deden afnemen. De **area under the curve** van dit symptoomcomplex bedroeg 0,74 (zie tabel).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het antwoord op drie vragen tijdens de anamnese (eventueel telefonisch) een bacteriële oorzaak van acute conjunctivitis meer of minder waarschijnlijk kan maken. Dit zou kunnen leiden tot een gericht voorschrijven van antibiotica bij conjunctivitis.

Financiering

Nederlands HuisartsenGenootschap (NHG)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel: Het verband tussen bacteriële conjunctivitis en klinische bevindingen.

Bevinding	Odds ratio (95% BI)	Klinische score
Twee verkleefde ogen	14,99 (4,36 tot 51,53)	5
Eén verkleefd oog	2,96 (1,03 tot 8,51)	2
Jeukende ogen	0,54 (0,26 tot 1,12)	-1
Voorgeschiedenis van conjunctivitis	0,31 (0,10 tot 0,96)	-2
Area under the curve (95% BI)	0,74 (0,65 tot 0,82)	

BESPREKING

Belang van de studie

Bacteriële conjunctivitis is een frequente aandoening met een incidentie in de huisartspraktijk van zestien episodes per 1 000 patiënten per jaar¹. Het is één van

de vele 'alledaagse ziekten' die, zeker in de huisartsensetting, nog maar weinig onderzocht zijn. Acute infectieuze conjunctivitis wordt in 80% van de gevallen behandeld met lokale antibiotica¹. Algemeen neemt

men echter aan dat minder dan de helft een bacteriële oorzaak heeft en in aanmerking komt voor een behandeling met antibiotica. Het zou handig zijn als de huisarts op basis van klinische tekenen een bacteriële van een virale conjunctivitis kon onderscheiden, want dit zou toelaten veel gericht voor te schrijven. Tot nu toe waren hiervoor enkel 'authority-based' symptomlijsten uit tekstboeken beschikbaar. Er bestond nog geen enkel wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van klinische symptomen om een onderscheid te maken². Deze studie vult dus zeker een leemte in de kennis. Methodologisch valt er niets aan te merken en het resultaat is bruikbaar voor de praktijk: met het stellen van drie eenvoudige vragen kan de arts de waarschijnlijkheid van een virale of bacteriële infectie beter inschatten. Een beperking is wel dat het alleen gaat over volwassenen, terwijl kinderen juist frequenter last hebben van conjunctivitis.

Onderscheid bacterieel-viraal relevant?

De auteurs concluderen dat het gebruik van hun resultaten kan leiden tot een aanzienlijke daling van het aantal antibioticumvoorschriften en een daling van de kosten, van de kans op ontwikkeling van resistentie, van nevenwerkingen en van medicalisering. Dat daardoor ook een aantal patiënten onterecht geen antibiotica zullen krijgen, achten zij minder belangrijk. Bacteriële conjunctivitis is immers een zelflimiterende aandoening met weinig risico op complicaties, zoals blijkt uit het verloop bij patiënten opgenomen in de placeboarm van RCT's. Bij dit laatste zijn toch twee bedenkingen te maken. Enerzijds zijn de complicaties

beschreven bij bacteriële conjunctivitis zoals orbitale cellulitis, keratitis, panophthalmitis zeer zeldzaam en geen van de tot nu toe uitgevoerde studies had ook maar bij benadering voldoende power om te zien of een behandeling invloed heeft op de incidentie van complicaties. Bij niet voorschrijven blijft waakzaamheid dus toch geboden.

Maar anderzijds kan dit ook de vraag doen rijzen of het eigenlijk wel nodig is om bacteriële conjunctivitis met antibiotica te behandelen? Op dit ogenblik zijn er twee placebogecontroleerde RCT's^{3,4} gepubliceerd die het effect onderzoeken van antibiotica (norfloxacine, chloramphenicol) bij patiënten met een klinisch vermoeden van bacteriële conjunctivitis. In de eerste studie bleek norfloxacine effectief: na twee tot vijf dagen was 88% van de patiënten hersteld, tegenover 71% met placebo (NNT=6). In de tweede studie, uitgevoerd bij kinderen, was er geen verschil tussen placebo en chloramphenicol: op dag 7 was 83% van de kinderen genezen met chloramphenicol versus 86% met placebo. Andere studies includeerden patiënten met bacteriologisch aangetoonde conjunctivitis^{5,6}. Ook in deze studies ziet men dat met actieve behandeling patiënten het weliswaar beter doen, maar dat het percentage herstel in de placebogroep ook hoog is. De vraag die men in deze diagnostische studie stelt, 'wie heeft bacteriële conjunctivitis?', is dus misschien niet de meest relevante. Net zoals bij luchtweginfecties zal wellicht het zoeken naar prognostische factoren die een ongunstig verloop voorspellen, nog beter toelaten om zowel beperkter als gericht voor te schrijven.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat door het stellen van drie vragen over het aantal verkleefde ogen, aanwezigheid van jeuk en een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis, de waarschijnlijkheid van een bacteriële conjunctivitis kan worden ingeschat. Hiermee kunnen antibiotica gericht worden voorgeschreven.

Literatuur

1. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose: Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum (NL): Coutinho, 1998.
2. Rietveld RB, van Weert HC, ter Riet G, Bindels PJ. Diagnostic impact of signs and symptoms in acute infectious conjunctivitis: systematic literature search. *BMJ* 2003;327:789.
3. Miller IM, Wittreich J, Vogel R, Cook TJ. The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with placebo in the treatment of acute, bacterial conjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 1992;2:58-66.
4. Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:37-43.
5. Sheikh, A, Hurwitz, B, Cave J. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. (Systematic Review). *Cochrane Database Sys Rev* 2005, Issue 2. CD001211
6. Smith J. Bacterial conjunctivitis. *Clin Evid* 2005;13:776-81.

Amiodaron of implanteerbare cardioverter-defibrillator bij chronisch hartfalen?

Bardy G, Lee K, Mark D, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure: the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *N Engl J Med* 2005;352:225-37.

Duiding: J. Van Cleemput

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van amiodaron of een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) versus placebo op de mortaliteit bij patiënten met mild tot matig hartfalen?

Achtergrond

Patiënten met chronisch hartfalen hebben een slechte prognose. Plotse dood is hierbij een belangrijke doodsoorzaak. Het effect van amiodaron en ICD's op mortaliteit werd vooral onderzocht bij patiënten met hartfalen na een myocardinfarct.

Bestudeerde populatie

Patiënten ouder dan achttien jaar met mild tot matig ernstig chronisch hartfalen (NYHA-klasse II en III) ten gevolge van ischemisch of niet-ischemisch hartlijden en met een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\leq 35\%$ werden geïnccludeerd. De studipopulatie bestond uit 2 521 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar van wie 77% mannen. Bij aanvang van de studie was de mediane LVEF 25%, waren er 70% patiënten met NYHA-klasse II en 30% met NYHA-klasse III en lag ischemisch hartlijden bij 52% aan de basis van hun hartfalen. Bijna alle patiënten kregen de standaardmedicatie voor chronisch hartfalen: 97% werd behandeld met een ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist en 69% kreeg een β -blokker.

Onderzoeksopzet

In dit gerandomiseerde klinisch onderzoek werden de patiënten verdeeld in drie studiearmen. De eerste twee groepen werden dubbelblind behandeld met amiodaron ($n=845$) of placebo ($n=847$). De mediane dagdosis amiodaron of placebo bedroeg tijdens de studie 300 mg. Bij de patiënten van de derde groep ($n=829$) werd ambulante een enkelkamer ICD geïmplant. De patiënten werden driemaandelijks opgevolgd via afwisselend doktersbezoek en telefonisch contact.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was globale mortaliteit. Men vergeleek het effect van amiodaron versus placebo en ICD versus placebo volgens **intention-to-treat**.

BESPREKING

Amiodaron definitief out?

Het effect van amiodaron op de totale mortaliteit van patiënten met chronisch hartfalen is omstrepen. Twee

Resultaten

Tijdens een mediane follow-up van 46 maanden overleefde 29%, 28% en 22% van de studipopulatie in respectievelijk de placebo-, amiodaron- en ICD-groep. Vergeleken met placebo was de kans op overlijden gelijk in de amiodarongroep (HR 1,06; 97,5% BI 0,86 tot 1,30; $p=0,53$) en gedaald met 23% in de ICD-groep (HR 0,77; 97,5% BI 0,62 tot 0,96; $p=0,007$). Na vier jaar was in de ICD-groep versus de placebogroep de absolute risicoreductie 7% met een NNT van 14.

Er was geen verband tussen de oorzaak van hartfalen (ischemisch of niet-ischemisch) en het effect van amiodaron of ICD versus placebo. Het effect van beide behandelingen was wel afhankelijk van de NYHA-klasse van hartfalen: patiënten met NYHA-klasse III die werden behandeld met amiodaron hadden ten opzichte van placebo een verhoogd risico van overlijden (HR 1,44; 97,5 BI 1,05 tot 1,97). In de ICD-groep was de mortaliteitsreductie ten opzichte van placebo enkel significant bij patiënten met NYHA-klasse II (HR 0,54; 97,5 BI 0,40 tot 0,74) en niet bij patiënten met NYHA-klasse III (HR 1,16; 97,5 BI 0,84 tot 1,61).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij patiënten met mild tot matig ernstig hartfalen en een LVEF $\leq 35\%$ een ICD de globale mortaliteit met 23% reduceert, terwijl met amiodaron geen effect op overleving vastgesteld kon worden.

Financiering

'National Heart Lung and Blood Institute', 'National Institutes of Health', Medtronic, Wyeth-Ayerst Laboratories en Knoll Pharmaceuticals

Belangenvermenging

Verscheidene auteurs kregen onderzoeksgelden van of werden gevraagd als spreker of raadgever voor Medtronic, Wyeth-Ayerst Laboratories, Guidant en/of St. Jude Medical.

grote gerandomiseerde studies dateren uit het tijdperk vóór het routinematige gebruik van β -blokkers en geven tegenstrijdige resultaten¹. Zeker wanneer men



rekening houdt met de mogelijke nevenwerkingen, is er geen plaats meer voor het preventieve gebruik van amiodaron nu er in de SCD-HeFT-studie geen verschil werd aangetoond tussen patiënten behandeld met amiodaron of placebo. Het spreekt voor zich dat amiodaron nog wel gebruikt kan worden in de behandeling van symptomatische supraventriculaire en ventriculaire aritmieën².

Alle patiënten met hartfalen een ICD?

Sinds de publicatie van de eerste primaire preventiestudies³ is men het effect van ICD's in een steeds bredere populatie gaan bestuderen. Waar aanvankelijk enkel hoogrisicopatiënten met ischemisch hartlijden en gedocumenteerde ventriculaire aritmieën werden onderzocht, includeerde men in SCD-HeFT patiënten met chronisch hartfalen ongeacht het onderliggende hartlijden en zonder bijkomende risicofactoren voor plotse dood. Gezien de relevante risicoreductie die men vaststelt ten opzichte van placebo, zou men kunnen besluiten dat bij *alle* patiënten met hartfalen NYHA-klasse II of III en een LVEF $\leq 35\%$ de implantatie van een ICD te rechtvaardigen is. Maar de praktische en financiële gevolgen van deze conclusie en de vaststelling dat slechts 21% van de ICD-patiënten in SCD-HeFT tijdens de follow-up een 'noodzakelijke' shock toegediend kregen, dwingen ons echter om kritisch te blijven bij de indicatiestelling.

Veiligheid

Sinds ICD's niet langer via een thoracotomie maar transveneus geplaatst worden, is de perioperatieve mortaliteit gedaald tot minder dan 1%⁴. Verwikkelingen inherent aan elke pacemakerimplantatie (pneumothorax, myocardperforatie, verplaatsing of infectie van de elektrode of de batterij, veneuze trombose,...) en gevallen van ICD-disfunctie zijn gelukkig zeer zeldzaam⁴⁵. Naast de moeilijk te meten psychische gevolgen van 'gepaste' shocks, bestaat er ook een probleem van 'ongepaste' shocks. Dit zijn onder meer shocks die afgeleverd worden voor een ongevaarlijke supraventriculaire tachycardie en die door het toestel verkeerdelijk worden aanzien als een ventriculaire aritmie. Het risico van ongepaste shocks is groter wanneer men gebruik maakt van single-lead ICD's. Exacte gegevens over de incidentie van ongepaste shocks in de SCD-HeFT-trial zijn echter niet beschikbaar. Wel stelde men vast dat van de 259 patiënten die een shock kregen, dit slechts bij 68% 'noodzakelijk' was (gedefinieerd als een shock om snelle ventrikeltachycardie of een ventrikelfibrillatie te stoppen). Ten slotte bestaat er de vrees voor een toenemend probleem van hartfalen, nadat men in de MADIT II-studie een verhoogde incidentie van hospitalisatie voor hartfalen in de ICD-groep had vastgesteld⁶. Mogelijk kan dit probleem verklaard worden doordat de ICD het trage eigen sinusritme van de patiënt vervangt door een minder fysiologisch ventriculair gepacet ritme. In de SCD-HeFT-studie trachtte men dit euvel te vermijden door de ondergrens voor ventriculaire pacing in te stellen op 34 slagen per minuut. Na meerdere jaren is er ten slotte een niet

onaanzienlijke kans (ongeveer 10%) op falen van de elektroden, zodat niet alleen de batterij, maar ook de elektroden moeten worden vervangen⁷.

Het prijskaartje?

In een recent artikel van Sanders wordt de kosteneffectiviteit van ICD-implantatie berekend voor acht gepubliceerde primaire interventiestudies⁸. De meerprijs van de behandeling met een ICD schommelt tussen 56 000 en 102 000 dollar. Omdat de relatieve mortaliteitsreductie in de meeste studies ongeveer 30% bedraagt, wordt de prijs per gewonnen levensjaar vooral bepaald door de mortaliteit in de controlegroep. In studies met vooral patiënten met een hoog risico (zoals MADIT-I en MUST) wordt de meerprijs voor een gewonnen levensjaar berekend op ongeveer 25 000 dollar. In de SCD-HeFT-studie is het risico van overlijden in de controlegroep lager en loopt de prijs per gewonnen levensjaar op tot 51 000 dollar. Hoewel beide bedragen onder de magische drempel van 100 000 dollar per gewonnen levensjaar blijven (de prijs van een jaar hemodialyse), moeten we toch selectief omspringen met deze dure behandeling.

Wie niet?

Twee grote studies toonden reeds aan bij welke patiënten het plaatsen van een ICD geen gunstig effect heeft^{9,10}. In de CABG-PATCH-studie (n=900) vond men geen mortaliteitsverschil tussen patiënten met een LVEF $\leq 35\%$, die een overbruggingsoperatie ondergingen en tijdens de ingreep een ICD geïmplantieerd kregen of niet⁹. In de DINAMIT-studie werden 674 patiënten met een recent (tot 40 dagen) infarct gerandomiseerd en vond men geen overlevingsverschil tussen diegenen met of zonder ICD¹⁰. Voor patiënten in NYHA-klasse IV bestaat er tot nu toe geen klinische evidentie dat zij geholpen worden met een ICD. Hoewel zij veruit de slechtste prognose hebben, is de kans dat zij op korte termijn overlijden door progressief hartfalen zo groot, dat de verwachte winst van een implantatie hoogstwaarschijnlijk beperkt en in ieder geval slechts tijdelijk is.

Wie wel?

De ideale patiënt heeft behalve een sterk verhoogd risico van plotse dood een goede prognose. De kunst bestaat erin deze patiënt te identificeren in de grote groep met een verminderde systolische linkerventrikelfunctie (LVEF $\leq 35\%$) en symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse II en III). Welke parameters (etiologie hartfalen, QRS-duur, LVEF) ons hierbij kunnen helpen, zal hopelijk duidelijk worden door gegevens uit de verschillende klinische studies en door de registraties te verzamelen en te analyseren¹¹. ICD's vormen een belangrijke aanwinst in de behandeling van patiënten met chronisch hartfalen. Doordat het moeilijk is om te voorspellen wie het meeste voordeel haalt uit deze dure therapie die onvermijdelijk een aantal nevenwerkingen heeft, blijft zorgvuldig overleg tussen de hartfalen-specialist en de elektrofysioloog voor elke individuele indicatiestelling onontbeerlijk¹².

BESLUIT

Deze studie toont aan dat bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II of III en een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$ amiodaron de overleving niet verbetert. Voor amiodaron is daarom geen plaats meer in de behandeling van mild tot matig chronisch hartfalen. Implanteerbare cardioverter-defibrillators (ICD's) kunnen de mortaliteit reduceren. Voor welk type patiënten deze behandeling het meeste baat tegen de minste kost geeft, moet verder worden onderzocht.

Literatuur

1. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6.500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417-24.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
3. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2003;138:445-52.
4. Glikson M, Friedman PA. The implantable cardioverter defibrillator. *Lancet* 2001;357:1107-17.
5. Maisel WH. Safety issues involving medical devices: implications of recent implantable cardioverter-defibrillator malfunctions. *JAMA* 2005;294:955-8.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
7. Kutalek SP. Pacemaker and defibrillator lead extraction. *Curr Opin Cardiol* 2003;19:19-22.
8. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471-80.
9. Bigger JT Jr, for the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
10. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
11. McClellan MB, Tunis SR. Medical coverage of ICDs. *N Engl J Med* 2005;352:222-4.
12. Gehi A, Haas D, Fuster V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter-defibrillator: the need for improved risk stratification. *JAMA* 2005;294:958-60.

Valsartan versus amlodipine bij hypertensie

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van valsartan versus amlodipine op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij een hypertensieve patiënt met verhoogd cardiovasculair risico?

Achtergrond

Meta-analyses van klinische studies¹⁻³ waaronder de ALLHAT-studie^{4,5} tonen onomstotelijk aan dat 'nieuwe' behandelingen voor hypertensie geen meerwaarde bieden boven (lage dosissen) (thiazide)diuretica en β -blokkers. Het effect van sartanen versus andere antihypertensiva op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit moet nog verder worden onderzocht.

Bestudeerde populatie

Men includeerde patiënten ouder dan 50 jaar met (al dan niet behandelde) hypertensie en een ver-

hoogd cardiovasculair risico volgens een algoritme dat gebaseerd is op cardiovasculaire risicofactoren (mannelijk geslacht, >50 jaar, diabetes, roken, verhoogde cholesterolemie, linkerkamerhypertrofie, proteïnurie, verhoogd serumcreatinine, voorgeschiedenis van coronaire, cerebrovasculaire en/of perifere arteriële ziekte. Exclusiecriteria waren: nierarteriestenose, acuut myocardinfarct, PTCA of CABG, CVA in de voorafgaande drie maanden, ernstig lever- of nierlijden, ernstig hartfalen waarbij behandeling met ACE-inhibitoren noodzakelijk was en monotherapie met een β -blokker voor zowel coronaire hartziekte als hypertensie. Uiteindelijk werden 15 245 patiënten (58% mannen) met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar in de studie opgenomen. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde bloeddruk ongeveer 154,5/87,5 mm Hg, had



46% een coronaire hartziekte en gebruikte 92% van de deelnemers een antihypertensivum.

Onderzoeksoepzet

In deze multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde interventiestudie werden de patiënten verdeeld in een groep die amlodipine kreeg (n=7 596) en een groep die valsartan kreeg (n=7 649). Een bestaande antihypertensieve behandeling werd stopgezet en de studiemedicatie werd stapsgewijs opgedreven tot een streefbloeddruk van 140/90 mm Hg werd bereikt. De mediane dagdosis tijdens de studie was 152 mg voor valsartan en 8,5 mg voor amlodipine.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de tijd tot het optreden van de combinatie van cardiale mortaliteit (plotse dood, fataal myocardinfarct, sterfte tijdens coronaire revascularisatie, dood door hartfalen) en morbiditeit (hospitalisatie wegens hartfalen, niet-fataal myocardinfarct en spoedprocedures ter preventie van myocardinfarct). Secundaire eindpunten waren: fataal en niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal hartfalen, fataal en niet-fataal CVA, totale sterfte en nieuw ontstane diabetes mellitus. De analyses werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De patiënten werden gemiddeld 4,2 jaar opgevolgd. Dit kwam overeen met een follow-up van 63 631 patiëntjaren. In beide studiegroepen was er een uitval van ongeveer 25%. Gedurende de studie werd in de

amlodipinegroep een significant betere bloeddrukcontrole bereikt. Na de eerste maand was deze systolisch gemiddeld 4 mm Hg en diastolisch 2,1 mm Hg lager in de amlodipinegroep ($p < 0,0001$). Een verschil van respectievelijk 2 en 1,6 mm Hg bleef bestaan tot het einde van de studie ($p < 0,001$). Tussen beide groepen was er geen verschil in de primaire uitkomst: 10,6% in de valsartangroep versus 10,4% in de amlodipinegroep (HR 1,04; 95% BI 0,94 tot 1,15; $p = 0,49$). Met betrekking tot de secundaire eindpunten kwam myocardinfarct significant vaker voor in de valsartangroep (HR 1,19; 95% BI 1,02 tot 1,38; $p = 0,02$). Er was geen verschil in optreden van hartfalen, fataal en niet-fataal CVA, alle cardiovasculaire gebeurtenissen en totale sterfte. Nieuw ontstane diabetes kwam significant minder vaak voor in de valsartangroep: 32,1 versus 41,1 gevallen per 1 000 patiëntjaren ($p < 0,0001$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschil is in optreden van cardiale mortaliteit en morbiditeit tussen beide behandelingen. De paar verschillen die werden waargenomen zouden verklaard kunnen worden door een verschil in bloeddrukreductie.

Financiering

Novartis Pharma AG

Belangenvermenging

Vijf auteurs zijn werknemers van Novartis, de andere auteurs waren consultants of ontvingen vergoedingen van Novartis en andere farmaceutische firma's.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Deze RCT is door superspecialisten op het terrein uitgetekend en georkestreerd en van quasi onberispelijke kwaliteit. Het is opvallend dat de sponsors zo openlijk bekennen uitdrukkelijk aanwezig te zijn bij elke fase van de studie. Zij zijn niet alleen aanwezig als lid van het adviserend en uitvoerend comité, maar nemen ook het databeheer en de analyses ervan voor hun rekening. Het is dus niet verwonderlijk dat vijf van de rechtstreekse medewerkers van Novartis vermeld staan als medeauteurs van de publicatie. Alle voorwaarden voor een degelijke RCT lijken in orde. De toevoeging in stap drie en vier van respectievelijk 12,5 en 25 mg hydrochlorothiazide gebeurde niet blind, maar aangezien dit gelijk was voor de twee studiearmen, is het van ondergeschikt belang. Het ontbreken van een run-in fase (ethisch overigens niet haalbaar) zal waarschijnlijk geen invloed gehad hebben op de vroegste studieresultaten. De studie-uitval is nogal hoog: 25,5% van de patiënten in de valsartangroep en 23,9% in de amlodipinegroep beëindigde de studie niet volgens het voorgeschreven protocol. Maar door het feit dat er een intention-to-treat analyse gebeurde, is dit toch aanvaardbaar. De patiënten op valsartan namen gemiddeld 3,6 jaar hun medicatie (gemiddelde dosis

152 mg) evenals de patiënten op amlodipine (aan een gemiddelde dosis van 8,5 mg). Opvallend is dat het geblindeerde 'endpoint committee' zeer veel eindpunten als fout beschouwt: 12% van de diagnoses 'cardiale sterfte', 19% van de 'cardiale morbiditeit' en 30% van de CVA's werden verworpen.

Plaats van de sartanen bij hypertensie

De werkzaamheid van sartanen bij hypertensie is enkel onderzocht bij geselecteerde populaties. De LIFE-studie^{6,7} bij hypertensiepatiënten met linkerkamerhypertrofie noteert voor cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit een beter resultaat met losartan dan met atenolol. De SCOPE-studie⁸ daarentegen vindt bij 4 964 bejaarde hypertensiepatiënten geen vermindering van de mentale aftakeling en cognitie door een behandeling met candesartan in plaats van met een ander willekeurig antihypertensief medicament. Deze studie vindt evenmin een verschil in cardiovasculaire eindpunten tussen de verschillende behandelingsstrategieën. De belangrijkste conclusie van de VALUE-studie is dat de waarde van valsartan als volwaardig antihypertensivum bij *gecompliceerde* hypertensiepatiënten bewezen is met een reductie van de primaire eindpunten, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Anderzijds is het antwoord op onze klinische uitgangsvraag ook duidelijk

beantwoord: vervangen van amlodipine door valsartan levert voor deze patiënten geen winst op. Let wel dat het in deze studie bijna altijd gaat over een combinatie van deze producten met andere antihypertensiva, in de eerste plaats met hydrochlorothiazide. De resultaten gelden dus vooral voor deze (vaste) combinatie.

Effect op de bloeddruk

Eigenaardig genoeg lijkt 10 mg amlodipine krachtiger bloeddrukverlagend te zijn dan 160 mg valsartan, hetgeen bij het opzetten van deze studie niet was voorzien. Dit gaf aanleiding tot speculaties, met name of de eindresultaten bij een betere bloeddrukcontrole met valsartan ook beter zouden zijn. Vooral de reductie van het aantal CVA's zou hiervoor gevoelig zijn. Dit kan verklaren waarom de significant betere CVA-preventie met amlodipine na een maand verdwijnt naarmate het verschil in systolische bloeddrukdaling kleiner wordt (van 3,8 mm Hg naar 1,4 mm Hg). De resultaten van eerder onderzoek zijn hiermee bevestigd⁹: CVA-preventie is in de eerste plaats afhankelijk van de mate van bloeddrukdaling en een 'medicatiespecifieke' eigenschap is van minder belang. Dit in tegenstelling tot de preventie van coronaire aandoeningen met antihypertensieve behandeling. Omdat voor eenzelfde bloeddrukreductie het effect op coronaire preventie kleiner is dan op cerebrale, hoopt men op een additionele eigenschap van een of ander medicament om dit resultaat te verbeteren. Dit is echter tot nu toe voor geen enkele medicatiegroep aangetoond. De sartanen bewijzen met deze studie ook niet de verhoopte superdrug voor coronaire preventie te zijn! Integendeel, in deze studie ziet men bij de patiënten die met valsartan worden behandeld, significant meer hartinfarcten ontstaan dan bij diegenen die amlodipine krijgen.

Effect op hartfalen

Na drie jaar behandeling, wanneer de verschillen tussen systolische en diastolische bloeddrukdaling het kleinst zijn, scoort valsartan significant beter dan amlodipine voor 'vermijden van hospitalisatie door hartfalen'. Zelfs met een significant slechtere benadering van de streefbloeddruk, is dit sartaan beter dan de

calciumantagonist in de behandeling van hypertensiepatiënten met ernstig hartfalen. Dit doet sterk denken aan de resultaten met ACE-inhibitoren! In de meest recente analyse van de ALLHAT-studie¹⁰, waarbij de resultaten voor blanken en zwarten apart worden weergegeven, benadert een behandeling met lisinopril, in tegenstelling tot amlodipine, de superieure activiteit van chloortalidon in de behandeling van hartfalen. Het valt te verwachten dat valsartan, ook een medicament dat inwerkt op de renineangiotensineas, dezelfde eigenschappen vertoont.

Sartanen versus calciumantagonisten

Is de uitspraak dat een sartaan dezelfde eigenschappen bezit als een ACE-inhibitor, maar zonder de hinderlijke nevenwerkingen, dan toch juist? Wat 'dezelfde eigenschappen' betreft, genieten de sartanen het voordeel van de twijfel, want een wetenschappelijke vergelijking van de werkzaamheid is nooit gebeurd. Wat 'nevenwerkingen' betreft, brengt deze studie wel opheldering: valsartan blijkt evenveel nevenwerkingen te hebben als amlodipine, zij het op een ander gebied. Duizeligheid (bij 16,5% van de patiënten), hoofdpijn (15%), vermoeidheid (10%), diarree (9%), klachten van angina pectoris (9%) en syncope (2%) komen significant vaker voor met valsartan dan met amlodipine! Het fabeltje van een geneesmiddel 'zonder bijwerkingen' is dus van de baan.

De VALUE-studie vindt door behandeling met valsartan een relatieve risicoreductie van 23% voor nieuw ontstane diabetes. Behandeling met een thiazide interfereert hier niet mee, want in beide groepen kreeg 24% van de patiënten dit diureticum toegediend. Let wel dat de absolute risicoreductie slechts 3,3% is, met andere woorden een NNT van 30 gedurende 4,2 jaar. Een gelijkaardige reductie van de kans op diabetes werd in de ALLHAT-studie^{4,5}, en minder uitgesproken in de ALLHAT II-studie¹⁰, ook opgemerkt met lisinopril in plaats van amlodipine. De hypothese is dat het gaat over een algemeen positief metabool effect van medicatie die inwerkt op de renineangiotensineas (dus zowel sartanen als ACE-inhibitoren).

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De VALUE-studie toont geen verschil in cardiale morbiditeit en mortaliteit tussen valsartan en amlodipine. Amlodipine had een significant beter bloeddrukverlagend effect en beide producten hadden evenveel nevenwerkingen.

Deze resultaten bevestigen de WVVH-aanbeveling voor de behandeling van hypertensie¹¹: lage dosissen thiazidediuretica (en β -blokkers) blijven de eerste keuze in de behandeling van ongecompliceerde (en gecompliceerde) hypertensie. ACE-inhibitoren en calciumantagonisten zijn tweede keus. Sartanen zijn pas nodig als niets anders kan of mag worden toegediend.

De redactie

Literatuur

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43.
2. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keuze bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regi-

- mens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
4. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
 5. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2:55-8.
 6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
 7. De Cort P. Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie. *Minerva* 2003;2(2):4-7.
 8. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
 9. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-39.
 10. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595-607.
 11. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen

Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.

Duiding: J.-P. Sturtewagen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een lage dosis acetylsalicylzuur versus placebo ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij gezonde vrouwen ouder dan 45 jaar?

Achtergrond

Gerandomiseerde klinische studies toonden aan dat een lage dosis acetylsalicylzuur het risico van myocardinfarct reduceert bij mannen. Het effect op de incidentie van ischemisch CVA en cardiovasculaire mortaliteit is minder duidelijk. Vrouwen zijn in deze studies ondervertegenwoordigd.

Bestudeerde populatie

De onderzoekers includeerden met behulp van vragenlijsten 39 876 vrouwen van ten minste 45 jaar, zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of cerebrovasculair lijden, kanker of een andere majeure aandoening. Vrouwen met een bekende intolerantie voor acetylsalicylzuur en vrouwen die regelmatig acetylsalicylzuur of andere NSAID's gebruikten, werden uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de studiepopulatie was 54,6 jaar (SD 7), de BMI was gemiddeld 26 (SD 5,1), 13% rookte, 55% was postmenopauzaal, 30% nam hormonale substitutie en 26% had hypertensie.

Onderzoeksopzet

In dit dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die om de twee dagen 100 mg acetylsalicylzuur nam (n=19 934) en een groep die om

de twee dagen placebo nam (n=19 942). Ieder jaar kregen zij een vragenlijst toegestuurd waarin de eindpunten alsook compliantie en nevenwerkingen van de studiemedicatie werden bevraagd.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van majeure cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, CVA of dood wegens cardiovasculaire oorzaken). Secundaire eindpunten waren: fataal en niet-fataal myocardinfarct, fataal en niet-fataal CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA en dood wegens cardiovasculaire oorzaak. Bijkomende secundaire eindpunten waren: globale mortaliteit, TIA en noodzaak van coronaire revascularisatie. De resultaten werden geanalyseerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De gemiddelde follow-up bedroeg tien jaar. Bij het beëindigen van de studie hadden 999 vrouwen een majeure cardiovasculaire aandoening doorgemaakt; 253 gevallen per 100 000 **vrouwjaren**. In de actief behandelde groep deden er zich 477 gevallen voor versus 522 in de placebogroep. Dit verschil was niet significant (*zie tabel*). In de groep die aspirine kreeg verminderde het risico van CVA met 17% en dit gunstige effect bleef behouden gedurende het verloop van de studie. Het risico van niet-fataal CVA daalde met 19%, het risico van ischemisch CVA met 24% en van TIA met 22% (*zie tabel*). Er was geen significant verschil in optreden van fataal CVA, hemorragisch CVA, fataal en niet-

fataal myocardinfarct, dood wegens cardiovasculaire oorzaak, coronaire revascularisatie en globale mortaliteit. Het gunstige effect van aspirine op CVA was het grootst in de subgroep van vrouwen ouder dan 65 jaar. In deze groep vond men ook een significante daling van majeure cardiovasculaire aandoeningen en myocardinfarct. Ernstige gastro-intestinale bloedingen (waarvoor transfusie noodzakelijk was) kwamen significant meer voor in de aspirinegroep (RR 1,40; 95% BI 1,07 tot 1,83; $p=0,02$). Voor andere nevenwerkingen bestond er geen significant verschil tussen beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van een lage

dosis acetylsalicylzuur bij vrouwen ouder dan 45 jaar geen significante daling geeft van het optreden van majeure cardiovasculaire aandoeningen. Het risico van CVA daalt significant zonder daling van het risico van myocardinfarct.

Financiering

'National Heart, Lung and Blood Institute' en 'National Cancer Institute'. Acetylsalicylzuur en placebo werden door Bayer HealthCare geleverd.

Belangenvermenging

Drie auteurs kregen financiële steun van Bayer en drie andere auteurs werkten als adviseur voor deze firma.

Tabel: Incidentie van primaire en secundaire uitkomsten in de groep die aspirine kreeg versus de placebogroep.

	Relatief risico	95% BI	p-waarde
Majeure cardiovasculaire aandoening	RR=0,91	0,80 tot 1,03	$p=0,13$
CVA	RR=0,83	0,69 tot 0,99	$p=0,04$
Niet-fataal CVA	RR=0,81	0,67 tot 0,97	$p=0,02$
Ischemisch CVA	RR=0,76	0,63 tot 0,93	$p=0,009$
CVA	RR=0,78	0,64 tot 0,94	$p=0,01$

BESPREKING

Effect bij vrouwen versus mannen

Deze langlopende, grote studie is van goede methodologisch kwaliteit. Ze includeert uitsluitend vrouwen, hetgeen een leemte in de kennis opvult. Een vergelijking met de bij mannen uitgevoerde 'Physicians' Health Study' dringt zich op¹. Uit dit vijf jaar lopende primaire preventieonderzoek met een vergelijkbare opzet, bleek dat een lage dosis acetylsalicylzuur de frequentie van myocardinfarct bij mannen significant reduceerde, vooral bij mannen ouder dan 50 jaar zonder voorgeschiedenis van coronair lijden. Er was evenwel geen invloed op de frequentie van cerebrovasculaire aandoeningen, zoals in de huidige studie bij vrouwen boven de 65 jaar nu wél is vastgesteld. Anderzijds was er, net als bij vrouwen, geen invloed op de totale sterfte door cardiovasculaire aandoeningen. Een verklaring voor deze verschillen op klinische eindpunten tussen mannen en vrouwen is er tot op heden niet en is voer voor speculatie. Zo zouden er farmacodynamische verschillen bestaan na toediening van acetylsalicylzuur². Anderzijds blijkt acetylsalicylzuur in beide geslachten even effectief in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen³.

In een meta-analyse over primaire preventie was reeds aangetoond dat de meerwaarde van acetylsalicylzuur als anti-aggregans afhangt van het cardiovasculaire risico van de behandelde populatie⁴. Dit kan misschien helpen verklaren waarom er bij vrouwen geen effect van acetylsalicylzuur op myocardinfarct wordt vastgesteld. Het risico van myocardinfarct ligt in deze studie bij vrouwen namelijk een stuk lager dan bij de mannen in de 'Physicians' Health Study'. Uiteraard kan ook het verschil in de gebruikte doseringen, om de tweede dagen 100 mg bij de vrouwen en 325 mg bij de

mannen, een rol spelen in het uiteindelijke resultaat. De auteurs betwijfelen dit echter op basis van proefondervindelijke en theoretische gronden.

Ouderen

Bij vrouwen ouder dan 65 jaar is er een uitgesproken gunstig effect van acetylsalicylzuur. We moeten nochtans voorzichtig zijn bij het interpreteren van resultaten van subgroepen⁵. In deze studie was subgroepanalyse wel in het onderzoeksprotocol vastgelegd, maar 65-plussers maakten slechts 10,3% van de bestudeerde populatie uit, zodat de statistische power van de bevindingen bij deze groep in het gedrang komt. Het besluit om elke vrouw boven de 65 jaar als kandidate te beschouwen voor een preventieve behandeling met acetylsalicylzuur is daarom op zijn minst voorbarig. In preventiestudies, ook bij mannen, zijn personen ouder dan 70 jaar ondervertegenwoordigd, zodat het advies om bij alle bejaarden acetylsalicylzuur te geven mogelijk meer kwaad dan goed kan doen^{6,7}. Hoewel in dit onderzoek zeer lage dosissen acetylsalicylzuur werden gebruikt, kwamen in de behandelde groep toch meer ernstige ongewenste effecten op gastro-intestinaal vlak voor, een risico dat precies bij bejaarden het grootst is. Een absoluut veilige dosis acetylsalicylzuur bestaat dus niet.

Clinical Evidence⁸ baseert zich op literatuuronderzoek tot eind 2002 en komt tot het besluit dat de rol van anti-aggregantia, waaronder acetylsalicylzuur, in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, onzeker is. Het blijft onduidelijk wie werkelijk baat kan hebben bij een dergelijke behandeling, alhoewel het voor de hand ligt dat wie het grootste risico loopt, er het meeste voordeel kan uithalen. Deze studie laat niet toe om hierover uitsluitsel te geven.

BESLUIT

Deze belangrijke studie leert ons dat er in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen ouder dan 45 jaar geen plaats is voor een behandeling met lage dosis acetylsalicylzuur (100 mg om de andere dag) en dat ook met deze lage dosis ernstige ongewenste effecten kunnen optreden.

Literatuur zie blz. 170

Aspirine met esomeprazol of clopidogrel na maagbloeding?

Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.

Duiding: S. Bartholomeeusen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van clopidogrel vergeleken met de combinatie van aspirine met esomeprazol op een recidief maagbloeding bij patiënten met een voorgeschiedenis van een bloedend maagulcus door aspirinegebruik?

Achtergrond

Protonpompinhibitoren kunnen het risico reduceren op een bloedend maagulcus veroorzaakt door acetylsalicylzuur. Daarom wordt aangeraden om acetylsalicylzuur te combineren met een protonpompinhibitor bij patiënten met een maagbloeding in de voorgeschiedenis. Clopidogrel is een alternatief voor acetylsalicylzuur ter preventie van vasculaire aandoeningen en zou minder frequent gastro-intestinale bloedingen veroorzaken. Of clopidogrel even veilig is als de combinatie acetylsalicylzuur met een protonpompinhibitor, werd nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

In een ziekenhuis in Hong Kong selecteerde men patiënten, die waren opgenomen voor een gastro-intestinale bloeding en dagelijks een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag) innamen. Zij werden in de studie geïncludeerd indien na acht weken het maagulcus endoscopisch genezen was, de tests voor *Helicobacter pylori* negatief waren en een behandeling met anti-aggregantia werd voortgezet. Exclusiecriteria waren: gelijktijdig gebruik van NSAID's, anticoagulantia, andere anti-aggregantia, corticosteroiden, maagoperatie in de voorgeschiedenis, allergie voor acetylsalicylzuur of clopidogrel, erosieve oesofagitis, nierdialyse, terminale aandoening en kanker. Uiteindelijk werden 320 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 72 jaar (SD 10), onder wie ongeveer 65% mannen, in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek werden de patiënten gedurende twaalf maanden verdeeld in een groep die dagelijks 75 mg clopidogrel (n=161) met tweemaal placebo kreeg en een groep die dagelijks 80 mg acetylsalicylzuur met tweemaal 20 mg esomeprazol (n=159) kreeg. De patiënten werden op consultatie verwacht na één, drie, zes, negen en twaalf maanden voor bevraging naar medicatiegebruik en ongewenste effecten, klinisch onderzoek en bloedonderzoek.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een recidief maagbloeding op basis van een endoscopisch bevestigd peptisch ulcus. Secundaire eindpunten waren: lage gastro-intestinale en extra gastro-intestinale bloedingen zoals intracraniale bloedingen en hematurie. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

In beide groepen werd door 94% van de patiënten minstens 80% van de studiemedicatie ingenomen en de studie-uitval was in beide groepen ongeveer 10%. In totaal werden 34 gastro-intestinale bloedingen vastgesteld, waarvan veertien het gevolg van een maag- of duodenumulcus (dertien in de clopidogrelgroep en één in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep). Tien ulcera recidiveerden op dezelfde locatie als het vorige ulcus. De **cumulatieve incidentie** voor recidiverende maagbloeding na twaalf maanden was 8,6% in de clopidogrelgroep versus 0,7% in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep; een verschil van 7,9% (95% BI 3,4 tot 12,4; p=0,001) in het voordeel van de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep. Er was geen significant verschil voor lage gastro-intestinale bloedingen (cumulatieve incidentie 4,6% in beide groe-

pen). In de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep traden er geen extra gastro-intestinale bloedingen op vergeleken met drie in de clopidogrelgroep (twee intracranieële bloedingen en één hematurie). Het aantal recidiverende ischemische aandoeningen was vergelijkbaar in beide groepen (negen in de clopidogrelgroep versus elf in de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep). Acht patiënten uit de clopidogrelgroep en vier uit de acetylsalicylzuur+esomeprazolgroep overleden.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een voorgeschiedenis van een door aspirinegebruik uitgelokt bloedend maagulcus de combinatie van aspirine met

esomeprazol veiliger is dan clopidogrel ter preventie van een recidief maagbloeding. Deze bevinding kan de aanbeveling om bij patiënten met een voorgeschiedenis van een door aspirine uitgelokte maagbloeding, aspirine te vervangen door clopidogrel ¹ niet ondersteunen.

Financiering

Afdeling gastro-enterologie en hepatologie van de Chinese Universiteit van Hong Kong

Belangenvermenging

De eerste auteur ontving vergoedingen van Pfizer en TAP Pharmaceutical Products.

BESPREKING

Context

Methodologisch is dit een zeer sterke studie. Er waren duidelijke in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten vooropgesteld. De geïncludeerde patiënten hebben een hoog risico met een ernstige intolerantie voor (lage dosissen) acetylsalicylzuur, zich uitend als een gastro-intestinale bloeding. De auteurs geven echter niet aan waarom esomeprazol en niet omeprazol wordt gebruikt. De onderzoeksvraag is relevant in het licht van de huidige guidelines van de 'American College of Cardiology' ¹. Bovendien is "intolerantie aan acetylsalicylzuur gezien een gestaafde voorgeschiedenis van hemorragie, ulcus" in België één van de criteria voor terugbetaling van clopidogrel (Belgisch Staatsblad, 21.1.2004).

De hypothese van de onderzoekers, namelijk dat clopidogrel niet slechter is dan acetylsalicylzuur met esomeprazol, kon niet worden bevestigd. Zij spreken van een onaanvaardbaar hoog percentage recidiverende bloedingen. Men kan zich dan ook afvragen of clopidogrel in de afwezigheid van peptische ulcera wel veilig is.

Andere studies

De bevindingen stemmen overeen met een studie waarbij clopidogrel werd voorgeschreven aan 70 patiënten met een peptisch ulcus in de voorgeschiedenis ². Na een follow-up periode van een jaar kregen negen patiënten (12%) die clopidogrel namen een gastro-intestinale bloeding en kreeg één patiënt een perforatie. Gastro-intestinale bloedingen traden significant meer op bij patiënten die voorheen reeds een bloeding hadden. Men concludeerde hieruit dat bij patiënten met een

gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis, clopidogrel geassocieerd is met een hogere incidentie van recidief. In een andere studie van dezelfde auteurs werd geen verschil vastgesteld in de genezing van een actief ulcus tussen behandeling met de combinatie van clopidogrel met omeprazol en acetylsalicylzuur met omeprazol ³. Een studie bij 19 185 patiënten die dagelijks clopidogrel 75 mg of acetylsalicylzuur 325 mg namen ⁴, toonde significant minder gastro-intestinale bloedingen in de clopidogrelgroep (1,99% vs 2,66%; $p < 0,002$). Nochtans was het verschil in ernstige gastro-intestinale bloedingen tussen beide groepen niet significant (0,49% in de clopidogrelgroep en 0,71% in de acetylsalicylzuurgroep). In deze studie werd echter een hoge dosis acetylsalicylzuur genomen en alle patiënten met een intolerantie voor acetylsalicylzuur of een anamnese van peptisch ulcus waren uitgesloten.

In de praktijk

Voor de praktijk heeft deze studie toch enkele belangrijke consequenties. Clopidogrel kan niet zonder meer worden voorgesteld als alternatief voor acetylsalicylzuur bij patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus of bloeding. Dit wordt ondersteund door de andere geciteerde studies, die het gebruik van clopidogrel onderzochten bij patiënten met een hoog risico van peptisch ulcus. Bij deze patiënten is clopidogrel niet veiliger dan acetylsalicylzuur en is gebruik van clopidogrel (met een hoge kostprijs vergeleken met acetylsalicylzuur 80 mg) niet te verantwoorden. Het criterium voor de aanvraag tot terugbetaling is dan ook niet meer verantwoord.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale bloeding op basis van aspirinegebruik, de combinatie van acetylsalicylzuur 80 mg/dag met esomeprazol tweemaal 20 mg/dag minder recidief bloedingen tot gevolg heeft dan behandeling met clopidogrel 75 mg/dag. Deze bevindingen stellen de huidige aanbeveling in vraag dat clopidogrel gebruikt dient te worden bij patiënten met gastro-intestinale intolerantie voor acetylsalicylzuur.

Literatuur

1. Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segments elevation myocardial infarction – 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
2. Ng F, Wong S, Chang C, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
3. Ng F, Wong B, Wong S, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:359-65.
4. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. *Drug Saf* 1999;21:325-35.

Probiotica ter preventie van infecties bij kinderen

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115:5-9.

Duiding: M. Van Winckel



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toevoegen van *Bifidobacterium lactis* of *Lactobacillus reuteri* aan zuigelingenmelk op het optreden van infecties bij kinderen in een kinderdagverblijf?

Achtergrond

In enkele studies met flesgevoede zuigelingen werd aangetoond dat het optreden van darminfecties verminderd wanneer probiotica aan de melk worden toegevoegd¹. Zuigelingen in een kinderdagverblijf maken frequenter virale respiratoire en gastro-intestinale infecties door. Of men in deze groep kinderen infecties kan voorkomen door het toevoegen van probiotica aan de voeding is onvoldoende onderzocht.

Bestudeerde populatie

Gedurende twee jaar rekruteerde men uit veertien Israëlische kinderdagverblijven 209 gezonde voldragen zuigelingen tussen vier en tien maanden oud, die sinds twee weken geen borstvoeding meer kregen. Zuigelingen met een laag geboortegewicht (<2 500 g), 'failure to thrive', chronische aandoeningen, allergie of die recent probiotica, prebiotica of antibiotica hadden gekregen, werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 201 zuigelingen van gemiddeld 6,7 maanden oud (SD 1,6) in de studie opgenomen. De studiegroepen verschilden niet in leeftijd, geboortegewicht, geslacht, rangorde in het gezin, borstvoeding vooraf, rookgedrag van de ouders of aanwezigheid van huisdieren.

Onderzoekopzet

In een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd klinisch onderzoek werden de kinderen gedurende twaalf weken gevoed met standaardopvolgmelk (controlegroep, n=60), of dezelfde opvolgmelk verrijkt met

Bifidobacterium lactis (n=73) of met *Lactobacillus reuteri* (n=68). Dagelijks vulden de ouders een vragenlijst in over loopneus, hoest, kortademigheid, koorts, waterige stoelgang, doktersbezoek, medicatie, afwezigheid in het kinderdagverblijf, voeding, gedrag en stoelgangkenmerken. Bij de start, na vier, acht en twaalf weken werden gewicht, lengte en hoofdomtrek gemeten.

Uitkomstmeting

De primaire eindpunten waren: het aantal episodes en dagen met koorts (>38°C), luchtwegsymptomen en diarree (≥3 waterige ontlastingen per dag). Secundaire eindpunten waren: aantal doktersbezoeken, afwezigheden in het kinderdagverblijf en aantal antibioticavoorschriften. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Alle zuigelingen kenden tijdens de studie een normale evolutie in gewicht, lengte en hoofdomtrek. De studieuitval was gelijk verdeeld over de drie groepen en bij zeven zuigelingen door slechte compliantie van de ouders. De zuigelingen in de *Lactobacillus reuteri*- en in de *Bifidobacterium lactis*-groepen maakten significant minder episodes van koorts door en hadden minder dagen met diarree dan de kinderen in de controlegroep (zie tabel). Het aantal dagen met koorts was enkel in de *Lactobacillus reuteri*-groep kleiner. Voor respiratoire symptomen waren er geen significante verschillen tussen de verschillende studiegroepen (zie tabel). In de *Lactobacillus reuteri*-groep waren er significant minder doktersbezoeken, voorschriften met antibiotica en afwezigheden in het kinderdagverblijf vergeleken met de andere groepen. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat kinderen die worden gevoed

met een supplement van *Lactobacillus reuteri* of *Bifidobacterium lactis* minder en kortere episodes met koorts en diarree doormaken zonder dat er een effect is op respiratoire symptomen. *Lactobacillus reuteri* is effectiever dan *Bifidobacterium lactis*.

Financiering

Materna Laboratories, Maabarot, Israel

Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel: Primaire eindpunten in de onderzoeksgroepen uitgedrukt in gemiddeld aantal episodes of dagen (95% BI).

Parameter	Controlegroep	Bifidobacterium	Lactobacillus	p-waarde
Koortsepisodes	0,41 (0,28-0,54)	0,27 (0,17-0,37)	0,11 (0,04-0,18)	P<0,001†
Aantal dagen koorts	0,83 (0,50-1,16)	0,86 (0,33-1,39)	0,17 (0,04-0,30)	P<0,001*
Episodes met diarree	0,31 (0,22-0,40)	0,13 (0,05-0,21)	0,02 (0,01-0,05)	P<0,001†
Aantal dagen diarree	0,59 (0,34-0,84)	0,37 (0,08-0,66)	0,15 (0,12-0,18)	P<0,001†
Episodes met luchtwegsymptomen	0,24 (0,13-0,35)	0,25 (0,15-0,35)	0,17 (0,08-0,26)	P=0,457
Aantal dagen met luchtwegsymptomen	0,60 (0,31-0,89)	0,68 (0,17-1,19)	0,38 (0,10-0,66)	P=0,169

† *Bifidobacterium*- en *Lactobacillus*-groep vergeleken met controlegroep.

* *Lactobacillus*-groep vergeleken met *Bifidobacterium*- en controlegroep.

BESPREKING

Methodologische beperkingen

De studie is goed opgezet. Leefomstandigheden en hygiënische standaarden in Israël zijn vergelijkbaar met de West-Europese. De studieduur was echter beperkt (twaalf weken) en er kwamen in het algemeen weinig infecties voor tijdens de studieperiode, zodat een effect moeilijker aantoonbaar was. Frequent recidiverende infecties kwamen, ook in de placebogroep, weinig voor. Als de incidentie van infecties niet hoog is, is het weinig relevant om deze nog proberen te verminderen door het toevoegen van probiotica aan de zuigelingenvoeding. De auteurs geven in de discussie zelf aan dat het gevonden effect van suppletie met probiotica, hoewel statistisch significant, gering is en klinisch niet relevant.

Het is jammer dat bij de resultaten enkel gemiddelden per kind worden gegeven (bijvoorbeeld 0,11 episodetijd met koorts) en geen cijfers over hoeveel kinderen in elke groep een ziekte-episode doormaakten. Op deze manier is het onmogelijk om een NNT te berekenen.

Andere studies

Probiotica, niet-pathogene bacteriën waarvan een gunstig effect op de gezondheid van de gastheer wordt verondersteld, staan in het brandpunt van de belangstelling. Toevoeging van probiotica of prebiotica

(substraten die de ontwikkeling van bifidobacteriën en lactobacillen bevorderen) aan kunstvoeding voor zuigelingen heeft effect op de darmflora van de baby's die deze melk drinken zolang ze de verrijkte melk krijgen. Of deze flora, die op de darmflora van borstgevoede zuigelingen lijkt, ook een gunstig effect heeft op de gezondheid van deze baby's is in enkele studies onderzocht. Het probioticum dat het best bestudeerd is, en waarvan de meeste gunstige effecten werden aangetoond, is *Lactobacillus reuteri* of *Lactobacillus GG*². Ook in deze studie werd het meeste effect geobserveerd bij de zuigelingen die dit probioticum in de voeding kregen. Er bestaat echter geen onderzoek dat vergelijkt met borstgevoede zuigelingen (de gouden standaard voor zuigelingenvoeding).

Het effect van het ene probioticum mag niet generaliseerd worden naar andere probiotica (zoals ook het effect van het ene antibioticum niet mag veralgemeend worden naar een ander).

De beschikbare gegevens tonen aan dat het toevoegen van probiotica aan zuigelingenmelk geen negatieve bijwerkingen heeft. Of momenteel duidelijk is aangetoond dat hierdoor klinisch relevante gunstige effecten op de gezondheid van zuigelingen verkregen worden, valt te betwijfelen. Verder onderzoek op langere termijn is nodig.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het toevoegen van probiotica aan de flesvoeding van kinderen in kinderdagverblijven resulteert in minder en korter durende infecties. Het effect is echter gering en de studie is klein met een korte follow-up. Momenteel zijn er onvoldoende argumenten om een zuigelingenvoeding verrijkt met probiotica te verkiezen boven een aangepaste zuigelingenvoeding zonder deze toevoeging.

Literatuur

1. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S17-25.
2. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001;322:1327-31.

Carpaletunnelsyndroom: corticoïdinfiltraties of chirurgie?

Ly-Pen D, Andréu JL, de Blas G, Sanchez-Olaso A, Millan I. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:612-9.

Duiding: O. Barbier, P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van lokale infiltraties met corticosteroiden versus chirurgie in de behandeling van een idiopathisch carpaletunnelsyndroom?

Achtergrond

Er bestaan geen algemeen geldende diagnostische criteria en praktische richtlijnen voor het carpaletunnelsyndroom. Enkele elektrofysiologische afwijkingen worden als suggestief beschouwd voor de diagnostiek. Als behandeling begint men over het algemeen met een spalk en NSAID's, overstappend naar corticosteroidinfiltraties bij onvoldoende therapeutische respons. Om motorische uitval van de duim en sensibiliteitsverlies te vermijden, wordt in ernstige gevallen vaak chirurgie aanbevolen. De optimale behandeling naargelang de graad van klinische of elektrofysiologische ernst staat echter niet vast.

Bestudeerde populatie

Door hun huisarts werden de 101 geïncludeerde patiënten (93 vrouwen en 8 mannen) ouder dan achttien jaar doorverwezen naar een voor deze studie opgezette behandelingseenheid voor carpaletunnelsyndroom in een Spaans ziekenhuis. De verwijzing berustte op suggestieve symptomen van carpaletunnelsyndroom sinds minstens drie maanden en op het falen van een behandeling met een spalk en NSAID's van minstens twee weken. Exclusiecriteria waren: zwangerschap, diabetes, hypothyreoïdie, inflammatoire artropathie, polyneuropathie, atrofie van de duimmuis, voorafgaande chirurgie voor carpaletunnelsyndroom of een voorafgaande infiltratie. De diagnose werd bevestigd met een elektrofysiologische analyse.

Onderzoekopzet

In deze prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde open studie werden de polsen van de patiënten (163 in totaal) gerandomiseerd in twee groepen. Een eerste groep (n=80) werd meteen geopereerd (door dezelfde chirurg) via een kleine palmaire incisie, de andere groep (n=83) kreeg één à twee infiltraties in het carpale kanaal (verspreid over twee weken) met 20 mg paramethasonacetaat (door de hoofdonderzoeker). Deze zag de patiënten terug twee weken, drie, zes en twaalf maanden na de start van de behandeling. De analyse werd uitgevoerd volgens *intention-to-treat*.

Uitkomstmeting

Het effect werd door de patiënten gescoord op drie

verschillende visuele analoge schalen voor nachtelijke paresthesieën, pijn en functionele beperkingen. Het resultaat werd als positief beschouwd bij een verbetering van ten minste 20% op één van de visuele schalen in vergelijking met de situatie bij het begin van de behandeling. De primaire uitkomst was het verschil in aantal aangetaste polsen dat na drie maanden met minstens 20% verbeterde op de visuele analoge schaal voor nachtelijk paresthesieën. De secundaire uitkomsten waren: het verschil in aantal polsen met een verbetering van 20% op de visuele analoge schaal voor nachtelijke paresthesieën na zes en twaalf maanden, een respons van 20% op de schaal voor functionele beperkingen en pijn en een respons van 50% tot 70% voor nachtelijk paresthesieën, pijn en functionele beperkingen.

Resultaten

Van de 80 polsen in de chirurgiegroep werden er elf niet geopereerd wegens weigering en twaalf vielen uit de studie omwille van therapiefalen (7), verhuis (2) of polsfractuur (2). Voor de primaire uitkomst werd een significant ($p=0,001$) verschil vastgesteld tussen de twee groepen: na drie maanden vertoonde 94% van de patiënten in de infiltratiegroep en 75% in de chirurgiegroep een verbetering van hun nachtelijke paresthesieën met minstens 20%. Voor de secundaire uitkomsten na twaalf maanden werd geen enkel significant verschil vastgesteld voor nachtelijke paresthesieën, pijn overdag en functionele beperkingen. Er waren in de geopereerde groep meer patiënten die een functionele verbetering van minstens 70% rapporteerden vergeleken met de infiltratiegroep (respectievelijk 65% en 48,2%; $p=0,04$). Er werden geen belangrijke complicaties gerapporteerd.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat op korte termijn lokale infiltraties met corticosteroiden effectiever zijn dan decompressiechirurgie met betrekking tot symptomatische verbetering. Na een jaar is er geen verschil meer tussen beide behandelingen in symptomatische effectiviteit.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Het carpaletunnelsyndroom heeft een prevalentie in de algemene populatie van 2,7%¹. Het heeft een belangrijke professionele en sociale impact. De meest voorkomende symptomen zijn ongevoeligheid en pijn in het gebied van de nervus medianus met nachtelijke exacerbatie. Elektrofysiologische onderzoeken dragen dikwijls bij tot de diagnose. Deze studie werd om ethische redenen niet dubbelblind uitgevoerd. De uitkomstmaten zijn subjectieve beoordelingen van de patiënten. Men maakte geen gebruik van gevalideerde vragenlijsten voor het vaststellen van de functionele beperkingen, zoals de DASH, omdat deze nog niet in het Spaans was gevalideerd. De keuze van nachtelijke paresthesieën als primaire uitkomstmaat lijkt gerechtvaardigd². Dit is het belangrijkste probleem bij de meeste patiënten, belangrijker dan de functionele beperkingen, zelfs bij ernstige chronische gevallen³. De verdeling in onderzoeksgroepen gebeurde niet per patiënt (n=101), maar per pols (n=163), waardoor enkele patiënten dus zowel een chirurgische interventie (56 werkelijk geopereerd) als infiltraties (49 patiënten geïnfilteerd) hebben ondergaan. De infiltratie in één pols kan het resultaat van een chirurgische interventie in de andere pols beïnvloed hebben. De auteurs betwisten dit, maar bevestigen (zonder te onderbouwen) dat hun analyse dit probleem uitsluit. In 80% van de gevallen werden twee infiltraties uitgevoerd in dezelfde pols. De studie evalueert dus eerder de effectiviteit van twee opeenvolgende infiltraties versus chirurgie.

Vergelijking met andere studies

De effectiviteit van specifieke oefeningen, NSAID's, ultrasonische behandeling of dragen van een spalk, werd niet aangetoond in RCT's⁴. Een orale behandeling met corticosteroiden was effectief op korte termijn⁴. Het effect van lokale infiltraties met een corticosteroid werd onderzocht in vier kleine RCT's⁴, waarvan er drie zijn opgenomen in een systematische review⁵. Deze tonen

dat infiltraties in de pols effectiever zijn dan placebo of geen behandeling na vier tot zes weken, dat zij na een maand effectiever zijn dan infiltratie met eenzelfde corticosteroid in de m. deltoïdeus en dat zij na acht en twaalf weken effectiever zijn dan oraal prednison. Een prospectieve studie bij patiënten met niet-ernstig carpaletunnelsyndroom toont dat infiltraties op lange termijn (zestien maanden) effectief zijn bij 79% van de deelnemers⁶. Er is geen enkele RCT gevonden die chirurgie vergelijkt met placebo⁴. Andere kleine RCT's besluiten dat chirurgie beter is dan immobilisatie met een spalk en dat de verschillende chirurgische technieken even effectief zijn, maar dat er wel een verschil is in ongewenste effecten die over het algemeen tijdelijk en afhankelijk zijn van de gevolgde techniek⁴. Meerdere factoren, zowel perifere neurologische als centrale of psychosociale, grijpen in op de evolutie van de symptomen, hetgeen de interpretatie van studies en conclusies voor de praktijk bemoeilijkt⁷.

Neveneffecten

Deze studie is de eerste gerandomiseerde trial die de twee meest toegepaste behandelingen voor het carpaletunnelsyndroom vergelijkt. De twee behandelingen zijn even effectief. Chirurgische decompressie heeft enkel een significante meerwaarde (NNT=6) op de uitkomst 'functionele verbetering met meer dan 70% na twaalf maanden'. Gezien de methodologische beperkingen blijft de klinische relevantie van dit statistische voordeel gering. Twee polsfracturen werden geregistreerd bij patiënten die een infiltratie ondergingen, maar deze werden door de auteurs niet toegeschreven aan de behandeling. De auteurs wijzen er op dat er in de geïnfilteerde groep meer therapiefalen werd gerapporteerd, dat vooral optrad tussen de bezoeken na zes en twaalf maanden. Of chirurgie een goede optie is na falen van infiltraties, kunnen we uit deze studie echter niet afleiden. Een studie op langere termijn, die het effect van chirurgie onderzoekt bij patiënten die niet reageren op infiltratie blijft noodzakelijk.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met een carpaletunnelsyndroom chirurgische decompressie op lange termijn (na 1 jaar) geen meerwaarde heeft boven twee opeenvolgende lokale infiltraties met een corticosteroid.

Literatuur

1. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-8.
2. Nora DB, Becker J, Ehlers JA, Gomes I. What symptoms are truly caused by median nerve compression in carpal tunnel syndrome? *Clin Neurophysiol* 2005;116:275-83.
3. Thonnard J, Saels P, Van den Bergh P, Lejeune T. Effects of chronic median nerve compressing at the wrist on sensation and manual skills. *Exp Brain Res* 1999;128:61-4.
4. Ashworth N. Carpal tunnel syndrome. *Clin Evid* 2005;13:1388-404.
5. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001554.
6. Agarwal V, Singh R, Sachdev A, et al. A prospective study of the long-term efficacy of local methyl prednisolone acetate injection in the management of mild carpal tunnel syndrome. *Rheumatol (Oxford)* 2005;44:647-50.
7. Katz JN, Losina E, Amik BC 3rd, et al. Predictors of outcomes of carpal tunnel release. *Arthritis Rheum* 2001;44:1184-93.



Area under the curve van een ROC-curve

De ROC-curve is een grafiek die het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen weergeeft. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terecht-positieven) op de y-as uitgezet tegen de fout-positieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linkerbovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven). Een ROC-curve kan ook worden gebruikt om verschillende diagnostische tests onderling te vergelijken. De 'area under the curve' geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder fout-positieven, en 0,5 is een waardeloze test, die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert.

Cumulatieve incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode. De *cumulatieve incidentie* (synoniem: risico) is de proportie van het aantal personen in een populatie die binnen een bepaalde periode een ziekte ontwikkelen. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Hazard ratio (HR)

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

Intention-to-treat analyse

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

Logistische regressieanalyse

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

Mediaan

De mediaan is de middelste waarde wanneer alle waarnemingen worden gerangschikt van laag naar hoog. De mediaan verdeelt alle waarnemingen in twee delen die elk 50% van de waarnemingen bevatten.

NNT

De 'Number Needed to Treat' geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. $NNT = 1 / ARR(\%) \times 100$

Patiëntjaren

Wanneer in een onderzoek met een langdurige follow-up periode niet alle onderzochte personen even lang kunnen worden geobserveerd, kan men rekening houden met de variërende observatieperioden door gebruik te maken van 'patiëntjaren' of 'persoonjaren' of 'vrouw/manjaren' bij het berekenen van risico's (incidentie). Het aantal patiëntjaren of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Regressiecoëfficiënt

De regressiecoëfficiënt geeft aan hoe de ene variabele verandert per eenheid verandering van de andere variabele. De regressiecoëfficiënt (b) is de helling van de regressielijn.

Literatuur bij Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen blz. 162

1. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
2. Levin RI. The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med* 2005;352:1366-8.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
5. Cook DJ, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *Med J Aust* 2004;180:289-91.
6. Elwood P, Morgan G, Brown G, Pickering J. Aspirin for everyone older than 50? For. *BMJ* 2005;330:1440-1.
7. Baigent C. Aspirin for everyone older than 50? Against. *BMJ* 2005;330:1442-3.
8. Foster C, Murphy M, Nicholas JJ, et al. Primary prevention. *Clin Evid* (web archive).