

mische bias: zijn de conclusies geldig voor kinderen uit minder geïsoleerde milieus op gebied van hygiëne? De diagnostische criteria van OMA zijn niet voldoende precies zoals beschreven in recente aanbevelingen<sup>1,3</sup>, in sommige gevallen betreft het misschien OME (otitis media met effusie). Een groep kinderen van drie maanden tot drie jaar is relatief heterogeen wat de natuurlijke evolutie betreft, maar vooral wat het risico van complicaties betreft en dus de therapeutische houding die hieruit voortvloeit<sup>1,4</sup>.

Voor de behandeling van een bevestigde OMA is een antibioticum zelden aangewezen. Amoxicilline blijft nog steeds eerste keus<sup>1,4</sup>. De vraag is waarom de auteurs in deze studie voor de combinatie met clavulaanzuur hebben gekozen. Maar deze vraag blijft academisch, aangezien zelfs met het brede spectrum van amoxi-clavulaanzuur geen preventief effect kan worden aangetoond bij kinderen met een hoog risico van OMA.

#### BESLUIT

In deze studie met kinderen met een risico van OMA bij een acute infectie van de luchtwegen, is amoxi-clavulaanzuur ter preventie van OMA niet effectief. In het algemeen is het voorschrijven van een antibioticum ter preventie van OMA bij kinderen niet gerechtvaardigd.

#### Belangenvermenging/financiering:

De studie is gefinancierd door het Frans agentschap voor geneesmiddelen. De firma Smithkline Beecham leverde de placebosiroop. Belangenvermenging is niet vermeld.

#### Literatuur

1. Chevalier P, Janssens S, Van Lierde S. Acute middenoorontsteking. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. WVVH-BAPCOC-SSMG, 2001.
2. Paradise J. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J Pediatr* 1987;111:948-51.
3. L'Otite Moyenne Aiguë chez l'enfant. Histoire Naturelle. *Revue Prescrire* 2003;23(237):194-208.
4. L'Otite Moyenne Aiguë de l'enfant. Arrêter l'escalade antibiotique. *Revue Prescrire* 2003;23(238):270-86.

## Abdominaal aneurysma: opereren of afwachten?

- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437-44.
- The United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with the surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1445-52.

Duiding: R. Bruyninckx

#### Samenvatting

In deze Amerikaanse (Lederle et al.) en Engelse (UKSATP) gerandomiseerde gecontroleerde studies onderzocht men of de overleving verbetert bij onmiddellijk herstel van kleine (diameter 4 tot 5,5 cm) aneurysmata van de abdominale aorta (AAA). De studiepopulaties bestonden uit 1 135 (Lederle et al.) en 1 090 (UKSATP) personen, van wie telkens (ongeveer) de helft binnen de zes weken werd geopereerd (interventiegroep). De anderen werden opgevolgd met een zesmaandelijks echografische controle van de diameter van het abdominale aneurysma (controlegroep). Zodra de diameter groter werd dan 5,5 cm of indien de diameter toenam met 1 cm per jaar (of 0,7 cm per zes maanden) of indien klachten optraden die toegewezen werden aan het abdomina-

le aneurysma, werd een operatie uitgevoerd. De primaire uitkomstmaat was de totale mortaliteit.

In de Amerikaanse studie (Lederle et al.) waren, na een opvolging van gemiddeld 4,9 jaar, in de interventiegroep 143 (25,1%) en in de controlegroep 122 van de deelnemers (21,5%) overleden. Dit verschil in totale mortaliteit was niet significant (RR 1,21; 95% BI 0,95 tot 1,40). Ook bij stratificatie naar diameter of leeftijd waren de verschillen niet significant. Er was evenmin een significant verschil in de aneurysmagerelateerde mortaliteit tussen de interventiegroep (17 overlijdens; 3%) en de controlegroep (15 overlijdens; 2,6%). De kans op ruptuur was groter in de controlegroep (1,9% vergeleken met 0,4% in interventiegroep). De jaarlijkse kans op ruptuur in de

controlegroep was 0,6%. De operatieve mortaliteit na 30 dagen was 2,7% in de interventiegroep vergeleken met 2,1% in de controlegroep. Het aantal hospitalisaties was 39% lager in de controlegroep.

In de Engelse studie waren er, na een opvolging van gemiddeld acht jaar, in de interventiegroep 7,1% overlijdens per 100 patiëntjaren vergeleken met 8,3% in de controlegroep. Dit verschil was niet significant (HR 0,83; 95% BI 0,69 tot 1,00;  $p=0,05$ ). Er was evenmin een significant verschil na stratificatie voor leeftijd, geslacht of initiële diameter van het abdominale aneurysma. In het begin was er een hogere mortaliteit in de interventiegroep, maar na acht jaar was de mortaliteit in de interventiegroep 7,2% lager dan in de controlegroep ( $p=0,03$ ). De operatieve mortaliteit na 30 dagen was 5,5% in de

interventiegroep vergeleken met 7,2% in de controlegroep ( $p=0,30$ ).

Ruptuur van een abdominaal aneurysma was de oorzaak van overlijden bij 5% van de mannen en bij 14% van de vrouwen ( $p=0,001$ ). Meer patiënten in de interventiegroep waren gestopt met roken in vergelijking met de controlegroep (OR 12,8%; 95% BI 4,20 tot 38,90;  $p<0,001$ ).

De auteurs van beide studies concluderen dat operatief herstel van een abdominaal aneurysma van de aorta met een diameter kleiner dan 5,5 cm de overleving niet verbetert. De auteurs van de Britse studie voegen er aan toe dat de lagere totale mortaliteit na acht jaar in de interventiegroep te maken kan hebben met het feit dat meer personen in de interventiegroep stopten met roken.

## Bespreking

Het gevaar van een aneurysma van de abdominale aorta (AAA) is een ruptuur met een zeer hoge mortaliteit door de massieve bloeding, waardoor een hypovolemische shock en weefselhypoxie ontstaan. Een selectief herstel van een AAA is echter ook niet zonder risico, getuige de operatieve mortaliteit van 2,7 à 5,5%.

Als huisarts zullen we de vraag stellen waar de drempel van selectief herstel dan wel ligt. Hierover verschillen volgens de auteurs van de Engelse studie de meningen tussen de 4 en 6 cm diameter. Voor dit onderzoek werd de drempel gelegd op een diameter van 5,5 cm, of een toename van 7 mm per zes maanden (1 cm per jaar), of het ontstaan van klachten toegewezen aan het aneurysma. Waarom deze drempel werd gekozen, wordt in het artikel niet beschreven. Dit onderzoek geeft wel een gedeeltelijk antwoord op de vraag: patiënten met een traag groeiend abdominaal aneurysma hebben geen winst van een snel selectief herstel.

Dit wordt aangetoond in een onderzoek met grote groepen, een opvolging gedurende 4,9 en 8 jaar, waarbij men niet mag vergeten dat de patiënten gemiddeld al 68 à 69 jaar oud zijn bij inclusie en er een flinke comorbiditeit aanwezig is.

Deze hoge comorbiditeit is vooral de oorzaak van de hoge mortaliteit, namelijk in de Amerikaanse studie na 4,9 jaar: 25,1% in de interventiegroep en 21,5% in de controlegroep. Deze mortaliteit wordt slechts gedeeltelijk veroorzaakt door het aneurysma, immers slechts 17 van de 143 overlijdens in interventiegroep (12%) en 15 van 122 in controlegroep (12%) worden in verband gebracht met het aneurysma; met andere woorden 88% heeft een andere doodsoorzaak! De (relatief) lage ruptuurkans van een abdominaal aneurysma, namelijk 0,6% per jaar, heeft een kleine invloed op de totale mortaliteit. Ook een daling van de operatieve mortaliteit heeft een geringe invloed op de overleving.

Het Amerikaanse onderzoek gebeurde in een populatie van oud-strijders, met als voordeel dat deze groep heel goed opgevolgd kon worden en als nadeel dat er een ondervertegenwoordiging van vrouwen was. Hierdoor kunnen de besluiten niet onmiddellijk veralgemeend worden, zeker omdat vrouwen een groter risico van ruptuur hebben dan mannen. Dit blijkt ook uit de Engelse studie waar bij 5% van de mannen en bij 14% van de vrouwen het aneurysma ruptureert. Belangrijk is dat de afwachtende houding 39% minder hospitalisaties als gevolg heeft en dit was kostenbesparend.

Er dient opgemerkt te worden dat het (net) niet significant voordeel voor de interventiegroep in de Engelse studie verklaard werd door een betere opvolging van het stoppen met roken in deze groep. Sinds 1998 werd in de Engelse studie een aantal operaties laparoscopisch uitgevoerd: dit gaf geen wijziging in de resultaten. Of deze operatiemethode de overleving beïnvloedt, kan op dit ogenblik door dit onderzoek niet worden aangetoond.

Na deze onderzoeken kan men besluiten dat de drempel om over te gaan tot snel operatief herstel ligt bij een diameter van boven 5,5 cm; hoeveel hierboven is niet duidelijk. Het lijkt logisch dat de kans op ruptuur stijgt met toename van de diameter. In een groep van AAA-patiënten, met een diameter tussen 6,0 en 6,9 cm, die wegens medische contra-indicatie (vooral hart- en longproblemen) niet geopereerd werden, was de jaarincidentie van ruptuur 10,2% en boven 7,0 cm zelfs 32%<sup>1</sup>. Er dient uiteraard wel opgemerkt te worden dat in deze groep een zeer hoge comorbiditeit aanwezig was. Verder onderzoek met de drempel op 6 cm is nodig. Of er nog patiënten gevonden zullen worden voor een dergelijk onderzoek en of de ethische commissies dit zullen toelaten, zijn andere vragen.

**BESLUIT**

Bij *mannelijke* patiënten met een aneurysma van de abdominale aorta, dat trager groeit dan 7 mm per zes maanden of 1 cm per jaar en die klachtenvrij zijn, is een afwachtend beleid met een zesmaandelijks echografische opvolging te verdedigen. Onmiddellijk operatief herstel leidt niet tot een reductie van de mortaliteit. Dit besluit is echter niet toepasbaar op *vrouwen*, aangezien het risico van ruptuur bij vrouwen hoger is.

**Belangenvermenging/financiering:**

De Amerikaanse studie van Lederle et al. werd gefinancierd door de 'Department of Veterans Affairs Office of Research and Development' (V.S.). Er is geen belangenvermenging gemeld.

De Engelse studie werd gefinancierd door de 'Medical Research Council', de 'British Heart Foundation' en de 'BUPA Foundation'. Belangenvermenging is niet vermeld.

**Literatuur**

1. Lederle FA, Johnsons GR, Wilson SE, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72.

**Kan Ginkgo biloba het geheugen verbeteren?**

Solomon PR, Adams F, Silver A, et al. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:835-40.

Duiding: M. Roland en M. De Jonghe

**Samenvatting**

Er worden in de apotheken nogal wat medicamenten, waaronder ginkgo biloba, vrij verkocht omdat ze geheugen, aandacht en andere cognitieve functies zouden verbeteren. Voor deze indicatie bestaat er nochtans geen ondersteuning door methodologisch goed uitgevoerde studies. Bij demente patiënten met een klinisch relevante cognitieve achteruitgang moet, ondanks enkele positieve resultaten<sup>1</sup>, het belang van ginkgo biloba nog bewezen worden<sup>2</sup>. Om de werking van ginkgo biloba bij patiënten in *goede algemene toestand* en met klinisch intacte cognitieve functies te evalueren, werd een dubbelblinde RCT uitgevoerd. Tussen juli 1996 en september 1998 werden 98 mannen en 132 vrouwen, die thuis woonden en ouder waren dan 60 jaar, met een score op de Mini-Mental State Examination Scale (MMSE) hoger dan 26, en in goede algemene gezondheid, gerekruteerd. Alle deelnemers verklaarden dat dagelijkse activiteiten, waaronder boodschappen doen, zich verplaatsen en financiële verrichtingen regelen, onafhankelijk werden uitgevoerd. Tevens hadden ze allemaal een compagnon met wie ze regelmatig (> vier keer per week gedurende  $\geq 1$  uur) contact hadden en die een vra-

genlijst wilde invullen. Patiënten met een psychiatrisch of neurologisch antecedent of personen die de afgelopen 60 dagen een antidepressivum of een psychoactieve stof hadden ingenomen, werden uitgesloten. De patiënten kregen gedurende zes maanden driemaal per dag 40 mg ginkgo biloba of placebo. De primaire eindpunten bestonden uit een reeks gestandaardiseerde en gevalideerde testen met betrekking tot het verbale en niet-verbale leerproces, het geheugen, de aandacht en de concentratie. Verder waren er testen voor taalsamenhang, een zelfevaluatie van het geheugen en globale evaluatie door de compagnon. Van de deelnemers beëindigde 88% de studie.

De resultaten, berekend volgens **intention-to-treat**, tonen aan dat de groep die ginkgo neemt voor geen enkel eindpunt significant beter scoorde, noch op de gestandaardiseerde neuropsychologische testen, noch op de verschillende evaluaties door de deelnemers zelf en hun compagnons. De auteurs concluderen dat voor volwassenen met goede cognitieve functies, behandeling met ginkgo biloba geen enkel meetbaar voordeel biedt met betrekking tot het geheugen en de geassocieerde cognitieve functies.

**Bespreking**

De verkoop van vrij te verkrijgen producten stijgt voortdurend en dit voor dikwijls betwistbare indicaties, ondersteund door methodologisch zwakke studies. Ginkgo is één van deze producten dat mikt op de verbetering van de cognitieve functies, vooral het geheugen, zelfs bij objectief 'normale' patiënten. Enkele methodologisch zwak-