



## Het zal je kind maar wezen

Een uitbraak van de door *Neisseria meningitidis* van het serotype-C veroorzaakte meningitis in de provincie Antwerpen kwam op het ideale moment. Het nieuwe geconjungeerde vaccin was juist klaar voor commercialisatie in ons land. De lancering kon dus gebeuren in de meest gunstige omstandigheden. De samenwerking tussen artsen, patiënten en media vormde een hecht front waartegen geen minister enige weerstand kon bieden. Een vaccinatiecampagne werd geïmproviseerd. Door improvisatie veranderde de regelgeving bij het begin van de campagne om de haverklap. De mutualiteiten hielpen ook nog een beetje voor wie tussen de mazen van het net glipte. Schoolartsen, Kind en Gezin, pediaters en huisartsen konden in gespreide slagorde zonder duidelijk strategisch plan starten met vaccineren. Aangezien dit gemeenschapsmaterie is, zal de snelheid en de regelgeving voor de verschillende gemeenschappen van het land nog verschillend zijn.

Wil men rationeel met vaccinaties omgaan, dan moet men voor de aanvang van een campagne een antwoord kunnen geven op vijf vragen. Wat is de omvang van het probleem, werkt het vaccin (immunogeen), is het doeltreffend (beperkt het aantal zieken), hoe kunnen we op de meest efficiënte manier de doelgroep bereiken en wegen de kosten op tegen de baten.

De jaarincidentie van alle hersenvliesontstekingen veroorzaakt door meningokokken is 1 à 2,5 per 100.000<sup>1</sup>. De jaarincidentie van meningitis veroorzaakt door serotype-C bedroeg in de Quebec-studie maximaal 1,4 per 100.000<sup>2</sup>. De 'case fatality rate' is voor alle door meningokokken veroorzaakte hersenvliesontstekingen ongeveer 25%<sup>1</sup>. Het serotype-C zou bij sommige overlevenden wel ernstige handicaps veroorzaken.

Het vaccin waarover we nu beschikken, is kwalitatief beter dan de vorige vaccins. Het is ook werkzaam bij kleine kinderen en er zijn argumenten om aan te nemen dat de immuniteit zal blijven bestaan tot de puberteit. Door kleine kinderen te vaccineren zal men de twee risicoperiodes kunnen overbruggen.

Hoe kan men bewijzen dat een vaccin doeltreffend is? Het is waarschijnlijk ethisch niet verantwoord om hiervoor een experimenteel onderzoek op touw te zetten. Men moet zich beperken tot observationeel onderzoek. De Canadese en Britse studies zijn daar voorbeelden van<sup>2,3</sup>. Het blijft buitengewoon belangrijk dat men gevaccineerde populaties blijft bewaken voor de ziekten waarvoor werd gevaccineerd. Deze bewaking moet lang genoeg gebeuren want besmettelijke ziekten hebben hun eigen dynamiek. Soms verdwijnen ze even van het veld om enkele jaren nadien om een even onverklaarbare reden opnieuw op te duiken. Bewaking is ook belangrijk om pathologische verschuivingen te identificeren. Zo is er een

vermoeden dat de meningokok de plaats van *Haemophilus influenzae*-B is gaan innemen als belangrijkste bacteriële oorzaak van hersenvliesontsteking na vaccinatie met het vaccin tegen *Haemophilus*. Zo staan er nog een aantal serotypen klaar om de plaats van het serotype-C in te nemen. Een goed georganiseerde bewaking van de populatie dringt zich op.

Ons vaccinatiebeleid is kwetsbaar in die zin dat iedereen mag vaccineren en dat er geen vaccinatieregister bestaat. Hierdoor heeft men geen zicht op de vaccinatietoestand van het individu en de populatie. Het is bekend dat er binnen het huidige systeem moeilijkheden zijn om kinderen voldoende te vaccineren na de leeftijd van één jaar.

Bij gebrek aan cijfermateriaal krijgt men geen idee van de juiste vaccinatiegraad. Nochtans is één van de belangrijke principes omtrent vaccineren dat de vaccinatiegraad voldoende hoog moet zijn, wil men komen tot een werkzame 'kudde immuniteit'. Wegen de kosten op tegen de baten? Uit de gegevens van de Quebec-studie blijkt dat men één geval van hersenvliesontsteking kan vermijden door 34.000 kinderen en adolescenten te vaccineren<sup>2</sup>. Voorkomen is zeker beter dan genezen maar het daaraan verbonden kostenplaatje is ongemeen hoog.

De regering van de vijfde rijkste regio van de wereld vindt altijd wel een spaarpotje om een dergelijke campagne te financieren. Wanneer men echter opteert om daar zoveel geld in te steken, dan moet men het ook goed doen. Dit wil zeggen dat men parallel moet zorgen voor een goed georganiseerd bewakingsprogramma en dat men de campagne op een zeer doorzichtige manier moet organiseren, zodanig dat de vaccinatiegraad van de doelgroep voldoende is. Speciale aandacht moet gaan naar de groepen die sociaal gemarginaliseerd zijn. Misschien moeten we onze 'welvaartbril' even afzetten en de 5.000 kinderen in beschouwing nemen die dagelijks sterven door gebrek aan drinkwater. Ook zij zijn het slachtoffer van een gebrek aan preventieve gezondheidszorg.

*M. Lemiengre*

#### Literatuur

- 1 WENGER J. Towards control of meningococcal disease. *JAMA* 2001;286:720-1.
- 2 DE WALS P, DE SERRES G, NIYONSENGA T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *JAMA* 2001;285:177-81.
- 3 RAMSAY ME, ANDREWS N, KACZMARSKI EB, MILLER E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.

#### Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven  
 M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent  
 L. Peremans, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
 R. Rogiers, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent  
 M. Roland, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles  
 F. van Balen, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntgebonden Onderzoek, Universiteit Utrecht

#### Vertaling:

T. Poelman

# Trommelvliesbuisjes bij otitis media met effusie

PARADISE JL, FELDMAN HM, CAMPBELL TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med* 2001;344:1179-87.

Duiding: F. VAN BALEN

**Klinische vraag** Kan vroege plaatsing van trommelvliesbuisjes bij kinderen met persisterende otitis media met effusie schade in hun ontwikkeling voorkomen?

**Achtergrond** Plaatsing van trommelvliesbuisjes is de meest uitgevoerde operatie bij zuigelingen en jonge kinderen. Persisterende otitis media met effusie (OME) vormt hierbij de belangrijkste indicatie omdat het geleidingsverlies dat ermee gepaard gaat, verantwoordelijk zou kunnen zijn voor blijvende schade in taal-, cognitieve en psychosociale ontwikkeling. De bestaande studies omtrent de relatie tussen persisterende OME en taalontwikkeling zijn methodologisch weinig betrouwbaar.

**Bestudeerde populatie** Uit twee klinische centra en twee pediatrie praktijken rekruteerde men 6.350 kinderen van 2 tot 61 dagen oud. Kinderen met een te laag geboortegewicht, een te kleine gestalte, een voorgeschiedenis van neonatale asfyxie en lijdend aan een belangrijke congenitale stoornis of chronische ziekte werden geëxcludeerd. Ook kinderen zonder moeder of van wie de moeder leed aan een belangrijke somatische of fysieke aandoening werden niet geselecteerd. De kinderen werden tot een leeftijd van drie jaar maandelijks klinisch gecontroleerd op aanwezigheid van OME. Kinderen bij wie een bilaterale OME langer dan 90 dagen of een unilaterale OME langer dan 135 dagen aanhield, werden in de studie opgenomen. Kinderen bij wie de effusie intermitterend verliep, werden eveneens geïnccludeerd. Uiteindelijk werden 429 kinderen met een gemiddelde leeftijd van vijftien maanden, waaronder 57% jongens, in de studie opgenomen. Na opname werden de kinderen **gestratificeerd** volgens praktijk, leeftijd, unilaterale of bilaterale effusie bij inclusie.

**Onderzoekopzet** Gerandomiseerd **open-label** onderzoek. Tweehonderd zestien kinderen ondergingen direct een tympanostomie. De overige 213 ondergingen pas een tympanostomie wanneer de effusie zes maanden (in geval van bilaterale effusie) of negen maanden (in geval van unilaterale effusie) bleef aanhouden. Bij een OME, die langer dan acht weken aanhield, werden de kinderen audiometrisch getest. Deze test werd om de vier weken herhaald zolang de OME bleef bestaan. Op de leeftijd van drie jaar werd bij 402 kinderen de graad van ontwikkeling

getest op drie manieren: een test van de cognitieve ontwikkeling, de taalontwikkeling en de ouder-kindrelatie. De eerste test moest aantonen of het kind bepaalde woorden begreep. In de tweede test bepaalde men tijdens een spontane conversatie van vijftien minuten de woorddiversiteit, de zinslengte, de articulatie en de geluidsterkte. Voor de derde test vulden de ouders vragenlijsten in met betrekking tot het gedrag en de emotie van het kind en de invloed hiervan op hun relatie met het kind.

**Uitkomstmeting** Men maakte gebruik van verschillende scoresystemen om de resultaten op de drie testen te meten. De analyse gebeurde volgens het 'intention-to-treat' principe.

**Resultaten** Bij 402 van de 429 kinderen kon men op de leeftijd van drie jaar het ontwikkelingsniveau testen. Van die 402 kinderen hadden er 169 (82%) in de vroegebehandelingsgroep en 66 (34%) in de latebehandelingsgroep een tympanostomie ondergaan. In de vroegebehandelingsgroep werd het plaatsen van de buisjes vaak uitgesteld omdat de ouders niet akkoord waren of omdat de effusie aanvankelijk verbeterde. In de latebehandelingsgroep werd de plaatsing vaak vroeger uitgevoerd op vraag van de ouders. Het percentage kinderen dat gedurende de eerste twaalf maanden meer dan de helft van de tijd OME had, was in de latebehandelingsgroep drie keer hoger dan in de vroegebehandelingsgroep. Zowel vóór als na randomisatie was het gehoor normaal in twee derde van de gevallen waarin er geen effusie was, abnormaal in de helft van de gevallen waarin er unilaterale effusie was en abnormaal in drie vierde van de gevallen waarin er bilaterale effusie was. Men zag geen significante verschillen in de testresultaten tussen de twee behandelingsgroepen waarop de test werd uitgevoerd, zowel vóór als na correctie van de leeftijd. Wanneer men corrigeerde naar leeftijd van randomisatie en naar unilaterale of bilaterale effusie op moment van randomisatie werden evenmin verschillen tussen de twee groepen vastgesteld. De onderzoekers besluiten dat onmiddellijke plaatsing van trommelvliesbuisjes bij kinderen jonger dan drie jaar die lijden aan otitis media met effusie geen verbetering oplevert van de taal-, cognitieve of psychosociale ontwikkeling op de leeftijd van drie jaar.

**Belangenvermenging/financiering** Het onderzoek werd gesponsord door het 'National Institute for Child Health and Human Development', door het 'Agency for Healthcare Research and Quality', alsook door Smith Kline Beecham Laboratories en Pfizer. Geen belangenvermenging vermeld.

## BESPREKING

In deze studie waarin uiteindelijk 206 kinderen in de groep met 'vroeg' plaatsing van trommelvliesbuisjes en 196 kinderen in de groep met 'late' plaatsing van trommelvliesbuisjes op driejarige leeftijd konden worden onderzocht, bleek er geen verschil te zijn met betrekking tot taal-, spraak-, leer- en psychosociale ontwikkeling. De conclusies van de auteurs zijn niet zonder meer van toepassing op kinderen met recidiverende middenoorontstekingen (kinderen met frequente episodes van acute otitis media die in de 'late' groep zaten, kregen alsnog voortijdig buisjes) en kinderen met ernstig gehoorverlies.

### Kanttekeningen

Er werden kinderen met zowel eenzijdige als dubbelzijdige middenooreffusie ingesloten. De vraag is of er een effect op het gehoor te verwachten is bij kinderen met een enkelzijdige OME. Bovendien hadden niet alle kinderen voortdurend last van middenooreffusie, bijna de helft van de kinderen had zelfs wisselende eenzijdige episodes. In de groep die de buisjes onmiddellijk geplaatst kreeg, was 40% van de kinderen jonger dan één jaar en slechts 14% ouder dan drie jaar. Ook wordt niet duidelijk wat het gemiddeld gehoorverlies en de duur hiervan bij de kinderen was.

De auteurs vermelden dat hun uitspraak slechts geldig is voor gezonde kinderen met persisterende OME en mild tot matig gehoorverlies. Dit laatste is, zeker in de huisartspraktijk, zeer moeilijk te meten, met name bij kinderen onder de vier jaar. In de praktijk wordt slechts zelden een gehoortest uitgevoerd. De meeste neus-, keel- en oorspecialisten zullen bij kinderen met een aangetoonde persisterende middenooreffusie direct buisjes plaatsen, zonder eerst een gehoortest te doen. Maar al zouden we dit doen, dan nog zijn er uitvoeringsproblemen omdat bij deze jonge kinderen (en de piekleeftijd voor OME is rond het tweede en het vierde levensjaar) de uitvoerbaarheid van een 'puurtoon'-audiometrie niet voldoende betrouwbaar is. Daarnaast varieert het gehoorverlies bij elk kind op de verschillende tijdstippen sterk. Het onderscheiden van kinderen met een mild tot matig versus kinderen met een ernstig gehoorverlies is dus bijzonder moeilijk<sup>1</sup>. Uit onderzoek blijkt tevens dat ouders niet goed in staat zijn het gehoorverlies van hun kinderen in te schatten<sup>2</sup>.

### Geen buisjes meer nodig?

Men kan zich de vraag stellen waarom er sowieso nog buisjes geplaatst moeten worden? Vanwege het effect op de korte termijn, namelijk een beter horend kind zolang de buisjes in situ zijn? Het wordt langzamerhand duidelijk dat er op de langere termijn, gemiddeld na één jaar, geen verschil wordt gevonden met betrekking tot de taal-, spraak- en psychosociale ontwikkeling tussen kinderen die met of zonder buisjes werden behandeld<sup>3,4</sup>.

De auteurs geven zelf aan dat het plaatsen van buisjes, in elk geval in deze groep, niet echt noodzakelijk is. Waarom dan nog met de ouders overleggen? Zij komen bij de dokter met de vraag wat het beste beleid is voor hun kind met persisterende OME. En blijkbaar is er geen 'beste beleid'. Het is beter de ouders goed te informeren over het uitblijven van nadelige effecten op de langere termijn.

Ten slotte lijkt het onderzoek van PARADISE et al. vooral van belang vanwege de kentering die het aangeeft in het denken over de behandeling van persisterende OME. Blijkbaar raken steeds meer NKO-artsen overtuigd van het beperkte effect van het plaatsen van trommelvliesbuisjes en van het nut van een afwachtend beleid bij kinderen met persisterende OME. Het is natuurlijk wel moeilijk om aan de ouders te vertellen dat ondanks de klachten van hun kinderen er geen goede behandeling voorhanden is. Maar hier ligt dan ook tevens de uitdaging voor de toekomst: welk beleid dient te worden gevolgd bij kinderen met persisterende middenooreffusie die hiervan hinder ondervinden?

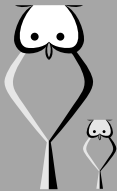
## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Bij kinderen onder de drie jaar met persisterende otitis media met effusie heeft het vroegtijdig plaatsen van trommelvliesbuisjes geen effect op de taal-, cognitieve en psychosociale ontwikkeling. Een afwachtend beleid bij dergelijke kinderen is daarom verantwoord <sup>5</sup>.

*De redactie*

- Literatuur**
- 1 MARGOLIS RH, HUNTER LL. Audiologic evaluation of the otitis media patient. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:877-99.
  - 2 ANTEUNIS LJC, ENGEL JAM, HENDRIKS JJT, MANNI JJ. A longitudinal study of the validity of parental reporting in the detection of otitis media and related hearing impairment in infancy. *Audiology* 1999;38:75-82.
  - 3 SCHILDER AGM, VAN MANEN JG, ZIELHUIS GA, et al. Long term effects of otitis media with effusion on language, reading en spelling. *Clin Otolaryngol* 1993;18:234-41.
  - 4 ROVERS MM. Otitis media with effusion in infants: the effect of ventilation tubes [thesis]. Nijmegen, 2000.
  - 5 VAN DE LISDONK EH, VAN BALEN FAM, VAN WEERT HCPM, et al. NHG-Standaard Otitis media met effusie bij kinderen (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2000;43:171-7.



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

## Heeft een vaccinatiecampagne tegen meningokok-C effect?

**DE WALIS P, DE SERRES G, NIYONSENGA T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. JAMA 2001;285:177-81.**

**Duiding** M. LEMIENGRE

**Samenvatting** Tijdens de late jaren '80 werd in Quebec een toename vastgesteld van het aantal gevallen van hersenvliesontsteking veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep-C. De infectie was gekenmerkt door een hoge **case fatality rate** en belangrijke restletsels. Vooral tieners en jonge volwassenen waren de belangrijkste slachtoffers. Er werd in 1991-'92 gestart met een beperkte vaccinatiecampagne waarbij 300.000 adolescenten werden gevaccineerd. Maar de incidentie van hersenvliesontsteking veroorzaakt door de C-meningokok bleef toenemen in de niet-gevaccineerde groep en er ontstonden nieuwe infectiehaarden binnen de populatie waar er zich nog geen infecties hadden voorgedaan.

Door angst binnen de bevolking en onder druk van de media werd door de lokale autoriteiten beslist over te gaan tot massale vaccinatie van de risicopopulatie in de leeftijd van zes maanden tot twintig jaar (1,9 miljoen personen). Van december 1992 tot maart 1993 werden 1,6 miljoen dosissen van het vaccin toegediend (24% tetravalent, 76% bivalent).

Op die manier ontstond de mogelijkheid om de impact van massale vaccinatie op de epidemiologie van hersenvliesontsteking te onderzoeken en om de effectiviteit van het vaccin op meningitis ten gevolge van een infectie door meningokokken van serogroep-C in te schatten.

In Quebec is er een wettelijke procedure vastgelegd om gevallen van meningitis te rapporteren. Er is een referentielaboratorium en een register. Net als bij ons bestaat er een dienst die toeziet of de noodzakelijke preventieve maatregelen worden genomen in geval van infectie. Deze dienst ging de vaccinatiestatus na van de geïnfecteerde patiënt. De grootte van de populatie werd geschat op basis van gegevens van een volkstelling van 1991. Via een centraal vaccinatieregister dat in 1993 was opgestart, kon men zicht krijgen op de omvang van de gevaccineerde populatie.

De incidentie van hersenvliesontsteking veroorzaakt door meningokokken werd geanalyseerd voor de periode van 1990 tot 1998. Om de effectiviteit van het vaccin goed in te schatten, werd de incidentie van meningokokkenmeningitis serogroep-C met positieve cultuur vastgesteld in de gevaccineerde groep en vergeleken met de incidentie van deze ziekte in de niet-gevaccineerde groep. Dit gebeurde voor de periode van 1 april 1993 tot en met 31 maart 1998. Men **stratificeerde** per leeftijd. De **effectiviteit van vaccinatie** werd gedefinieerd als 1-relatief risico op infectie. Dit is uiteindelijk hetzelfde als een relatieve risicoreductie.

Gedurende de registratieperiode van 1 januari 1990 tot 31 december 1998 werden 899 gevallen geregistreerd van meningitis door meningokokken; 355 serotype-C, 332 serotype-B, 36 serotype-Y en 10 zonder identificeerbaar serotype. Bij 71 patiënten verzuimde men een serotype te bepalen en over de 78 overblijvende gevallen is geen informatie beschikbaar. De jaarincidentie was 1,4 per 100.000 personen voor de periode van 1990 tot 1992 en 0,3 per 100.000 personen voor de periode van 1993-1998. Er was geen toename van hersenvliesontsteking veroorzaakt door andere serotypes (bleef gelijk met 0,7/100.000/jaar). Wel was er een toename van de incidentie van het aantal ziekten veroorzaakt door het serotype-Y. De gemiddelde vaccinatiegraad was voor de doelpopulatie 84%. Die was een beetje lager bij de kleine kinderen en daalde tot 35% in de groep van 20-jarigen.

Van 1 april 1993 tot 31 maart 1998 werden 53 gevallen van door serotype-C veroorzaakte meningitis vastgesteld in de cohort die voor de massavaccinatie in aanmerking kwam: 14 zieken bij niet-gevaccineerden en 39 in de gevaccineerde groep. Er waren 59 gevallen veroorzaakt door serotype-B en 8 door serotype-C, 1 was niet geïdentificeerd en over 16 zieken was geen informatie beschikbaar. Bij de niet-gevaccineerden was de incidentie van meningitis veroorzaakt door de meningokok serotype-C 1,78 per 100.000 persoonjaren (95% BI 1,89-3,19) tijdens de eerste twee jaar na vaccinatie en 0,32 (95% BI 0,07-0,95) tijdens de drie daaropvolgende jaren. Bij de gevaccineerden was de incidentie 0,62 per 100.000 persoonjaren (95% BI 0,39-0,95) gedurende de eerste twee jaar en 0,39 (95% BI 0,24-0,61) voor de daaropvolgende drie jaar. De niet-gecorrigeerde vaccinatie-effectiviteit voor de periode van vijf jaar was 47% (95% BI -6%-72%), gedurende de eerste twee jaar 65% (95% BI 20%-84%) en 0% gedurende de laatste drie jaar. Er kon eveneens geen effectiviteit worden aangetoond bij kinderen onder de twee jaar.

Men schat dat door de vaccinatiecampagne ongeveer 48 gevallen van hersenvliesontsteking door meningokokken van het serotype-C zijn vermeden of één geval per 34.000 dosissen.

**Bespreking** De opzet van de studie is niet direct duidelijk. Men kan moeilijk achterhalen of dit een prospectief of een retrospectief cohortonderzoek was. Hoe dan ook blijft het een **observatieel onderzoek** met alle gebreken eigen aan deze onderzoeksopzet. De onderzoekers zijn er toch in geslaagd om bijna alle gevaccineerden binnen de onderzoekspopulatie te traceren. De reden waarom 300.000 jongeren behorend tot de doelgroep niet werden bereikt, blijft duister. Vooral de groep boven de 18 jaar die wellicht geen school meer loopt, werd niet gevaccineerd.

Een door de meningokok veroorzaakte meningitis verloopt schijnbaar toch als een echte epidemie. Ze evolueert traag naar een hoogtepunt om daarna het bestaan te gaan leiden van een zeldzame ziekte<sup>1</sup>. De vaccinatiecampagne is gestart net na het hoogtepunt van de



epidemie en het effect van de campagne is reeds uitgedoofd vanaf het derde jaar na de aanvang. Optimisten zullen dit wijten aan een toegenomen 'kudde immuniteit' ('**herd immunity**') en anderen zullen erbij blijven dat epidemieën komen en gaan en dat we er het raden naar hebben wat de oorzaak hiervan is. We hebben slechts cijfermateriaal over een opvolgperiode van vijf jaar, waardoor we geen zicht hebben op de verdere evolutie van de immuniteit van de gevaccineerde groep.

Het effect is eerder beperkt. Als 34.000 kinderen en adolescenten worden gevaccineerd, kan men één hersenvliesontsteking vermijden. Indien men een kostprijs van € 25 per vaccinatie in acht neemt, dan kost elke vermeden hersenvliesontsteking € 850.000.

Het gebruikte vaccin was een eenvoudig vaccin bestaande uit een polysaccharide afkomstig uit de wand van *Neisseria meningitidis*. De nieuwe vaccins die momenteel worden gebruikt, bevatten naast dit polysaccharide ook het CRM197-eiwit afkomstig van het *Corynebacterium diphtheridis*. Deze combinatie ligt eveneens aan de basis van het vaccin tegen *Haemophilus type b*. Deze vaccins veroorzaken een T-celafhankelijke reactie waar 'memory cells' bij betrokken zijn. Wanneer het vaccin wordt toegediend na het eerste levensjaar garandeert deze reactie een voldoende immunogeniteit van het vaccin. De nieuwe vaccins zouden dus ook bij jonge kinderen effect moeten hebben. Men hoopt dat deze immuniteit zal behouden blijven tot de adolescentie wanneer er opnieuw een risicotoenamen is.

Dit vaccin wordt momenteel verspreid in België. Een rapport van een surveillanceonderzoek in Engeland toont een reductie met 76% van het aantal gevallen van hersenvliesontsteking veroorzaakt door de serogroep-C. Bij de adolescenten was men erin geslaagd 91% en bij de kinderen en zuigelingen 73,2% van de doelgroep te vaccineren<sup>2</sup>. Momenteel beschikt men nog niet over de gegevens met betrekking tot de doeltreffendheid van het vaccin bij adolescenten die op zeer jonge leeftijd werden gevaccineerd.

**Besluit** Vaccinatie tegen meningokokken serotype-C is effectief. Het vaccineren van de (risico)populatie is echter een dure interventie, die enkel verantwoord is wanneer men de evolutie van hersenvliesontsteking in de populatie nauwkeurig opvolgt.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door het ministerie van Gezondheid van Quebec (Canada). Belangenvermenging niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 HARRISON LH, PASS MA, MENDELSON AB, et al. Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. *JAMA* 2001; 286:694-9.
  - 2 RAMSAY ME, ANDREWS N, KACZMARSKI EB, MILLER E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.

## Ginkgo biloba bij tinnitus

DREW S, DAVIES E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;322:73-5.

**Duiding** M. ROLAND

**Samenvatting** In deze gerandomiseerde **dubbelblinde** placebogecontroleerde studie onderzoekt men het effect van Ginkgo biloba-extract in de behandeling van oorsuizen.

Een 978 deelnemers tussen 18 en 70 jaar oud werden in paren verdeeld over twee groepen. In de 489 paren hadden de deelnemers hetzelfde geslacht, een leeftijdsverschil van minder dan tien jaar en niet langer dan vijf jaar tinnitus. In elk paar kreeg één van de deelnemers 50 mg Ginkgo biloba en de ander kreeg placebo. De follow-up gebeurde met vragenlijsten die door de deelnemers werden ingevuld bij het begin van de studie, na vier en twaalf weken behandeling en twee weken na het beëindigen van de behandeling. De vragenlijsten peilden naar drie uitkomsten: de luidheid van het oorsuizen, de beleving van het oorsuizen en de mogelijkheid van de deelnemers om het te negeren alsook de impact op de levenskwaliteit. In de tweede, derde en vierde vragenlijst stelde men ook vragen naar verandering van het oorsuizen. Iedere uitkomst werd door de deelnemers zelf gescoord op een schaal, die voordien werd vastgelegd. Een globale score verkreeg men door optelling van alle afzonderlijke scores.

De statistische analyse van de verzamelde gegevens toonde geen significant verschil in scores, noch in andere symptomen geassocieerd met cerebrale perfusiestoornissen: 34 van de 360 deelnemers die het actieve product kregen en 35 in de placebogroep vermeldden na twaalf maanden dat het oorsuizen minder hinderlijk was geworden. De aanwezigheid van gunstige effecten (goed gevoel, verbetering van de circulatie, beter gehoor) is wel significant verschillend voor de twee groepen: 4,9% in de interventiegroep tegenover 2,2% in de placebogroep (95% BI van het verschil 0,4-4,9;  $p=0,03$ ).

De auteurs concluderen dat 50 mg Ginkgo biloba-extract (LI 1370, een vorm die beantwoordt aan de kwaliteitseisen van de Duitse commissie ad hoc) driemaal per dag toegediend na twaalf weken behandeling niet effectiever is dan placebo.

**Bespreking** De onderzoeksvraag is bijzonder relevant voor de huisartspraktijk. Oorsuizen is een veel voorkomend gezondheidsprobleem en heeft een negatieve invloed op de levenskwaliteit. Er bestaan weinig middelen die een bewezen nut hebben in de behandeling van oorsuizen<sup>1</sup> en andere symptomen, die voorkomen bij cerebrale perfusiestoornissen<sup>2</sup> (geheugenstoornissen en andere cognitieve problemen). Men vond een licht effect van Ginkgo biloba bij cognitieve stoornissen gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer<sup>3</sup>. Maar deze vroegere studies met Ginkgo biloba leverden zwakke en vage resultaten op wegens onder meer een slechte definiëring van de inclusiecriteria, een geringe standaardisatie van de gebruikte Ginkgo biloba-extracten of het kleine aantal proefpersonen. In veel westerse landen zoals de VS en Groot-Brittannië wordt Ginkgo biloba in natuurwinkels verkocht. In Duitsland waar Ginkgo biloba als geneesmiddel geregistreerd staat, behoort het tot de top vijf van de meest voorgeschreven medicatie, goed voor meer dan één miljoen voorschriften per jaar<sup>4</sup>.

De sterke punten van deze studie zijn: ze verloopt gerandomiseerd en **dubbelblind**, er is een groot aantal deelnemers, de inclusie- en exclusiecriteria zijn zeer streng, er wordt een gestandaardiseerd (volgens de Duitse farmacopee) Ginkgo biloba-extract gebruikt, de uitkomstmaten worden vooraf nauwgezet bepaald, er zijn weinig uitvallers en de kwaliteit van de statistische analyse is goed.

De zwakke punten zijn: het klein aantal contacten van de onderzoekers met de deelnemers, wat de geringe respons op placebo kan verklaren en het gebruik van **gematchte** uitkomsten, waardoor er uiteindelijk slechts weinig deelnemers in de analyse worden opgenomen.

Niettegenstaande het feit dat deze studie geen gunstig effect van Ginkgo biloba bij oorsuizen aantoonde, suggereren de onderzoekers dat gezien het geringe aantal nevenwerkingen en de populariteit van het product, Ginkgo biloba kan worden voorgeschreven als placebo voor de behandeling van oorsuizen of andere klinische situaties. Deze stelling is echter niet te verdedigen, noch op ethisch vlak (gebruik van een vals placebo), noch op wetenschappelijk en economisch vlak (kosten-batenanalyse)<sup>5</sup>.

**Besluit** Er bestaat geen enkel bewijs om het gebruik van Ginkgo biloba-extract aan te raden voor de behandeling van oorsuizen zonder specifieke oorzaak.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door de 'British Tinnitus Association' en Lichtwer Pharma GmbH, Berlijn, de fabrikant van Ginkgo biloba-extract.

- Literatuur**
- 1 ERNST E, STEVINSON C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. *Clin Otolaryngol* 1999;24:164-7.
  - 2 KLEIJNEN J, KNIPSCHILD P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:352-8.
  - 3 OKEN BS, STORZBACH DM, KAYE JA, et al. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409-15.
  - 4 CURTIS-PRIOR P, VERE D, FRAY P. Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:535-41.
  - 5 ERNST E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002;136:432-53.

#### Gebruikte productnamen:

Ginkgo biloba-extract: Memfit®

## Cognitieve gedragstherapie bij slaapstoornissen?

**EDINGER JD, WOHLGEMUTH WK, RADTKE RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia. A randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1856-64.**

**Duiding** R. ROGIERS

**Samenvatting** Chronische primaire insomnia is een voorspeller van een depressieve stoornis en treft volgens Angelsaksische onderzoeken zowat 5% van de bevolking. Slechts twintig procent hiervan wordt klinisch gevolgd. De meest verspreide behandeling bestaat nog steeds uit sedativa of antidepressiva. Nochtans zijn de neveneffecten van de traditionele hypnotica voldoende bekend. Verder is er wat betreft het gebruik van antidepressiva bij niet-depressieve patiënten met een slaapstoornis weinig bekend over de veiligheid en werkzaamheid op langere

De sterke punten van deze studie zijn: ze verloopt gerandomiseerd en **dubbelblind**, er is een groot aantal deelnemers, de inclusie- en exclusiecriteria zijn zeer streng, er wordt een gestandaardiseerd (volgens de Duitse farmacopee) Ginkgo biloba-extract gebruikt, de uitkomstmaten worden vooraf nauwgezet bepaald, er zijn weinig uitvallers en de kwaliteit van de statistische analyse is goed.

De zwakke punten zijn: het klein aantal contacten van de onderzoekers met de deelnemers, wat de geringe respons op placebo kan verklaren en het gebruik van **gematchte** uitkomsten, waardoor er uiteindelijk slechts weinig deelnemers in de analyse worden opgenomen.

Niettegenstaande het feit dat deze studie geen gunstig effect van Ginkgo biloba bij oorsuizen aantoonde, suggereren de onderzoekers dat gezien het geringe aantal nevenwerkingen en de populariteit van het product, Ginkgo biloba kan worden voorgeschreven als placebo voor de behandeling van oorsuizen of andere klinische situaties. Deze stelling is echter niet te verdedigen, noch op ethisch vlak (gebruik van een vals placebo), noch op wetenschappelijk en economisch vlak (kosten-batenanalyse)<sup>5</sup>.

**Besluit** Er bestaat geen enkel bewijs om het gebruik van Ginkgo biloba-extract aan te raden voor de behandeling van oorsuizen zonder specifieke oorzaak.

**Belangenvermenging/financiering** Deze studie werd gefinancierd door de 'British Tinnitus Association' en Lichtwer Pharma GmbH, Berlijn, de fabrikant van Ginkgo biloba-extract.

- Literatuur**
- 1 ERNST E, STEVINSON C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. *Clin Otolaryngol* 1999;24:164-7.
  - 2 KLEIJNEN J, KNIPSCHILD P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:352-8.
  - 3 OKEN BS, STORZBACH DM, KAYE JA, et al. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409-15.
  - 4 CURTIS-PRIOR P, VERE D, FRAY P. Therapeutic value of Ginkgo biloba in reducing symptoms of decline in mental function. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:535-41.
  - 5 ERNST E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002;136:432-53.

#### Gebruikte productnamen:

Ginkgo biloba-extract: Memfit®

## Cognitieve gedragstherapie bij slaapstoornissen?

**EDINGER JD, WOHLGEMUTH WK, RADTKE RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia. A randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1856-64.**

**Duiding** R. ROGIERS

**Samenvatting** Chronische primaire insomnia is een voorspeller van een depressieve stoornis en treft volgens Angelsaksische onderzoeken zowat 5% van de bevolking. Slechts twintig procent hiervan wordt klinisch gevolgd. De meest verspreide behandeling bestaat nog steeds uit sedativa of antidepressiva. Nochtans zijn de neveneffecten van de traditionele hypnotica voldoende bekend. Verder is er wat betreft het gebruik van antidepressiva bij niet-depressieve patiënten met een slaapstoornis weinig bekend over de veiligheid en werkzaamheid op langere

termijn. Insomniapatiënten die langdurig medicamenteus worden behandeld, hervallen ook in hun klachten als ze de medicamenteuze therapie stopzetten<sup>1</sup>.

Vroeger reeds werd bij insomnie een niet-medicamenteuze behandeling als eerste keuze voorgesteld<sup>2,3</sup>. Van deze behandelingen was tevens al langer bewezen dat de behaalde resultaten standhielden op langere termijn. Het ontbrak tot nu toe wel aan degelijk vergelijkend en placebogecontroleerd onderzoek van deze behandelingen voor *doorslaapstoornissen*.

Deze gerandomiseerde, **dubbelblinde** en placebogecontroleerde studie van EDINGER et al. vond plaats in een academisch medisch centrum in de VS. Van de 192 gescreende patiënten werden er uiteindelijk 75 geselecteerd voor de interventie. De in- en exclusiecriteria garandeerden dat de patiënten aan zuivere primaire insomnie leden. Patiënten met pseudo-insomnie, psychiatrische en somatische comorbiditeit werden uitgesloten.

De participanten (40 mannen met een gemiddelde leeftijd van 55,3 jaar en gemiddelde duur van de klachten 13,6 jaar) werden **aselect** verdeeld over een groep die cognitieve gedragstherapie (CGT) kreeg, een groep met progressieve spierrelaxatietherapie (RT) en een placebobehandeling (PT, 'quasi-desensitisatie' genoemd).

Bij de verschillende metingen (voor, tijdens en direct na de behandeling en na zes maanden) maakte men gebruik van zowel objectieve (polysomnografie) als subjectieve parameters (registraties) en een aantal vragenlijsten. Ook de voldoening ten aanzien van het gevolgde programma en de therapeut werd nagegaan. De therapeuten, twee beginnende klinisch psychologen, hadden geen enkele ervaring met welke techniek dan ook. Zij kregen een korte opleiding en waren blind voor welke interventie de placeboconditie stond.

Op bijna alle parameters gaf de CGT-groep de beste resultaten. De WASO (gemiddelde duur dat men wakker ligt na het inslapen) werd in deze groep gereduceerd met 54% tegenover 16% bij RT en 12% bij PT. Ook de slaapefficiëntie-index (totale slaaptijd/ totale tijd in bed doorgebracht) vertoonde in de CGT-conditie een duidelijke verbetering. Deze verbetering bleef behouden bij follow-up na zes maanden. Eenzelfde verschil werd opgemerkt wanneer men de deelnemers polste naar hun tevredenheid over de behandeling.

**Bespreking** De meeste trials, zowel met betrekking tot medicamenteuze als niet-medicamenteuze aanpak, hebben voornamelijk betrekking op *inslaapstoornissen*. Een betere kennis van de aanpak van *doorslaapproblemen* is dan ook een nuttige betrachting. De auteurs geven zelf een aantal beperkingen aan bij hun onderzoek met name de nood aan een grotere onderzoeksgroep, objectievere parameters en vooral ook controle op het al dan niet gebruik van hypnotica (men baseerde zich uitsluitend op de verklaringen van de patiënten).

Wat de implementatie van dit soort interventies in de eerste lijn betreft, biedt dit onderzoek enkele interessante ideeën:

- Het geheel van elke interventie besloeg zes sessies van 30 tot 60 minuten;
- De twee therapeuten waren psychologen die onbekend waren met de gedragstherapeutische aanpak. Zij kregen een korte training. De transfer naar niet-psychologen is daarom mogelijk niet zo groot;
- Even belangrijk is het feit dat binnen de CGT-groep werd gebruikgemaakt van gestandaardiseerde audiocassettes met daarop de psychoeducatieve interventies. Misschien

moet inderdaad in de transfer van niet-medicamenteuze aanpak naar de eerste lijn meer gedacht worden aan het gebruik van audiovisueel materiaal maar dan wel geïntegreerd in de globale aanpak.

Een veel voorkomend probleem met de RCT is de samenstelling van de proefgroep. Als men ziet dat van de 192 gerekruteerde patiënten er uiteindelijk slechts 75 werden geselecteerd op basis van strenge criteria, dan blijft de vraag open of ook de modale patiënt uit de praktijk, met nogal wat comorbiditeit, geholpen is met deze aanpak. Onderzoek met klinisch representatieve groepen dringt zich dan ook op.

**Besluit** Cognitief-gedragstherapeutische strategieën (CGT) waarvan de werkzaamheid voorheen reeds werd bewezen bij primaire insomnia met *inslaapstoornissen*, lijken eveneens bruikbaar bij *doorslaapstoornissen*. De resultaten blijven, in tegenstelling tot medicamenteuze behandeling, behouden bij follow-up na zes maanden. CGT is daarom bij *doorslaapstoornissen* de eerste keuze. Verder onderzoek is nodig om na te gaan of ook (getrainde) huisartsen dit kunnen realiseren.

**Belangenvermenging/financiering** Dit onderzoek werd gefinancierd vanuit fondsen van de 'National Institute of Mental Health'. De auteurs zijn verbonden aan Duke University Medical Centers, Durham NC. Belangenvermenging niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 WALSH JK, SCHWEITZER PK. Ten-year trends in the pharmacologic treatment of insomnia. *Sleep* 1999;22:371-5.
  - 2 KNUISTINGH A, DE GRAAF WJ, LUCASSEN PLBJ, et al. NHG-Standaard Slapeloosheid en slaapmiddelen. In: Rutten GEHM, Thomas S, eds. NHG-Standaarden voor de huisarts I, Utrecht: Bunge, 1993.
  - 3 BAILLARGEON L. Traitements cognitifs et comportementaux de l'insomnie. Une alternative à la pharmacothérapie. *Can Fam Physician* 1997;43:290-6.

## Hoger risico op borstkanker bij pilgebruiksters met borstkanker in de familie?

GRABRICK DM, HARTMANN LC, CERHAN JR. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000;284:1791-8.

**Duiding** L. PEREMANS

**Samenvatting** GRABRICK et al. evalueerden het verband tussen het gebruik van orale anticonceptiva en het risico op borstkanker in een **case-controlstudie** bij vrouwen geïdentificeerd in een cohort vrouwen met borstkanker. De rechtstreekse familieleden werden beschouwd als de studiepopulatie en de aangetrouwde familieleden vormden de controlegroep. Deze studie is gebaseerd op een historische cohort opgestart in 1944 met 544 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker tussen 1944 en 1952. Uiteindelijk konden 426 families van de oorspronkelijk 544 geïdentificeerde vrouwen worden opgenomen in deze studie. In totaal ging het over 6.664 familieleden die telefonisch werden bevraagd over hun gebruik van orale anticonceptie en het al of niet voorkomen van borstkanker. De respons bedroeg 93%. De voornaamste uitkomstmaat was het **relatief risico** (RR) van borstcarcinoom geassocieerd met

moet inderdaad in de transfer van niet-medicamenteuze aanpak naar de eerste lijn meer gedacht worden aan het gebruik van audiovisueel materiaal maar dan wel geïntegreerd in de globale aanpak.

Een veel voorkomend probleem met de RCT is de samenstelling van de proefgroep. Als men ziet dat van de 192 gerekruteerde patiënten er uiteindelijk slechts 75 werden geselecteerd op basis van strenge criteria, dan blijft de vraag open of ook de modale patiënt uit de praktijk, met nogal wat comorbiditeit, geholpen is met deze aanpak. Onderzoek met klinisch representatieve groepen dringt zich dan ook op.

**Besluit** Cognitief-gedragstherapeutische strategieën (CGT) waarvan de werkzaamheid voorheen reeds werd bewezen bij primaire insomnia met *inslaapstoornissen*, lijken eveneens bruikbaar bij *doorslaapstoornissen*. De resultaten blijven, in tegenstelling tot medicamenteuze behandeling, behouden bij follow-up na zes maanden. CGT is daarom bij *doorslaapstoornissen* de eerste keuze. Verder onderzoek is nodig om na te gaan of ook (getrainde) huisartsen dit kunnen realiseren.

**Belangenvermenging/financiering** Dit onderzoek werd gefinancierd vanuit fondsen van de 'National Institute of Mental Health'. De auteurs zijn verbonden aan Duke University Medical Centers, Durham NC. Belangenvermenging niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 WALSH JK, SCHWEITZER PK. Ten-year trends in the pharmacologic treatment of insomnia. *Sleep* 1999;22:371-5.
  - 2 KNUISTINGH A, DE GRAAF WJ, LUCASSEN PLBJ, et al. NHG-Standaard Slapeloosheid en slaapmiddelen. In: Rutten GEHM, Thomas S, eds. NHG-Standaarden voor de huisarts I, Utrecht: Bunge, 1993.
  - 3 BAILLARGEON L. Traitements cognitifs et comportementaux de l'insomnie. Une alternative à la pharmacothérapie. *Can Fam Physician* 1997;43:290-6.

## Hoger risico op borstkanker bij pilgebruiksters met borstkanker in de familie?

GRABRICK DM, HARTMANN LC, CERHAN JR. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000;284:1791-8.

**Duiding** L. PEREMANS

**Samenvatting** GRABRICK et al. evalueerden het verband tussen het gebruik van orale anticonceptiva en het risico op borstkanker in een **case-controlstudie** bij vrouwen geïdentificeerd in een cohort vrouwen met borstkanker. De rechtstreekse familieleden werden beschouwd als de studiepopulatie en de aangetrouwde familieleden vormden de controlegroep. Deze studie is gebaseerd op een historische cohort opgestart in 1944 met 544 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker tussen 1944 en 1952. Uiteindelijk konden 426 families van de oorspronkelijk 544 geïdentificeerde vrouwen worden opgenomen in deze studie. In totaal ging het over 6.664 familieleden die telefonisch werden bevraagd over hun gebruik van orale anticonceptie en het al of niet voorkomen van borstkanker. De respons bedroeg 93%. De voornaamste uitkomstmaat was het **relatief risico** (RR) van borstcarcinoom geassocieerd met

het gebruik van orale anticonceptiva in functie van de relatie met de vroeger geïdentificeerde vrouw met borstkanker. Naast het gebruik van orale anticonceptiva hielden de onderzoekers ook rekening met andere risicofactoren op borstkanker met name leeftijd, opleidingsniveau, voorgeschiedenis van ovariëctomie, roken, aantal kinderen, leeftijd van het eerste kind, leeftijd van menarche en menopauze.

Onderzoek bij zusters en dochters van de **indexpersoon** die ooit orale anticonceptiva gebruikt hebben, gaf een RR van 3,3 (95% BI 1,6-6,7). Bij verre familieleden, zoals kleindochters en nichtjes was het RR 1,2 (95% BI 0,8-2,0), bij aangetrouwden RR 1,2 (95% BI 0,8-1,9). Deze relatieve risico's hebben dezelfde grootteorde als de resultaten van een meta-analyse uitgevoerd op meer dan 50 studies: RR 1,24 (95% BI 1,15-1,33) <sup>1</sup>.

GRABRICK et al. onderzochten verder het verband tussen het gebruik van orale anticonceptie en het voorkomen van borstkanker bij deze gebruiksters in families met minstens drie of vijf verwanten met borstkanker. Voor zusters en dochters in de eerste groep families bedroeg het RR 4,6 (95% BI 2,0-10,7) en dit liep op tot 11,4 (95% BI 2,3-56,4) bij families met vijf borstkankerpatiënten. De resultaten waren wel het duidelijkst in de groep vrouwen die orale anticonceptiva gebruikten vóór 1975, met andere woorden: hormonen met een veel hogere dosis oestrogenen dan de huidige orale anticonceptiva.

De onderzoekers besluiten dat vrouwen die orale anticonceptiva met een hoge dosis oestrogenen gebruikten en die een eerstegraadsverwante hebben met borstkanker, zelf een verhoogd risico lopen op borstkanker.

**Bespreking** Het is de verdienste van de onderzoekers om al zelf een aantal methodologische knelpunten aan te geven en deze niet uit de weg te gaan. Er werd rekening gehouden met een aantal mogelijke **confounders** zoals hierboven reeds vermeld door het uittesten van diverse **multivariaatmodellen**. Er werd een grens van 10% variatie in de resultaten toegelaten en deze werd door geen van de potentiële confounders bereikt.

De betrouwbaarheid van de informatie over het al dan niet gebruiken van orale anticonceptiva gedurende de afgelopen 35 jaar bij vrouwen zou volgens de onderzoekers meer dan 90% zijn. Uit recent onderzoek blijkt dat vrouwen zich zeer goed kunnen herinneren of ze al dan niet orale anticonceptiva gebruikten en op welke leeftijd. Bijgevolg kan deze methodologie als betrouwbaar worden beschouwd <sup>2,3</sup>.

De resultaten van de controlegroep met de aangetrouwde familieleden (RR 1,2) zijn vergelijkbaar met de gegevens uit de meta-analyse van de 'Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer' uitgevoerd op 54 studies in 25 landen (RR 1,24; 95% BI 1,15-1,33) <sup>1</sup>. Een relatief risico van 1,24 betekent dat één bijkomende borstkanker verwacht kan worden bij 20.000 vrouwen tussen 20 en 25 jaar die orale anticonceptiva gebruiken. In tegenstelling tot de studie van GRABRICK zijn er in deze meta-analyse jammer genoeg onvoldoende gegevens beschikbaar om de familiale geschiedenis te achterhalen.

In de studie van GRABRICK et al. was het verhoogde risico het meest uitgesproken bij een eerstegraadsverwante die orale anticonceptiva gebruikte vóór 1975 (met een hoge dosis oestrogenen). De orale anticonceptiva die werden gebruikt na 1975 zouden het risico op borstkanker nauwelijks beïnvloeden. Gezien de kleine groep van vrouwen en de beperkte follow-up was de power van deze studie te laag om hieruit definitieve conclusies te trekken. De ge-



middelste leeftijd van de vrouwen was 43 jaar (26-67 jaar). De oorzaak van het lagere relatief risico bij tweedegraadsverwanten en meer bepaald bij kleindochters kan ook verklaard worden door de jonge leeftijd van deze vrouwen (45,3 jaar). BRINTON vond in een case-control-studie evenmin evidentie voor interactie tussen orale anticonceptiva en een familiale geschiedenis van borstkanker voor vrouwen onder de 45 jaar<sup>4</sup>. Er zou echter wel een hoger risico bestaan bij vrouwen die al een zus hadden met borstkanker, wat overeenkomt met de gegevens uit deze historische cohort.

De auteurs hielden ook rekening met een mogelijke **surveillance bias** waarbij gezonde eerstegraadsverwanten van vrouwen met borstkanker meer mammografieën lieten nemen dan verdere verwanten. Het aantal mammografieën was iets hoger voor alle gebruiksters van orale anticonceptiva. Na correctie op deze factor bleef het RR echter voor eerstegraadsverwanten statistisch significant hoger (RR 2,4).

Deze studie geeft nog geen antwoord op de vraag of het effect van orale anticonceptiva specifiek is voor zekere genetische risico's met name BRCA-1- of BRCA-2-mutaties en of het effect van toepassing is op alle vrouwen met een verhoogd familiaal risico op borstkanker. Een andere onopgeloste vraag blijft of er een dosisafhankelijk effect is van oestrogenen.

**Besluit** **Op basis van deze studie hebben we onvoldoende evidentie om te besluiten dat de laaggedoseerde orale anticonceptiva een absolute contra-indicatie vormen bij vrouwen met een familiale geschiedenis van borstcarcinoom. Het verband tussen hooggedoseerde orale anticonceptiva en borstkanker bij vrouwen met een familiaal voorkomen van borstkanker is daarentegen duidelijk. Nieuw onderzoek zal moeten aantonen of dit verband volledig verdwijnt voor de laaggedoseerde orale anticonceptiva.**

**De arts zal een grondige familiale anamnese voor borstkanker moeten afnemen en in overleg met de vrouw de voor- en nadelen van orale anticonceptie moeten bespreken op basis van de familiale geschiedenis en de voorkeur van de vrouw.**

**Belangenvermenging/Financiering** Deze studie werd gefinancierd door het 'National Cancer Institute', 'US Department of Defense' en 'Preventive Oncology Academic Award'. Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
  - 2 NISCHAU P, EBELING K, THOMAS DB, et al. Comparison of recalled and validated oral contraceptive histories. *Am J Epidemiol* 1993;138:697-703.
  - 3 NORELL SE, BOLTHUIS G, PERSSON I. Oral contraceptive use: interview data versus pharmacy record. *Int J Epidemiol* 1998; 27:1033-7.
  - 4 BRINTON L, MARILLE D, GAMMON K, et al. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception* 1997;55:197-203.

## Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico?

VASAN RS, LARSON MG, LEIP EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.

**Duiding** P. DE CORT

**Samenvatting** Dit prospectief populatieonderzoek en onderdeel van de Framingham-studie zoekt naar het verband tussen 'hoog normale bloeddruk' en het risico op cardiovasculaire complicaties binnen een periode van tien jaar in een bevolking van 35 tot 65-jarigen (n=6859). Onder 'hoog normale' bloeddruk wordt een systolische bloeddruk verstaan van 130 tot 139 mm Hg en/ of een diastolische bloeddruk van 85 tot 89 mm Hg. Reeds vanaf de start van de studieperiode blijken de deelnemers met hoog normale bloeddruk tevens significant ouder en zwaarder te zijn en is hun serumcholesterolspiegel eveneens hoger dan de controlegroep met optimale bloeddruk. Voor de analyse van de resultaten wordt daarom voor deze variabelen gecorrigeerd. Dan nog blijken de geïnccludeerde mannen en vrouwen met hoog normale bloeddruk tweemaal zoveel kans te hebben om een cardiovasculaire complicatie te krijgen dan personen met een optimale bloeddruk. Indien de bloeddruk door behandeling zou worden geoptimaliseerd, betekent dit een reductie van 10% tot 30% van het relatief risico op hart- en vaatziekten binnen de tien jaar; **NNT** van 24 tot 102 voor 65-plussers en van 73 tot 429 voor 35-plussers.

**Bespreking** Bij vergelijking van de in Europa leidinggevende WHO/ISH-richtlijnen<sup>1</sup> en de Amerikaanse tegenhanger voor het beleid van hypertensie, de JNV-VI<sup>2</sup>, valt op dat deze laatste van oudsher iets sneller medicamenteuze behandeling adviseert in geval van 'hoog normale bloeddruk'. De WHO/ISH maakt enkel gewag van niet-medicamenteuze benadering en van nauwkeurige opvolging van deze populatie, omdat er tot op dit ogenblik onvoldoende harde wetenschappelijke feiten bestonden die kunnen verantwoorden dat een grote bevolkingsgroep wordt gestigmatiseerd als risicodragend op basis van een 'hoog normale bloeddruk'. Zal in het licht van deze publicatie dit standpunt moeten worden gewijzigd? Waarschijnlijk niet en dit niet alleen omdat de West-Amerikaanse Framingham-gegevens niet volledig naar de Belgische situatie kunnen worden geëxtrapoleerd, maar vooral om meer fundamentele bedenkingen.

Ten eerste is het behandelen van een bloeddrukgetal alleen niet langer aan de orde. Het globale risicoprofiel van de patiënt moet worden ingeschat en enkel op basis hiervan kan een beleid worden uitgestippeld. Jammer genoeg gebeurt dit (nog) niet in moderne epidemiologische **cohortstudies** zoals deze. Er wordt enkel gecorrigeerd voor bijkomende risicofactoren. Dit geeft echter een té vaag en onvolledig beeld van het individuele risico. Welke patiënt en welke specifieke risicofactoren beïnvloeden de kans op het krijgen van een ziekte? In deze onderzoekspopulatie daalt de **NNT** aanzienlijk met toenemende leeftijd en zal deze waarschijnlijk nog dalen als men de individuele risicofactoren in de berekeningen zou betrekken. Dit onderzoek laat echter deze berekeningen nog niet toe en kan dus enkel globale uitspraken doen. Een review van **RCT's** over de behandeling van arteriële hypertensie

is in dit kader interessant. Hierin heeft men aangetoond dat roken, arteriële bloeddruk en leeftijd belangrijke risicofactoren zijn voor cardiovasculaire mortaliteit, belangrijker nog dan bijvoorbeeld de waarde van het totale serumcholesterol<sup>3</sup>.

Ten tweede en misschien nog belangrijker is dat een eventuele voorspelling van de reductie van het risico door een (medicamenteuze) behandeling louter speculatief is. In dit prospectief beschrijvend bevolkingsonderzoek is geen sprake van een interventie en kan men dus hierover ook geen enkele wetenschappelijke uitspraak doen. Dubbelblinde gerandomiseerde **interventiestudies** zijn nodig om te bepalen of dit risico wel degelijk omkeerbaar is en met welke meerwaarde.

Het is merkwaardig dat in deze cohort de vrouwen met 'hoog normale' bloeddruk een grotere cumulatieve kans vertonen op cardiovasculaire complicaties dan mannen, waarschijnlijk door de exponentiële toename van het risico boven de leeftijd van 63 jaar. Hiervoor is geen verklaring.

**Besluit** **Patiënten met 'hoog normale' bloeddrukwaarden (systolisch 130-139 mm Hg en diastolisch 85-89 mm Hg) moeten nauwkeurig worden opgevolgd. De huisarts kan alvast starten met een niet-medicamenteuze correctie van alle risicofactoren op hart- en vaatziekten.**

**Belangenvermenging/financiering** De Framingham-studie werd gefinancierd door de 'National Health, Heart, Lung, and Blood Institute' (VS). Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
  - 2 JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH publication 1997;98:40-80.
  - 3 POCOCK S, McCORMACK V, GUEFFIER F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001;323:75-81.