



Een onaangepast antibioticumvoorschrift, maar toch tijdwinst? Alweer een illusie minder...

Uit wetenschappelijk onderzoek weten we dat er heel wat factoren zijn die een aangepast antibioticumvoorschrijfgedrag in de weg staan. Artsen vrezen vooral dat ze tijd verliezen als ze geen antibioticum voorschrijven of dat hun patiënten zullen afhaken. Daarnaast zijn er ook factoren bij de patiënt: angst voor verwickelingen, werkverlet of schoolverzuim en een verkeerde inschatting van de werkzaamheid van antibiotica^{1,2}.

In eigen land werd een van deze mythes al in vraag gesteld: willen de meeste patiënten eigenlijk wel een antibioticum? Onderzoek bij patiënten met acute keelpijn toonde de bezorgdheden van patiënten. Het krijgen van informatie, een goed klinisch onderzoek en pijnstilling waren de drie belangrijkste wensen van de patiënt. De vraag naar antibiotica behoorde tot de drie minst belangrijke redenen om de arts te consulteren (op de elfde plaats van dertien)². Ook internationaal onderzoek bevestigt deze bevinding³. De onderzoekers besluiten dat goede informatie geven en aandacht voor pijnstilling waarschijnlijk belangrijker zijn dan onaangepast antibiotica voorschrijven².

Uit focusgroepen in de Verenigde Staten kwam naar voor dat artsen de indruk hebben dat zij tijd winnen door vlug een (onaangepast) antibioticum voor te schrijven, in plaats van uit te leggen waarom men geen antibioticum nodig heeft: een tweede mythe⁴? Zoals altijd, stellen we vast dat er over dit belangrijke aspect van het implementeren van EBM-boodschappen weinig of geen onderzoek bestaat. De auteurs citeren een onderzoek bij volwassenen met acute infecties van de luchtwegen, waarbij een onaangepast antibioticum een tijdwinst opleverde van een minuut (op een gemiddelde consultatieduur van veertien minuten)⁵. Uiteindelijk is er nu een studie verricht bij kinderen met acute infecties van de bovenste luchtwegen en acute bronchitis. Vermoedelijk bacteriële infecties, zoals suppuratieve otitis, sinusitis (!), tonsillitis en pneumonie werden uitgesloten⁶. De 'National Ambulatory Medical Care Survey'

selecteerde uit 4 727 consultaties bij kinderen 269 patiënten met een acute en vermoedelijk virale luchtweginfectie. Belangrijk hierbij is dat men noteerde dat ongeveer de helft van de consultaties per prestatie werd vergoed en de andere helft in forfait. Gemiddeld werd in de Amerikaanse studie bij 30% een antibioticum voorgeschreven (27% bij acute bovenste luchtweginfecties en 46% bij acute bronchitis). De gemiddelde consultatieduur was 14,24 minuten (SD 0,85) bij een antibioticumvoorschrift en 14,18 minuten (SD 1,03) als enkel uitleg werd gegeven. Uit multivariate analyse bleek dat er geen verband was met de vorm van betaling en evenmin met het feit of het bij de eigen huisarts was. In vergelijkend Europees onderzoek werd ook vastgesteld dat de betalingswijze geen invloed had op het voorschrijfgedrag bij antibiotica⁷.

De twee aangehaalde studies wijzen erop dat, in ieder geval bij Amerikaanse artsen, antibiotica voorschrijven geen tijdwinst oplevert. Bovendien vermindert het geven van antibiotica het aantal verwickelingen niet, maar geeft het wel een toename van de ongewenste effecten, de resistentie en de kosten voor patiënt, het Rijksinstituut voor Ziekten en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) en de belastingbetalers. Vergelijkend Europees onderzoek heeft uitgewezen dat de gemiddelde consultatieduur in de verschillende landen nogal varieert. Met vijftien minuten hebben we in België vrij lange consultaties⁸, maar in vergelijking met de Amerikaanse collega's scheelt dit amper één minuut.

Voorlopig zijn er geen aanwijzingen dat het onaangepast voorschrijven van antibiotica bij acute luchtweginfecties tijdwinst oplevert. Laten we het dus maar houden bij aangepaste informatie aan de patiënt: niet alleen waarom we geen antibiotica voorschrijven, maar ook bij verantwoord voorschrijven is heel wat uitleg nodig over correct gebruik, mogelijke ongewenste effecten, alarmsignalen en follow-up.

M. De Meyere

Literatuur

1. Hooton T, Levy S. Antimicrobial resistance: a plan of action for community practice. *Am Fam Physician* 2001;63:1087-98.
2. van Driel M, Provoost S, Van Paeppegem T, De Meyere M. Op wetenschappelijke evidentie gebaseerde zorg: van theorie naar praktijk. Gent: Academia Press, 2003.
3. Butler C, Rollnick S, Pill R, et al. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of GP's and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-42.
4. Schwartz B, Mainous A, Marcy S. Why do physicians prescribe antibiotics for children with upper respiratory tract infections? *JAMA* 1998;279:881-2.
5. Linder J, Singer D, Stafford R. Association between antibiotic prescribing and visit duration in adults with respiratory tract infections. *Clin Ther* 2003;25:2419-30.
6. Coco A, Mainous A. Relation of time spent in an encounter with the use of antibiotics in pediatric office visits for viral respiratory infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1145-9.
7. Monnet D. Personal communication, oktober 2005.
8. Deveugele M, Derese A, van den Brink-Muinen A, et al. Consultation length in general practice: cross-sectional study in six European countries. *BMJ* 2002;325:472-7.

Zijn β -blokkers nog eerste keus bij primaire hypertensie?

Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende β -blokkers op CVA, myocardinfarct en mortaliteit bij patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie?

Achtergrond

Sinds dertig jaar worden in diverse richtlijnen β -blokkers aanbevolen als eerstelijnsbehandeling voor ongecompliceerde essentiële hypertensie^{1,2}. Goed uitgevoerde RCT's en recente meta-analyses konden de superioriteit van 'nieuwere middelen' niet aantonen³⁻⁷. Nochtans zou men aan de hand van de meta-analyses van Messerli⁸ en Carlberg^{9,10} kunnen twijfelen aan het nut van atenolol in de behandeling van hypertensie. Lindholm et al. trachten aan de hand van hun meta-analyse de waarde van de β -blokkers bij de behandeling van hypertensie vast te leggen.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de Cochrane Library en PubMed naar systematische reviews en RCT's over de behandeling van hypertensie met β -blokkers.

Geselecteerde studies

Alle RCT's waarin minstens de helft van de geïncludeerde patiënten een β -blokker als eerstekeuzebehandeling voor primaire hypertensie kreeg en waarin men het effect hiervan op totale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit onderzocht, kwamen in aanmerking voor inclusie. Uiteindelijk werden dertien studies (n=105 951) behouden, waarvan zeven (n=27 433) het effect van een β -blokker vergeleken versus placebo of geen behandeling.

Onderzoekspopulatie

De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieerde van 45 tot 76 jaar en de bloeddruk bij aanvang schommelde tussen 150/87 mm Hg en 195/102 mm Hg. De duur van de follow-up varieerde van 2,1 tot tien jaar.

Uitkomstmeting

Vóór analyse verdeelde men de studies in twee groepen: studies die β -blokkers vergeleken met andere antihypertensiva enerzijds, en met placebo of geen behandeling anderzijds. In deze twee groepen berekende men de totale sterfte en de incidentie van

beroerte en acuut myocardinfarct voor alle β -blokkers en voor drie subgroepen: patiënten die andere β -blokkers dan atenolol kregen; patiënten die β -blokkers of diuretica als eerste keus kregen, maar minstens 50% β -blokkers; en patiënten die atenolol kregen. Het effect op hartfalen en cardiovasculaire sterfte werd uiteindelijk niet behouden, omdat meerdere studies hierover onvoldoende gegevens vermelden. Bij aanwezigheid van statistische heterogeniteit werd de analyse uitgevoerd volgens het random-effectsmodel.

Resultaten

Met alle β -blokkers samen versus andere behandelingen stijgt het risico op CVA met 16% (RR 1,16; 95% BI 1,04 tot 1,30). Voor acuut myocardinfarct (RR 1,02; 95% BI 0,93 tot 1,12) en voor totale sterfte (RR 1,03; 95% BI 0,99 tot 1,08) is er geen verschil tussen β -blokkers en andere behandelingen. De toename in CVA-risico is het grootst met atenolol (RR 1,26; 95% BI 1,15 tot 1,38). In de 'niet-atenolol'-studies daarentegen waren de resultaten voor CVA door de lage incidentie van CVA niet conclusief. Met alle β -blokkers samen versus placebo daalt het risico op CVA met 19% (RR 0,81; 95% BI 0,71 tot 0,93). Er was geen verschil tussen placebo en β -blokkers voor acuut myocardinfarct en totale sterfte.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met andere antihypertensiva β -blokkers de kans op CVA verhogen en daarom niet meer in aanmerking komen als eerstelijnsmiddel in de behandeling van patiënten met primaire hypertensie of als referentiemiddel voor verdere RCT's.

Financiering

De studie werd gefinancierd met een onderzoeksbeurs van de provincie Västerbotten, Zweden.

Belangenvermenging

Lindholm is voorzitter van de 'International Society of Hypertension' (ISH) en zetelde in de stuurgroepen van heel wat grote hypertensiestudies. Carlberg was medecoördinator van de ASCOT-studie. Alle auteurs zaten in de werkgroep over 'Moderately Elevated Blood Pressure 2001-4' van het 'Swedish Council on Technology Assessment in Health Care'.



BESPREKING

Er zijn enkele prangende vragen over het gebruik van β -blokkers in de behandeling van hypertensie waarop de clinicus dringend en duidelijk een antwoord verwacht. Wat is de plaats van β -blokkers in de behandeling van hypertensie? Heeft behandeling met atenolol een minder gunstig effect bij ouderen, en zo ja, voor welke subgroepen of specifieke situaties geldt dit? Kan dit eventuele ongunstige effect van atenolol gegeneraliseerd worden naar alle β -blokkers? Laten we de meta-analyse door deze bril bekijken.

Klinische heterogeniteit van geïncludeerde studies

Het valt op dat de inclusiecriteria bijzonder vaag zijn, ze bestaan eigenlijk nauwelijks. Op die manier bekomt men een zeer heterogene populatie met betrekking tot leeftijd (een gemiddelde leeftijd of verdeling volgens geslacht zijn niet berekend), graad van hypertensie (gegevens ontbreken), ernst van comorbiditeit en geassocieerde pathologie (niet systematisch vermeld), bloeddrukdalingen (enkel vermeld voor de individuele studies), studieopzet (vier open studies, zes placebogecontroleerde en zestien vergelijkende studies) en gebruikte antihypertensiva (vijf studies met drie verschillende thiaziden, zeven studies met zes verschillende calciumantagonisten, drie studies met telkens een andere ACE-inhibitor en één studie met sartanen). Vergeleken met de vorige meta-analyse van Carlberg et al. is de INVEST-studie toegevoegd¹¹, die door Carlberg juist geëxcludeerd was omdat ze is opgezet om *combinaties* van antihypertensiva met elkaar te vergelijken. Dit is ook het geval in de eveneens toegevoegde ASCOT-trial¹². En alsof deze studiesamenstelling nog niet verwarrend genoeg is, voegen de auteurs er nog een groep van vier 'gemengde studies' aan toe, die verschillende eerstelijnsmedicatiegroepen samenbrengen met als enige inclusie criterium dat minstens 50% van de behandelde patiënten een β -blokker krijgt. Van deze vier studies hebben er drie een **open-label**-opzet. De NORDIL-studie¹³ bijvoorbeeld, is opgezet om diltiazem te vergelijken met andere middelen en de onderzoekers van de CONVINC-studie¹⁴ mochten gewoon zelf kiezen tussen verapamil, atenolol of hydrochlorothiazide!

Het is zonder meer duidelijk dat deze meta-analyse klinisch enorm heterogeen is. De statistische heterogeniteit is regelmatig significant. Dit geldt ook voor het belangrijkste resultaat, namelijk dat β -blokkers significant slechter scoren op preventie van CVA. Uit deze vergaarbak van rariteiten een steekhoudende conclusie trekken, is geen sinecure. Nochtans doen de auteurs dit zonder probleem!?

Invloed van bloeddrukdaling niet opgenomen in analyse

Een andere belangrijke beperking is dat de uitkomsten niet gecorrigeerd zijn voor de bekomen bloeddrukdaling. Het is de grote verdienste van de meta-analyse van Staessen et al.⁵ dat bij het vergelijken van verschillende

behandelingsstrategieën gecorrigeerd is voor de individuele bloeddrukdaling per ingestelde behandeling. Op die manier konden twee belangrijke conclusies worden getrokken: de 'nieuwere' middelen zijn niet beter dan de 'oudere' en het is vooral de bloeddrukdaling die bepalend is voor de uitkomst. Elke daling van 2 mm Hg komt overeen met 15% reductie van het risico van CVA, ongeacht het gebruikte antihypertensivum! Helaas kon Staessen geen uitspraken doen over het effect van de β -blokkers als groep, aangezien deze steeds in combinatie met diuretica zijn beschouwd. De auteurs van deze meta-analyse doen niet de moeite om uitkomsten te correleren aan bekomen bloeddrukdalingen. Maar ze moeten wel toegeven dat in de twee studies met een substantieel verschil in bloeddrukdaling dit overeenkomt met het beste therapeutisch effect voor de β -blokkers.

Meta-analyse versus eerdere grote hypertensietrials?

Er zijn drie belangrijke meta-analyses³⁻⁵ die rond de eeuwwisseling unaniem, zij het met lichte nuances, elke scepticus konden overtuigen dat de 'nieuwere' middelen (calciumantagonisten en ACE-inhibitoren) niet beter waren dan de 'oudere' geneesmiddelen (thiaziden in kleine dosissen en β -blokkers). Uiteindelijk toont de meta-analyse van Psaty⁶ duidelijk aan dat er geen significant verschil bestaat tussen β -blokkers en lage dosissen diuretica voor totale sterfte, sterfte door cardiovasculaire aandoeningen, coronaire ziekten en CVA. Zelfs voor preventie van hartfalen scoorden diuretica niet significant beter (RR 0,83; 95% BI 0,68 tot 1,01). Enkel voor de som van alle cardiovasculaire gebeurtenissen zijn lage dosissen diuretica beter dan β -blokkers (RR 0,89; 95% BI 0,86 tot 0,98). Let wel dat bij Psaty de β -blokkers voor alle eindpunten significant beter scoren dan placebo en dat dit in deze meta-analyse van Lindholm enkel aangetoond kan worden voor preventie van CVA.

Eerdere meta-analyses^{8,9} waarschuwen voor een beperkt tot nadelig effect van atenolol bij bejaarde patiënten. Maar de studies die hierop wijzen zijn gebrekkig samengesteld en niet conclusief voor patiënten met ongecompliceerde hypertensie op middelbare leeftijd. Bij bejaarden is enkel het hydrofiele atenolol onderzocht. Door de grote heterogeniteit van de studies kunnen we ook geen uitspraken doen over de plaats van β -blokkers bij *gecompliceerde hypertensie*. Dit is een belangrijke vraag omdat men heeft kunnen aantonen dat bij patiënten met hartfalen en postmyocardinfarct het toevoegen van β -blokkers aan een bestaande behandeling een gunstig effect heeft op mortaliteit en hospitalisaties^{15,16}.

Leren we iets nieuws uit deze meta-analyse?

Bijna niet, want ook in deze meta-analyse zijn de studies met atenolol in de meerderheid (n=67 409 ofwel 68%) en zou analyse van de niet-atenolol β -blokkers

des te belangrijker kunnen zijn. Echter, voor een subgroepanalyse voor lipofiele β -blokkers zijn er te weinig patiënten ($n=9\ 004$) en dus ook te weinig eindpunten (77 CVA's) beschikbaar. Zo blijft de vraag of lipofiele β -blokkers (propranolol, mesoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol) beter zouden scoren dan het hydrofiele atenolol, nog steeds onbeantwoord. Er is wel een hypothese in het voordeel van de lipofielen, die stelt dat vetoplosbare β -blokkers gemakkelijker de bloed-hersenbarrière doorbreken en zo hun β -blokkerende werking maximaal kunnen uitvoeren. Er moet alleszins een verklaring zijn waarom deze β -blokkers een gunstig resultaat tonen postmyocardinfarct¹¹ en als adjuvante therapie bij gestabiliseerde patiënten met hartfalen¹².

Deze meta-analyse helpt ons niet veel verder. Ze leert ons niets over het gebruik van β -blokkers bij

niet-gecompliceerde essentiële hypertensie. Evenmin leert ze ons iets over eventuele indicaties in bepaalde patiëntengroepen (jongeren, hyperkinetische circulatie, ouderen, na myocardinfarct, bij hartfalen, enzovoort). Of de eventuele problemen met atenolol ook gelden voor de andere β -blokkers, is evenmin opgehelderd. Dus alle op voorhand gestelde vragen kunnen vooralsnog niet worden beantwoord en verder wetenschappelijk onderzoek is dringend nodig om dit uit te klaren. In afwachting moeten we nog steeds stellen dat β -blokkers, na de thiazidediuretica in lage dosissen, een eerstekeuzebehandeling blijven bij patiënten met primaire ongecompliceerde hypertensie. Bij ouderen komen specifieke patiëntengroepen (postmyocardinfarct, gestabiliseerd hartfalen) voor behandeling met β -blokkers eerder in aanmerking en gebruikt men waarschijnlijk bij voorkeur een lipofiel product.

BESLUIT



Deze meta-analyse over het gebruik van β -blokkers bij patiënten met *primaire hypertensie* heeft ernstige methodologische tekortkomingen. Vooral de enorme heterogeniteit van de onderzochte populaties en het feit dat de uitkomsten niet zijn gecorrigeerd voor de bereikte bloeddruk daling, maken het onmogelijk om hieruit waardevolle besluiten te trekken. Daarom lijkt het aangewezen om verder te steunen op eerder gepubliceerde en goed onderbouwde meta-analyses. Thiazidediuretica en β -blokkers blijven een eerste keuze bij primaire ongecompliceerde hypertensie. Bij bejaarden is voorzichtigheid geboden bij gebruik van het hydrofiele atenolol.

Literatuur

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
2. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
3. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949-54.
4. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
6. 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.
7. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
8. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
9. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH, et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
10. De Cort P. De plaats van atenolol bij hypertensie. *Minerva* 2005;4(9):150-2.
11. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
13. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
14. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
15. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
16. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.

Aspirine in primaire preventie: verschil tussen man en vrouw?

Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.

Duiding: JP. Sturtewagen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Zijn de voordelen en de risico's van een behandeling met acetylsalicylzuur in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen verschillend voor mannen en vrouwen?

Achtergrond

Het nut van acetylsalicylzuur in secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen staat vast ¹. In primaire preventie is dit minder duidelijk. Ondanks de ondervertegenwoordiging van vrouwen in primaire preventiestudies, maken richtlijnen van de 'U.S. Preventive Services Task Force', de 'American Heart Association' en 'Prodigy' geen onderscheid tussen mannen en vrouwen bij het aanbevelen van acetylsalicylzuur ter preventie van een cardiovasculaire aandoening ²⁻⁴. Een Europese richtlijn daarentegen raadt acetylsalicylzuur slechts aan bij mannen met een hoog-risicoprofiel ⁵. De 'Women's Health Study' toonde aan dat bij vrouwen een lage dosis acetylsalicylzuur in primaire preventie wel de frequentie van cerebrovasculaire accidenten significant doet dalen, maar geen invloed heeft op de incidentie van myocardinfarct ⁶.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline naar relevante studies gepubliceerd tussen 1966 en maart 2005 en in de referentielijsten van de gevonden publicaties. Resultaten van nog lopende onderzoeken werden opgespoord door het opvolgen van wetenschappelijke congressen.

Geselecteerde studies

Prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, open of dubbelblinde studies waarbij de geïncludeerde personen als primaire preventie voor cardiovasculaire aandoeningen hetzij acetylsalicylzuur, hetzij een controlebehandeling kregen en waarbij follow-upgegevens over cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA bekend waren, kwamen in aanmerking voor inclusie. Uiteindelijk werden zes studies geïncludeerd. De gemiddelde behandelingsduur bedroeg 6,4 jaar (van 3,6 tot 10,1). De dosering acetylsalicylzuur varieerde van 100 mg om de twee dagen tot 500 mg per dag.

Onderzoekspopulatie

In totaal werden 95 456 personen, onder wie 51 342 vrouwen, in de meta-analyse opgenomen. In drie studies waren uitsluitend mannen opgenomen, in een

studie uitsluitend vrouwen en in de twee andere studies zowel mannen als vrouwen. De gemiddelde leeftijd varieerde van 55 tot 65 jaar, de gemiddelde BMI van 26 tot 28 en het percentage rokers schommelde tussen 10 en 40%. In twee studies waren de ingesloten personen 'ogenschijnlijk gezonde' mannelijke artsen, in één studie 'ogenschijnlijk gezonde' vrouwelijke gezondheidswerkers, in één studie mannen met een hoog risico van ischemisch hartlijden, in één studie mannen en vrouwen met hypertensie en één studie mannen en vrouwen met minstens één belangrijke cardiovasculaire risicofactor.

Uitkomstmeting

Men onderzocht het verschil in een samengesteld eindpunt van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA), globale mortaliteit en majeure bloeding tussen de acetylsalicylzuur- en de placebogroep. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat en men maakte gebruik van het **random-effectsmodel**.

Resultaten

Analyse van de gegevens bij 51 342 geïncludeerde vrouwen toonde een statistisch significante relatieve risicoreductie met acetylsalicylzuur van 12% voor het samengestelde eindpunt. Er was geen verschil tussen de behandelde groep en de placebogroep in incidentie van myocardinfarcten. Voor CVA zag men wel een statistisch significante relatieve risicoreductie van 17% in het voordeel van acetylsalicylzuur. Het risico van een majeure bloeding bij de vrouwelijke acetylsalicylzuurgebruikers was significant verhoogd met 70% (zie tabel 1). Bij de 44 114 ingesloten mannen ging een behandeling met acetylsalicylzuur gepaard met een statistisch significante relatieve risicoreductie van het samengestelde eindpunt met 14%. Er was een statistisch significante relatieve risicoreductie van 32% voor myocardinfarct in de behandelde groep en een niet-significante relatieve risicotoenname van CVA in de acetylsalicylzuurgroep. Deze was toe te schrijven aan een significante relatieve risicotoenname van 69% van hemorragische cerebrovasculaire accidenten (OR 1,69; 95% BI 1,04 tot 2,73; p=0,03). Bij mannen was er eveneens een statistisch significante toename van majeure bloedingen met 70% (zie tabel 2). Bij vrouwen, noch bij mannen bleek inname van acetylsalicylzuur een gunstig effect te hebben op het risico van overlijden wegens cardiovasculaire oorzaken. Evenmin was er een gunstig effect op globale mortaliteit.

Tabel 1: Resultaten van de meta-analyse bij vrouwen die aspirine gebruiken versus vrouwen die geen aspirine gebruiken voor: samengesteld eindpunt van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, CVA, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident, cardiovasculaire mortaliteit, totale mortaliteit en majeure bloeding.

	Aantal	RR	95% BI	p-waarde
Majeure cardiovasculaire gebeurtenissen	1 285	0,88	0,79 tot 0,99	0,03
CVA	625	0,83	0,70 tot 0,97	0,02
Myocardinfarct	469	1,01	0,84 tot 1,21	0,95
Cardiovasculaire mortaliteit	364	0,90	0,64 tot 1,28	0,56
Totale mortaliteit	1 515	0,94	0,74 tot 1,19	0,62
Majeure bloeding	301	1,68	1,13 tot 2,52	0,01

Tabel 2: Resultaten van de meta-analyse bij mannen die aspirine gebruiken versus mannen die geen aspirine gebruiken voor: samengesteld eindpunt van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, CVA, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident, cardiovasculaire mortaliteit, totale mortaliteit en majeure bloeding.

	Aantal	RR	95% BI	p-waarde
Majeure cardiovasculaire aandoeningen	2 047	0,86	0,78 tot 0,94	0,01
CVA	597	1,13	0,96 tot 1,33	0,14
Myocardinfarct	1 023	0,68	0,54 tot 0,86	0,001
Cardiovasculaire mortaliteit	776	0,99	0,86 tot 1,14	0,87
Totale mortaliteit	1 752	0,93	0,85 tot 1,03	0,15
Majeure bloeding	288	1,72	1,35 tot 2,20	<0,001

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel bij mannen als bij vrouwen een behandeling met acetylsalicylzuur het risico van een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert. Bij vrouwen is dit te wijten aan een daling van het aantal cerebrovasculaire accidenten, bij mannen aan een daling van het aantal myocardinfarcten. Acetylsalicylzuur doet in dezelfde

mate bij vrouwen en mannen het risico van een bloeding significant toenemen.

Financiering

Geen gerapporteerd

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse lijkt methodologisch goed opgezet. De gegevens werden geanalyseerd volgens het intention-to-treatprincipe. Tussen de verschillende RCT's kon geen heterogeniteit voor de eindpunten worden aangetoond, maar dit is nog geen bewijs van homogeniteit. De verschillende doseringen van acetylsalicylzuur gebruikt in de geïncludeerde studies, lijkt een methodologisch probleem. Niettegenstaande deze uiteenlopende doseringen bleek het vastgestelde effect in de verschillende studies statistisch toch niet te verschillen. Een **funnel plot** kon geen publicatiebias aantonen. De auteurs vermelden zelf enkele beperkingen van hun studie. Zo stellen ze dat de resultaten voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd wegens de verschillen in duur van follow-up en behandeling en van de gebruikte dosis in de geïncludeerde RCT's. Door te kiezen voor een studiepopulatie met een geringe voorkans op het optreden van een cardiovasculair voorval, werden de diverse eindpunten eerder zelden bereikt. Dit vermindert de statistische 'power' om significante verschillen tussen behandeling en placebo vast te stellen. Ook was het niet mogelijk om het effect van een actieve behandeling op specifieke subgroepen te identificeren, aangezien er geen stratificatie naar risicofactoren gebeurde. Tot slot en niet in het minst, blijft de vaststelling, dat een meta-

analyse een retrospectief onderzoek is, onderworpen aan eventuele methodologische gebreken van de verschillende geïncludeerde onderzoeken.

Resultaten van deze studie

De absolute risicoreductie van het optreden van om het even welk cardiovasculair voorval was bij vrouwen en mannen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden met respectievelijk 0,30% en 0,37% afgenomen. Hieruit volgt een NNT van 333 voor vrouwen en 270 voor mannen op 6,4 jaar. Anders gezegd moeten duizend vrouwen of duizend mannen gedurende 6,4 jaar met een lage dosis acetylsalicylzuur worden behandeld om respectievelijk drie en (bijna) vier cardiovasculaire accidenten te voorkomen. Bij vrouwen waren er vooral minder CVA's en bij mannen minder myocardinfarcten. De absolute risicotename van majeure bloedingen was bij vrouwen 0,25% en bij mannen 0,33%. Het NNH voor vrouwen is dus 400, voor mannen 303, of anders gezegd: op tienduizend behandelde vrouwen zullen zich 25 ernstige bloedingen voordoen, en 30 op tienduizend mannen, steeds op een termijn van 6,4 jaar. Het verschil in effect van acetylsalicylzuur tussen vrouwen en mannen is volgens de auteurs te verklaren door verschillen in acetylsalicylzuurmetabolisme, doordat bij vrouwen verhoudingsgewijs meer CVA's dan myo-

cardinfarcten voorkomen, terwijl dit bij mannen net andersom is, en doordat resistentie aan acetylsalicylzuur meer bij vrouwen dan bij mannen zou voorkomen. De auteurs wijzen op het gunstige effect van een preventieve acetylsalicylzuurbehandeling, zowel bij vrouwen als bij mannen, op het optreden van cardiovasculaire aandoeningen. Anderzijds kan men niet naast het risico kijken van een ernstige bloeding ten gevolge van een dergelijke therapie. Voor- en nadelen van de behandeling moeten dan ook in overweging worden genomen vooraleer deze langdurige behandeling op te starten.

Ander studies

Deze meta-analyse kan worden beschouwd als een aanvulling op de meta-analyse van Hayden et al.⁷, die vijf van de zes studies had opgenomen. Hayden et al. kwamen tot de conclusie dat het voordeel van een behandeling met acetylsalicylzuur toeneemt met het risico dat de betrokkene loopt op een cardiovasculaire aandoening en dat op basis van een risicoprofiel arts en patiënt in consensus kunnen beslissen om al dan niet een behandeling op te starten. Deze meta-analyse bevat dus een bijkomende studie, namelijk de 'Women's Health Study'. Op basis van deze studie concludeerden we eerder in Minerva dat er voor vrouwen ouder dan 45 jaar geen plaats was voor acetylsalicylzuur in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en dat zelfs met een zeer lage dosis acetylsalicylzuur ernstige ongewenste effecten kunnen optreden⁸. Moeten we op basis van de resultaten van deze meta-analyse dit besluit

wijzigen? We denken van niet. De eventuele winst in risicoreductie van ernstige cardiovasculaire aandoeningen wordt bij vrouwen vrijwel volledig tenietgedaan door het verhoogde risico van ernstige bloedingen. Ook bij nadere analyse van de resultaten van de twee studies die vrouwen met een cardiovasculaire risicofactor (onder meer hypertensie) hadden opgenomen, is geen sprake van een significante winst^{9,10}. Het blijft moeilijk te verantwoorden om aan vrouwen een acetylsalicylzuurbehandeling voor te stellen als primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Indien er al enige statistisch significante winst zou zijn, kan deze niet als klinisch relevant worden beschouwd.

Voor mannen ligt dit enigszins anders en lijkt de balans in het voordeel van een preventieve acetylsalicylzuurbehandeling over te hellen. Mannen met minstens één cardiovasculaire risicofactor kunnen worden beschouwd als kandidaten voor een profylactische acetylsalicylzuurbehandeling⁷. De opzet van de meta-analyse van Berger laat evenwel niet toe om tot dit besluit te komen en geeft evenmin uitsluitel over de meest geschikte dosering van acetylsalicylzuur voor preventief gebruik. Algemeen wordt aangenomen dat een dosis van 75 tot 162,5 mg per dag volstaat². Hogere dosissen geven geen betere bescherming. Over de werkzaamheid van de zeer lage dosis (100 mg om de twee dagen) die in de 'Women's Health Study' werd gebruikt, bestaat discussie, hoewel vanuit theoretisch standpunt deze dosis volstaat om een adequaat anti-aggregerend effect te bewerkstelligen.

BESLUIT



Deze meta-analyse bevestigt wat reeds bekend is uit studies over het effect van de toediening van acetylsalicylzuur aan verschillende dosissen (van 100 mg om de twee dagen tot 500 mg per dag) in het kader van de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen: een vermindering van het aantal cerebrovasculaire accidenten bij vrouwen en een daling van het aantal myocardinfarcten bij mannen. Een effect op totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit is niet aangetoond. Er is een verhoogd risico van ernstige bloedingen, met een frequentie die vergelijkbaar is met winst op cardiovasculair vlak.

Op dit moment zijn er geen goed onderbouwde argumenten om primaire preventie met acetylsalicylzuur aan te bevelen. Maatregelen die wel een bewezen preventief effect hebben op cardiovasculaire aandoeningen zijn verandering van levensstijl, rookstop, behandelen van diabetes en de aanpak van de andere cardiovasculaire risicofactoren.

Literatuur

1. Antiplatelet 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.
2. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
3. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al; American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106:388-91.
4. Prodigy Guidance. Aspirin for prevention of cardiovascular disease. <http://www.prodigy.nhs.uk/ProdigyKnowledge/Guidance/GuidanceView.aspx?GuidanceId=56641&TypeId=4>
5. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
6. 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.
7. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. 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.
8. Sturtewagen JP. Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen. *Minerva* 2005;4(10):162-4.
9. Collaborative Group of the Primary Prevention Project.

Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.

10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. HOT

Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.

Verlaagt raloxifen bij vrouwen met osteoporose het risico op borstkanker?

Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE): Breast cancer incidence in postmenopausal women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.

Duiding: E. Vermeire

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van het gedurende vier jaar continueren van een behandeling met raloxifen versus placebo op de incidentie van invasief borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, die reeds vier jaar raloxifen innamen ter preventie van osteoporotische fracturen?

Achtergrond

De MORE-studie (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) ¹ bestudeerde het effect van 60 of 120 mg raloxifen gedurende vier jaar versus placebo op het optreden van wervelfracturen (primaire eindpunt) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose ². Na drie jaar was de incidentie van oestrogenreceptorpositief invasief borstcarcinoom (secundair eindpunt) in beide raloxifengroepen gedaald met 76% ³ en na vier jaar met 72% ⁴.

Bestudeerde populatie

Alle vrouwen die deelnamen aan de MORE-studie kwamen in aanmerking voor inclusie in de CORE-studie en 4 011 vrouwen stemden in om deel te nemen. Vrouwen met borstkanker werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 3 996 vrouwen geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 65,8 jaar (SD 6,8) (80% was ouder dan 60 jaar). Ze waren gemiddeld 17,9 jaar (SD 8) in menopauze, hun gemiddelde BMI was 25,2 (SD 3,9) en 16% rookte. Twaalf procent had een familiale voorgeschiedenis van borstkanker en een vierde nam ooit hormonale substitutie.

Onderzoeksoepzet

In de CORE-studie werd niets gewijzigd aan de randomisatie en de blinding van de MORE-studie: 2 725 vrouwen die werden behandeld met 60 mg of 120 mg raloxifen kregen verder 60 mg raloxifen en 1 286 vrouwen kregen verder placebo. Uit de MORE-studie bleek immers dat 60 mg raloxifen effectief was in de preventie van wervelfracturen en er tussen 60 en 120 mg weinig verschil bestond in de preventie van borstkanker. Vrouwen met oestrogenafhankelijke maligniteiten van borst of uterus, met veneuze trombo-embolie, onder behandeling met cholestyramine, raloxifen, tamoxifen of hormonale substitutie mochten wel deelnemen aan de studie, maar mochten de studiemedicatie niet

verder innemen. Het was toegestaan om tijdens de CORE-studie bisfosfonaten of calcitonine te nemen en alle deelnemers kregen calcium en vitamine D. De patiënten werden gedurende vier jaar opgevolgd met mammografie (bij de start, na twee en na vier jaar) en met anamnese en klinisch borstonderzoek (jaarlijks).

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de incidentie van invasief borstcarcinoom en het secundaire eindpunt de incidentie van invasief oestrogenreceptorpositief borstcarcinoom in de raloxifengroep versus de placebogroep. De incidentie van invasief borstcarcinoom na acht jaar werd ook onderzocht bij alle 7 705 oorspronkelijke deelnemers van de MORE-studie. Ongewenste effecten werden enkel onderzocht bij de 4 011 deelnemers van de CORE-studie. Alle analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na vier jaar in de CORE-studie was in de raloxifengroep de incidentie van invasief borstcarcinoom gedaald met 59% (HR 0,41; 95% BI 0,24 tot 0,71) en van oestrogenreceptorpositief invasief borstcarcinoom met 66% (HR 0,34; 95% BI 1,18 tot 0,66), vergeleken met de placebogroep. Tussen beide groepen was er geen verschil in incidentie van oestrogenreceptor-negatief borstcarcinoom. Na acht jaar was er een cumulatieve daling van 66% (HR 0,34; 95% BI 0,22 tot 0,50) van de incidentie van invasieve borstcarcinomen en van 76% (HR 0,24; 95% BI 0,15 tot 0,40) van oestrogenreceptorpositieve invasieve borstcarcinomen in de raloxifengroepen versus de placebogroep. Dit komt neer op een cumulatieve incidentie van 4,2 borstkankers per duizend vrouwjaren in de placebogroep tegenover 1,4 in de raloxifengroep. In de CORE-studie was het relatief risico van een trombo-embolische aandoening 2,17 (95% BI 0,83 tot 5,70) en dit verschilde niet met het risico in de MORE-studie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die al vier jaar worden behandeld met 60 mg raloxifen, het aantal invasieve borstcarcinomen



Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.

10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. HOT

Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.

Verlaagt raloxifen bij vrouwen met osteoporose het risico op borstkanker?

Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE): Breast cancer incidence in postmenopausal women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.

Duiding: E. Vermeire

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van het gedurende vier jaar continueren van een behandeling met raloxifen versus placebo op de incidentie van invasief borstcarcinoom bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, die reeds vier jaar raloxifen innamen ter preventie van osteoporotische fracturen?

Achtergrond

De MORE-studie (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) ¹ bestudeerde het effect van 60 of 120 mg raloxifen gedurende vier jaar versus placebo op het optreden van wervelfracturen (primaire eindpunt) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose ². Na drie jaar was de incidentie van oestrogenreceptorpositief invasief borstcarcinoom (secundair eindpunt) in beide raloxifengroepen gedaald met 76% ³ en na vier jaar met 72% ⁴.

Bestudeerde populatie

Alle vrouwen die deelnamen aan de MORE-studie kwamen in aanmerking voor inclusie in de CORE-studie en 4 011 vrouwen stemden in om deel te nemen. Vrouwen met borstkanker werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 3 996 vrouwen geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 65,8 jaar (SD 6,8) (80% was ouder dan 60 jaar). Ze waren gemiddeld 17,9 jaar (SD 8) in menopauze, hun gemiddelde BMI was 25,2 (SD 3,9) en 16% rookte. Twaalf procent had een familiale voorgeschiedenis van borstkanker en een vierde nam ooit hormonale substitutie.

Onderzoeksoepzet

In de CORE-studie werd niets gewijzigd aan de randomisatie en de blinding van de MORE-studie: 2 725 vrouwen die werden behandeld met 60 mg of 120 mg raloxifen kregen verder 60 mg raloxifen en 1 286 vrouwen kregen verder placebo. Uit de MORE-studie bleek immers dat 60 mg raloxifen effectief was in de preventie van wervelfracturen en er tussen 60 en 120 mg weinig verschil bestond in de preventie van borstkanker. Vrouwen met oestrogenafhankelijke maligniteiten van borst of uterus, met veneuze trombo-embolie, onder behandeling met cholestyramine, raloxifen, tamoxifen of hormonale substitutie mochten wel deelnemen aan de studie, maar mochten de studiemedicatie niet

verder innemen. Het was toegestaan om tijdens de CORE-studie bisfosfonaten of calcitonine te nemen en alle deelnemers kregen calcium en vitamine D. De patiënten werden gedurende vier jaar opgevolgd met mammografie (bij de start, na twee en na vier jaar) en met anamnese en klinisch borstonderzoek (jaarlijks).

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de incidentie van invasief borstcarcinoom en het secundaire eindpunt de incidentie van invasief oestrogenreceptorpositief borstcarcinoom in de raloxifengroep versus de placebogroep. De incidentie van invasief borstcarcinoom na acht jaar werd ook onderzocht bij alle 7 705 oorspronkelijke deelnemers van de MORE-studie. Ongewenste effecten werden enkel onderzocht bij de 4 011 deelnemers van de CORE-studie. Alle analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na vier jaar in de CORE-studie was in de raloxifengroep de incidentie van invasief borstcarcinoom gedaald met 59% (HR 0,41; 95% BI 0,24 tot 0,71) en van oestrogenreceptorpositief invasief borstcarcinoom met 66% (HR 0,34; 95% BI 1,18 tot 0,66), vergeleken met de placebogroep. Tussen beide groepen was er geen verschil in incidentie van oestrogenreceptor-negatief borstcarcinoom. Na acht jaar was er een cumulatieve daling van 66% (HR 0,34; 95% BI 0,22 tot 0,50) van de incidentie van invasieve borstcarcinomen en van 76% (HR 0,24; 95% BI 0,15 tot 0,40) van oestrogenreceptorpositieve invasieve borstcarcinomen in de raloxifengroepen versus de placebogroep. Dit komt neer op een cumulatieve incidentie van 4,2 borstkankers per duizend vrouwjaren in de placebogroep tegenover 1,4 in de raloxifengroep. In de CORE-studie was het relatief risico van een trombo-embolische aandoening 2,17 (95% BI 0,83 tot 5,70) en dit verschilde niet met het risico in de MORE-studie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die al vier jaar worden behandeld met 60 mg raloxifen, het aantal invasieve borstcarcinomen



na nog eens vier jaar verder blijft dalen zonder bijkomende ongewenste effecten.

Financiering

Eli Lilly and Company

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Het is merkwaardig dat de auteurs van een studie met osteoporose als primair eindpunt, waarin ze vaststellen dat de incidentie van invasief borstcarcinoom daalt (secundair eindpunt), zomaar de studie vermengen met invasief borstkanker als primair eindpunt. Hier zou sprake kunnen zijn van manipulatie van eindpunten. Heeft de studie wel genoeg power voor het nieuwe eindpunt? Het is tevens merkwaardig dat in deze 'vervolgstudie' op de MORE-trial osteoporose niet meer wordt opgenomen als eindpunt!

In de CORE-studie, die speciaal was opgezet om de borstkankerincidentie te meten, werden de eerdere resultaten van de MORE-studie bevestigd^{3,5}. Een eerste vraag is in welke mate de 'CORE-vrouwen' verschillen van de 'MORE-vrouwen'? Hun basiskarakteristieken komen perfect overeen. Een tweede vraag gaat over de inhoud van deze basiskarakteristieken: 80% van hen is minstens 60 jaar oud, ze hebben een gemiddelde BMI van 25,2, 96% is blank, een op vijf rookt, 25% gebruikte eerder hormonale substitutietherapie en 12% heeft een positieve familiale anamnese voor borstkanker. Beïnvloeden deze basiskarakteristieken de resultaten van het onderzoek?

Een eerste kritische noot is dat voor sommige vrouwen de MORE-studie nog niet was afgelopen toen ze werden opgenomen in de CORE-studie. Dit kan een overwaarding geven van de effecten van de laatste studie. Een tweede kritische noot is de vraag of twee studies aan elkaar mogen worden 'geplakt' om als het ware een studie van acht jaar te bekomen. In feite nuanceren de auteurs dit en stellen zij voorzichtig dat, hoewel MORE noch CORE waren opgezet om een langetermijneffect te onderzoeken, wellicht een deel van het effect in de CORE-studie het gevolg is van een behandeling die langer dan vier jaar duurde.

Raloxifen versus tamoxifen

Een belangrijke vaststelling is dat de SERM raloxifen geen effect heeft op niet-invasieve noch op oestrogeen-receptorpositieve borstcarcinomen. In feite is dit te verwachten uit het werkingsmechanisme, want raloxifen bindt zich op de oestrogeenreceptor en onderdrukt zo de door oestrogenen geïnduceerde proliferatie. In dit opzicht lijkt het effect van raloxifen op dat van tamoxifen. Volgens een meta-analyse reduceert tamoxifen 20 mg/dag de incidentie van invasief borstcarcinoom met 36% en deze van oestrogeenreceptorpositief borstcarcinoom met 48% bij pre- en postmenopauzale

Belangenvermenging

De studiesponsor ontwierp het studieprotocol en voerde de statistische analyse uit. De eerste auteur werd betaald door Eli Lilly and Company. Alle auteurs hadden financiële banden met deze firma.

vrouwen met een hoog risico op borstkanker⁶. Volgens de grootste studie in deze meta-analyse reduceert tamoxifen het risico van invasieve en invasieve oestrogeenreceptorpositieve borstcarcinomen met respectievelijk 49% en 69% na een follow-up van bijna 55 maanden. Tamoxifen reduceert evenmin het risico van oestrogeenreceptornegatief invasief borstcarcinoom. Maar in tegenstelling tot raloxifen reduceert tamoxifen wel het risico op niet-invasief borstcarcinoom met 50%. De auteurs van de MORE- en de CORE-studies verklaren dit verschil door een onvoldoende aantal niet-invasieve borstcarcinomen in hun studies. Bovendien zijn de vrouwen in de MORE- en CORE-studies verschillend van de vrouwen die zijn opgenomen in andere studies. Alleen postmenopauzale vrouwen met osteoporose waren ingesloten, terwijl in andere studies ook premenopauzale vrouwen en postmenopauzale vrouwen zonder osteoporose waren opgenomen. Preventie en behandeling van borstcarcinoom als dusdanig vormen geen indicatie voor raloxifen; gecontroleerde studies over vier jaar tonen een belangrijke bescherming op korte termijn; maar een mogelijk protectief effect op lange termijn moet nog worden bevestigd⁷.

Achtergrondrisico

Een laatste vraag gaat over het achtergrondrisico van borstkanker bij de vrouwen in deze studies. Van tamoxifen weten we dat deze molecule de borstkankerincidentie reduceert bij vrouwen met een hoog achtergrondrisico van borstkanker (vijfjaarsrisico $\geq 1,67\%$ bij vrouwen >35 jaar). Hoewel kan worden verwacht dat postmenopauzale vrouwen met osteoporose een laag borstkankerrisico hebben omwille van de hypothetische lagere oestrogenenimpregnatie, hadden de CORE-vrouwen een hoog risico, namelijk 1,94%. Het aantal borstkankers is in de placebogroep inderdaad groter dan in de globale populatie!

Het feit dat in deze studie vrouwen bisfosfonaten of calcitonine mochten gebruiken voor de behandeling van hun osteoporose, heeft waarschijnlijk geen invloed gehad op de resultaten. Van deze producten is immers geen preventief effect op borstkanker aangetoond. Ondanks de positieve effecten, reductie van vertebrale fracturen en invasief borstcarcinoom, veroorzaakt raloxifen een hoog aantal trombo-embolische incidenten. De belangrijke toename van trombo-embolieën vastgesteld in de MORE-studie, wordt nu ook gezien in de CORE-studie (RR 2,17; 95% BI 0,83 tot 5,70), maar de toename is niet meer significant!

BESLUIT

De CORE-studie toont aan dat indien postmenopauzale vrouwen met osteoporose gedurende acht jaar behandeld worden met raloxifene (waarvan gedurende de laatste vier jaar met een dosis van 60 mg/dag), naast de incidentie van vertebrale fracturen ook die van invasieve en oestrogeenreceptorgevoelige borstkankers daalt. De bestudeerde vrouwen hadden naast osteoporose een hoog achtergrondrisico voor borstkanker. Vergeleken met placebo is er een toename van het aantal trombo-embolieën. Preventie en behandeling van borstcarcinoom als dusdanig vormen geen indicatie voor raloxifene.

Literatuur

1. Cummings SR, Eckert S, Grady D, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results of a 3-year randomised clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
3. Vermeire E. Raloxifene en het risico op borstkanker. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):84-7.
4. Cauley J, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
5. Vermeire E, van Maeckelenbergh A, Van Pyenbroeck K, et al. De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose. Synthese van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusvergadering, 26 mei 2005. Brussel: RIZIV, 2005.
6. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer trials. *Lancet* 2003;261:296-300.
7. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. www.bcfi.be

Hoofdluis mechanisch of chemisch bestrijden?

Hill N, Moor G, Cameron MM, Butlin A, Preston S, Williamson MS, Bass C. Single blind, randomised, comparative study of the Bug Buster kit and over the counter pediculicide treatments against head lice in the United Kingdom. *BMJ* 2005;331:384-7.

Duiding: H. Lapeere, M. van Driel

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Hoe doeltreffend is de 'Bug Buster kit' vergeleken met eenmalige toepassing van een waterige oplossing met 0,5% malathion of 1% permethrine voor de behandeling van hoofdluis bij kinderen?

Achtergrond

De effectiviteit van een chemische behandeling van hoofdluis neemt af door onder andere toenemende resistentie. Nat kammen met een conditioner (crème-spoeling) is een veelgebruikte screeningsmethode die mogelijk ook een therapeutische toepassing heeft. Dit werd in één RCT onderzocht in een gebied met intermediaire resistentie (Wales) met weinig succes (38% genezing versus 78% na twee behandelingen met een pediculicide). Sederdien is de zogenaamde 'Bug Buster kit' in kwaliteit verbeterd. De doeltreffendheid ervan in realistische praktijkomstandigheden was nog niet eerder onderzocht.

Bestudeerde populatie

Honderddrieëndertig kinderen tussen twee en vijftien jaar uit Engeland en Schotland met levende hoofdluis kwamen in aanmerking voor inclusie, als zij de voorafgaande drie weken niet tegen hoofdluizen waren

behandeld. De overige gezinsleden werden nagekeken en eventueel behandeld. De rekrutering verliep via huisartspraktijken, gesteund door publiciteit met posters in scholen en apotheken.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerd klinische studie wordt de doeltreffendheid van de 'Bug Buster kit' (n=62) vergeleken met een waterige oplossing van een pediculicide (malathion 0,5% of permethrine 1%) (n=71). De 'Bug Buster kit' bestond uit luizenkammen en een informatiebrochure. Volgens de gebruiksaanwijzing dient veel conditioner te worden aangebracht op pas gewassen nat haar, waarna het haar systematisch wordt gekamd met de luizenkam. Deze procedure wordt uitgevoerd op dag één, vijf, negen en dertien. Volgens de gebruiksaanwijzing van de chemische behandelingen zou een eenmalige toepassing van het product volstaan. De ouders pasten de behandeling toe zonder bijkomende uitleg van het onderzoeksteam.

Uitkomstmeting

De aanwezigheid van een levende hoofdluis werd nagekeken door middel van de nat-kammethode op dag vijftien voor de 'Bug Buster kit' en op dag vijf voor



BESLUIT

De CORE-studie toont aan dat indien postmenopauzale vrouwen met osteoporose gedurende acht jaar behandeld worden met raloxifene (waarvan gedurende de laatste vier jaar met een dosis van 60 mg/dag), naast de incidentie van vertebrale fracturen ook die van invasieve en oestrogeenreceptorgevoelige borstkankers daalt. De bestudeerde vrouwen hadden naast osteoporose een hoog achtergrondrisico voor borstkanker. Vergeleken met placebo is er een toename van het aantal trombo-embolieën. Preventie en behandeling van borstcarcinoom als dusdanig vormen geen indicatie voor raloxifene.

Literatuur

1. Cummings SR, Eckert S, Grady D, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results of a 3-year randomised clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
3. Vermeire E. Raloxifene en het risico op borstkanker. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):84-7.
4. Cauley J, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
5. Vermeire E, van Maeckelenbergh A, Van Pyenbroeck K, et al. De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose. Synthese van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusvergadering, 26 mei 2005. Brussel: RIZIV, 2005.
6. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer trials. *Lancet* 2003;261:296-300.
7. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. www.bcfi.be

Hoofdluis mechanisch of chemisch bestrijden?

Hill N, Moor G, Cameron MM, Butlin A, Preston S, Williamson MS, Bass C. Single blind, randomised, comparative study of the Bug Buster kit and over the counter pediculicide treatments against head lice in the United Kingdom. *BMJ* 2005;331:384-7.

Duiding: H. Lapeere, M. van Driel

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Hoe doeltreffend is de 'Bug Buster kit' vergeleken met eenmalige toepassing van een waterige oplossing met 0,5% malathion of 1% permethrine voor de behandeling van hoofdluis bij kinderen?

Achtergrond

De effectiviteit van een chemische behandeling van hoofdluis neemt af door onder andere toenemende resistentie. Nat kammen met een conditioner (crème-spoeling) is een veelgebruikte screeningsmethode die mogelijk ook een therapeutische toepassing heeft. Dit werd in één RCT onderzocht in een gebied met intermediaire resistentie (Wales) met weinig succes (38% genezing versus 78% na twee behandelingen met een pediculicide). Sederdien is de zogenaamde 'Bug Buster kit' in kwaliteit verbeterd. De doeltreffendheid ervan in realistische praktijkomstandigheden was nog niet eerder onderzocht.

Bestudeerde populatie

Honderddrieëndertig kinderen tussen twee en vijftien jaar uit Engeland en Schotland met levende hoofdluis kwamen in aanmerking voor inclusie, als zij de voorafgaande drie weken niet tegen hoofdluis waren

behandeld. De overige gezinsleden werden nagekeken en eventueel behandeld. De rekrutering verliep via huisartspraktijken, gesteund door publiciteit met posters in scholen en apotheken.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerd klinische studie wordt de doeltreffendheid van de 'Bug Buster kit' (n=62) vergeleken met een waterige oplossing van een pediculicide (malathion 0,5% of permethrine 1%) (n=71). De 'Bug Buster kit' bestond uit luizenkammen en een informatiebrochure. Volgens de gebruiksaanwijzing dient veel conditioner te worden aangebracht op pas gewassen nat haar, waarna het haar systematisch wordt gekamd met de luizenkam. Deze procedure wordt uitgevoerd op dag één, vijf, negen en dertien. Volgens de gebruiksaanwijzing van de chemische behandelingen zou een eenmalige toepassing van het product volstaan. De ouders pasten de behandeling toe zonder bijkomende uitleg van het onderzoeksteam.

Uitkomstmeting

De aanwezigheid van een levende hoofdluis werd nagekeken door middel van de nat-kammethode op dag vijftien voor de 'Bug Buster kit' en op dag vijf voor



de chemische behandeling. De analyse werd uitgevoerd met de gegevens van de kinderen die de studie voltooiden, aangevuld met een analyse waarin het effect van de ontbrekende gegevens op de uitkomst werd nagegaan.

Resultaten

Slechts zeven kinderen (zes in de 'Bug Buster kit'-arm en één in de chemische behandelingsarm) werden niet opgenomen in de uiteindelijke analyse. Het genezingspercentage in de 'Bug Buster'-groep was vier keer hoger dan na de chemische behandeling (57% versus 13%; RR 4,4; 95% BI 2,3 tot 8,5). De NNT voor de 'Bug Buster kit' vergeleken met een pediculicidebehandeling was 2,26. Het verschil tussen beide behandelingen bleef statistisch significant na analyse

BESPREKING

Hoofdluizen komen veel voor bij schoolkinderen. In een epidemiologische studie uitgevoerd in Gent werd bij 8,9% van de gecontroleerde lagereschoolkinderen een actieve besmetting vastgesteld¹. In de ons omringende landen werd resistentie tegen pediculicideproducten al aangetoond. Het is te verwachten dat dit ook in België een toenemend probleem vormt, maar exacte cijfers hierover hebben we niet. Een mechanische behandeling, zoals de 'Bug Buster kit' zou in deze situaties een oplossing kunnen bieden. Het is bovendien veiliger aangezien geen chemische producten worden gebruikt.

Methodologische bedenkingen

De auteurs gebruiken geen dubbelblinde opzet, maar zorgen ervoor dat de verpleegkundige die de controles uitvoert niet op de hoogte is van de toegepaste behandeling. Anderzijds zou het blinderen van de deelnemers inhouden dat zij allemaal moesten kammen (ook de kinderen die met een pediculicide werden behandeld), hetgeen de uitkomst zou beïnvloeden.

Een belangrijk pluspunt van deze studie is dat zoveel mogelijk de dagelijkse praktijk werd nagebootst, dat wil zeggen dat er geen extra instructies werden gegeven aan de ouders. Bij de 'Bug Buster kit' gebruikten de deelnemers hun eigen conditioner (crèmespoeling) en voor de chemische behandeling werd men geacht de instructies van de producent te volgen. Volgens deze aanwijzingen volstond slechts een eenmalige behandeling met het pediculicide. De huisarts gaf alleen advies om de andere gezinsleden op luizen na te kijken. Ondanks deze 'realistische' condities is niet duidelijk hoe representatief de geïncludeerde populatie was. We weten niet hoeveel van de kinderen die voor deelname in aanmerking kwamen uiteindelijk niet meededen. Dit kan de resultaten hebben vertekend. Het is evenmin duidelijk hoe vaak de kinderen in de nat-kamgroep daadwerkelijk hadden gekamd toen zij na vijf dagen werden gecontroleerd. In een vroegere studie stelde men vast dat slechts 16% van de deelnemers na twee weken de volledige kamcyclus had afgewerkt (viermaal nat kammen verspreid over twee weken)^{2,3}. Daarnaast is er kritiek op het feit dat de

met opname van ontbrekende data.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat de 'Bug Buster kit' een valabel alternatief is voor een chemische behandeling van hoofdluis bij kinderen.

Financiering

Een beurs van de nationale loterij werd toegekend aan de onderzoeker en aan 'Community Hygiene Concern', de producent van de 'Bug Buster kit'.

Belangenvermenging

Een van de auteurs ontving fondsen om pediculiciden te onderzoeken, maar niet de in deze studie opgenomen producten.

uitkomst op verschillende dagen werd gemeten: op dag vijf voor de kinderen die een chemisch product gebruikten en dag vijftien voor de 'Bug Buster'-methode: de 'Bug Buster'-kinderen waren tien dagen langer blootgesteld aan reïnfestatie, waardoor deze methode minder goede resultaten kon geven.

Andere studies

Er zijn verschillende systematische reviews gepubliceerd over de behandeling van hoofdluis, die alle wijzen op het gebrek aan goede studies^{4,5}. Ook de onderbouwing van het effect van chemische behandelingen kampt hier dus mee. Vergelijkingen met mechanische behandelingen zijn schaars. De resultaten van deze studie staan in contrast met de resultaten van een andere studie waarin de 'Bug Buster kit' werd vergeleken met een behandeling op basis van malathion, en waarin men vaststelde dat het genezingspercentage met de chemische behandeling 2,8 keer hoger was dan met de 'Bug Buster kit'². Een belangrijk verschil is dat in de studie van Hill et al. het pediculicideproduct, zoals vermeld in de gebruiksaanwijzing, slechts eenmaal werd aangebracht. Geen enkel product doodt alle eitjes na een enkele behandeling, zodat een tweede toepassing na zeven dagen vaak nodig is⁶. Dit kan gedeeltelijk de lage genezingspercentages met de chemische producten verklaren. De genezingspercentages met de chemische behandelingen zijn sterk afhankelijk van het gebruikte product, de correcte toepassing ervan en lokale resistentiepatronen.

Voor de praktijk

Men vond in deze studie een genezingspercentage met de 'Bug Buster kit' van slechts 57%. Dit is weliswaar vier keer hoger dan met de chemische behandelingen, maar betekent ook dat slechts iets meer dan één op twee kinderen met deze behandeling van hun luizen af geraken.

Daarnaast moeten we erop wijzen dat de 'Bug Buster kit' in deze studie een pakket is met specifieke kammetjes en een gebruiksaanwijzing die afwijkt van de nat-kammethode die in België gepromoot wordt (balsem wordt aangebracht op nat haar dat niet vooraf is gewassen). De resultaten zijn dus niet zonder meer

van toepassing bij gebruik van andere kammetjes of een andere procedure. De doeltreffendheid van de mechanische behandeling vergeleken met pediculiciden zal uiteraard ook afhangen van de lokale resistentie. Hoe meer resistentie, hoe meer winst er te behalen is met nat kammen. Toch lijkt het een aantrekkelijk alternatief voor pediculiciden: het is niet toxisch, kan zonder problemen worden herhaald, werkt geen resistentie in de hand en is goedkoop. Maar in de praktijk zal niet

iedereen het kunnen opbrengen om weken na elkaar om de drie à vier dagen het haar intensief nat te kammen. Een chemisch product is sneller en eenvoudiger en moet maar twee keer worden aangebracht. De doeltreffendheid van de chemische producten is echter wisselend ^{4,5}. Combinatie van beide methodes heeft geen zin. In een Amerikaanse regio met resistentie kon men door combineren van een chemische behandeling met (droog) kammen de doeltreffendheid niet verhogen ⁷.

BESLUIT



Deze studie bij kinderen toont aan dat behandeling van hoofdluis met een 'Bug Buster kit', bestaande uit nat kammen van het haar, vergeleken met éénmaal aanbrengen van een waterige oplossing van malathion 0,5% of permethrine 1%, tot een hoger 'genezingspercentage' leidt. Eén op twee kinderen is echter na twee weken nog niet van de luizen af. Nat kammen als behandelingsmethode is niet toxisch, induceert geen resistentie en is goedkoop, maar vereist handigheid en discipline van de ouders die het toepassen. Verder onderzoek naar de haalbaarheid en aanvaardbaarheid van deze methode in de eerste lijn en bij verschillende resistentiepatronen is nodig om de plaats hiervan in het behandelingsprotocol van hoofdluis bij kinderen vast te leggen.

Literatuur

1. Willems, Lapeere H, Haedens N, et al. The importance of socio-economic status and individual characteristics on the prevalence of head lice in schoolchildren. *Eur J Dermatol* 2005;15:387-92.
2. Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, Petrovich M. Comparison of wet combing with malathion for treatment of headlice in the UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:540-4.
3. Roberts RJ. Assessment of Bug Busting cure rate not reliable. [e-letter] BMJ. <http://bmjjournals.com/cgi/eletters/331/7513/384>
4. Vander Stichele RH, Dezeure EM, Bogaert MG. Systematic review of clinical efficacy of topical treatments for head lice. *BMJ* 1995;311:604-8.
5. Dodd CS. Interventions for treating headlice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 2.
6. Meinking TL. Infestations. *Curr Probl Dermatol* 1999;11:73-120.
7. Reusens N. Permethrine crèmespoeling met of zonder kammen bij hoofdluis? *Minerva* 2004;3(4):62-3.

Antibiotica bij acute lage luchtweginfecties: onmiddellijk, later of niet voorschrijven?

Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029-35.

Duiding: S. Coenen, M. van Driel

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van drie verschillende voorschrijfstrategieën (onmiddellijk antibiotica, een uitgesteld voorschrijf of geen antibiotica) en een informatiefolder op de duur en ernst van symptomen bij acute lage luchtweginfecties?

Achtergrond

Alhoewel systematische reviews over de werkzaamheid van antibiotica bij lage luchtweginfecties tot tegenstrijdige conclusies komen, bestaat er consensus om het antibioticagebruik hierbij te beperken. Welke strategie hiervoor het best geschikt is, staat nog niet vast. Het niet voorschrijven of afleveren van een uitgesteld anti-

bioticumvoorschrift bleek bij bovenste luchtweginfecties effectief te zijn bij 70 tot 90% van de patiënten en resulteerde in een aanvaardbare symptoomcontrole en tevredenheid ¹. Of dit geëxtrapoleerd kan worden naar lage luchtweginfecties is niet duidelijk, evenmin als het effect van schriftelijke informatie over het natuurlijke verloop.

Bestudeerde populatie

Zevenendertig Engelse huisartsen rekruteerden patiënten van drie jaar of ouder die zich aanmeldden met een ongecompliceerde acute lage luchtweginfectie, gedefinieerd als een acute aandoening (≤ 21 dagen), met hoest als voornaamste symptoom en minstens één symptoom dat verwijst naar de lage luchtwegen (spu-



van toepassing bij gebruik van andere kammetjes of een andere procedure. De doeltreffendheid van de mechanische behandeling vergeleken met pediculiciden zal uiteraard ook afhangen van de lokale resistentie. Hoe meer resistentie, hoe meer winst er te behalen is met nat kammen. Toch lijkt het een aantrekkelijk alternatief voor pediculiciden: het is niet toxisch, kan zonder problemen worden herhaald, werkt geen resistentie in de hand en is goedkoop. Maar in de praktijk zal niet

iedereen het kunnen opbrengen om weken na elkaar om de drie à vier dagen het haar intensief nat te kammen. Een chemisch product is sneller en eenvoudiger en moet maar twee keer worden aangebracht. De doeltreffendheid van de chemische producten is echter wisselend ^{4,5}. Combinatie van beide methodes heeft geen zin. In een Amerikaanse regio met resistentie kon men door combineren van een chemische behandeling met (droog) kammen de doeltreffendheid niet verhogen ⁷.

BESLUIT



Deze studie bij kinderen toont aan dat behandeling van hoofdluis met een 'Bug Buster kit', bestaande uit nat kammen van het haar, vergeleken met éénmaal aanbrengen van een waterige oplossing van malathion 0,5% of permethrine 1%, tot een hoger 'genezingspercentage' leidt. Eén op twee kinderen is echter na twee weken nog niet van de luizen af. Nat kammen als behandelingsmethode is niet toxisch, induceert geen resistentie en is goedkoop, maar vereist handigheid en discipline van de ouders die het toepassen. Verder onderzoek naar de haalbaarheid en aanvaardbaarheid van deze methode in de eerste lijn en bij verschillende resistentiepatronen is nodig om de plaats hiervan in het behandelingsprotocol van hoofdluis bij kinderen vast te leggen.

Literatuur

1. Willems, Lapeere H, Haedens N, et al. The importance of socio-economic status and individual characteristics on the prevalence of head lice in schoolchildren. *Eur J Dermatol* 2005;15:387-92.
2. Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, Petrovich M. Comparison of wet combing with malathion for treatment of headlice in the UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:540-4.
3. Roberts RJ. Assessment of Bug Busting cure rate not reliable. [e-letter] BMJ. <http://bmjjournals.com/cgi/eletters/331/7513/384>
4. Vander Stichele RH, Dezeure EM, Bogaert MG. Systematic review of clinical efficacy of topical treatments for head lice. *BMJ* 1995;311:604-8.
5. Dodd CS. Interventions for treating headlice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 2.
6. Meinking TL. Infestations. *Curr Probl Dermatol* 1999;11:73-120.
7. Reusens N. Permethrine crèmespoeling met of zonder kammen bij hoofdluis? *Minerva* 2004;3(4):62-3.

Antibiotica bij acute lage luchtweginfecties: onmiddellijk, later of niet voorschrijven?

Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029-35.

Duiding: S. Coenen, M. van Driel

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van drie verschillende voorschrijfstrategieën (onmiddellijk antibiotica, een uitgesteld voorschrijf of geen antibiotica) en een informatiefolder op de duur en ernst van symptomen bij acute lage luchtweginfecties?

Achtergrond

Alhoewel systematische reviews over de werkzaamheid van antibiotica bij acute lage luchtweginfecties tot tegenstrijdige conclusies komen, bestaat er consensus om het antibioticagebruik hierbij te beperken. Welke strategie hiervoor het best geschikt is, staat nog niet vast. Het niet voorschrijven of afleveren van een uitgesteld anti-

bioticumvoorschrift bleek bij bovenste luchtweginfecties effectief te zijn bij 70 tot 90% van de patiënten en resulteerde in een aanvaardbare symptoomcontrole en tevredenheid ¹. Of dit geëxtrapoleerd kan worden naar acute lage luchtweginfecties is niet duidelijk, evenmin als het effect van schriftelijke informatie over het natuurlijke verloop.

Bestudeerde populatie

Zevenendertig Engelse huisartsen rekruteerden patiënten van drie jaar of ouder die zich aanmeldden met een ongecompliceerde acute lage luchtweginfectie, gedefinieerd als een acute aandoening (≤ 21 dagen), met hoest als voornaamste symptoom en minstens één symptoom dat verwijst naar de lage luchtwegen (spu-



tum, thoracale pijn, dyspneu, wheezing). Patiënten bij wie pneumonie vermoed werd op basis van anamnese of klinisch onderzoek, werden uitgesloten. Ook patiënten met astma, andere chronische of acute longziekten, cardiovasculaire ziekte, psychiatrische aandoeningen en dementie of complicaties van eerdere episodes van lage luchtweginfecties werden geweerd. Uiteindelijk zijn 807 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 39 jaar (17% <16 jaar en 17% >60 jaar) in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In een open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) werden de patiënten volgens een 'factorial design' toegewezen aan zes studiegroepen: volgens voorschrijfstrategie [onmiddellijk antibioticum (n=262), uitgesteld antibioticumvoorschrift (n=272), of geen antibioticum (n=273)] en met of zonder informatiefolder (ongeveer de helft van elke groep). Het voorgeschreven antibioticum was amoxicilline 250 mg driemaal daags gedurende tien dagen. Wanneer de patiënt na veertien dagen vond dat de symptomen niet waren verbeterd, kon hij het uitgestelde voorschrift afhalen zonder de arts te raadplegen. De artsen adviseerden alle patiënten over het natuurlijke verloop en om pijnstillers te nemen en ondersteunden de voorgestelde voorschrijfstrategie. De informatiefolder gaf informatie over het natuurlijke verloop, de belangrijkste vragen van patiënten en wanneer een arts opnieuw moest worden geconsulteerd.

Uitkomstmeting

Patiënten vulden dagelijks een dagboek in met de ernst van zes symptomen (hoest, dyspneu, sputum, gezondheid, slaapstoornissen en activiteitsonderbrekingen), tevredenheid over de behandeling en geloof in de effectiviteit van antibiotica. De duur van de hoest en ernst van de zes symptomen waren de primaire uitkomstmaat. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na drie weken bezorgden 562 patiënten (70%) hun dagboeken volledig ingevuld terug en van 78 bijkomende patiënten (10%) had men informatie over de duur en ernst van de symptomen. De hoest duurde gemid-

deld 11,7 dagen (bij 25% ≥ 17 dagen). Voor de primaire uitkomst was er geen significant verschil tussen de verschillende voorschrijfstrategieën, noch voor gebruik van de folder (zie tabel). Onmiddellijk voorschrijven van antibiotica reduceerde de duur van 'redelijk ernstige' symptomen (voor elk symptoom elke dag een score ≥ 4 op 6) met één dag. Dit kwam neer op één dag minder slijmen, gestoorde slaap, verminderde activiteit en 'ziek zijn'. Vergelijken met de groep die onmiddellijk antibiotica kreeg, gebruikten in de groepen met uitgesteld antibioticumvoorschrift en geen antibiotica minder patiënten antibiotica (96% versus respectievelijk 20% en 16%; $p < 0,001$), geloofden minder patiënten in de effectiviteit van antibiotica (75% versus 40% en 47%; $p = 0,01$), maar waren minder patiënten 'zeer tevreden' (86% versus 77% en 72%; $p = 0,05$). Het gebruik van een folder had geen invloed op deze uitkomsten. Patiënten die onmiddellijk antibiotica voorgeschreven kregen, consulteerden binnen een maand minder vaak opnieuw (0,11 keer versus 0,12 met uitgesteld voorschrift en 0,19 keer zonder antibioticum; $p = 0,04$). Patiënten die een folder kregen, consulteerden vaker opnieuw (0,17 consultaties met folder versus 0,11 zonder folder; $p = 0,02$). Bij patiënten met gekleurd sputum en ouderen (≥ 60 jaar) had een onmiddellijk of uitgesteld antibioticumvoorschrift geen gunstiger effect op de duur van de hoest.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het aanvaardbaar is om bij acute ongecompliceerde lage luchtweginfecties geen antibiotica voor te schrijven of dit uit te stellen. Het gaat gepaard met een gering verschil in symptoomresolutie en zal waarschijnlijk het gebruik van antibiotica en het geloof in de effectiviteit ervan verminderen.

Financiering

Medical Research Council (V.K.)

Belangenvermenging

De sponsor had geen invloed op de studieopzet, het verloop van de studie, het verzamelen en interpreteren van de resultaten. Little werd door Abbott Pharmaceuticals vergoed als consultant. Watson is medewerker van GlaxoSmithKline. De andere auteurs vermelden geen financiële belangenvermenging.

Tabel: Primaire uitkomst in de groep die geen folder kreeg versus de groep die wel een folder kreeg en in de groep die geen antibiotica kreeg versus de groepen die een uitgesteld of een onmiddellijk antibioticumvoorschrift kregen.

	Zonder folder (SD)	Met folder (95% BI)	Geen AB (SD)	Uitgesteld AB (95% BI)	Onmiddellijk AB (95% BI)
Aantal dagen 'lichte hoest'	11,6 (5,8)	+0,26 (-0,66 tot 1,18) p=0,58	11,4 (5,8)	+0,75 (-0,37 tot 1,88) p=0,19	+0,11 (-1,01 tot 1,24) p=0,84
Aantal dagen 'zware hoest'	5,8 (4,1)	+0,20 (-1,60 tot 2,00) p=0,83	5,7 (4,0)	+0,13 (-1,70 tot 2,00) p=0,89	+0,52 (-1,30 tot 2,40) p=0,58
Ernst van de 6 symptomen [†]	2,3 (1,1)	-0,03 (-0,20 tot 0,15) p=0,77	2,3 (1,2)	0,06 (-0,15 tot 0,27) p=0,56	-0,10 (-0,31 tot 0,11) p=0,11

[†] Gemiddelde score (0=geen probleem tot 6=slechter kan niet)

BESPREKING

Methodologische opmerkingen

Het interessante aan deze studie is dat ze niet alleen de aanbeveling om geen antibioticavoorteschrijven bij ongecompliceerde lage luchtweginfecties ondersteunt^{2,3}, maar dit ook toetst in een setting die meer op de dagelijkse praktijk lijkt dan de strikte condities van een klinische trial. De onderzochte voorschrijfstrategieën laten ruimte voor contextuele factoren, zoals het geloof van de patiënt in de werking van antibiotica, de communicatie tussen arts en patiënt, de ondersteunende informatie enzovoort. Een open-labelstudie was daarom essentieel. Een placebo-effect van het gebruik van antibiotica kan dus een rol hebben gespeeld. Dit trachten de onderzoekers te controleren door de artsen in elke studiegroep de voorschrijfstrategie op eenzelfde manier te laten ondersteunen. In een eerder onderzoek van dezelfde auteurs bij bovenste luchtweginfecties met dezelfde strategie vond men echter geen evidentie voor dit placebo-effect⁴.

De onderzochte patiënten zijn vergelijkbaar met patiënten met 'acute bronchitis': twee op drie rapporteerden koorts en meer dan 40% had gekleurd sputum. Deze studie kampt met het gebrek aan een algemeen aanvaarde definitie voor lage luchtweginfecties. Men koos daarom voor de criteria die eerder werden gebruikt in grootschalig cohortonderzoek⁵. In de praktijk hadden de meest patiënten acute hoest en sputum. De gebruikte dosis amoxicilline is gekozen op basis van de aanbevelingen voor ongecompliceerde infecties die rekening houden met Britse onderzoeksgegevens uit de eerste lijn, waaruit blijkt dat er geen pneumokokkenresistentie is⁵. Dat de gebruikte dosis lager is dan de 'Defined Daily Dosages' en niet de aanbevolen dosis in België, hoeft geen probleem te zijn voor het vertalen van de resultaten naar onze situatie. Hier wordt amoxicilline in hogere dosissen aanbevolen wegens de verminderde gevoeligheid van de pneumokokken.

Andere studies

Een Cochrane review⁶ bundelde zeven studies die het effect van een uitgesteld antibioticavoorschrift bij bovenste luchtweginfecties onderzochten. Men vond geen verschil voor klinische uitkomsten (symptomen),

behalve bij patiënten met keelpijn en kinderen met otitis media die een gering voordeel hadden bij een onmiddellijk antibioticavoorschrift. Een vergelijking met geen antibiotica maakte men niet. Dit is de eerste studie die dergelijke strategieën bij lage luchtweginfecties onderzoekt. Voor zover we weten is dit ook de grootste RCT over het effect van antibiotica bij lage luchtweginfecties in de eerste lijn. Ze levert belangrijke informatie voor de aanpak hiervan, aangezien ongeveer evenveel patiënten zijn geïncludeerd als de totale dataset van de Cochrane review⁷. Het effect van antibiotica lijkt in deze pragmatische trial echter wel kleiner te zijn dan de gepoolde resultaten van dubbelblinde trials. De Belgische aanbevelingen voor acute hoest en acute lage luchtweginfecties pleiten ook om bij luchtweginfecties met acute (productieve) hoest of lage luchtwegsymptomen, exclusief pneumonie, geen antibioticum voor te schrijven, aangezien de mogelijke voordelen van antibiotica niet opwegen tegen de nadelen^{2,3}. Daarnaast is het zinvol om de verwachtingen van de patiënt na te vragen, hem gerust te stellen en informatie te geven over de oorzaak en duur van de klachten, uit te leggen waarom een antibioticum niet nodig is en af te spreken in welke situaties hij dient terug te komen.

Patiëntenfolder

De informatiefolder had in deze studie geen effect op de symptomen van de patiënt, noch op het gebruik van antibiotica. Blijkbaar kon een folder het effect van het mondelinge advies dat alle patiënten kregen niet versterken. Dit hoeft echter niet te betekenen dat een folder niet waardevol is, want eerder onderzoek toonde wel een effect op antibioticagebruik^{8,9}. Macfarlane vond met een informatiebrochure een vermindering van het antibioticagebruik van 14% bij patiënten die een uitgesteld voorschrift ontvingen, maar in zijn studie kreeg de patiënt het voorschrift al direct mee en het antibioticagebruik was hoog (49-63%)⁹. In deze studie van Little werd de patiënt gevraagd het voorschrift op te halen en was het antibioticagebruik veel lager, hetgeen de power van de studie om een effect van de informatiefolder aan te tonen, mogelijk heeft beperkt.

BESLUIT



Deze studie in de huisartspraktijk toont aan dat bij patiënten met hoest en lage luchtwegklachten (onder andere koorts en gekleurd sputum), maar zonder pneumonie of chronische longaandoening, geen antibiotica geven of een uitgesteld voorschrift (dat de patiënt later kan afhalen) geen invloed heeft op de duur en de ernst van de symptomen.

Literatuur

1. Little P, Williamson I, Warner G, et al. An open randomised trial of prescribing strategies for sore throat. *BMJ* 1997;314:722-7.
2. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
3. Art B, Coenen S, De Meyere M, et al. Acute lage luchtweginfecties bij volwassenen. Brussel: BAPCOC, 2006 (in druk).
4. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, et al.

- Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322:336-42.
5. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
 6. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.
 7. Smucny J, Fahey T, Becker L, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 4.
 8. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 2002;324:91-4.
 9. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R. Reducing reconsultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:719-22.

Acupunctuur bij gonartrose

Witt C, Brinkhaus B, Jena S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:136-43.

Duiding: N. Kacenenbogen, A. Vanwelde



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van acupunctuur vergeleken met 'minimale' en geen acupunctuur op pijn en functionaliteit bij patiënten met gonartrose?

Achtergrond

Gonartrose is de meest frequente vorm van artrose. Er bestaat weinig evidentie over het effect van acupunctuur op pijn en functionele hinder bij patiënten met gonartrose. Een meta-analyse van kleine studies met een follow-up van drie maanden toont dat acupunctuur een betere reductie van de kniepijn geeft dan gesimuleerde acupunctuur¹.

Bestudeerde populatie

De rekrutering van patiënten voor deze Duitse studie gebeurde voornamelijk via lokale kranten in 28 verschillende centra. Patiënten tussen 50 en 75 jaar werden geïncludeerd indien zij gonartrose hadden volgens de criteria van de 'American College of Rheumatology' [radiologische tekenen van gonartrose \geq graad 2 (criteria van Kellgren-Lawrence) en een pijnscore gemeten op een visueel analoge schaal (VAS van 0 tot 100 mm) van minimum 40 mm tijdens de voorbije zeven dagen]. De exclusiecriteria waren onder andere: niet-artrotische kniepijn, knieoperatie in de voorgeschiedenis, artroscopie of acupunctuur in het afgelopen jaar, intra-articulaire injecties in de voorbije vier maanden, systemische behandeling met corticosteroiden, fysiotherapie of elke andere behandeling voor artrose die is begonnen in de voorbije maand, met uitzondering van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Van de 1 100 gerekruteerde patiënten werden er uiteindelijk driehonderd geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar; 66% was vrouw.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde studie werden de patiënten verdeeld in drie groepen: de eerste groep kreeg een

semigestandaardiseerde behandeling met traditionele Chinese acupunctuur (n=150), de tweede groep kreeg oppervlakkige prikken op punten naast de echte acupunctuurpunten ('placebo' of 'minimale acupunctuur' n=76) en de derde groep werd op een wachtlijst geplaatst en kreeg geen behandeling met acupunctuur gedurende de eerste acht weken (n=74). Gedurende acht weken gaven ervaren acupuncturisten twaalf sessies van dertig minuten acupunctuur (traditioneel of minimaal) aan de patiënten uit de behandelgroepen. Het gebruik van NSAID's was toegelaten, maar gebruik van medicatie die inwerkt op het centrale zenuwstelsel en gebruik van corticosteroiden was niet toegestaan.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de WOMAC-index op het einde van de achtste week. De secundaire uitkomstmaten waren: impact van pijn op invaliditeit, emotionele affect, depressie en levenskwaliteit (SF-36). De patiënten vulden een vragenlijst in vóór en 8, 26 en 52 weken na de behandeling. Zij hielden in een dagboek het aantal dagen pijn, inname van NSAID's en werkverzuim bij. Analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na acht weken was de gemiddelde WOMAC-index (ten opzichte van de initiële waarde) 26,9 (SD 1,4) in de acupunctuurgroep, 35,8 (SD 1,9) in de minimale acupunctuurgroep en 49,6 (SD 2,0) in de groep zonder acupunctuur. De verschillen tussen acupunctuur en 'minimale' acupunctuur waren -8,8 (95% BI -13,5 tot -4,2; p=0,0002) en -22,7 (95% BI -27,5 tot -17,9; p<0,0001) tussen acupunctuur en geen acupunctuur. Het verschil tussen de groep met acupunctuur en met 'minimale' acupunctuur was na 26 (p=0,063) en 52 (p=0,08) weken niet meer significant. Voor (bijna alle) secundaire uitkomstmaten hadden de patiënten

- Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001;322:336-42.
5. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
 6. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.
 7. Smucny J, Fahey T, Becker L, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 4.
 8. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 2002;324:91-4.
 9. Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R. Reducing reconsultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:719-22.

Acupunctuur bij gonartrose

Witt C, Brinkhaus B, Jena S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:136-43.

Duiding: N. Kacenenbogen, A. Vanwelde



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van acupunctuur vergeleken met 'minimale' en geen acupunctuur op pijn en functionaliteit bij patiënten met gonartrose?

Achtergrond

Gonartrose is de meest frequente vorm van artrose. Er bestaat weinig evidentie over het effect van acupunctuur op pijn en functionele hinder bij patiënten met gonartrose. Een meta-analyse van kleine studies met een follow-up van drie maanden toont dat acupunctuur een betere reductie van de kniepijn geeft dan gesimuleerde acupunctuur¹.

Bestudeerde populatie

De rekrutering van patiënten voor deze Duitse studie gebeurde voornamelijk via lokale kranten in 28 verschillende centra. Patiënten tussen 50 en 75 jaar werden geïncludeerd indien zij gonartrose hadden volgens de criteria van de 'American College of Rheumatology' [radiologische tekenen van gonartrose \geq graad 2 (criteria van Kellgren-Lawrence) en een pijnscore gemeten op een visueel analoge schaal (VAS van 0 tot 100 mm) van minimum 40 mm tijdens de voorbije zeven dagen]. De exclusiecriteria waren onder andere: niet-artrotische kniepijn, knieoperatie in de voorgeschiedenis, artroscopie of acupunctuur in het afgelopen jaar, intra-articulaire injecties in de voorbije vier maanden, systemische behandeling met corticosteroiden, fysiotherapie of elke andere behandeling voor artrose die is begonnen in de voorbije maand, met uitzondering van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Van de 1 100 gerekruteerde patiënten werden er uiteindelijk driehonderd geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar; 66% was vrouw.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde studie werden de patiënten verdeeld in drie groepen: de eerste groep kreeg een

semigestandaardiseerde behandeling met traditionele Chinese acupunctuur (n=150), de tweede groep kreeg oppervlakkige prikken op punten naast de echte acupunctuurpunten ('placebo' of 'minimale acupunctuur' n=76) en de derde groep werd op een wachtlijst geplaatst en kreeg geen behandeling met acupunctuur gedurende de eerste acht weken (n=74). Gedurende acht weken gaven ervaren acupuncturisten twaalf sessies van dertig minuten acupunctuur (traditioneel of minimaal) aan de patiënten uit de behandelgroepen. Het gebruik van NSAID's was toegelaten, maar gebruik van medicatie die inwerkt op het centrale zenuwstelsel en gebruik van corticosteroiden was niet toegestaan.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de WOMAC-index op het einde van de achtste week. De secundaire uitkomstmaten waren: impact van pijn op invaliditeit, emotionele affect, depressie en levenskwaliteit (SF-36). De patiënten vulden een vragenlijst in vóór en 8, 26 en 52 weken na de behandeling. Zij hielden in een dagboek het aantal dagen pijn, inname van NSAID's en werkverzuim bij. Analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na acht weken was de gemiddelde WOMAC-index (ten opzichte van de initiële waarde) 26,9 (SD 1,4) in de acupunctuurgroep, 35,8 (SD 1,9) in de minimale acupunctuurgroep en 49,6 (SD 2,0) in de groep zonder acupunctuur. De verschillen tussen acupunctuur en 'minimale' acupunctuur waren -8,8 (95% BI -13,5 tot -4,2; p=0,0002) en -22,7 (95% BI -27,5 tot -17,9; p<0,0001) tussen acupunctuur en geen acupunctuur. Het verschil tussen de groep met acupunctuur en met 'minimale' acupunctuur was na 26 (p=0,063) en 52 (p=0,08) weken niet meer significant. Voor (bijna alle) secundaire uitkomstmaten hadden de patiënten

in de acupunctuurgroep significant betere resultaten dan deze in de minimale acupunctuur- en de wachtlijstgroep. Veertien procent van de patiënten in de acupunctuurgroep meldde ongewenste effecten (vooral kleine hematomen en bloedingen) versus 18% in de 'minimale' acupunctuurgroep.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat na acht weken de pijn en functionaliteit bij patiënten met gonartrose klinisch

significant verbetert met acupunctuur in vergelijking met 'minimale' acupunctuur en geen acupunctuur. Deze winst neemt wel af met de tijd.

Financiering

German Social Health Insurance Companies

Belangenvermenging

Geen aangegeven. De studie werd opgezet, uitgevoerd, geanalyseerd en gerapporteerd onder volledige verantwoordelijkheid van de onderzoekers.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze studie is van goede methodologische kwaliteit en is tot op de dag van vandaag één van de grootste en meest nauwkeurige onderzoeken naar de effectiviteit van acupunctuur: een goed uitgevoerde randomisatie, follow-up van 290 patiënten gedurende een jaar, gebruik van gestandaardiseerde uitkomstmaten (WOMAC-index) en evaluatie van de betrouwbaarheid van nepacupunctuur ('minimale') na drie behandlesessies. Tussen de behandelgroepen bestaan er kleine verschillen in het percentage mannen, (wel of geen) medicamenteuze behandelingen en initiële symptomen, maar deze verschillen zijn niet statistisch getoetst. Daarbij is er mogelijk selectiebias, aangezien het gaat om patiënten die zich vrijwillig aanmeldden en grotendeels werden gerekruteerd via lokale kranten. De power van de studie was berekend op een verschil van acht punten op de WOMAC-index tussen de twee behandelgroepen. Maar we kunnen ons vragen stellen bij de klinische relevantie van een reductie van 8,8 op korte termijn (twee maanden).

Eerder in Minerva is reeds benadrukt dat in studies met acupunctuur frequent wordt vergeleken met nepacupunctuur ('sham')². In deze studie bevestigden de gevonden verschillen (-8,8 tussen acupunctuur en 'minimale' acupunctuur en -22,7 tussen acupunctuur

en geen acupunctuur) de effectiviteit van nepacupunctuur.

Andere studies

De auteurs bespreken de resultaten van een eerdere meta-analyse van zeven kleine studies (393 patiënten) met een beperkte follow-up tot drie maanden, waarin men vaststelde dat behandeling met acupunctuur iets beter was dan een wachtlijst of gewone behandeling voor pijnverlichting en verbetering van functionaliteit¹. Echte acupunctuur versus nepacupunctuur had meer effect op pijn, maar voor functionele aspecten kon men niets besluiten. In een tweede meta-analyse (205 patiënten) van vijf RCT's, waarvan twee zijn opgenomen in de vorige meta-analyse, werd acupunctuur eveneens vergeleken met nepacupunctuur en geen acupunctuur³. In vergelijking met geen behandeling had acupunctuur meer effect op de kniepijn. Twee andere studies met 90⁴ en 570⁵ patiënten toonden op lange termijn een belangrijk verschil tussen echte acupunctuur en nepacupunctuur op gebied van functionaliteit. De meta-analyse van Markow et al.³ concludeerde dat acupunctuur relatief veilig is: "*zelden en vooral lichte ongewenste effecten waaronder toename van pijn, nausea en ecchymosen*". Het is niet erg waarschijnlijk dat acupunctuur kosteneffectiever is dan andere behandelingen voor gonartrose⁵.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met gonartrose een behandeling met traditionele acupunctuur of 'minimale' acupunctuur (waarbij naast de traditionele acupunctuurpunten wordt geprikt) op korte termijn (acht weken) een betere reductie van pijn en betere functionaliteit geeft dan geen behandeling (wachtlijst). Na een jaar is er geen verschil meer met de wachtlijstgroep. Op basis van de beschikbare evidentie is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over de eventuele plaats van acupunctuur ten opzichte van andere behandelingen voor gonartrose.

Literatuur

1. Ezzo J, Hadhazy V, Birch S, et al. Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2001;44:819-25.
2. Christiaens T. Helpt acupunctuur bij chronische hoofdpijn? *Minerva* 2005;4(8):121-2.
3. Markow MJ, Secor ER. Acupuncture for the pain management of OA of the knee. *Techniques in Orthopaedics* 2003; 18:33-6.
4. Berman BM, Lao L, Langenberg P, et al. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:901-10.
5. Vas J, Mendez C, Perea-Milla E, et al. Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:1216-21.

Factorial design

Een 'factorial design' wordt gebruikt om twee of meer factoren tegelijkertijd te evalueren. De behandelingen zijn combinaties van deze factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen. Hiervoor wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen. De verdeling van de punten in deze grafiek vertoont een trechtervorm (Engels: funnel) waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt aan dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Heterogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat de onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit. Indien er statistische heterogeniteit bestaat tussen studies, kan men bij analyse gebruikmaken van het random-effectsmodel.

NNT (Number Needed to Treat)

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR(\%) * 100$.

Open-label

Bij een open-labelonderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Power

De power is de mogelijkheid van de studie om een bestaand effect aan te tonen. De power wordt bepaald door een aantal factoren: het voorkomen van de bestudeerde aandoening, de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef.

Random-effectsmodel

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen studies, kan men bij analyse gebruikmaken van het random-effectsmodel. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse waarin men aanneemt dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden berusten op werkelijke variatie tussen de studies.

Randomisatiebias

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie (onder andere bij de randomisatie), bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

SF-36

De 'Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey' (SF-36) is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen. Met behulp van de SF-36 meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit. Scores van 0 (slechtste) tot 100 (beste) zijn mogelijk op elk van de acht aspecten van de vragenlijst.

WOMAC-index

De 'Western Ontario McMaster Universities Index' wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen.

Factorial design

Een 'factorial design' wordt gebruikt om twee of meer factoren tegelijkertijd te evalueren. De behandelingen zijn combinaties van deze factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen. Hiervoor wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen. De verdeling van de punten in deze grafiek vertoont een trechtervorm (Engels: funnel) waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt aan dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Heterogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat de onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit. Indien er statistische heterogeniteit bestaat tussen studies, kan men bij analyse gebruikmaken van het random-effectsmodel.

NNT (Number Needed to Treat)

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR(\%) * 100$.

Open-label

Bij een open-labelonderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Power

De power is de mogelijkheid van de studie om een bestaand effect aan te tonen. De power wordt bepaald door een aantal factoren: het voorkomen van de bestudeerde aandoening, de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef.

Random-effectsmodel

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen studies, kan men bij analyse gebruikmaken van het random-effectsmodel. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse waarin men aanneemt dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden berusten op werkelijke variatie tussen de studies.

Randomisatiebias

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie (onder andere bij de randomisatie), bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

SF-36

De 'Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey' (SF-36) is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen. Met behulp van de SF-36 meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit. Scores van 0 (slechtste) tot 100 (beste) zijn mogelijk op elk van de acht aspecten van de vragenlijst.

WOMAC-index

De 'Western Ontario McMaster Universities Index' wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen.