

NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (2)

Als medewerker van een aanbevelingsgroep cardiovasculair risicobeheer van de Vlaamse Domus Medica (vroeger WVVH) heb ik een vraag over het al of niet adviseren tot gebruik van ASA bij hoog risico patiënten, zonder HVZ.

Op pagina 8 van de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement staat: 'Voor patiënten zonder HVZ is er onvoldoende bewijs om standaardbehandeling met acetylsalicylzuur (ASA) te adviseren.' In noot 36 op pagina 21 onderbouwt men deze stelling met de meta-analyse van Hayden (2002): '... toonde aan dat ASA 14 (6-20) myocardinfarcten zou kunnen voorkomen per 1000 patiënten met 5% risico van coronaire hartziekten per 5 jaar (vergelijkbaar met 10% per 10 jaar), en daartegenover 1 (0-2) hersenbloeding en 3 (2-4) gastro-intestinale bloedingen zou veroorzaken. Bij patiënten met een risico van 1% per 5 jaar (vergelijkbaar met 2% per 10 jaar) zou ASA 3 (1-4) myocardinfarcten kunnen voorkomen, maar 0 (0-2) hersenbloedingen en 3 (2-4) gastro-intestinale bloedingen veroorzaken. De effectiviteit van ASA bij patiënten met HVZ is evident, maar bij patiënten zonder HVZ lijken de nadelen groter dan de voordelen... afhankelijk van het risico en de wens van de patiënt kan hiervan worden afgeweken.'

De meta-analyse van Hayden komt inderdaad tot de conclusie: 'For 1000 patients with a 5% risk for coronary heart disease events over 5 years, aspirin would prevent 6 to 20 myocardial infarctions but would cause 0 to 2 hemorrhagic strokes and 2 to 4 major gastrointestinal bleeding events. For patients with a risk of 1% over 5 years, aspirin could prevent 1 to 4 myocardial infarctions but would cause 0 to 2 hemorrhagic strokes and 2 to 4 major gastrointestinal bleeding events.'

Nu 5% coronaire events op 5 jaar komt ongeveer overeen met 10% op 10 jaar en ongeveer met 13% à 14% HVZ (coronair en niet-coronair) op 10 jaar.

Op dat risiconiveau zou ASA 6 à 20 myocardinfarcten kunnen voorkomen, maar 0

à 2 hersenbloedingen en 2 à 4 maagbloedingen veroorzaken. Een worstcaseredenering: het laagste cijfer van de benefit (6) is op dat risiconiveau gelijk aan het hoogste cijfer van de schade (2+4=6). In de veronderstelling dat we een gastro-intestinale bloeding even ernstig vinden als een hartinfarct. Dus met 95% zekerheid kunnen we zeggen dat bij elk basisrisico groter dan 14% HVZ op 10 jaar, de balans voor toediening van ASA voordelig is.

De tabel 8 op pagina 44 van de NHG-Standaard suggereert dat de categorie van 18-24% risico van sterfte en morbiditeit door HVZ als hoog risico wordt beschouwd, waarbij medicamenteuze behandeling overwogen dient te worden. De afkappwaarde van 18% is nog een stuk hoger dan de 14% waarmee in de meta-analyse van Hayden de berekeningen zijn gemaakt en waarbij in een worstcaseredenering het aantal voorkomen critical events (in casu myocardinfarcten) en het aantal veroorzaakte critical events (in casu hersenbloeding en gastro-intestinale bloeding) gelijk zijn.

Moeten we dan ASA niet adviseren bij alle patiënten zonder HVZ, maar met een hoog risico op HVZ (tenzij bij contra-indicaties)? Graag jullie mening.

Dirk Van Duppen

Antwoord

De redenering van Van Duppen gaat op onder het uitgangspunt dat beleid zinvol wordt zodra de baten groter zijn dan de kosten. Bij preventieve interventies is evenwel veiligheid van extra groot gewicht. Anders accepteren we te gemakkelijk dat sommigen baat hebben bij een interventie, terwijl een vergelijkbaar aantal anderen schade ondervinden. De geneeskunde krijgt daarmee het karakter van een Russische roulette.

In dit verband moeten we ook rekening houden met de mogelijkheid dat het effect van een interventie heterogeen is in verschillende subgroepen. Zo was het gebruik van acetylsalicylzuur ter primaire preventie van hart- en vaatziekten bij vrouwen tot voor kort relatief weinig onderzocht. Er kwamen in 2005 gegevens uit de Women's Health Study beschikbaar dat dit

middel bij vrouwen vermoedelijk andere en in kwantitatief opzicht geringere effecten heeft: anders dan bij mannen geeft het geen reductie van het aantal hartinfarcten maar wel van beroerten (die evenwel in kwantitatief opzicht minder talrijk zijn).¹ Over het gebruik van acetylsalicylzuur voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten is de medisch wetenschappelijke literatuur momenteel dan ook verre van eensluidend.^{2,3}

Als we over enkele jaren duidelijke groepen kunnen definiëren bij wie acetylsalicylzuur ook in het kader van de primaire preventie substantiële gezondheidswinst oplevert, zal dat bij de revisie van de richtlijn worden meegenomen.

Tj. Wiersma, S. Thomas en W.A.B. Stalman

1 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon BSD, Gaziano JM, Manson JE, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.

2 Berger JS, Roncaglioni 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.

3 Hung J. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in women: does sex matter? *Med J Australia* 2006;184:260-1.

CRP bij lageluchtweginfecties is zeer ten onrechte in diskrediet gebracht

Op de BMJ site is door onderzoekers naar luchtweginfecties veel kritiek geuit op het originele artikel van Van der Meer et al,¹ dat vertaald in H&W is gepubliceerd.² Wij zijn vooral verbaasd over de foute interpretatie van de gepresenteerde resultaten en de als gevolg daarvan ten onrechte sceptische conclusie over de diagnostische waarde van de CRP bij lageluchtweginfecties. Hieronder lichten wij dit toe.

CRP kent een range van mogelijke testuitslagen. Elke testuitslag kan opgevat worden als een afkappunt. CRP>10 mg/l wordt meestal als afwijkend beschouwd. CRP wordt zodoende gedichotomiseerd in CRP>10 'ja of nee', en de testeigenschap

pen kunnen nu worden berekend. Zo is voor elk afkappunt een sensitiviteit en een specificiteit te berekenen. Door deze punten is een lijn te trekken, de Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. De oppervlakte onder curve is een maat voor de accuraatheid van de test in het voorspellen van de ziekte. Deze wordt grafisch weergegeven door op de assen sensitiviteit en 1-specificiteit tegen elkaar uit te zetten. Men ziet dan dat elke curve (uiteraard) ook een begin en een einde heeft. Deze passen bij a) een bepaald afkappunt van CRP met een lage sensitiviteit, gecombineerd met een hoge specificiteit (links onder) en b) een hoge sensitiviteit, gecombineerd met een lage specificiteit (rechts boven). Van der Meer et al. maken hier echter een denkfout: zij verwachten dat CRP bij elke testuitslag een hoge voorspellende waarde heeft voor pneumonie. Zij noteren in hun misleidende figuur 1 een spreiding in sensitiviteit van 10 tot 98%, en een spreiding van de specificiteit van 44 tot 99% als bewijs voor de willekeur van de CRP-test, terwijl dit slechts een logisch gevolg is van een test met meerdere afkappunten. Dit is ook de reden waarom de accuraatheid van een test niet wordt beoordeeld op de extremen (lees uiteinden) van de curve, maar op de totale oppervlakte onder de curve. Per situatie dient men zich vervolgens af te vragen of men behoefte heeft aan een afkappunt met de hoogste combinatie van sensitiviteit en specificiteit (de 'elleboog' van de curve, bijvoorbeeld CRP 50), of dat men juist belang hecht aan een hoge sensitiviteit, wat dan automatisch ten koste gaat van de specificiteit (bijvoorbeeld CRP 10). Respectievelijk gaat het om welke eigenschappen de beoogde test aan moet voldoen: goed en zeker aantonen van de ziekte, of het goed kunnen uitsluiten van de ziekte.

In tegenstelling tot de conclusies van Van der Meer et al. wordt in het artikel het bewijs geleverd dat de CRP een belangrijke voorspellende waarde heeft voor de diagnose pneumonie. Dit wordt in de gepresenteerde figuur 2 uitgedrukt als een gemiddelde oppervlakte onder de curve van 80% (en zelfs 85% voor de onderzoeken die voldoen aan de Lijmer-criteria).

Dit is binnen de huisartsgeneeskunde een haast niet te evenaren goed resultaat voor een afzonderlijke test. De perfecte diagnostische test bestaat niet, zeker niet in de huisartsenpraktijk. Het is een illusie te denken dat alleen perfecte testen meerwaarde hebben in de huisartsenpraktijk, zeker als de diagnostische onzekerheid (bewezen) groot is. Overigens is ook figuur 2 visueel ietwat misleidend: de horizontale as is langer dan de verticale as, waardoor de curve lager lijkt dan deze in werkelijkheid is.

Rogier Hopstaken, Geert-Jan Dinant,
Théo Verheij

- 1 Van der Meer V, et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26-9.
- 2 Van der Meer V, et al. Waarde CRP bij diagnostiek lageluchtweginfecties onzeker. *Huisarts Wet* 2006;49:192-7.

Antwoord

Hopstaken, Dinant en Verheij leveren kritisch commentaar op de heldere conclusie van ons systematisch literatuuronderzoek: de waarde van CRP bij diagnostiek van lageluchtweginfecties is onzeker.¹ Zij stellen dat per situatie moet worden gevraagd wat het afkappunt voor CRP zou moeten zijn, en dat CRP een belangrijke voorspellende waarde voor de diagnose pneumonie zou zijn. Opvallend is dat Verheij de eerste auteur is van de recente NHG-Standaard Acut hoesten, waarin men op basis van vrijwel dezelfde literatuur concludeert dat er nog onvoldoende bewijs is voor de aanvullende waarde van CRP boven anamnese en lichamelijk onderzoek bij het aantonen of uitsluiten van een pneumonie. CRP wordt daarom niet aangeraden.²

De voorspellende waarde van een test komt voort uit een combinatie van test-eigenschappen en populatie-eigenschappen. Pneumonie heeft een lage prevalentie bij patiënten die de huisarts bezoeken met luchtwegklachten. De combinatie van deze lage voorafkans en de suboptimale CRP-test maakt dat de voorspellende waarde van CRP beperkt is. Bij de hoogste combinatie van sensitiviteit en specificiteit (de

linkerbovenhoek van de ROC-curve) en een voorafkans van 5% stijgt de positief voorspellende waarde slechts van 5 naar 13%, en de negatief voorspellende waarde van 95 naar 99%.^{1,3} De voorafkans (en daarmee de positief voorspellende waarde van de CRP-test) zou verhoogd kunnen worden door een set klinische criteria te definiëren die gerelateerd zijn aan een pneumonie. Hoewel onderzoek is gedaan om een dergelijk diagnostisch model op te stellen, blijkt deze voor de huisarts in de dagelijkse praktijk nog niet toepasbaar.⁴⁻⁶ Zelfs wanneer op grond van klinische criteria een pneumonie aannemelijker gemaakt kan worden, dan nog blijft de vraag welk afkappunt van CRP moet worden gehanteerd. Hopstaken et al. noemen bijvoorbeeld CRP 50 en 10. Bestuderen wij deze afkappunten nader dan blijkt uit onze meta-analyse bij CRP 50 een brede range in sensitiviteit (0,50-0,88) en specificiteit (0,63-0,97). Voor CRP 10 geldt inderdaad een hoge sensitiviteit ten koste van een lage specificiteit (0,55-0,60).¹ Dit leidt echter weer tot veel fout-positieve uitslagen en tot onnodige antibioticavoorschriften in de klinische praktijk, iets wat we juist willen voorkómen.

Er is daarom vooralsnog geen reden tot groot enthousiasme over het gebruik van CRP bij lageluchtweginfecties in de huisartsenpraktijk. De keuze van afkappunten is discutabel, en de test voegt weinig toe aan de voorspelling van een pneumonie. Ten slotte noopt de opmerking dat onze figuur misleidend is omdat de ene as verder doorloopt dan de andere tot een reactie: bij een summary ROC (SROC)-curve wordt alleen een lijn getrokken in het gebied waarin ook gegevens beschikbaar zijn.⁷ Van misleiding is dus geen sprake.

Victor van der Meer, Arie Knuistingh Neven,
Peterhans van den Broek, Pim Assendelft

- 1 Van der Meer V, et al. Waarde CRP bij diagnostiek lageluchtweginfecties onzeker. *Huisarts Wet* 2006;49:192-7.
- 2 Verheij ThJM, Salomé PhL, Bindels PJ, Chavannes AW, Ponsioen BP, Sachs AP, et al. NHG-Standaard Acut hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
- 3 Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values

depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234-40.

- 4 Damoiseaux R, Schellevis F. Praktische waarde van diagnostische modellen vaak niet getest. *Huisarts Wet* 2005;48:46-7.
- 5 Graffelman AW, Knuistingh Neven A, Le Cessie S, Kroes ACM, Springer MP, Van den Broek PJ. Bacterieel of viraal? Een eenvoudig diagnostisch hulpmiddel bij lageluchtweginfecties. *Huisarts Wet* 2005;48:48-53.
- 6 Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA, Kester ADM, Rinkens PELM, Dinant GJ. De waarde van anamnese, lichamelijk onderzoek, BSE en CRP voor de diagnose pneumonie bij acute lageluchtweginfecties. *Huisarts Wet* 2004;47:9-15.
- 7 Deeks JJ. Systematic reviews of evaluation of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG. *Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context*. Londen: BMJ Publishing, 2001:248-82.

NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2

In de herziene versie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 zijn verschillende positieve wijzigingen zijn doorgevoerd: waaronder de duidelijke streefwaarde voor het HbA1c (< 7%), de aanbeveling om alle patiënten die in aanmerking komen voor orale medicatie, te starten op metformine, en een plaats voor thiazolidinedionen (TZD's).

Hoewel in de wetenschappelijke verantwoording een genuanceerd standpunt wordt ingenomen met betrekking tot de TZD's, wordt in de standaard zelf en het stappenplan een voorkeur uitgesproken voor één specifieke TZD. Deze ongebruikelijke stap is gebaseerd op een onderzoek met pioglitazon: de PROactive.¹

Het is aangetoond dat TZD's een positief effect hebben op een scala van cardiovasculaire risicofactoren^{2,3} en daarmee de potentie hebben om cardiovasculaire complicaties van diabetes te verminderen. Hoewel PROactive het eerste eindpuntonderzoek is met een TZD, is het aangetoonde effect binnen de onderzochte (hoogrisico) patiëntenpopulatie met veel vragen en kritiek omgeven. Een compilatie uit de internationale literatuur is recentelijk

gepubliceerd in het NTvG.² Relevant voor deze discussie zijn de volgende punten:

- 1) Het *primaire eindpunt* van het onderzoek werd niet gehaald.
- 2) Een aanzienlijk deel ($\pm 30\%$) van de onderzochte patiënten is in Europa gecontraïndiceerd voor gebruik van een TZD; daarmee is de populatie niet representatief voor de patiënten op niveau van stap 2 binnen het stappenplan.
- 3) Er was sprake van onderbehandeling met statines (slechts 43%), terwijl huidige richtlijnen (ook de NHG-Standaard) adviseren om alle diabetesen een statine voor te schrijven.

Vergelijkingen tussen rosiglitazon en pioglitazon hebben alléén een klein verschil aangetoond op lipiden, ten faveure van pioglitazon.^{3,4} Bij patiënten die een statine voorgeschreven krijgen (allemaal volgens de NHG-Standaard), is dit effect klinisch niet relevant. In dat kader is de subanalyse van PROactive interessant waarin werd aangetoond dat het effect van pioglitazon op *beide* eindpunten niet significant was bij patiënten die al een statine kregen.⁵ Het geven van een expliciete voorkeur aan één van beide TZD's is niet in lijn met de zorgvuldige weg die het NHG in het algemeen kiest. Wij zijn dan ook zeer benieuwd naar de 'evidence base' die het NHG heeft bewogen om, de vanuit de tekst van het artikel gekozen plaats voor de klasse van de TZD's, in het stappenplan een expliciete keuze te maken voor pioglitazon.

Dirk Aelvoet, medisch directeur
GlaxoSmitKline

- 1 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- 2 Holleman F, Gerdes VE, De Vries JH, Hoekstra JB. Onderzoek naar pioglitazon als secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetes mellitus type 2: onvoldoende bewijs. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:358-60.
- 3 Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G, Ciccarelli L, et al. Metabolic effects of

pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004;26:744-54.

- 4 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
- 5 <http://www.proactive-results.com/html/PowerPoints.htm>. Slide 23 van de presentatie 'Metabolic results: Professor Bernard Charbonnel'.

Antwoord

Aelvoet vraagt zich af waarom in het stappenplan voor de orale behandeling van hyperglykemie een expliciete keuze is gemaakt voor pioglitazon.

De werkgroep is tot dit besluit gekomen omdat alleen van pioglitazon onderzoek beschikbaar is op harde eindpunten bij patiënten met diabetes type 2 en een hoog cardiovasculair risico. De patiëntengroep die eventueel in aanmerking komt voor dit middel is derhalve beperkt. De behandeling is bovendien vanwege de kans op bijwerkingen – vooral hartfalen – met de nodige restricties omgeven. Onderzoek op harde eindpunten met rosiglitazon is nog niet afgerond, zodat op dit moment geen uitspraak kan worden gedaan over een eventueel groepseffect. Ook vergelijkend onderzoek van de twee middelen naar effecten op intermediaire eindpunten laat zien dat een groepseffect niet zonder meer mag worden aangenomen.¹

Ten slotte willen we opmerken dat door deze expliciete plaatsbepaling van de TZD's in het stappenplan van de NHG-Standaard deze middelen hopelijk meer 'evidence based' worden voorgeschreven dan op dit moment het geval is.

M. Bouma, M.M. Verduijn, G.E.H.M. Rutten,
A.N. Goudswaard

- 1 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.