

Het risico op veneuze trombo-embolieën werd vergeleken voor vrouwen die verschillende vormen van substitutietherapie en vrouwen die geen substitutietherapie gebruikten. Ook werd gekeken naar het risico van de duur van de therapie en de dosering van de oestrogenen. Met behulp van multipele logistische regressie werden odds-ratio's (relatieve risico's) berekend, gecorrigeerd voor leeftijd, het bestaan van varices en oppervlakkige flebitis en de bekende cardiovasculaire risicofactoren. Het gecorrigeerde relatieve risico op trombo-embolie was voor hormoongebruikers 2,1 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,2-3,4) zonder dat wezenlijke verschillen waren te vinden tussen de verschillende therapievormen of tussen de verschillende doseringen.

Dit betekent dat er extra risico is op een trombo-embolische complicatie voor 1 tot 2 patiënten op een totaal van 10.000 hormonale substitutietherapie gebruikende vrouwen. Dit verhoogde risico werd niet verklaard door risicofactoren als leeftijd, bestaan van varices, rookgedrag en Quetelet-index. Deze resultaten bevestigen de gevonden relatieve risico's in andere onderzoeken. Wat de resultaten van een onderzoek met deze opzet kan beïnvloeden, is selectiebias van de hormonale substitutietherapie gebruikende vrouwen. Men heeft aangetoond dat deze vrouwen gezonder zijn, een gunstiger cardiovasculair risicoprofiel hebben en uit betere sociaal-economische klassen komen. Daarmee kan het gevonden risico in gunstige zin worden beïnvloed, al is in dit onderzoek voor de bekende cardiovasculaire risicofactoren gecorrigeerd.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314:796-800.

M. BOORSMA-MEERMAN  
G. NIJPELS

## Cardiologie

### *De uitwerking van digoxine op morbiditeit en sterfte bij patiënten met decompensatio cordis*

De betekenis van digitalis bij de behandeling van hartaandoeningen is controversieel, in het bijzonder wegens de geringe therapeutische breedte van het middel. Vooral over het effect op lange termijn met betrekking tot sterfte en noodzaak tot ziekenhuisopname is weinig bekend. Daarom heeft de Digitalis Investigation Group, bestaande uit een groot aantal Amerikaanse klinici, een gerandomiseerd, dubbelblind en placebocontroleerd onderzoek uitgevoerd.<sup>1</sup> Het duurde 3 tot 5 jaar, had als eindpunten ziekenhuisopname en sterfte en betrof ruim 6800 patiënten met decompensatio cordis (ejectiefractie van de linker kamer  $\leq$  0,45) en een sinusritme. Zij werden willekeurig toegewezen aan een groep die naast diuretica en een angiotensine-converterend-enzymremmer óf digoxine (mediane dosis 0,25 mg per dag, n = 3397) óf placebotabletten (n = 3403) kreeg. In demografisch en klinisch opzicht waren er tussen de beide groepen geen statistisch significante verschillen. Zij werden na 4 weken, na 16 weken en daarna steeds na 4 maanden onderzocht.

Er waren 1181 sterfgevallen in de digoxine- en 1194 in de placebogroep; een statistisch niet significant verschil; evenmin was er een verschil in het aantal overledenen ten gevolge van cardiovasculaire oorzaken: 1016 tegen 1004. In de digoxinegroep was het risico op overlijden door toenemend hartfalen kleiner dan bij de overigen: risicoratio: 0,88 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,77-1,01); p = 0,06. Ook waren er

in de digoxinegroep 6% minder ziekenhuisopnamen en werden minder patiënten opgenomen wegens toenemend hartfalen: risicoratio: 0,77 (95%-BI: 0,66-0,77); p < 0,001. De gunstige effecten deden zich vooral voor bij degenen met een lage ejectiefractie, een vergroot hart en een functionele klasse III of IV volgens de New York Heart Association. Wel was er in de digoxinegroep een wat verhoogde kans op kamervibrilleren, supraventriculaire ritmestoornissen en atrioventriculair block.

De onderzoekers besluiten dat digoxine de sterfte niet beïnvloedde, maar dat het de kans op ziekenhuisopname en toenemend hartfalen verminderde. In een begeleidend redactioneel artikel betoogt Packer dat digoxine, ondanks haar onvermogen het natuurlijke beloop van de ziekte te veranderen, een doeltreffende, goedkope en veilige keuze voor het verlichten van klachten is.<sup>2</sup>

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.  
<sup>2</sup> Packer M. End of the oldest controversy in medicine. *N Engl J Med* 1997;336:575-6.

J. GEERLING

## Infectieziekten

### *Meningokokkensepsis; lagere tumornecrosisfactor- $\alpha$ -productie bij familieleden van overleden patiënten*

Tumornecrosisfactor- $\alpha$  (TNF) speelt een belangrijke rol bij het initiëren van de immuunrespons na een infectie. Een tekort aan TNF leidt tot inadequate afweer, een teveel leidt tot shock. Het is derhalve van cruciale betekenis dat de TNF-productie nauw gereguleerd is. Dit geschiedt onder andere door het TNF-promotorgen, waarvoor polymorfisme bestaat. De aanwezigheid van het TNF2-allel in de promotorregio leidt bijvoorbeeld tot hogere productie. Regulatie vindt ook plaats door interleukine-10 (IL-10), dat de TNF-productie remt.

Acute meningokokkensepsis is een vaak fataal verlopende septische shock waarbij hoge TNF-concentraties worden gevonden. Eerder Brits onderzoek suggereerde dat hierbij mogelijk de TNF-productie verhoogd is door een hogere prevalentie van het TNF2-allel.<sup>1</sup> In 1995 toonden Westendorp et al. aan dat TNF-productie door witte bloedcellen na stimulatie met lipopolysaccharide (LPS) ook hoger is bij patiënten met een ernstiger verlopende meningokokkensepsis.<sup>2</sup> Daarentegen bleek in hun onderzoek de TNF-productie bij zeer ernstige shock juist lager. Destijds verklaarden de onderzoekers dit doordat alleen patiënten konden worden onderzocht die de ziekte overleefden, daarbij suggererend dat bij overleden patiënten de TNF-productie wel hoger was geweest.

In een recent onderzoek hebben Westendorp et al. daarom eerstegraadsfamilieleden van alle, zowel overleden als herstelde, patiënten onderzocht.<sup>3</sup> LPS-gestimuleerde bloedcellen van verwanten van overleden patiënten bleken nu minder TNF te produceren dan die van verwanten van herstelde patiënten. Voorts bleek de IL-10-productie bij verwanten van overleden patiënten hoger. In tegenstelling tot de resultaten van het eerder genoemde Britse onderzoek vonden de Leidse onderzoekers geen verschil in het voorkomen van het TNF-promotorgen.

Steeds is de gedachte geweest dat meningokokkensepsis werd verklaard door een hogere dan normale TNF-productie. Westendorp et al. vinden nu dus aanwijzingen voor het tegenovergestelde. Door een te lage initiële TNF-productie zou de meningokok ongeremd kunnen uitgroeien en de hieruit voort-

vloeiende endotoxinemie zou vervolgens weer leiden tot hoge fatale TNF-concentraties.

De bevindingen in het onderzoek zijn degelijk statistisch onderbouwd. Toch is tegen de conclusie wel het een en ander in te brengen. Zo wordt cytokineproductie onder andere geremd door psychische stress en het is voorstelbaar dat deze factor sterker aanwezig was bij familieleden van wie het kind is overleden.<sup>1</sup> Aan de andere kant laat dit onderzoek een nieuw licht schijnen over de regulatie van de cytokineproductie tijdens sepsis. Alvorens nieuwe therapieën uit te proberen die de cytokineproductie bij sepsis beogen te verlagen, is stellig meer licht nodig.

#### LITERATUUR

- 1 Nadel S, Newport MJ, Booy R, Levin M. Variation in the tumor necrosis factor alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 1996;174:878-80.
- 2 Westendorp RGJ, Langermans JAM, Bel CE de, Meinders AE, Vandenbroucke JP, Furth R van, et al. Release of tumor necrosis factor: an innate host characteristic that may contribute to the outcome of meningococcal disease. *J Infect Dis* 1995;171:1057-60.
- 3 Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997;349:170-3.
- 4 Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995;346:1194-6.

M.VAN DEUREN

## Hematologie

### *Gezondheid en functioneren van langetermijnoverlevenden na allogene beenmergtransplantatie*

Veel hematologische patiënten overleven de acute complicaties van een allogene beenmergtransplantatie en blijven langdurig in complete remissie. Er is echter weinig bekend over hun gezondheid en algemeen functioneren langer dan 5 jaar na transplantatie.

Duell et al. verrichtten een retrospectief onderzoek naar de gezondheid, de sociale reïntegratie en de oorzaken van overlijden bij 798 patiënten die langer dan 5 jaar tevoren een allogene beenmergtransplantatie hadden ondergaan in verband met een hematologische ziekte.<sup>1</sup> Er werden gegevens verkregen van 43 centra in 13 Europese landen die alle zijn aangesloten bij de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). De totale patiëntengroep bestond uit 321 kinderen en 477 volwassenen. De donoren waren HLA-identieke broers of zusters. De conditionering voor transplantatie bestond bij 80% van de patiënten uit totale lichaamsbestraling, al dan niet in combinatie met chemotherapie. Bij 11% werd als conditionering alleen chemotherapie gegeven. Ter preventie van 'graft versus host disease' (GVHD) werden methotrexaat en (of) ciclosporine gebruikt. Geringe chronische GVHD ontstond bij 28% van de patiënten; 14% kreeg ernstige GVHD.

Bij de 55 patiënten (7%) die langer dan 5 jaar na de transplantatie overleden, waren de belangrijkste doodsoorzaken recidief van de hematologische ziekte (in het bijzonder chronische myeloïde leukemie en lymfomen) en chronische GVHD. Betreffende het algemeen functioneren werd gekeken naar de Karnofsky-score en naar het hervatten van werk of school. Van de 743 patiënten toonde 93% een Karnofsky-score  $\geq$  90% en 89% was in staat om volledig het werk dan wel de school te hervatten. De belangrijkste oorzaak van verminderd prestatievermogen was chronische GVHD, zich uitend in bronchiolitis obliterans, longfibrose of recidiverende infecties.

Gezien de toename van het aantal beenmergtransplantaties

en de verbeterde overleving van patiënten met acute complicaties is het van belang om vast te stellen wat de late risico's zijn ten aanzien van overlijden en chronische ziekte in deze patiëntengroep. De gegevens uit dit onderzoek werden verkregen via enquêtes en direct (telefonisch) contact.

De auteurs stellen dat selectieve rapportage hierbij onwaarschijnlijk is. In de beschouwing wordt vermeld dat de onderzoeksresultaten geen betrekking hebben op de kwaliteit van leven van deze patiëntencategorie, daar men deze slechts kan evalueren door de patiënten zelf te enquêteren. Uit dit onderzoek blijkt dat indien patiënten na een allogene beenmergtransplantatie de eerste 5 jaar overleven, de gezondheidstoestand en de sociale reïntegratie bij de meesten goed zijn. Chronische GVHD blijkt de belangrijkste risicofactor te zijn voor verminderd functioneren.

#### LITERATUUR

- 1 Duell T, Lint MT van, Ljungman P, Tichelli A, Socié G, Apperley JF, et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1997;126:184-92.

J.M. ZIJLSTRA

## Intensive-caregeneeskunde

### *'Evidence-based' ulcusprohylaxe op de intensive-careafdeling?*

Stressulcera zijn gastroduodenale erosies die frequent voorkomen bij ernstig zieke patiënten. Vroeger dacht men dat een overmaat aan zuurproductie de belangrijkste uitlokkende factor bij het ontstaan van deze ulcera was. Tegenwoordig meent men dat ischemie van de maagmucosa leidt tot het ontstaan van ulcera. Tractus-digestivusbloedingen vanuit deze ulcera gaan gepaard met een sterfte van ongeveer 50%. Gebruikelijk is dan ook het geven van profylaxe in de vorm van een H<sub>2</sub>-receptorantagonist dan wel door middel van sucralfaat. Hoewel beide methoden van profylaxe even effectief zijn in het voorkomen van bloedingscomplicaties is in een onlangs gepubliceerde meta-analyse aangetoond dat het gebruik van sucralfaat samengaat met een lagere incidentie van pneumonie en sterfte dan het gebruik van H<sub>2</sub>-receptorantagonisten. Een verklaring hiervoor is dat door H<sub>2</sub>-receptorblokkade de pH in de maag stijgt, hetgeen leidt tot kolonisatie en bacteriële overgroei. De maag fungeert als een reservoir voor infectie van de tractus respiratorius. Sucralfaat beïnvloedt de pH in de maag niet.

Wyncoll et al. bemerkten dat patiënten die van andere intensive-careafdelingen (ICU's) naar de ICU van Guy's Hospital werden overgeplaatst, toch vaak een H<sub>2</sub>-receptorantagonist als profylacticum gebruikten.<sup>1</sup> Om te onderzoeken in hoeverre de literatuur werd gevolgd, hielden zij een telefonische enquête in de Thames-regio onder de hoofden van 67 intensive-careafdelingen. Op de dag van het onderzoek waren hier in totaal 312 patiënten opgenomen. Van hen kregen 118 patiënten (38%) een H<sub>2</sub>-receptorantagonist, 82 (26%) werden behandeld met sucralfaat, 3 kregen omeprazol (1%) en 110 patiënten (35%) kregen geen profylaxe. Bij 28 ICU's bestond een protocollair voorschrift voor profylaxe van stressulcera; 68% adviseerde sucralfaatgebruik. De 39 ICU's die profylaxe toepasten zonder hiervoor een protocol te hebben, gebruikten vaker H<sub>2</sub>-receptorantagonisten dan sucralfaat. Helaas hebben de auteurs niet gevraagd naar de wijze waarop de patiënten gevoed werden. Enterale voeding, gegeven via de maag, maakt andere ulcusprohylaxe immers overbodig.

De auteurs komen tot de conclusie dat veel ICU's niet over een protocol voor stressulcusprohylaxe beschikken en dat op deze afdelingen vaker H<sub>2</sub>-receptorantagonisten gebruikt wor-