



De toekomst verzekerd

Met opluchting kan de redactie aankondigen dat de onweerswolken zijn voorbij gewaaid: er is een oplossing gevonden voor de verdere financiering van Minerva. Meer nog, de redactie kan worden uitgebreid en Franstalige collega's zullen hun intrede doen, zodat Minerva ook zal worden vertaald en beschikbaar gesteld in Wallonië. Minerva kan zich ontplooien als een onafhankelijk EBM-tijdschrift, dat belangrijke informatie uit de internationale literatuur selecteert, samenvat en met een aanbeveling voor de praktijk presenteert aan de huisarts.

Hoe dit allemaal is totstandgekomen, wordt in de komende maanden wel duidelijk gemaakt; de laatste loodjes wegen soms het zwaarst.

Anderzijds heeft onze eerste eindredacteur, Mieke van Driel, gevraagd om opvolging. Hieronder volgt daarom nogmaals een oproep om uw kandidatuur te stellen voor deze job. Zijzelf stort zich in het wetenschappelijk onderzoek over de toepasbaarheid van 'evidence-based medicine' in de huisartspraktijk, een vrucht van Minerva.

De hele redactie dankt haar langs deze weg voor haar bijzondere kritische én wetenschappelijke inbreng in de maandelijkse opbouw van Minerva.

M. De Meyere, hoofdredacteur

KU Leuven - U Gent - U Antwerpen - VU Brussel
Het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO)
 Minerva heeft een vacature voor een:

Deeltijdse stafmedewerker M/V

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Takenpakket | <ul style="list-style-type: none"> - Inventariseren en opvolgen van de belangrijkste medische informatiestromen, relevant voor de eerste lijn; - redactie en eindredactie van Minerva in samenwerking met de kernredactie: selecteren, samenvatten, corrigeren en duiden van artikels. |
| Profiel van de kandidaat | <ul style="list-style-type: none"> - Een arts, bij voorkeur huisarts, met klinische en/of epidemiologische ervaring in de eerste lijn. - Basiskennis van medisch-wetenschappelijk onderzoek en methodologie. |
| Aanbod | <ul style="list-style-type: none"> - Een bediendecontact (0,5 FTE) van onbepaalde duur. Verloning in overeenstemming met het universitair barema en in verhouding tot de nuttige ervaring. - Plaats van tewerkstelling: Gent. |

Stuur uw curriculum vitae en een uitgebreide motivatie voor deze functie naar:
ICHO, t.a.v. voorzitter J. De Maeseneer, Kapucijnenvoer 33 (blok J), 3000 Leuven

Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's?

- BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A, ET AL. COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *N ENGL J MED* 2000;343:1520-8.
- SILVERSTEIN FE, FAICH G, GOLDSTEIN JL, ET AL. GASTROINTESTINAL TOXICITY WITH CELECOXIB VS NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATOR DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS. THE CLASS STUDY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *JAMA* 2000;284:1247-55.

Duiding: M. VAN DRIEL

Eerste studie: BOMBARDIER et al.

Klinische vraag Treden door het gebruik van rofecoxib bij patiënten met reumatoïde artritis minder klinisch relevante gastro-intestinale ongewenste effecten op dan bij gebruik van naproxen?

Bestudeerde populatie In de studie werden 8.076 patiënten met reumatoïde artritis geïncludeerd die 50 jaar of ouder waren (of ≥ 40 jaar met langdurig gebruik van glucocorticoiden) en voor wie gebruik van NSAID's gedurende minimaal één jaar nodig was. Patiënten werden geëxcludeerd onder andere indien zij aan een gastro-intestinale aandoening leden, een gestoorde nierfunctie hadden, cardio-vasculaire problematiek hadden (waaronder een myocardinfarct in de voorgeschiedenis) of indien aspirine, ticlopidine, anticoagulantia of gastroprotectieve medicatie werd gebruikt. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 58 jaar (SD=10 jaar) en ongeveer 80% was vrouw; 90% was al meer dan twee jaar bekend met reumatoïde artritis en 82% had hiervoor in het verleden al een NSAID gebruikt; zo'n 56% gebruikte gelijktijdig glucocorticoiden en eenzelfde percentage gebruikte DMARD's (disease modifying anti-rheumatic drugs); 7,8% had een klinisch manifest gastro-intestinaal incident doorgemaakt.

Onderzoeksoepzet Gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek (RCT) in 301 centra van 22 verschillende landen over de gehele wereld.

Rofecoxib 50 mg per dag werd toegediend aan 4.047 patiënten en de 4.029 patiënten in de controlegroep kregen 500 mg naproxen tweemaal daags. De groepen werden gestratificeerd op basis van voorgeschiedenis van gastro-intestinale pathologie. Een onafhankelijke commissie die niet op de hoogte was van de toegediende medicatie, stelde de eindpunten vast. De mediane duur van de follow-up was 9 maanden (0,5 tot 13 maanden).

Uitkomstmeting Primaire eindpunten waren gastro-intestinale perforatie of stenose (van de bulbus duodeni) en bovenste gastro-intestinale bloedingen. Symptomatische gastroduodenale ulcera werden vastgesteld aan de hand van endoscopie of contrastradiografie, bij operatie of autopsie.

Resultaten Gedurende de studieperiode werden 2,1 gastro-intestinale incidenten per 100 patiëntjaren vastgesteld in de rofecoxibgroep vergeleken met 4,5 per 100 patiëntjaren in de naproxengroep (RR 0,5 met 95% BI 0,3-0,6; $p < 0,001$). De incidentie van myocardinfarct was hoger in de rofecoxibgroep dan in de naproxengroep (0,4% versus 0,1%; RR 0,2 met 95% BI 0,1-0,7). De

totale mortaliteit en de cardiovasculaire mortaliteit waren gelijk in beide groepen. De auteurs concluderen dat bij patiënten met reumatoïde artritis significant minder klinisch belangrijke gastro-intestinale incidenten voorkomen bij gebruik van rofecoxib vergeleken met naproxen.

Belangenvermenging/financiering De VIGOR-studie (BOMBARDIER et al.) werd gefinancierd door de firma Merck, producent van rofecoxib. Alle auteurs ontvingen financiële ondersteuning van verschillende farmaceutische bedrijven, waaronder Merck.

Tweede studie: SILVERSTEIN et al.

Klinische vraag Is celecoxib bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis geassocieerd met minder klinisch relevante gastro-intestinale ongewenste effecten dan de 'klassieke' NSAID's?

Bestudeerde populatie In de CLASS-studie werden 8.059 patiënten met artrose of reuma van 18 jaar of ouder geselecteerd. Patiënten werden geëxcludeerd indien zij gastro-intestinale pathologie hadden bij screening of in de voorgeschiedenis, indien zij nier- of leverfunctie stoornissen hadden of indien zij zwanger waren of borstvoeding gaven. De gemiddelde leeftijd was 60 jaar (ongeveer twee derde was vrouw). De diagnose reumatoïde artritis was gesteld bij 27%; de rest leed aan artrose. Zo'n 80% gebruikte reeds een NSAID en 8% had een gastro-intestinaal ulcus doorgemaakt; 38% was besmet met *Helicobacter pylori* en 20% gebruikte aspirine (≤ 325 mg/d); 30% nam corticosteroiden en 1% anticoagulantia.

Onderzoekopzet Gerandomiseerd, gecontroleerd dubbelblind klinisch onderzoek (RCT) in 386 centra in Noord-Amerika. De geïncludeerde patiënten werden ingedeeld in twee onderzoeksgroepen: 3.987 patiënten kregen celecoxib 800 mg/dag. De controlegroep (n=3.981) kreeg ofwel ibuprofen 2.400 mg/dag (n=1.985) ofwel diclofenac 150 mg/dag (n=1.996). Het gebruik van andere NSAID's en ulcusmedicatie waren niet toegestaan, het gebruik van corticosteroiden en DMARD's wel. Duur van de follow-up was zes maanden.

Uitkomstmeting Primaire eindpunten waren symptomatische bovenste gastro-intestinale ulcera en ulcus complicaties (bloeding, perforatie of stenose).

Resultaten In totaal kregen 4.573 patiënten (57%) gedurende zes maanden medicatie. De jaarincidentie van gastro-intestinale ulcuscomplicaties was niet verschillend voor celecoxib (0,76%) versus NSAID's (1,45%; p=0,09). De jaarincidentie van ulcuscomplicaties samen met symptomatische ulcera was wel significant verschillend: celecoxib 2,08% versus 3,54% voor NSAID's (p=0,02). Voor de subgroep van patiënten die geen aspirine gebruikten, waren beide uitkomsten wel significant verschillend. In de groep van aspirinegebruikers was echter noch de incidentie van ulcuscomplicaties, noch die gecombineerd met symptomatische ulcera significant verschillend tussen de beide groepen. In de celecoxibgroep werden minder (niet ernstige) gastro-intestinale klachten vastgesteld (zoals nausea, pijn, dyspepsie,...) evenals minder lever- of nierfunctiestoornissen. Het aantal cardiovasculaire incidenten was niet verschillend tussen beide groepen. De auteurs concluderen dat celecoxib gerelateerd is aan een lagere incidentie van

symptomatische ulcera en ulcuscomplicaties vergeleken met NSAID's en dat dit verschil in gastro-intestinale toxiciteit sterker is bij patiënten die niet gelijktijdig aspirine gebruiken.

Belangenvermenging/financiering De CLASS-studie (SILVERSTEIN et al.) werd gefinancierd door de firma Pharmacia, producent van celecoxib. Zes van de zestien auteurs zijn werknemers van Pharmacia; alle andere auteurs ontvingen vergoedingen als consultants bij Pharmacia.

BESPREKING

Wat we al wisten van de COX-2-selectieven

Eerder zijn in Minerva twee publicaties over het veiligheidsprofiel van de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's, rofecoxib en celecoxib, besproken¹. Het uitgangspunt van zowel de 'meta-analyse' van LANGMAN² als de studie van SIMON³ was de vraag naar het effect van de COX-2-selectieve NSAID's. In de marge hiervan trachtte men tevens uitspraken te doen over het veiligheidsprofiel. Dit was echter te weinig overtuigend. Om een evidence-based antwoord te kunnen geven op de vraag of deze producten ook minder aanleiding geven tot (ernstige) ongewenste effecten dan de klassieke NSAID's waren andere studies nodig. De VIGOR-studie (met rofecoxib) en de CLASS-studie (met celecoxib) kwamen hieraan tegemoet.

De vraag is nu of we de conclusies van de auteurs kunnen onderschrijven en welke consequenties deze studies hebben voor de klinische praktijk.

Methodologische bedenkingen

De vraag naar de *werkzaamheid* van de nieuwe COX-2-selectieven is blijkbaar niet meer aan de orde. Een systematisch overzicht van de vijf gepubliceerde effectstudies met rofecoxib (twee studies bij artrosepatiënten) en celecoxib (twee studies bij reumapatiënten en één studie bij artrosepatiënten) komt tot de conclusie dat er geen verschil in werkzaamheid kan worden vastgesteld in vergelijking met de andere bestudeerde NSAID's (ibuprofen, diclofenac en naproxen)⁴. De korte duur van sommige studies (6-12 weken, slechts één studie volgt één jaar op) en de hoge uitval (tot 46%!, waarvan een aanzienlijk deel door gebrek aan effect) dwingen toch tot nadenken.

In de VIGOR-studie stelt men vast dat in de onderzoekspopulatie het **incidentiecijfer** van (ernstige) bovenste gastro-intestinale incidenten (ulcera, bloedingen, perforaties en stenosen) in de naproxengroep 4,5 per 100 patiëntjaren bedraagt. Door rofecoxib in plaats van naproxen te gebruiken kan dit met ongeveer de helft worden gereduceerd (tot 2,1 per 100 patiëntjaren). In de naproxengroep traden 121/4.029 incidenten op, een **cumulatieve incidentie** van 3%, vergeleken met 1,4% in de coxibgroep. Omgerekend betekent dit dat ongeveer 63 reumapatiënten (NNT) met rofecoxib moeten worden behandeld om één extra ernstig gastro-intestinaal incident te voorkomen. Een huisarts zal hiervan dus wellicht nooit de voordelen kunnen ervaren.

De auteurs vermelden dat er meer uitval is omwille van dyspepsie, abdominale pijn, epigastrische pijn, nausea en maagzuur in de naproxengroep (4,9%) versus rofecoxib (3,5%), maar zij geven geen cijfers over de incidentie van deze klachten in beide onderzoeksgroepen.

De CLASS-studie is voor huisartsen relevanter, aangezien de studiepopulatie voor drie kwart uit artrosepatiënten bestaat. In deze studie kan men wel een significant verschil aantonen voor het totale aantal (ernstige) gastro-intestinale incidenten (dit zijn symptomatische ulcera én complicaties zoals bloedingen, perforaties en stenosen), maar niet voor de complicaties alleen. Het risico op een ulcus of complicatie in deze studie is 1,3% bij de patiënten die met een NSAID werden behandeld, vergeleken met 0,8% in de celecoxibgroep. Dit betekent dat ongeveer 200 patiënten met celecoxib behandeld moeten worden in plaats van een klassiek NSAID om één ernstig gastro-intestinaal incident (ulcus of complicatie) te voorkomen. Deze cijfers komen overeen met de NNT's die PETERSON en CRYER in hun editoriaal in de *JAMA* (1999) reeds berekenden; NNT's van 40 tot 500 afhankelijk van het uitgangsriskico op een gastro-intestinale complicatie⁵.

Aspirinegebruik

Voor huisartsen biedt de CLASS-studie nog een ander belangrijk gegeven. In deze studie includeerde men tevens patiënten (zo'n 20%) die laaggedoseerde aspirine (≤ 325 mg/dag) gebruikten. Men analyseerde de aspirinegebruikers apart en stelde vast dat in deze groep het gastro-intestinale voordeel van celecoxib niet aantoonbaar was. Alleen bij de groep die geen aspirine gebruikte, was er een significant voordeel van celecoxib ten aanzien van het optreden van ulcera én complicaties (RR 0,48 met 95% BI 0,28-0,89) of van complicaties alleen (RR 0,35 met 95% BI 0,14-0,98). Het is mogelijk dat de subgroep van aspirinegebruikers te klein was om een kleine reductie van het gastro-intestinaal risico door celecoxib aan te tonen⁶. Maar juist deze groep van oudere artrosepatiënten stelt de huisarts voor een therapeutisch probleem.

Cardiovasculair risico

In de VIGOR-studie waren patiënten die laaggedoseerde aspirine gebruikten, uitgesloten en stelde men vast dat het aantal myocardinfarcten in de naproxengroep significant lager was dan in de rofecoxibgroep (0,1% in de naproxengroep versus 0,4% in de rofecoxibgroep; RR 0,2 met 95% BI 0,1-0,7). Men verklaarde dit door het feit dat rofecoxib de COX-1-activiteit, waaronder aggregatie van de bloedplaatjes, niet inhibeert (wat het niet-selectieve naproxen wel doet). Dat hierover het laatste woord nog niet is geschreven, blijkt uit een recente mededeling in de *BMJ*. Hier refereert men naar een bericht in de *New York Times*, waarin wordt aangekondigd dat de Amerikaanse FDA, het agentschap dat waakt over onder andere de veiligheid van geneesmiddelen op de Amerikaanse markt, overweegt om cardiovasculaire waarschuwingen aan de bijsluiters van de coxibs toe te voegen. Aanleiding is het toegenomen aantal meldingen van myocardinfarcten bij coxibgebruikers vergeleken met gebruikers van klassieke NSAID's. Hetzelfde FDA heeft begin 2001 een waarschuwing gestuurd naar de producent van celecoxib in verband met misleidende informatie over vermeende veiligheid van de combinatie celecoxib met warfarine. Bloedingen bij patiënten die warfarine gebruiken, zijn reeds gemeld⁸.

Daarnaast zijn er voldoende aanwijzingen om ook de nierfunctie nauwlettend in het oog te houden bij het gebruik van COX-2-selectieve NSAID's^{9,10}.

Concluderend

De VIGOR- en de CLASS-studies tonen aan dat voor de onderzochte populaties de coxibs het risico op ernstige gastro-intestinale incidenten in vergelijking met de klassieke NSAID's kunnen reduceren. De klinische relevantie voor de huisartspraktijk is echter beperkt. De studiepopulaties zijn niet zeer relevant: uitsluitend reumapatiënten in de VIGOR-studie en een relatief jonge artrosepopulatie in de CLASS-studie (gemiddelde leeftijd is 60 jaar). Veel risicopatiënten zijn niet opgenomen in de studies, zodat de resultaten niet zonder meer geëxtrapoléerd kunnen worden naar de artrosepopulatie van de huisarts met vaak comorbiditeit en comedicaatie.

Belangrijk voor de praktijk zijn de bedenkingen omtrent het *cardiovasculaire risico* en de mogelijke gevolgen van de coxibs op de *nierfunctie*^{6,9,10}. Het is niet uitgesloten dat we daarover in de komende tijd meer alarmerende berichten zullen lezen.

Alle studies met betrekking tot het effect en de veiligheid van de coxibs vergelijken met de klassieke NSAID's. Een vergelijking met paracetamol, dat voor een deel van de patiënten met artrose een volwaardig alternatief is voor NSAID's, werd (nog?) niet gepubliceerd¹⁰. Ten slotte is de kosten-batenanalyse van deze dure producten, die in afwachting van een terugbetalingsregeling als zoete broodjes bij artsen werden uitgedeeld, nog niet gemaakt.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De VIGOR- en de CLASS-studies tonen aan dat de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's bij patiënten met reuma (rofecoxib) en artrose (celecoxib) het risico op ernstige gastro-intestinale incidenten kunnen reduceren. Dit is echter niet het geval voor patiënten die gelijktijdig laaggedoseerde aspirine gebruiken. De meldingen van toegenomen aantal myocardinfarcten, de interacties tussen celecoxib en anticoagulantia (warfarine) en de aanwijzingen voor verstoring van de nierfunctie dwingen tot waakzaamheid, vooral bij ouderen.

Voor artrosepatiënten kunnen oefentherapie en paracetamol een volwaardig en veilig therapeutisch alternatief zijn. Indien dit onvoldoende effectief blijft, kan worden gestart met een NSAID waarvoor een laag risico op toxiciteit wordt gemeld (zoals ibuprofen of diclofenac) in de laagst effectieve dosis. Langdurige behandeling met NSAID's wordt het best vermeden.

De redactie

- Literatuur**
- 1 VAN DRIEL M, ART B, SOENEN K. De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:225-9.
 - 2 LANGMAN MJ, JENSEN DM, WATSON DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
 - 3 SIMON LS, WEAVER AL, GRAHAM DJ, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
 - 4 Werkgroep Huisartsenformularium OCMW Gent. Rofecoxib en celecoxib: wat zeggen ons de studies met klinische eindpunten? *Geneesmiddelenbrief* 2000;7:13-20.
 - 5 PETERSON WL, CRYER B. COX-1-sparing NSAIDs. Is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999;282:1961-3.
 - 6 LICHTENSTEIN DR, WOLFE MM. Cox-2-selective NSAIDs. New and improved? *JAMA* 2000;284:1297-9.
 - 7 Minerva. *BMJ* 2001;322:1374.
 - 8 Warning Letter. Food and Drug Administration, February 1, 2001. <http://www.fda.gov/cder/warn/warn2001.htm>
 - 9 BROOKS PM. COX-2 inhibitors. *Aust Prescr* 2000;23:30-2.
 - 10 SWAN SK, RUDY DW, LASSETER KC, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:1-9.
 - 11 Projekt Farmaka. Onafhankelijke informatie over geneesmiddelen. In het kader van het nationaal project 'Onafhankelijke informatie over geneesmiddelen', onder verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmakotherapeutische Informatie vzw. Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), 15/04/1999.

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

- J. Buffels, Interuniversitair Centrum voor Huisartsen Opleiding.
 T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.
 F. Smeets, huisarts, WVVH-Taakgroep Preventie.
 J.P. Sturtewagen, huisarts, Projekt Farmaka.
 S. Van Daele, Dienst Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Gent.

Waarmee maken we de beste cervixuitstrijkjes?

MARTIN-HIRSCH P, LILFORD R, JARVIS G, KITCHENER HC. EFFICACY OF CERVICAL-SMEAR COLLECTION DEVICES: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. LANCET 1999;354:1763-70.

Duiding: F. SMEETS

Klinische vraag Wat is het meest effectieve instrument voor cervixuitstrijkjes bij vrouwen? Is aanwezigheid van endocervicale cellen een valide indicator voor de kwaliteit van het uitstrijkje?

Achtergrond De sensitiviteit van cervixscreeningsprogramma's wordt beperkt door foutieve uitstrijkjes; in studies gerapporteerde percentages fout-negatieven lopen uiteen van 1,5% tot 55%. Er bestaat een tendens om de kwaliteit van het uitstrijkje te beoordelen aan de hand van aanwezigheid of afwezigheid van endotheliale cellen. De onderbouwing hiervoor is tot nu toe onvoldoende krachtig.

Onderzoeksoepzet Een systematische review en meta-analyse van **RCT's** en **observationale studies**. De onderzoekers zochten in Medline (1966-juli 1997) en handmatig in een zestiental tijdschriften. Studies werden geïncludeerd indien zij het volgende onderzochten: de mate waarin het instrument endotheliale cellen kon verzamelen of een adequaat uitstrijkje kon produceren en de mate waarin het dyskariose kon ontdekken. Een controlegroep, ingedeeld door randomisatie, moest aanwezig zijn. Meta-analyse werd uitgevoerd volgens het **fixed effects model**.

Uitkomstmeting Alle RCT's werden beoordeeld op de methode van randomisatie, karakteristieken van de onderzoekspopulatie en waaruit deze werd gerekruteerd, de aanwezigheid of afwezigheid van endotheliale cellen en dyskariose.

Resultaten Er werden 34 RCT's en 5 observationale studies geïdentificeerd die voldeden aan de inclusiecriteria. In 32 van de 34 RCT's werd aanwezigheid van endotheliale cellen gemeten; bij slechts 19 werd de mate van detectie van dyskariose gerapporteerd. De methode van randomisatie werd in 27 studies beschreven; 16 studies rapporteerden een inadequate randomisatie. Voor analyse van de mate van dyskariosedetectie voor uitstrijkjes met en zonder endotheliale cellen werden de resultaten van 1 RCT en 5 observationale studies gepoold. De 'Ayre's spatula' is vergeleken met andere uitstrijkinstrumenten niet effectief met betrekking tot het opvangen van endotheliale cellen: Ayre's spatula vergeleken met 'extended tip spatula' geeft een OR van 2,25 met 95% BI 2,06-2,44. De mate van detectie van dyskariose is eveneens lager bij de Ayre's spatula vergeleken met de 'extended tip spatula' (OR 1,21 met 95% BI 1,20-1,33). De Ayre's spatula in combinatie met de cytobrush geeft adequatere uitstrijkjes dan de andere instrumenten. Uitstrijkinstrumenten die uitstrijkjes met endotheliale

cellen produceren, zijn beter in het detecteren van dyskariose (OR 1,89 met 95% BI 1,79-2,00). De auteurs concluderen dat de Ayre's spatula het minst effectieve instrument is voor cervixuitstrijkjes en dat dit vervangen moet worden door een spatula met verlengde tip. De aanwezigheid van endotheliale cellen in het uitstrijkje is een valide indicator voor de mate waarin het instrument dyskariose kan detecteren.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de 'Well-Being Charity' en de 'Royal College of Obstetricians and Gynaecologists' (UK).

BESPREKING

Het verschil in benamingen voor de spatel met verlengde tip uit deze review scheidt verwarrend. Het preventiehandboek van de WVVH noemt dezelfde spatel de 'gemodificeerde Ayre-spatel'¹. De afnamerichtlijnen van de werkgroep sampling spreken van het 'Aylesbury uiteinde' van een gecombineerde spatel². In het overzicht van BUNTINX et al. ten slotte heet hetzelfde instrument 'het scherpe uiteinde van een gecombineerde spatel'³. De 'Ayre-spatel' van deze review is de stompe zijde van de gecombineerde spatel (zie tekening blz. 272).

Conclusies van de auteurs

De auteurs onderzochten meerdere instrumenten en combinaties van instrumenten om kwalitatief goede uitstrijkjes te maken. De onderzochte parameters zijn:

- aanwezigheid van endocervicale cellen in het uitstrijkje,
- de mogelijkheid om met verschillende combinaties van afname-instrumenten optimale uitstrijkjes te maken,
- de invloed van de afnametechniek en het instrumentarium op de frequentie van het vinden van dysplasieën,
- de afnametechniek die het best de laag- en hooggradige afwijkingen detecteert.

Van alle onderzochte parameters geeft een gecombineerde techniek met spatel en cytobrush of spatel en wattenstokje of cervexbrush de beste resultaten. Wanneer enkel een spatel wordt gebruikt, is de spatel met verlengde tip beter dan de Ayre-spatel om bijvoorbeeld de endocervicale component te bereiken (65% respectievelijk 50%). De auteurs tonen met cijfermateriaal aan dat de gecombineerde exo- en endocervicale afname superieur is aan de enkelvoudige afname (spatel en cytobrush >90% adequate uitstrijkjes, spatel en wattenstokje >80%, cervexbrush >85%).

In het Verenigd Koninkrijk nemen ze nog steeds routinematig uitstrijkjes af met enkel de Ayre-spatel. Er bestaat nog geen traditie om de kwaliteit te beoordelen op basis van de aanwezigheid van endocervicale cellen.

De auteurs pleiten ervoor de Ayre-spatel te vervangen door een spatel met verlengde tip. Zij menen dat voordat zij de gecombineerde technieken kunnen aanbevelen, er eerst bijkomende kosten-batenanalyses moeten gebeuren.

Bedenkingen

In het editoriaal van hetzelfde nummer van de *Lancet* meldt de redacteur dat voornamelijk dankzij financiële incentives voor huisartsen, de screeningsgraad in sommige regio's tot 85% oploopt⁴. Toch scoort het Verenigd Koninkrijk in vergelijking met andere Europese landen matig wat kankerincidentie en kankersterfte betreft. Enerzijds melden de auteurs dat volgens de (kwaliteitsbewakings-)richtlijnen van het cervixscreeningsprogramma van de National Health Service (1996) 80% van de uitstrijkjes de endocervicale component moet bevatten. Anderzijds bevelen zij een afnametechniek aan die dit percentage niet kan halen. Het is merkwaardig dat zij nog twijfelen over het aanbevelen van de techniek die het vooropgestelde percentage wél kan bereiken, namelijk elke combinatietechniek.

Situatie in Vlaanderen

Zowel de richtlijn van de Vlaamse stuurgroep cervixkankeropsporing² als de NHG-Standaard^{5,6} geven de arts de keuze tussen spatel met cytobrush en cervexbrush. Deze aanbeveling steunt op meerdere studies, onder meer de studie van BUNTINX en BROUWERS³. In tegenstelling tot deze meta-analyse in de *Lancet* vonden zij geen significante verschillen tussen de combinatiemethoden.

Aanwezigheid van de endocervicale component (endocervicale en/of metaplastische cellen uit de overgangszone) is in de Vlaamse richtlijn en de NHG-Standaard een belangrijk kwaliteitscriterium voor correcte afname.

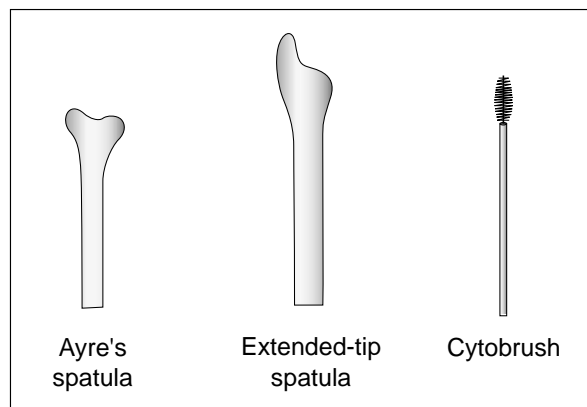
De Vlaamse richtlijnen nemen het Bethesda-classificatiesysteem over, dat endocervicale letsels en tumoren opneemt in het geheel van cervixtumoren (naast plaveiselcellletsels en tumoren). Het follow-up advies in het Bethesdasysteem voor een uitstrijkje zonder endocervicale cellen is, bij afwezigheid van cytologische afwijkingen, controle na één jaar totdat de afname correct is uitgevoerd. In de NHG-Standaard daarentegen wordt een uitstrijkje zonder pathologische bevindingen bij afwezigheid van endocervicale cellen herhaald na zes maanden⁶. Indien deze controle hetzelfde resultaat heeft (geen endocervicale component, geen pathologische afwijking), gebeurt de volgende controle vier à vijf jaar later volgens het normale screeningsschema.

Een Nederlandse huisarts in een normpraktijk maakt jaarlijks 120 uitstrijkjes (vijfjaarlijkse screening tussen 30-60 jaar). Bij de patiënten van een gemiddelde Vlaamse huisartsenpraktijk (1.000 patiënten) moeten jaarlijks 85 uitstrijkjes (driejaarlijkse screening tussen 25-64 jaar) worden gemaakt en een aantal herhalingsuitstrijkjes (wegens suboptimale kwaliteit afhankelijk van de beoordeling van de afnamekwaliteit door het lab). Gezien het vrij beperkte aantal uitstrijkjes dat een huisarts in Vlaanderen afneemt, lijkt het niet zinvol meerdere technieken afzonderlijk te gebruiken.

Representativiteit

De setting van de meerderheid van de studies in deze review komt niet overeen met de setting van de eerstelijns geneeskunde. Het aantal pathologische uitstrijkjes in deze studies loopt soms op tot 50% en meer. Prenatale kliniek, gynaecologische en urologische infecties en gynaecologische pathologieën zijn echter in vele aanbevelingen redenen om screening uit te stellen tot het onderliggende probleem is behandeld^{1,2,5-7}.

Van de 85 uitstrijkjes die jaarlijks kunnen worden afgenomen in een Vlaamse huisartsenpraktijk, zullen er drie à vier pathologische afwijkingen hebben volgens het Bethesda-protocol. In de Provinciale registers van Vlaams-Brabant en Antwerpen werd in de periode 1996-1998 gemiddeld 4,5% afwijkende uitstrijkjes gevonden. In een studie met 18.000 uitstrijkjes, voornamelijk afgenomen in Vlaamse huisartsenpraktijken, werd het verband tussen de aanwezigheid van endocervicale cellen in het uitstrijkje en de kans op het vinden van pathologische cellen **niet** op een statistisch significante wijze aangetoond³. De verklaring was het lage percentage afwijkende uitstrijkjes dat bij screeningsonderzoeken wordt gevonden.



AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Op basis van deze meta-analyse kan men concluderen dat de spatel met verlengde tip meer uitstrijkjes met endocervicale cellen genereert dan de 'stompe' Ayre-spatel. In de Vlaamse richtlijnen wordt steeds een gecombineerde afname van spatel en cytobrush of afname met cervexbrush aanbevolen.

De redactie

- Literatuur**
- 1 Commissie Preventie WVVH (red). Algemene preventie in de huisartsenpraktijk. Prima linea. Antwerpen: WVVH, 1990.
 - 2 ALBERTYN G, ARBYN M, BOURGAIN C, et al. Technische richtlijnen over de afname van een cervixuitstrijkje. Eindverslag werkgroep 'Sampling'. Vlaamse Stuurgroep Cervix-kankeropsporing, mei 2000.
 - 3 BUNTINX F, BROUWERS M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ* 1996;313:1285-90.
 - 4 The Lancet. Double jeopardy for women in cervical screening. *Lancet* 1999;354:1833.
 - 5 APPELMANS CLM, BRUINSMAN M, COLLETTE C, et al. NHG-Standaard Cervixuitstrijken (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1996;39:134-41.
 - 6 GEIJER RMM. NHG-Standaard Cervixuitstrijken: wijzigingen vervolgbeleid. *Huisarts Wet* 1999;42:30.
 - 7 MEIJER CJ, ROZENDAAL L, VOORHORST FJ et al. Humaan papillomavirus en screening op baarmoederhalskanker: stand van zaken en mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1675-9.

minerva

kort



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

Salbutamol bij astma: regelmatige inname of alleen in geval van nood?

DENNIS SM, SHARP SJ, VICKERS MR, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. *Lancet* 2000;355:1675-9.

Duider J.-P. Sturtewagen

Samenvatting Uit vroeger onderzoek is gebleken dat het regelmatig, dus niet alleen bij noodzaak, inhaleren van β_2 -mimetica op lange termijn kan leiden tot een verslechtering van de astmacontrole.

Met de TRUST (*The Regular Use of Salbutamol Trial*)-studie wil men het effect van het regelmatig toedienen van salbutamol evalueren.

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie rekruteerde 983 astmapatiënten uit huisartspraktijken. De ernst van astma werd niet gespecificeerd, maar was in beide groepen gelijk. Het ging om patiënten die minstens tweemaal per week een kortwerkend β_2 -mimeticum gebruikten en dit bij 90% in combinatie met inhalatiecorticosteroiden. De patiënten kregen ofwel 400 μg salbutamol ofwel placebo toegediend via Diskhaler, viermaal daags gedurende twaalf maanden. Primaire uitkomstmaat was de frequentie van exacerbaties van astma, gemeten aan de hand van een dagboek dat de patiënt zelf moest bijhouden en/of de mate waarin bijkomende behandeling met corticosteroiden nodig was. Er werd geen verschil vastgesteld in het optreden van exacerbaties van astma tussen beide groepen, zowel wat frequentie, tijdstip als duur betreft. De auteurs besluiten hieruit dat het regelmatig gebruik van salbutamol aan voormelde dosis geen aanleiding gaf tot verslechtering van de astmacontrole.

Bespreking Tot een tiental jaar geleden werd gewoonlijk aangeraden salbutamol en andere kortwerkende β_2 -mimetica drie- of viermaal daags te gebruiken als onderhoudsbehandeling bij astma. De rationale hiervoor was gebaseerd op de veronderstelling dat door regelmatig gebruik de luchtwegen continu werden opgehouden. Dit zou beschermend werken ten opzichte van

factoren die astma uitlokken, zoals inspanning en allergenen. Tevens zou de longdepositie van andere geïnhaleerde geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld inhalatiecorticoiden, hierdoor verbeteren. Deze logische handelswijze steunde op weinig wetenschappelijke evidentie¹. De melding van een verhoogde mortaliteit bij jonge astmatici die op deze manier werden behandeld², deed twijfels ontstaan over de veiligheid van een dergelijke therapeutische aanpak. Een studie om de eventuele nadelige effecten van het regelmatig gebruik van een β_2 -mimeticum (in dit geval fenoterol) na te gaan, werd opgezet³. Hieruit bleek dat het regelmatig gebruik van fenoterol meer na- dan voordelen opleverde. Ook studies met salbutamol toonden bij diegenen die het middel op regelmatige basis gebruikten, een trend naar minder goede astmacontrole^{4,5}. Om die redenen werden de astmarichtlijnen gewijzigd en werd geadviseerd om kortwerkende β_2 -mimetica slechts in geval van nood te gebruiken. Uit de hier besproken TRUST-studie kan evenwel niet worden geconcludeerd dat regelmatig gebruik van salbutamol tot een verslechtering van de astmacontrole leidt.

Er kan echter ook geen verbetering worden aangetoond.

Besluit De huidige richtlijnen, met name de aanbeveling om de kortwerkende β_2 -mimetica slechts in geval van nood te gebruiken, kunnen gehandhaafd blijven⁶. Tot op heden is bij regelmatig gebruik van langwerkende β_2 -mimetica geen verslechtering van de astmacontrole aangetoond. Hun effect op mortaliteit staat nog niet vast.

Belangenvermenging/financiering De studie werd gefinancierd door 'The Medical Research Council' (UK) en de pilootstudie door Boehringer Ingelheim.

- Literatuur**
- 1 SHEPHERD GL, HETZEL MR, CLARK TJ, et al. Regular versus symptomatic aerosol bronchodilator treatment of asthma. *Br J Dis Chest* 1981;75:215-7.
 - 2 WILSON JD, SUTHERLAND DC, THOMAS AC, et al. Has the change to beta-agonists combined with oral theophylline increased cases of fatal asthma? *Lancet* 1981;1:1235-7.
 - 3 SEARS MR, TAYLOR DR, PRINT CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
 - 4 DRAZEN JM, ISRAEL E, BOUSHEY HA, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. *N Engl J Med* 1996;335:841-7.
 - 5 TAYLOR DR, TOWN GI, HERBISON GP, et al. Asthma control during long term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998;53:744-52.
 - 6 SEARS MR. Short-acting inhaled β -agonists: to be taken regularly or as needed? *Lancet* 2000;355:1658-9.

Langwerkende β_2 -mimetica of hooggedoseerde inhalatiesteroïden?

SHREWSBURY S, PYKE S, BRITTON M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320:1368-73.

Duider J. Buffels

Samenvatting Indien astmapatiënten onvoldoende gecontroleerd zijn met een basisbehandeling van matige doses inhalatiesteroïden, is er sprake van 'matig persisterend astma'. De geldende

standaarden adviseren sinds 1997 om ofwel een langwerkend β_2 -sympathicomimeticum toe te voegen ofwel om de dosis inhalatiecorticosteroiden te verhogen.

Deze meta-analyse wil de uitkomst van beide types interventies vergelijken. De auteurs selecteerden negen studies op basis van kwaliteitscriteria (RCT) en vergelijkbaarheid. In totaal gaat het over 3.685 volwassen astmapatiënten die onvoldoende reageerden op dagdoses van 200 tot 800 mg budesonide (of beclometason) of 100 tot 400 mg fluticason. De behandeling werd **aselect** en **dubbelblind** aangepast door ofwel salmeterol toe te voegen ofwel door de dosis inhalatiecorticosteroiden te verhogen. Na drie tot zes maanden werden de effecten gemeten. Als uitkomstmaten werd niet enkel rekening gehouden met longfunctiemetingen, maar ook met het aantal dagen zonder symptomen, het aantal dagen zonder noodmedicatie en het aantal exacerbaties.

Uit de resultaten blijkt een statistisch significant voordeel voor de groep behandeld met salmeterol en wel voor alle uitkomstmaten, zowel na drie als na zes maanden: verschil in ochtendpiekstroom na drie maanden 22,4 (95% BI 15-30 liter/min; $p < 0,001$) en na zes maanden 27,7 (95% BI 19-36,4 liter/min; $p < 0,001$). Merkwaardig hierbij is dat ook het aantal exacerbaties lager lag in de salmeterolgroep (verschil 2,73% (95% BI 0,43%-5,04%; $p = 0,02$). Dit suggereert dat de controle van het inflammatoir proces zeker niet slechter was dan in de groep met hooggedoseerde inhalatiesteroïden. De auteurs besluiten dan ook dat de keuze voor salmeterol zeker verantwoord is.

Bespreking De methodologie van deze meta-analyse wordt in het artikel uitvoerig onderbouwd. Enige waakzaamheid lijkt toch geboden omdat de drie auteurs ofwel in loondienst werken van de firma die salmeterol produceert ofwel aandelen van de firma bezitten. Bovendien werden alle geciteerde RCT's door dezelfde firma gesponsord. Gelijkaardige besluiten worden echter geformuleerd in een vergelijkbare RCT waarbij het effect van formoterol wordt vergeleken met hoge doses beclometason, weliswaar in een **open studie**. De gemeten effecten moeten dus wellicht worden begrepen als een klasse-effect van de langwerkende β_2 -mimetica. De studie met formoterol doet evenwel geen uitspraak over het aantal exacerbaties. Ook voor salmeterol lijkt het voordeel zeer relatief in termen van numbers needed to treat (NNT): men moet ongeveer veertig patiënten gedurende zes maanden behandelen met salmeterol in plaats van hooggedoseerde inhalatiesteroïden om één exacerbatie te vermijden. Verder vertelt deze meta-analyse niets over mogelijke neveneffecten van beide alternatieven en evenmin over de kostprijs van de behandeling.

Besluit **Het lijkt voorzichtig om nog even te wachten vooraleer de huidige standaarden te herschrijven op dit punt.**

Belangenvermenging/financiering Dit onderzoek werd niet gesponsord. Twee van de drie auteurs zijn werkzaam bij GlaxoWellcome en de derde auteur heeft financiële banden met deze firma.

- Literatuur**
- 1 GEIJER RMM, VAN HENSBERGER W, BOTTEMA BJAM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen: behandeling. *Huisarts Wet* 1997;40:442-52.
 - 2 BOUROS D, BACHLITZANAKIS N, KOTTAKIS J, et. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur Respir J* 1999;14:627-32.

Fluticasoninhalatietherapie versus perorale steroïden bij kinderen met acuut astma

SCHUH S, REISMAN J, ALSHERI M, ET AL. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000;343:689-94.

Duider S. Van Daele

Samenvatting Een acute astma-aanval is de meest voorkomende medische urgentie bij kinderen. Zuurstoftherapie, inhalaties met β_2 -mimetica en anticholinergica evenals systemische corticosteroïden worden beschouwd als de hoeksteen van een adequate therapie. Twee systematische reviews van in totaal twaalf RCT's toonden aan dat een behandeling met systemische corticosteroïden (hetzij intramusculair, hetzij peroraal) bij een acute astma-aanval in vergelijking met placebo significant minder kans gaf op hospitalisatie^{1,2}.

Omwille van de bezorgdheid over de veiligheid van herhaalde systemische corticosteroïden bij kinderen wordt in deze dubbelblinde, gerandomiseerde studie onderzocht of inhalaties met hoge dosis fluticason een waardig alternatief zijn voor perorale corticosteroïden. Honderd kinderen tussen vijf en zeventien jaar (gemiddelde leeftijd=9,5 jaar) die omwille van een acute astma-aanval consulteerden op de spoedopname en een éénsecondewaarde (FEV₁) van <60% hadden, werden gerandomiseerd. De ene groep kreeg 2 mg fluticason via doseeraërosol en voorzetkamer, de andere groep kreeg 2 mg/kg prednison per os. Beide groepen kregen forse bronchodilatatietherapie (via aërosol 20, 40, 60, 80 en 140 minuten na het toedienen van de studiemedicatie). Na vier uur werd opnieuw een longfunctieonderzoek en klinische evaluatie verricht alvorens het kind eventueel uit het ziekenhuis werd ontslagen. Aan de fluticasongroep werd een ambulante therapie van tweemaal 500 µg fluticason voorgeschreven en placebo-siroop, aan de andere groep prednison à 1 mg/kg en placebo-inhalaties naast β_2 -mimetica viermaal per dag. Op dag acht werden de patiënten teruggezien voor longfunctie- en klinisch onderzoek.

Er was een significant hogere toename in éénsecondewaarde (FEV₁) in de prednisongroep (toename ten opzichte van de voorspelde waarde van 18,9% ±9,8) vergeleken met de fluticasongroep (toename van 9,4% ±12,5) vier uur na de toediening. Geen enkele patiënt van de prednisongroep vertoonde een vermindering van de FEV₁ na vier uur in vergelijking met 25% van de fluticasongroep (p<0,001). Het aantal hospitalisaties na vier uur was aanzienlijk groter in de fluticasongroep (31%) dan in de prednisongroep (namelijk 10%, p<0,01).

Bespreking Waarschijnlijk zijn de slechtere resultaten in de fluticasongroep te wijten aan het suboptimaal bereiken van de medicatie van de diepere luchtwegen door ernstige luchtwegenobstructie en mogelijk door het blokkeren van de passage door plugs. Bovendien bestaat bij kinderen met bronchiale hyperreactiviteit vaak (en zeker bij acute exacerbaties) een hoestreactie op de drijfgassen in de doseeraërosol, waardoor de medicatie onmiddellijk wordt uitgehoest voordat het de diepere luchtwegen kan bereiken. Het ware interessant geweest om conclusies te trekken over de toename van FEV₁ na acht dagen. De toename was in beide groepen ongeveer even groot (+37,6% in de fluticasongroep, +42% in de prednisongroep), maar deze

gegevens konden niet statistisch worden geëvalueerd, gezien de zwakke opkomst voor de follow-upconsultatie na acht dagen.

Besluit Men kan besluiten dat de behandeling met perorale corticosteroiden bij een acute astma-aanval superieur is aan inhalaties met hoge dosis fluticason. De aanbevelingen inzake de aanpak van een acute astma-aanval bij kinderen zoals voorgesteld door de WVVH³ en door het Nederlands Huisartsengenootschap⁴ kunnen dus ongewijzigd blijven.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gesponsord door 'The Medical Research Council' en Glaxo Wellcome Canada.

- Literatuur**
- 1 ROWE BH, SPOONER CH, DUCHRAME FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
 - 2 ROWE BH, KELLER JL, OXMAN AD. Effectiveness of steroidtherapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992;10:301-10.
 - 3 STOFFELEN H, DE SCHAMPHELEIRE L, VAN PEER W. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Astma bij kinderen. *Huisarts Nu* 1999;28:351-73.
 - 4 DIRKSEN WJ, GEIJER RM, DE HAAN M, et al. NHG-Standaard Astma bij kinderen. *Huisarts Wet* 1998;41:130-43.

Zijn antibiotica werkzaam bij een urethraal syndroom?

BAERHEIM A, DIGRANES A, HUNSKAAR S. Equal symptomatic uotcome after antibacterial treatment of acute lower urinary tract infection and the acute urethral syndrome in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:170-3.

Duider T. Christiaens

Samenvatting In dit onderzoek stellen ANDERS BAERHEIM en collega's zich een heel pragmatische onderzoeksvraag: verbeteren de symptomen bij vrouwen met een urethraal syndroom even goed als bij vrouwen met een 'echte' urineweginfectie als je een antibioticum toedient? Sinds de jaren tachtig bestaat een onopgeloste controverse over de waarde van het Kass-criterium voor blaasontsteking. Kass zelf bepaalde in zijn onderzoeken dat 100.000 kiemen/ml een goede differentiatie maakte tussen acute pyelonefritis of geen pyelonefritis en stelde voor dit afkappunt ook te gebruiken bij asymptomatische bacteriurie¹. Het criterium werd echter snel toegepast bij acute lagere urineweginfecties. Patiënten die minstens 100.000 kiemen/ml in de urine hadden, kregen de diagnose 'cystitis'; wie met dezelfde klachten minder kiemen bleek te hebben, leed aan het 'urethraal syndroom'. Men ging dan ook op zoek naar allerlei redenen voor dit syndroom: SOA's, traag groeiende kiemen, psychosomatische redenen, ...

In de vroege jaren tachtig beweerden STAMM en zijn groep dat bij symptomatische vrouwen veel lagere afkappunten golden: ze stelden dat slechts 100 kiemen/ml voldoende waren om van cystitis te spreken². Een enorme discussie brak los met vurige voor- en tegenstanders: mensen die wezen op de quasi onmogelijkheid om dergelijke kleine hoeveelheden kiemen te kweken en te differentiëren van contaminatie en anderen die benadrukten dat het Kass-criterium nooit voor cystitis was bedoeld. Verschillende onderzoekers bewezen in RCT's dat antibiotica effectief waren bij het urethraal syndroom, maar uitsluitel geven deze studies niet

3,4

BAERHEIM et al. benaderen het probleem als volgt: als een huisarts bij een vrouw een cystitis vermoedt en antibiotica voorschrijft, maakt het dan uit voor de evolutie van de klachten of ze al dan niet 100.000 kiemen/ml had bij het eerste consult? In deze studie kwamen 196 vrouwen met dysurie in aanmerking die hun (Noorse) huisarts consulteerden. Bij 46 vrouwen dacht de huisarts aan een andere diagnose dan cystitis, zodat 153 patiënten een antibioticum kregen met ook de vraag drie dagen lang de evolutie van de klachten op te schrijven. Van hen konden 23 vrouwen niet verder geïncubeerd worden wegens een staking in het microbiologisch laboratorium (!) en 21 zonden het notitieboekje omtrent hun klachten niet terug. Zo bleven 109 vrouwen over: 51 hadden 100.000 kiemen/ml of meer in de urine en 58 minder dan 100.000 kiemen/ml. Uit de resultaten blijkt nu dat het aantal kiemen de eerste dag geen enkele invloed heeft op de evolutie. Alle klachten verminderen op een analoge wijze: dysurie, frequent of dringend urineren, suprapubische pijn, rugpijn. De auteurs concluderen dat het urethraal syndroom een urineweginfectie is met weinig kiemen en dat huisartsen zonder verder onderzoek antibiotica kunnen toedienen aan vrouwen bij wie ze een cystitis vermoeden.

Bespreking

De zeer pragmatische opstelling van dit soort onderzoek spreekt huisartsen sterk aan, maar het is natuurlijk ook de zwakte van het onderzoek. Er gebeurde geen enkele vorm van randomisatie (was het aantal kiemen het enige relevante verschil tussen de twee groepen?), verschillende antibiotica werden toegediend (volgens welke criteria?), op welke basis beoordeelden de huisartsen dat een vrouw 'waarschijnlijk' een cystitis doormaakt en een andere niet (en wat hadden die 43 vrouwen die in het begin reeds werden uitgesloten?), zijn er verschillen tussen de vrouwen die 10.000 kiemen/ml hadden en die met bijvoorbeeld slechts 100? Om een afwezigheid van verschil te willen bewijzen moet men ook veel grotere groepen bestuderen.

Besluit

Concluderend kan men stellen dat dit onderzoek zeker niet het einde van de controversie zal uitmaken, maar dat het toch een argument meer geeft om niet fetisjistisch vast te houden aan het KASS-criterium (100.000 kiemen/ml). Ook voor de auteurs een reden te meer om geen kweek aan te vragen bij vermoeden van ongecompliceerde cystitis⁵.

Belangenvermenging/financiering

De studie werd gesponsord door Orion Diagnostika, Oslo (Noorwegen).

Literatuur

- 1 KASS EH, FINLAND M. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64.
- 2 STAMM WE, COUNTS GW, RUNNING KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-8.
- 3 BROOKS D, GARRETT G, HOLLIHEAD R. Sulphadimidine, co-trimoxazole, and a placebo in the management of symptomatic urinary tract infection in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1972;22:695-703.
- 4 STAMM WE, RUNNING K, MCKEVITT M, et al. Treatment of the acute urethral syndrome. *N Engl J Med* 1981;304:956-8.
- 5 CHRISTIAENS T, CALLEWAERT L, DE SUTTER A, VAN ROYEN P. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering: cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.



Verklarende woordenlijst

Aselect Uitsluitend door toeval geselecteerd.

Dubbelblind In experimenteel onderzoek spreekt men van blinding wanneer de betrokkenen niet op de hoogte zijn van de toegewezen behandeling(en). Deze procedure wordt toegepast bij interventiestudies (RCT's) om te voorkomen dat de uitkomst van het onderzoek wordt beïnvloed door kennis van de groep waarin een patiënt is ingedeeld. In een *dubbelblind* onderzoek zijn noch de onderzoekers noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegewezen behandelingsvorm.

Fixed effects model Zie heterogeniteit

Heterogeniteit Studies zijn homogeen wanneer ze goed overeenkomen in onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren. 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 door analyse van de methodesecties, door het plotten van de resultaten of met behulp van een statistische toets (Q-toets).

Indien er geen statistische heterogeniteit kan worden aangetoond, kan men bij meta-analyse gebruikmaken van het *fixed effects model*. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden, zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten. Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studie, kan men bij analyse gebruikmaken van het *random effects model*. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DERSIMONIAN & LAIRD dat uitgaat van de veronderstelling dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op werkelijke variatie tussen de studies. De aanname bij het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect. Indien de studies homogeen zijn, komen de resultaten van analyse volgens het random effects model overeen met die berekend volgens het fixed effects model.

Incidentie De incidentie is het aantal nieuwe ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven: als *cumulatieve incidentie* of als *incidentiecijfer*.

De *cumulatieve incidentie* (synoniem is risico) is de proportie van het aantal mensen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt of een bepaalde uitkomst vertoont. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte of uitkomst in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de 'populatie at risk'. De 'populatie at risk' wordt bepaald door het totaal aantal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte of uitkomst te ontwikkelen, bijvoorbeeld per duizend *patiëntjaren*.

NNT=Number Needed to Treat Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR * 100$.

Observationeel onderzoek Onderzoek waarbij geen interventie of experimentele behandeling wordt getoetst, noemt men observationeel of beschrijvend onderzoek. Vormen van observationeel onderzoek zijn: cohortstudies, dwarsdoorsnedeonderzoek (Engels: cross-sectional), case-control onderzoek en ecologisch onderzoek.

Open studie Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek. Zie ook dubbelblind.

*De Farmaceutische Inspectie van het ministerie van Sociale Zaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu is
voor het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking op zoek naar:*

**Een Nederlandstalige arts M/V
om evaluaties uit te voeren in het domein
van de geneesmiddelenbewaking (full-/halftime)**

Profiel

- actieve kennis van het Engels/ passieve kennis van het Frans,
- kennis van informatica (Windows, Word, Excel),
- beschikbaar zijn voor korte missies in het buitenland,
- in groep kunnen werken,
- ervaring in het domein van de geneesmiddelen (farmacotherapie, farmacologie, klinische toxicologie, farmaco-epidemiologie).

Kandidatuur

Vragen voor informatie en kandidaturen, vergezeld van een curriculum vitae, kunnen geadresseerd worden aan :

Dr. Xavier Kurz
Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking
Bischoffsheimlaan 33, 1° verd. - 1000 Brussel - e-mail : xavier.kurz@afigp.fgov.be