



MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

maart 2005, volume 4, nummer 2

EDITORIAAL

Omzien naar Minerva 2004

Marc De Meyere

18

MINERVA

Is pneumokokkenvaccinatie zinvol bij jonge kinderen?

B. Michiels

19

Antibiotica ter preventie van meningokokkenziekte?

P. Chevalier

21

Nitroglycerine als voorspeller voor angor?

P. De Cort

24

Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie?

P. De Paep

26

Kan kwantitatieve ultrasonografie osteoporose voorspellen?

Y. Boutsen

29

Laparoscopische versus abdominale en vaginale hysterectomie

S. Weyers

31

VERKLARENDE WOORDENLIJST

34



Omzien naar Minerva 2004

We veronderstellen dat een deel van de Minerva-lezers maandelijks hun EBM-honger kunnen stillen, maar toch ook jaarlijks willen vernemen hoe het met Minerva is gesteld. Daarom wil ik enkele belangrijke paragrafen uit het jaarverslag doorspelen.

De succesvolle verklarende woordenlijst (Mieke van Driel) is nu vertaald (Pierre Chevalier) en is te verkrijgen via het secretariaat ¹.

Sinds februari 2004 is een statistisch programma gekoppeld aan de Minerva-website. Sindsdien zijn er in totaal 14 903 'pageviews' en gemiddeld 154 'pageviews' per dag genoteerd: 75,8% uit België, maar er zijn ook bezoekers uit Nederland (11%), Frankrijk (6,7%) en zelfs de Verenigde Staten (1,3%) en Marokko (0,3%). Hoopgevend is tevens dat het aantal abonnees spontaan is toegenomen met 12%: van 8 008 in 2003 naar 9 122 eind 2004. De meeste abonnees zijn huisartsen, maar we tellen eveneens 1 600 apothekers en een 700-tal specialisten.

Het hoofddoel van Minerva blijft de onafhankelijke en kritische duiding van publicaties in de internationale literatuur.

Minerva publiceerde voor de eerste keer een perscommuniqué over Vioxx[®], samen met het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Projekt Farmaka en de 'Groupe de Recherche et d'Action en Santé' (GRAS). We wilden hiermee aantonen dat de verstrekkers van onafhankelijke informatie reeds jarenlang hebben gewaarschuwd voor de mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen van rofecoxib ²⁻³. Minerva heeft hier zelfs een heel themanummer aan gewijd ²⁻⁵. Nu blijkt dat vooraanstaande medische bladen zich toch laten manipuleren en dat ook het FDA niet vrijuit gaat. Recente publicaties demonstreren hoe groot de iatrogene ravage is die werd aangericht: in de Verenigde Staten alleen zouden er 88 000 tot 14 0000 meer coronaire hartaandoeningen zijn opgetreden

Literatuur

1. van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine (2^e druk). /Minerva Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. Te bestellen op het secretariaat of via de website voor 5 euro (exclusief verzendkosten): <http://minerva-ebm.be>
2. van Driel M, Art B, Soenen K. De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(5):225-9.
3. van Driel M. Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(6):263-8.
4. van Driel M. Bijna helemaal waar. Het verhaal van de coxibs.

door rofecoxib, waarvan 44% met dodelijke afloop. De overheid heeft hier een grote verantwoordelijkheid ⁶.

In dezelfde zin waarschuwde Minerva samen met de Folia Pharmacotherapeutica voor een verhoogd suïcidaal gedrag door gebruik van antidepressiva bij depressieve kinderen en jongeren. Dit leidde terecht tot een omzendbrief van het Directoraat-Generaal Geneesmiddelen ⁷.

Minder spectaculair maar minstens even belangrijk zijn de kritische bijdragen over medicamenten die sterk gepromoot worden, maar in de eerste lijn slechts een geringe plaats verdienen. Sartanen bij hypertensie en antagonisten van de leukotriënenreceptoren bij astma zijn hiervan enkele voorbeelden.

We zijn ook verheugd over het feit dat de leidinggevende biomedische tijdschriften nu alle onderzoekers gaan verplichten om hun studies te registreren ⁸. Op deze wijze komt er een soort publicatieplicht en is er minder kans op publicatiebias. Hiervoor pleit Minerva al jaren ⁹.

We beseffen zeer goed dat Minerva, samen met enkele andere onafhankelijke tijdschriften, een kleine 'David' is die met minder dan één honderste van het promotiebudget van de farmaceutische industrie dient rond te komen. Ook dit spanningsveld moet toch eens fundamenteel worden besproken.

In ieder geval: een welgemeende dank aan de organisaties die het mogelijk maken dat Minerva iedere maand weer kan verschijnen: de overheid, alle mutualiteiten, de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen, de Société Scientifique de Médecine Générale en het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding. Als de lezers even enthousiast zijn als de redactieleden, dan zit het goed met de toekomst van Minerva.

*In naam van de ganse redactie,
Marc De Meyere,
Hoofdredacteur*

Minerva 2003;2(8):120-1.

5. van Driel M, Chevalier P, Janssens I. Cox-2 selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar. *Minerva* 2003;2(8):126-9.
6. <http://image.thelancet.com/extras/05art1005web.pdf>
7. De Meyere M. Sertraline bij kinderen en jongeren met een majeure depressie? *Minerva* 2004;3(2):20-1.
8. Steinbrook R. Registration of clinical trials - voluntary or mandatory? *N Engl J Med* 2004;351:1820-2.
9. De Meyere M. Verborgene manipulatie. Minerva niet kritisch genoeg? *Minerva* 2004;3(2):18-9.

Is pneumokokkenvaccinatie zinvol bij jonge kinderen?

Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Inf Dis J* 2004;23:485-9.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Hoeveel invasieve pneumokokkeninfecties (inclusief serotypering) komen er voor bij kinderen en zuigelingen die al of niet gevaccineerd zijn met een geconjugeerd pneumokokkenvaccin? Wat is het risico van invasieve pneumokokkeninfecties bij niet-gevacineerde oudere kinderen en volwassenen behorende tot dezelfde populatie? Wat is de impact van vaccinatie op het patroon van antimicrobiële resistentie bij pneumokokken?

Achtergrond

In februari 2000 werd een heptavalent geconjugeerd pneumokokkenvaccin (Prevenar®) goedgekeurd in de Verenigde Staten voor toepassing bij kinderen en zuigelingen ter preventie van invasieve pneumokokkeninfecties, otitis media en pneumonie. Vanuit de medische gegevens van de gezondheidsverzekeraar Northern California Kaiser Permanente (NCKP) werden de directe en indirecte effecten van de toepassing van dit vaccin opgevolgd bij alle kinderen en volwassenen die bij hen waren ingeschreven.

Bestudeerde populatie

De NCKP beschikt over de medische gegevens van een populatie van 3,1 miljoen mensen, met 185 000 kinderen jonger dan vijf jaar. Algemene karakteristieken van deze populatie zijn niet vermeld.

Onderzoeksopzet

Gedurende 3,5 jaar werd het optreden van invasieve pneumokokkeninfecties bij alle ingeschreven personen opgevolgd.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was het optreden van een invasieve pneumokokkeninfectie (IPD) gedefinieerd als een infectie door pneumokokken die geïsoleerd werden uit een lichaamsdeel dat normaal steriel is. Hiervoor werden de gegevens gebruikt van het regionale laboratorium. Het verband tussen klinische en bacteriële diagnose is niet duidelijk beschreven. Meldingen van de medische staf, (al of niet geplande) ziekenhuisopnamen en immunisatiegegevens werden uit de databanken geëxtraheerd. Iedere geïsoleerde

pneumokok werd geserotypeerd en resistentiepatronen voor penicilline (oxacilline) en andere antibiotica werden bepaald.

Resultaten

In 2000, 2001 en 2002 waren respectievelijk 36%, 90% en 74% van de éénjarigen (n>35 000) gevaccineerd met drie dosissen en waren respectievelijk 1%, 31% en 31% van de tweejarigen (n>70 000) volledig gevaccineerd (vier dosissen). Door een tekort aan vaccins hadden veel tweejarigen hun vierde dosis niet gekregen. De jaarlijkse incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan vijf jaar was 9,5 gevallen per 100 000 persoonjaren in 2002-2003 en varieerde tussen de 54,7 en 70,8 gevallen per 100 000 persoonjaren in de vier jaren vóór 2000. Dit komt neer op een reductie van 84,1% (95% BI 74,7-90,5; p<0,001). In het laatste observatiejaar was er een niet-significante toename met 20,8% (p=0,58) van pneumokokkeninfecties met een serotype dat niet in het vaccin voorkomt ten opzichte van de laatste vier jaren vóór de start van de vaccinatie. Er was ook een gestage daling van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties bij de 20- tot 39-jarigen en de 60-plussers. Er was een significante (p<0,001) afname van de resistentie van de geïsoleerde pneumokokken tegen penicilline: van 28,9% in 1998-1999 naar 19,5% in 2001-2002.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het heptavalente pneumokokkenvaccin zeer effectief is in het reduceren van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan vijf jaar. Zij zien evidentie voor een **groeps-immuniteit** en een afname van de resistentie van de pneumokok tegen penicilline.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

De eerste auteur is lid van het 'Kaiser Permanent Vaccine Study Center' en is tevens eerste auteur van een door de firma Wyeth gesponsorde effectiviteitsstudie over Prevenar®¹.

BESPREKING

Observationeel onderzoek

Deze studie is geen RCT, maar een epidemiologische

cohortstudie waarbij de situatie vóór vaccinatie vergeleken wordt met die na vaccinatie. De populatie van



deze cohort is weliswaar groot, maar dit is noodzakelijk door de zeldzaamheid van de aandoening (invasieve pneumokokkeninfectie). De beperkingen van een cohortstudie zijn ook hier aanwezig: het blijft delicaat om causale verbanden te leggen, aangezien verschillende factoren de waargenomen veranderingen in incidentiecijfers kunnen verklaren. Een ander zwak punt is dat in deze studie geen algemene gegevens over de onderzoekspopulatie worden vermeld zoals geslacht, etniciteit, onderliggende pathologie en risicofactoren. Zo kan bijvoorbeeld de vastgestelde afname van resistentie van de pneumokok voor penicilline evengoed te wijten zijn aan een beter antibioticabeleid of aan de verspreiding van een gevoeliger serotype zoals in België het geval is ². Evenmin wordt het resistentiepatroon vergeleken met andere regio's. Daarbij valt op dat het aantal jaren dat men vergelijkt eerder klein is (namelijk twee jaar na met twee jaar vóór de vaccinatie), zeker omdat men rekening moet houden met natuurlijke schommelingen in het optreden van infecties. De twee jaren vóór 2000 toonden juist de hoogste incidentiecijfers van de laatste zes jaren en op twee jaar kan men niet voorspellen hoe de lichte toename van infecties met serotypes die niet in het vaccin voorkomen gaan evolueren.

Incidentie

Vanaf 1994 stellen we een gestage toename van het aantal invasieve pneumokokkeninfecties vast, zowel in België ² als in de Verenigde Staten. In 2002-2003 werden er in België nog meer geregistreerd, mede door een betere registratie van de pediaters die meededen aan de door Wyeth gesponsorde IPD-studie ^{3,4}. Bij kinderen onder de vijf jaar werden 59/100 000 personen met IPD geregistreerd tijdens deze studie, hetgeen overeenkomt met een absoluut aantal van 342 gevallen over heel België ⁴. In deze Amerikaanse studie was de incidentie in Californië het hoogst in 1998-1999 (70,8/100 000 personen). De progressieve toename is mogelijk te verklaren door het systematische gebruik van *Hemophilus influenzae type-b* vaccins sinds 1994 ², waarbij een andere kiem de plaats inneemt van de kiem die door het vaccin geweerd wordt. Dit ecologische fenomeen impliceert dat we het totale aantal invasieve infecties in het oog moeten houden, ongeacht de onderliggende oorzakelijke kiem.

Verskillende serotypes

Er zijn een 90-tal serotypes van de pneumokok bekend, de zeven meest agressieve en meestal ook resistente types zouden terug te vinden zijn in het vaccin. Nochtans verschilt de *serotypeverdeling* van de circulerende pneumokokken van streek tot streek. In Europa is er minder dekking door het heptavalente vaccin dan in de Verenigde Staten, waar de effectiviteitsstudies werden uitgevoerd. In België waren in de IPD-studie (2003) 72% en 57% van de vaccinsertotypes verantwoordelijk voor IPD bij respectievelijk kinderen jonger dan twee en jonger dan vijf jaar. In

de Verenigde Staten is de overeenkomst met vaccinsertotypes 89% voor IPD bij kinderen jonger dan vijf jaar. In ieder geval wordt in RCT's uitgevoerd in de Verenigde Staten ¹⁻⁵ bevestigd dat het heptavalente geconjugeerde vaccin wel degelijk effectief is (>70%) om invasieve infecties met pneumokokken (zoals bacteriëmie, meningitis en pneumonie) bij jonge kinderen tot twee jaar te reduceren. Echter, deze graad van effectiviteit is afhankelijk van de overeenkomst met het circulerende serotype. Ook in Nederland ⁶ en Frankrijk ⁷ is men om deze reden terughoudend om een algemene toepassing van dit vaccin aan te bevelen. Negen- en elfvalente geconjugeerde vaccins zijn in de maak, terwijl het reeds bestaande 23-valente polysaccharide vaccin niet aanslaat bij jonge kinderen. Het vaccin is niet effectief voor de preventie van otitis media ^{8,9}, mede door *serotypevervanging* van het etiologische pathogeen. Een probleem dat belangrijker wordt als de serotypeovereenkomst slechter is. Uit lezersbrieven blijkt dat dit fenomeen van serotypevervanging een terechte zorg is en nauwkeurige opvolging verdient ¹⁰. Bovendien hypothekeert dit ook de te verwachten groepsimmuniteit na algemene vaccinatie.

Wie loopt risico?

Heel wat kinderen en volwassenen zijn asymptomatische dragers en worden nooit ziek door de pneumokok. Vooral in gesloten gemeenschappen kan het aantal dragers oplopen ³. Kinderen jonger dan twee jaar en 60-plussers lopen het grootste risico van invasieve infecties. Vooral kinderen met immuundeficiëntie zijn hiervoor extra vatbaar. Kinderen die naar kinderkribbes gaan (drie keer hoger risico), die geen borstvoeding krijgen (vijf keer hoger risico), prematuren (1,6 keer hoger risico), laag geboortegewicht (2,6 keer hoger risico), zij die veel antibiotica hebben gekregen (3,4 keer hoger risico) al of niet voor een otitis media (2,2 keer hoger risico) lopen meer kans op ernstige pneumokokkeninfecties met ernstige verwickelingen ¹¹. In ieder geval zullen kinderen uit lagere sociale milieus en kinderen die mogelijk meer risico lopen (met laag geboortegewicht, van wie de ouders roken, die geen borstvoeding krijgen, die naar een kribbe gaan en veel oorontstekingen hebben) geen toegang hebben tot dit vaccin indien het niet wordt terugbetaald.

Ongewenste effecten

Er zijn nogal wat lastige (tijdelijke) neveneffecten gemeld in de bijsluiter (zoals toegenomen gevoeligheid ter hoogte van de injectieplaats met soms beperking van de beweeglijkheid tot gevolg, koorts, en soms braken en diarree) zeker als het vaccin tegelijkertijd met de klassieke vaccins wordt toegediend. Een belangrijk nadeel is de hoge prijs per vaccin (68 euro en voor vier dosissen 272 euro!), dat voorlopig nog niet wordt terugbetaald, ook niet voor de hoogrisicogroepen. Een studie uitgevoerd in de Verenigde Staten toont aan dat een vaccinprijs lager dan 46 dollar kosteneffectief is voor de maatschappij ¹².

Adviezen en beleid

Pediaters zijn reeds voorstander van een algemene vaccinatie vanaf de leeftijd van twee maanden⁵. Zij zien hierin een oplossing voor de toenemende resistentie van de pneumokok en wijzen op de bijkomende bescherming van niet-gevaccineerden in de naaste omgeving door groepsimmuniteit. Nergens in Europa is men tot op heden overgegaan tot een algemene vac-

cinatie van de pasgeborenen. De Hoge Gezondheidsraad in België adviseert om de hoogrisicogroepen te vaccineren en vraagt een prijsdaling en een vaste combinatie met bestaande vaccins vooraleer een veralgemening naar alle zuigelingen aan te bevelen¹³. Zij hebben wel al een aangepaste basisvaccinatiekalender gepubliceerd.

BESLUIT



Op basis van deze observationele studie zijn er onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een veralgemeende pneumokokkenvaccinatie van alle zuigelingen vanaf twee maanden te onderbouwen. Kinderen met een sterk verhoogd risico door onderliggende pathologie en/of door combinatie van verschillende risicofactoren kunnen mogelijk baat hebben bij vaccinatie en voor hen is terugbetaling van het vaccin wenselijk. Vanzelfsprekend moeten de vermijdbare risicofactoren worden aangepakt.

Literatuur

- Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- Ducoffre G. Surveillance van infectieuze aandoeningen door een netwerk van laboratoria voor microbiologie 2003. Epidemiologische trends 1983-2002. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Afdeling Epidemiologie, 2004. <http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/plabnl/plabannl/index.htm>
- Mahieu L, De Dooy J. Pneumokokkeninfectie: een onderschatte ziekte? *Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2004;50(4):1-5.
- Vergison A, Malfroot A, Tuerlinckx D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Belgian children. A national pre-conjugate vaccine overview. [poster] ESPID, Tampere, Finland, 2004.
- Mahieu L, De Dooy J. Preventie van pneumokokkeninfecties door middel van vaccinatie. *Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2004;50(4):7-12.
- Voordouw ACG. Heptavalent geconjugueerd pneumokokkenvaccin (Prevenar) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:94.
- Prescrire Rédaction, Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences prévient les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescrire* 2001;21:645-51.
- Chevalier P. Pneumokokkenvaccins ter preventie van otitis media. *Minerva* 2004;3(1):9-11.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- Cantekin EI. A pneumococcal conjugate vaccine and acute otitis media. [letter] *N Engl J Med* 2001;344:1719.
- Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999;103:e28.
- Lieu TA, Ray GT, Black SB. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460-8.
- Anoniem. Recente informatie oktober-november 2004. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:8.

Antibiotica ter preventie van meningokokkenziekte?

Purcell B, Samuelsson S, Hahné S, et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004;328:1339-43.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van antibioticaprofylaxe, toegediend aan de indexpatiënt met meningokokkenziekte, aan

de bij hem inwonende personen en aan kinderen in kinderdagverblijven op de verdere verspreiding van de ziekte?



Adviezen en beleid

Pediaters zijn reeds voorstander van een algemene vaccinatie vanaf de leeftijd van twee maanden⁵. Zij zien hierin een oplossing voor de toenemende resistentie van de pneumokok en wijzen op de bijkomende bescherming van niet-gevaccineerden in de naaste omgeving door groepsimmunitet. Nergens in Europa is men tot op heden overgegaan tot een algemene vac-

cinatie van de pasgeborenen. De Hoge Gezondheidsraad in België adviseert om de hoogrisicogroepen te vaccineren en vraagt een prijsdaling en een vaste combinatie met bestaande vaccins vooraleer een veralgemening naar alle zuigelingen aan te bevelen¹³. Zij hebben wel al een aangepaste basisvaccinatiekalender gepubliceerd.

BESLUIT



Op basis van deze observationele studie zijn er onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een veralgemeende pneumokokkenvaccinatie van alle zuigelingen vanaf twee maanden te onderbouwen. Kinderen met een sterk verhoogd risico door onderliggende pathologie en/of door combinatie van verschillende risicofactoren kunnen mogelijk baat hebben bij vaccinatie en voor hen is terugbetaling van het vaccin wenselijk. Vanzelfsprekend moeten de vermijdbare risicofactoren worden aangepakt.

Literatuur

1. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
2. Ducoffre G. Surveillance van infectieuze aandoeningen door een netwerk van laboratoria voor microbiologie 2003. Epidemiologische trends 1983-2002. Brussel: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Afdeling Epidemiologie, 2004. <http://www.iph.fgov.be/epidemio/epinl/plabnl/plabannl/index.htm>
3. Mahieu L, De Dooy J. Pneumokokkeninfectie: een onderschatte ziekte? *Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2004;50(4):1-5.
4. Vergison A, Malfroot A, Tuerlinckx D, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Belgian children. A national pre-conjugate vaccine overview. [poster] ESPID, Tampere, Finland, 2004.
5. Mahieu L, De Dooy J. Preventie van pneumokokkeninfecties door middel van vaccinatie. *Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2004;50(4):7-12.
6. Voordouw ACG. Heptavalent geconjugueerd pneumokokkenvaccin (Prevenar) geregistreerd. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:94.
7. Prescrire Rédaction, Vaccin pneumococcique conjugué à 7 valences prévient les (rares) infections invasives du nourrisson, mais l'adéquation à la prévalence des sérotypes en France reste à vérifier. *Rev Prescrire* 2001;21:645-51.
8. Chevalier P. Pneumokokkenvaccins ter preventie van otitis media. *Minerva* 2004;3(1):9-11.
9. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
10. Cantekin EI. A pneumococcal conjugate vaccine and acute otitis media. [letter] *N Engl J Med* 2001;344:1719.
11. Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999;103:e28.
12. Lieu TA, Ray GT, Black SB. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460-8.
13. Anoniem. Recente informatie oktober-november 2004. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:8.

Antibiotica ter preventie van meningokokkenziekte?

Purcell B, Samuelsson S, Hahné S, et al. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004;328:1339-43.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van antibioticaprofylaxe, toegediend aan de indexpatiënt met meningokokkenziekte, aan

de bij hem inwonende personen en aan kinderen in kinderdagverblijven op de verdere verspreiding van de ziekte?



Achtergrond

De ernst van een meningokokkeninfectie en het besmettingsrisico rechtvaardigen adequate preventieve maatregelen om de verspreiding tegen te houden. Een antibiotherapie die gericht is op de eradicatie van meningokokken in de neus wordt in alle landen voorgesteld. Rifampicine en ciprofloxacin worden voor deze indicatie het meest gebruikt. Er bestaat echter in verschillende landen een grote variatie in het toepassen van deze maatregel op de indexpersoon, al dan niet op al zijn naasten en op de contacten van kleine kinderen (0-6 jaar). De effectiviteit van rifampicine werd in een gerandomiseerde studie¹ aangetoond voor de preventie van meningitis veroorzaakt door *Haemophilus influenzae*. Een dergelijke studie over meningokokkenmeningitis werd nog niet eerder gepubliceerd.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de gegevensbanken van Medline (1966 tot 2003), Embase (1983 tot 2003), Cochrane (CDSR en DARE) en andere Britse gegevensbanken, alsook in de referenties van de gevonden publicaties. Zij hebben ook de WHO en verschillende in dit domein gespecialiseerde wetenschappelijke verenigingen geraadpleegd.

Geselecteerde studies

Enkel studies met meer dan tien patiënten, met een follow-up van ten minste één maand en een vergelijking tussen een behandelde en een niet-behandelde groep werden geïnccludeerd: al of niet gerandomiseerde interventiestudies, observationele studies of case studies (met minstens tien gevallen). Er werd geen enkele restrictie opgelegd voor publicatiedatum, regio en taal. Vijf studies beantwoordden aan de inclusiecriteria, waaronder vier retrospectieve cohortstudies en een kleine (elf gevallen) interventiestudie uit 1974.

Bestudeerde populatie

De interventiegroep omvatte alle personen die een antibiotherapie kregen die wordt beschouwd als effectief voor eradicatie van meningokokken (bijvoorbeeld voor een volwassene 600 mg/dag rifampicine peroraal gedurende twee dagen, een orale dosis van 500 mg ciprofloxacin of een intramusculaire dosis van 250 mg ceftriaxon). In de niet-interventiegroep (controlegroep) werden personen geïnccludeerd die geen enkele antibiotherapie kregen of personen die behandeld

werden met antibiotica die meningokokken niet konden eradiceren. Er is geen leeftijdsrestrictie vermeld.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het aantal gevallen van meningokokkenziekte tussen dag 1 en dag 30 na het indexgeval, hetzij in de familie van het indexgeval, hetzij in het dagverblijf voor een indexgeval in een dagverblijf. De secundaire uitkomstmaat was het aantal indexpersonen met de pathologische kiem aanwezig in de nasofarynx (dragers) bij het verlaten van het ziekenhuis.

Resultaten

Drie observationele studies in de Verenigde Staten, Denemarken en Nederland hadden voldoende klinische homogeniteit om pooling van de resultaten voor huiselijke contacten in een meta-analyse toe te laten. Het relatief risico was 0,11 (95% BI 0,02 tot 0,58) in het voordeel van antibioticaprofylaxe, met een NNT van 218 (95% BI 121 tot 1 135). Er waren geen gegevens over kinderdagverblijven beschikbaar. Voor eradicatie van de etiologische kiem bij de indexpersoon was er geen enkele vergelijkende studie beschikbaar. Het percentage indexpersonen dat drager was van de pathologische kiem bij het verlaten van het ziekenhuis was na pooling van de resultaten van vier studies in een meta-analyse 2,6% (95% BI 0,0 tot 5,5). Op basis van vier niet-heterogene studies werd het falen van een eradicatiebehandeling geschat op 3% (95% BI 0 tot 6%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er een tekort is aan interventieonderzoeken van hoge kwaliteit die strategieën voor de preventie van verspreiding van meningokokkenziekte evalueren. In observationele studies reduceert antibioticaprofylaxe bij de contacten in het huisgezin van de indexpatiënt het risico van meningokokkenziekte met 89%. De auteurs bevelen daarom antibioticaprofylaxe van deze doelgroep aan.

Financiering

Twee auteurs kregen subsidies van het 'European Programme for Prevention Epidemiology Training' (EPIET). Twee bijeenkomsten van de werkgroep werden gesponsord door de firma Wyeth Lederle.

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Voor deze meta-analyse heeft men volledig en correct gezocht, met analyse van de homogeniteit van de studies. Men kon echter slechts vier retrospectieve studies (uit 1974, 1976, 1993 en 2000) en een kleine interventiestudie, die niet homogeen is met de vorige studies (en daarom niet geïnccludeerd is in

de meta-analyse) vinden. Zoals de auteurs zelf opmerken, zijn er vele confounders bij dit type onderzoek. Zo zijn bekende risicofactoren voor meningokokkenziekte (jonge leeftijd, mannelijk geslacht, roken, lage sociaal-economische status) geheel niet in rekening gebracht in de studies, en dus ook niet in de meta-analyse van deze studies. Indien

zou blijken dat preventieve interventies (waaronder antibiotherapie) minder goed worden opgevolgd² in de lagere sociaal-economische klassen, dan zouden de observationele studies in deze meta-analyse het effect van een dergelijke behandeling kunnen overschatten. Ook het ontbreken van gegevens over de leeftijd van de bestudeerde personen (zowel indexpersonen als contacten in het gezin) maakt het moeilijk om conclusies voor de praktijk te trekken. Patiënten die een niet als eradicatie beschouwde antibiotherapie kregen werden (in theorie) geïnccludeerd in de niet-interventiegroep (controlegroep). Dit kan eveneens de resultaten hebben vertekend. De antibiotica die in de verschillende studies werden toegediend zijn rifampicine, minocycline, sulfonamide, penicilline of ciprofloxacine. Enkele van deze, namelijk sulfonamide en penicilline, worden beschouwd als niet effectief voor eradicatie. Dit lijkt dus deels in tegenspraak met het criterium waarmee men de interventie- en controlegroepen opdeelde.

Lessen voor de praktijk

Deze meta-analyse levert dus argumenten met een laag niveau van bewijskracht (namelijk uit observationele studies) voor het belang van antibioticaprofylaxe bij contacten in het gezin van een patiënt met meningokokkenziekte. De NNT is hoog (218), met een breed betrouwbaarheidsinterval, maar de ernst van de ziekte lijkt de behandeling te rechtvaardigen. Deze meta-analyse levert geen argumenten voor behandeling van contacten buitenshuis, in dagverblijven zoals bijvoorbeeld kinderdagverblijven,

naschoolse opvang of sporadische contacten.

Van verschillende antibiotica is aangetoond dat zij de meningokokken in de farynx (draggers) kunnen eradicieren (met 90 tot 97%): rifampicine, minocycline, ciprofloxacine, azithromycine en ceftriaxon³. Maar geen enkele RCT heeft kunnen aantonen dat hierdoor een reductie van het aantal gevallen van meningokokkenziekte kon worden bereikt³. Om dit te bewijzen is een RCT nodig die een groot aantal gevallen includeert. Clinical Evidence vermeldt enkel een observationele studie uit 1940 die een effect aantoonde van sulfadiazine³.

De keuze van antibioticaprofylaxe wordt door de auteurs niet besproken. Zij vermelden voor een volwassene 600 mg/dag rifampicine peroraal gedurende twee dagen, één orale dosis van 500 mg ciprofloxacine of één intramusculaire dosis van 250 mg ceftriaxon. Deze keuze is momenteel algemeen aanvaard^{4,5}. Daarentegen is de keuze voor kinderen niet beschreven. Toediening van ceftriaxon (125 mg IM) of van rifampicine (neonataal <1 maand: 5 mg/kg, oudere kinderen: 10 mg/kg met een maximum van 600 mg, elke twaalf uur gedurende twee dagen) wordt niet besproken. Maar toediening van een door sommige experts aanbevolen fluoroquinolone is strijdig met de wetenschappelijke bijsluiter van deze moleculen, die een contra-indicatie vermelden bij kinderen. Het effect van azithromycine (10 mg/kg in een dosis) is momenteel te weinig gedocumenteerd om als eerste keus te worden aanbevolen^{6,7}.

BESLUIT



Deze meta-analyse levert op basis van retrospectieve cohortstudies slechts een zeer zwak bewijs voor het beschermende effect van profylactisch behandelen met antibiotica van contacten in het huisgezin van een patiënt met meningokokkenziekte. Uit deze meta-analyse kunnen geen conclusies worden getrokken over de keuze van het antibioticum.

Literatuur

1. Band J, Fraser D, Ajello G. Hemophilus Influenzae Disease Study Group. Prevention of Hemophilus influenzae type b disease. *JAMA* 1984;251:2381-6.
2. Campbell S, Hann M, Hacker J, et al. Identifying predictors of high quality care in English general practice: observational study. *BMJ* 2001;323:784-7.
3. Correia J, Hart C. Meningococcal disease. *Clin Evid* 2004;12:1164-81.
4. The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003. Vermont, USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2003.
5. Therapeutic Guidelines. Antibiotic, version 12. Australia: Therapeutic Guidelines Limited, 2003.
6. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW, et al. Azithromycin compared with rifampicin for eradication of nasopharyngeal colonization by Neisseria meningitidis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:816-9.
7. Gonzalez de Aledo Linos A, Garcia Merino J. Control of a school outbreak of serogroup B meningococcal disease by chemoprophylaxis with azithromycin and ciprofloxacin. *An Esp Pediatr* 2000;53:412-7.

Nitroglycerine als voorspeller voor angor?

Henrikson CA, Howell EE, Bush DE, et al. Chest pain relief by nitroglycerin does not predict active coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2003;139:979-86.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de diagnostische en prognostische waarde van de vermindering van pijn op de borst na sublinguale toediening van nitroglycerine?

Achtergrond

Het toedienen van nitroglycerine sublinguaal in geval van acute pijn op de borst is een algemeen gebruik en is zelfs een diagnostisch criterium. Nochtans is deze procedure onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd.

Bestudeerde populatie

Van de 1 098 patiënten die op de spoedgevallendienst van een perifeer ziekenhuis in Baltimore (Verenigde Staten) opgenomen werden omwille van pijn op de borst of ter uitsluiting van een myocardi-farct werden er 459 opgenomen in de studie. De 603 patiënten die werden geëxcludeerd vertoonden geen pijn op de borst meer op het ogenblik dat zij werden onderzocht en sommigen bleken niet in staat om hun pijn te kwantificeren. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was ongeveer 59 jaar, 53-55% was vrouw, 42-45% rookte en 31 tot 41% had een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte.

Onderzoeksoptzet

In dit prospectief observationeel cohortonderzoek vergeleek men de respons van de patiënten op toediening van 0,4 mg nitroglycerine sublinguaal met de uiteindelijke diagnose. Na vier maanden follow-up werden de patiënten telefonisch geëvalueerd.

Uitkomstmeting

Een 'nitroglycerinerespons' werd gedefinieerd als een vermindering met ten minste 50% van de pijn vijf

minuten na toediening van nitroglycerine. De pijn werd door de patiënt zelf gescoord op een pijnschaal van 1 tot 10. De diagnose 'actief coronaire syndroom' was gedefinieerd als een toegenomen concentratie troponine-T in het bloed, een 70% stenose bij coronarografie, een positieve inspanningstest of aanwezigheid van vooropgestelde klinische criteria, die door een cardioloog die blind was voor de resultaten van de nitroglycerinetest werden beoordeeld.

Resultaten

Van de 459 geïncludeerde patiënten was er bij 181 (39%) een nitroglycerinerespons. Van de 389 (85%) patiënten van wie de gegevens na vier maanden follow-up bekend waren, hadden 141 (31%) een acuut coronaire syndroom doorgemaakt. Bij 275 (60%) patiënten was de pijn niet van cardiale oorsprong en bij 43 patiënten (9%) kon de oorzaak niet worden achterhaald. In de groep met een acuut coronaire syndroom reageerden 49 (35%) patiënten positief op nitroglycerine en in de groep zonder coronaire syndroom waren er eveneens 113 (41%) patiënten met een nitroglycerinerespons (zie tabel).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij patiënten uit de algemene populatie met 'pijn op de borst' een vermindering van die pijn na het toedienen van nitroglycerine de aanwezigheid van een acuut coronaire syndroom niet voorspelt. Deze procedure mag volgens hen niet worden gebruikt bij het stellen van de diagnose.

Financiering

National Heart, Lung and Blood Institute (V.S.)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel: Verschil in primaire eindpunten tussen de interventiegroep en de placebogroep.

	Diagnose acuut coronaire syndroom			Totaal
	Positief	Negatief		
Testresultaat	Positief	49 (TP)	113 (VP)	162
	Negatief	92 (VN)	162 (TN)	254
Totaal		141	275	416

TP: terecht-positief; TN: terecht-negatief; VN: vals-negatief; VP: vals-positief

Sensitiviteit	0,35 (35%)
Specificiteit	0,59 (59%)
Voorspellende waarde van positieve test	0,30 (30%)
Voorspellende waarde van negatieve test	0,63 (63%)

BESPREKING

Controverse over nitraten bij angor

Het effect van de toediening van nitraten in geval van 'pijn op de borst' is nog steeds erg controversieel. Volgens de NHG-Standaard 'Stabiele angina pectoris' ¹ is in geval van stabiele inspanningsangor het voorbijgaan van de pijn door rust en/of door nitraten één van de drie diagnostische criteria, maar de 'American Heart Association' en de 'American College of Cardiology' ² hechten hieraan dan weer minder belang. Ook volgens de NHG-Standaard 'Acuut coronaair syndroom' (noot 9) zou in geval van instabiele angina pectoris, een verlichting van de pijn door nitraten eerder pleiten tegen de aanwezigheid van een acuut myocardinfarct, maar voor deze aanbeveling wordt dan weer geen enkele referentie vermeld ³.

Selectie van patiënten

Onmiddellijk stelt de lezer vast dat de meeste, zometert alle patiënten met stabiele inspanningsangor, niet zijn opgenomen in deze studie. Het moeten immers allemaal patiënten zijn die bij aankomst op de dienst spoedgevallen nog steeds pijn ondervinden op de borst. Dit bleek bij meer dan de helft van de gevallen, namelijk 603 van de 1 098 patiënten (55%) die zich presenteerden met initiële borstpijn, niet meer het geval! Het merendeel van deze patiënten heeft dus waarschijnlijk een stabiele angina pectoris. Omdat ze door relatieve rust reeds klachtenvrij waren, kwamen ze (dus) daarom niet meer in aanmerking voor het studieprotocol. Men mag al direct besluiten dat dit onderzoek niet relevant is voor de grote groep van eerstelijnspatiënten met stabiele inspanningsangor. Maar dit is geen groot probleem, aangezien stabiele inspanningsangor in eerste instantie toch een 'anamnestische' diagnose is. Diamond en Forrester hebben reeds in 1979 de kans op coronaire hartziekte op basis van leeftijd, geslacht en aard van de pijn in kaart gebracht, door anamnestiche gegevens te vergelijken met uitkomsten van coronarografie ⁴. Met alleen anamnestiche kan een zeer goede inschatting van de kans worden gemaakt en een nitraattest, evenals andere diagnostische middelen zoals inspanningscardiogram en thaliumscintigrafie van het myocard, zijn dan overbodig.

Oordeel van de huisarts goede voorspeller

Een andere methodologische beperking van deze studie is het feit dat men geen enkele moeite doet om op klinische en anamnestiche basis een indruk te krijgen van de voorkans op cardiaal lijden bij iemand met 'pijn op de borst'. Het is immers bekend dat bij deze patiënten uiteindelijk maximaal slechts één op de vijf een acuut coronaair syndroom zal vertonen en het is de opdracht van de eerste lijn om deze patiënten zo efficiënt mogelijk te benoemen ⁵. Hierin slaagt de huisarts ook grotendeels: de voorspellende waarde van het oordeel van een huisarts voor het uitsluiten van ernstige cardiale pathologie bij patiënten met 'pijn op de borst' bedraagt 96%, hetgeen bijzonder hoog is ⁵. De kans echter dat ernstige ziekten zoals een acuut myo-

cardinfarct of instabiele angina pectoris daadwerkelijk worden aangetroffen wanneer de huisarts daarvoor verwijst, is 50%.

Het is dus vooral deze groep van patiënten die ons interesseert. Kunnen we in deze groep de diagnose verfijnen met behulp van een nitraattest? De eerste lijnsarts beschikt immers enkel over anamnestiche (voorgeschiedenis, klinisch voorkomen en pijnkarakteristieken) en klinische (lage bloeddruk, ritmestoornissen, hartauscultatie) argumenten om de verwijzdrempel te bereiken. De markers voor coronaair lijden worden pas positief na meerdere (drie tot zes) uren en dus onbruikbaar op het acute moment. Van het ECG is ook bekend dat het in het begin vals-negatief kan zijn. Hoewel de huisarts op basis van een cluster van klinische gegevens al tot een redelijk goed oordeel kan komen, zou een bijkomende gevoelige diagnostische test meer dan welkom zijn.

Subgroepen?

In dit onderzoek beschikken we jammer genoeg niet over gegevens met betrekking tot de verwijzingscriteria en/of informatie om de voorkans op klinische gronden te kunnen inschatten. Men had bijvoorbeeld de gegevens van het bij de opname uitgevoerde ECG in de beslisboom kunnen betrekken. Eigenlijk wordt in deze studie een irrelevant diagnostisch protocol getest ('bij iedereen nitraat onder de tong en dan zien we wel') bij patiënten van wie we niet weten of ze vooraf in de eerste lijn door een huisarts zijn onderzocht. Een studie waarin men criteria voor mogelijke meerwaarde van een nitraattoediening onderzoekt bij specifieke patiëntengroepen (bijvoorbeeld patiënten met een klinisch vermoeden van instabiele angina pectoris of met een cardiovasculaire voorgeschiedenis of een slecht cardiovasculair risicoprofiel) is waarschijnlijk relevanter voor de praktijk. Opvallend in deze studie is dat in de groep die niet reageert op nitraat, gedurende de opnameperiode meer acute myocardinfarcten worden vastgesteld (18% met 95% BI 14 tot 24 versus 11% met 95% BI 7 tot 17; $p=0,06$, NS). De cardiale voorgeschiedenis van de niet-responders is significant meer belast ($p=0,04$) en meer patiënten hebben tegelijkertijd zuurstoftherapie nodig ($p=0,07$). In het algemeen vertonen deze patiënten een trend van een slechter cardiovasculair risicoprofiel (hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie, roken, familiale voorgeschiedenis en langdurig nitraatgebruik). Deze risicogroepen zijn in deze studie echter te klein om subgroepanalyse mogelijk te maken. Het is verwonderlijk dat er zo weinig ECG-afwijkingen in beide groepen worden gevonden. Slechts 4% van de patiënten die op nitroglycerine reageren en 6% van de niet-responders ($p>0,2$) vertoont een ST-segmentelevatie en evenveel een ST-segmentdepresie bij opname! In een onderzoek in een Nederlandse groepspraktijk bij patiënten met pijn op de borst, variërend van specifieke pijn tot vermoeden van myocardinfarct, vertoonde 29% van de patiënten een

ECG-afwijking die een rechtstreekse impact had op het beleid⁶.

Ten slotte valt op dat er uiteindelijk na vier maanden bij niemand van de 217 patiënten met pijn op de borst en een negatief testonderzoek, een acuut coronair syndroom wordt vastgesteld. Dit was wel het geval bij twaalf patiënten uit de groep van 122 patiënten die nooit een fietsproef of coronarografie ondergingen, omdat op klinische gronden 'duidelijk' was dat ze geen acuut coronair syndroom hadden.

Besliskundig

Bij deze studie zijn vele kanttekeningen te maken, maar als we de diagnostische karakteristieken van de 'nitroglycerinetest' bekijken, kunnen we voor de praktijk toch enkele conclusies trekken. De **sensitiviteit** is

0,35 (49/141) en de **specificiteit** is 0,59 (162/275). De **likelihoordratio** van een positieve test wordt dan 0,85; met andere woorden: wanneer een patiënt positief reageert op de 'nitroglycerinetest', dan neemt de kans dat hij leidt aan een coronair syndroom niet toe. De likelihoordratio van een negatieve test is 0,9 (**ontkennde kracht** is 1,1), hetgeen betekent dat een dergelijke uitslag evenmin argumenten kan aandragen om iemand gerust te stellen (de kans op afwezigheid van een coronair probleem blijft gelijk). Deze test eigenschappen zijn dus absoluut onvoldoende om bruikbaar te zijn in de diagnostiek van een acuut coronair syndroom bij een patiënt met pijn op de borst die de spoeddienst bezoekt. Sterker nog, de test scheidt enkel verwarring.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie heeft vele beperkingen, maar leert ons toch dat de diagnostische en prognostische waarde van het toedienen van nitraten (en het effect op de pijn) bij een patiënt met pijn op de borst onvoldoende is. In afwachting van beter diagnostisch onderzoek over patiënten met pijn op de borst in de eerste lijn, benadrukken we de stelling van de NHG-Standaard: bij patiënten met het vermoeden van een acuut coronair syndroom, zelfs als de klachten verdwijnen door (rust en/of) nitraten, verwijst de huisarts dezelfde dag nog door voor een verdere cardiologische opname³.

De redactie

Literatuur

1. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHG-Standaard Stabiele angina pectoris, (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95.
2. Task Force on Practice Guidelines (Committee on the ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation* 2002;106:1893-900.
3. Rutten FH, Grundmeijer HTML, Grijseels EWM, et al. NHG-Standaard Acuut coronair syndroom (Acuut myocardinfarct en instabiele angina pectoris). *Huisarts Wet* 2003;46:831-43.
4. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
5. van der Does E, Lubsen J, Pool J. Acute myocardial infarction: An easy diagnosis in general practice? *J R Coll Gen Pract* 1980;30:405-9.
6. Rutten FH, Kessels AGH, Willems FF, Hoes AW. Is electrocardiografie in de huisartspraktijk nuttig? *Huisarts Wet* 2001;44:477-81.

Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie?

Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75-8.

Duiding: P. De Paepe



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de plaats van orale atypische neuroleptica in de behandeling van gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementie?

Achtergrond

Atypische neuroleptica worden in toenemende mate gebruikt in de behandeling van demente bejaarden met gedragsstoornissen. Algemeen wordt gepro-

ECG-afwijking die een rechtstreekse impact had op het beleid⁶.

Ten slotte valt op dat er uiteindelijk na vier maanden bij niemand van de 217 patiënten met pijn op de borst en een negatief testonderzoek, een acuut coronair syndroom wordt vastgesteld. Dit was wel het geval bij twaalf patiënten uit de groep van 122 patiënten die nooit een fietsproef of coronarografie ondergingen, omdat op klinische gronden 'duidelijk' was dat ze geen acuut coronair syndroom hadden.

Besliskundig

Bij deze studie zijn vele kanttekeningen te maken, maar als we de diagnostische karakteristieken van de 'nitroglycerinetest' bekijken, kunnen we voor de praktijk toch enkele conclusies trekken. De **sensitiviteit** is

0,35 (49/141) en de **specificiteit** is 0,59 (162/275). De **likelhoodratio** van een positieve test wordt dan 0,85; met andere woorden: wanneer een patiënt positief reageert op de 'nitroglycerinetest', dan neemt de kans dat hij leidt aan een coronair syndroom niet toe. De **likelhoodratio** van een negatieve test is 0,9 (**ontkende kracht** is 1,1), hetgeen betekent dat een dergelijke uitslag evenmin argumenten kan aandragen om iemand gerust te stellen (de kans op afwezigheid van een coronair probleem blijft gelijk). Deze test eigenschappen zijn dus absoluut onvoldoende om bruikbaar te zijn in de diagnostiek van een acuut coronair syndroom bij een patiënt met pijn op de borst die de spoeddienst bezoekt. Sterker nog, de test scheidt enkel verwarring.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie heeft vele beperkingen, maar leert ons toch dat de diagnostische en prognostische waarde van het toedienen van nitraten (en het effect op de pijn) bij een patiënt met pijn op de borst onvoldoende is. In afwachting van beter diagnostisch onderzoek over patiënten met pijn op de borst in de eerste lijn, benadrukken we de stelling van de NHG-Standaard: bij patiënten met het vermoeden van een acuut coronair syndroom, zelfs als de klachten verdwijnen door (rust en/of) nitraten, verwijst de huisarts dezelfde dag nog door voor een verdere cardiologische opname³.

De redactie

Literatuur

1. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHG-Standaard Stabiele angina pectoris, (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95.
2. Task Force on Practice Guidelines (Committee on the ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation* 2002;106:1893-900.
3. Rutten FH, Grundmeijer HTML, Grijseels EWM, et al. NHG-Standaard Acuut coronair syndroom (Acuut myocardinfarct en instabiele angina pectoris). *Huisarts Wet* 2003;46:831-43.
4. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
5. van der Does E, Lubsen J, Pool J. Acute myocardial infarction: An easy diagnosis in general practice? *J R Coll Gen Pract* 1980;30:405-9.
6. Rutten FH, Kessels AGH, Willems FF, Hoes AW. Is electrocardiografie in de huisartspraktijk nuttig? *Huisarts Wet* 2001;44:477-81.

Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie?

Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75-8.

Duiding: P. De Paepe



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de plaats van orale atypische neuroleptica in de behandeling van gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementie?

Achtergrond

Atypische neuroleptica worden in toenemende mate gebruikt in de behandeling van demente bejaarden met gedragsstoornissen. Algemeen wordt gepro-

pageerd dat de atypische neuroleptica effectiever zijn en minder extrapiramidale bijwerkingen hebben dan de typische neuroleptica. Literatuurgegevens over hun effectiviteit en veiligheid bij bejaarden zijn echter schaars.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De onderzoekers zochten naar abstracts in Medline (1966 tot september 2003), in Embase (1980 tot september 2003), in de Cochrane Library (Issue 1, 2003), in referentielijsten en via klinische experts.

Geselecteerde studies

Men includeerde dubbelblinde RCT's die het gebruik van de orale atypische neuroleptica (clozapine, risperidon, olanzapine, quetiapine) onderzochten ten opzichte van placebo en ten opzichte van typische neuroleptica, in de behandeling van gedrags- en psychologische stoornissen bij dementerende patiënten. Twee reviewers evalueerden op gestandaardiseerde wijze iedere studie onafhankelijk van elkaar.

Bestudeerde populatie

In deze review werden in totaal 1 570 dementerende patiënten met gedragsstoornissen en psychologische symptomen, zoals verbale en fysieke agressie, agitatie, psychotische symptomen (hallucinaties en wanen), slaapproblemen en rondlopen opgenomen. Meer dan 96% van de deelnemers verbleef in een instelling, 76,3% leed aan de ziekte van Alzheimer en hun (gewogen) gemiddelde leeftijd was 82,3 jaar.

Uitkomstmeting

De meetschalen die men gebruikte om het effect en de bijwerkingen te evalueren, alsook de definities van klinische respons, verschilden per studie.

Resultaten

Vijf dubbelblinde RCT's werden behouden: vier studies onderzochten risperidon (ten opzichte van placebo in twee studies, ten opzichte van haloperidol in één studie en ten opzichte van placebo zowel als

haloperidol in één studie). Olanzapine werd slechts in een placebogecontroleerde studie onderzocht. In twee van de drie studies die risperidon (gemiddeld ongeveer 1 mg/dag) vergeleken met placebo, zag men over een periode van twaalf maanden een kleine, doch statistisch significante verbetering van de BEHAVE-AD-schaal in het voordeel van risperidon. In één studie werd voor risperidon een dosisafhankelijke toename van extrapiramidale symptomen waargenomen vanaf 2 mg/dag. De twee studies die haloperidol (gemiddeld ongeveer 1 mg/dag) met risperidon (gemiddeld ongeveer 1 mg/dag) vergeleken, toonden na twaalf maanden geen verschil op de BEHAVE-AD-schaal. Risperidon ging wel gepaard met minder extrapiramidale symptomen. Olanzapine (5 mg/dag en 10 mg/dag) ging in vergelijking met placebo na zes maanden gepaard met een significante verbetering op de NPI-NH-schaal. Dit effect werd niet waargenomen voor 15 mg/dag. Olanzapine gaf aanleiding tot meer somnolentie en gangstoornissen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van atypische neuroleptica voor de behandeling van gedragsstoornissen bij dementerende patiënten weinig onderzocht is, en dat er weinig evidentie bestaat dat deze effectiever en veiliger zouden zijn dan de typische neuroleptica.

Financiering

De review werd gesponsord door een werkingskrediet van de 'Canadian Institutes of Health Research' (CIHR) en een 'CIHR Chronic Disease New Emerging Team'-beurs.

Belangenvermenging

De studiebeurs van de eerste auteur werd gedeeltelijk gesponsord door Eli Lilly. Een medeauteur ontving honoraria van Janssen-Ortho, Pfizer en Novartis. Alle geïncludeerde studies werden gesponsord door farmaceutische firma's.

BESPREKING

Weinig studies

Het feit dat slechts vijf RCT's werden geïncludeerd in deze systematische review is niet alleen een bewijs van schaarste aan studies binnen de populatie van dementerende patiënten, maar evenzeer van een gebrek aan kwalitatief hoogstaande studies binnen het domein van de psychofarmaca in het algemeen. Voor olanzapine ontbreken vergelijkende studies met de typische neuroleptica, maar vergelijkende studies tussen de atypische neuroleptica onderling zijn er evenmin. Uitspraken omtrent de relatieve veiligheid en effectiviteit van de verschillende atypische neuroleptica zijn dan ook op weinig harde evidentie gebaseerd. Een recent overzicht in Clinical Evidence over gedragsstoornissen bij dementerenden includeerde dezelfde studies en kwam tot hetzelfde besluit¹.

De kwaliteit van de vijf geïncludeerde RCT's is goed, zoals blijkt uit de vrij hoge Jadad-kwaliteitscores voor randomisering, blindering en beschrijving van patiënten bij wie de studie vroegtijdig werd beëindigd. 'Concealment of allocation' werd slechts in twee studies beschreven, zodat 'allocation bias' voor de overige studies niet kan worden uitgesloten. Een bijkomende reden voor bezorgdheid is het feit dat alle studies met atypische neuroleptica door farmaceutische firma's zijn gesponsord en geïnitieerd.

Heterogeniteit van uitkomsten

De vergelijkbaarheid tussen de vijf studies wordt bemoeilijkt door de heterogeniteit in het meten van klinische eindpunten. Vijf verschillende meetschalen werden gehanteerd om de effectiviteit van de ingestelde

behandeling te evalueren. Het is ook niet duidelijk welke verandering op de gebruikte meetschalen overeenkomt met een klinisch significante respons. Daarenboven werden multi-pele vergelijkingen uitgevoerd op meerdere subschalen, wat aanleiding kan geven tot een inflatie van de type-I-fout (dat wil zeggen onterecht aannemen dat er een verschil bestaat). Slechts drie van de vijf studies gebruikten statistische methodes om hiervoor te corrigeren. Ook hier stelt zich de vraag naar de klinische relevantie bij het vinden van kleine verschillen in deze subschalen. Om de extrapyramidale symptomen te evalueren werden eveneens meerdere scoresystemen gebruikt. Dezelfde opmerkingen zijn hier dus van toepassing. Opvallend in de placebogecontroleerde studies is de verbetering van de gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij de patiënten die met placebo werden behandeld. Hiervoor zijn enkele verklaringen mogelijk: niet-farmacologische invloeden door bijvoorbeeld extra aandacht voor de patiënten in de studie of 'regressie naar het gemiddelde', aangezien neuroleptica meestal worden opgestart wanneer de gedragsstoornissen het meest uitgesproken zijn.

Veiligheid?

De studies werden voornamelijk uitgevoerd bij geïnstitutionaliseerde bejaarden, hetgeen de extrapolatiebaarheid van de resultaten naar de thuisituatie bemoeilijkt. De studieduur van de vijf RCT's bedraagt maximaal twaalf weken, zodat we geen uitspraak kunnen doen over de veiligheid en effectiviteit van atypische neuroleptica op langere termijn. In dit kader moeten we waarschuwen dat er aanwijzingen zijn, afkomstig van

gerandomiseerde placebogecontroleerde studies, dat het gebruik van olanzapine en risperidon in de behandeling van dementiegerelateerde gedragsproblemen gepaard gaat met een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit. Naar aanleiding hiervan raden verschillende instanties het gebruik van olanzapine en risperidon af in de behandeling van dementiegerelateerde gedragsproblemen^{2,3}. Wegens het ontbreken van studies kan de vraag niet beantwoord worden of de typische neuroleptica minder kans op cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit geven dan de atypische neuroleptica. Bijkomende reden voor bezorgdheid bij de atypische neuroleptica is de toenemende evidentie dat ze gepaard kunnen gaan met metabole afwijkingen, zoals een verstoord glucosemetabolisme en hyperlipidemie⁴.

Plaats van niet-medicamenteuze aanpak

Naast de medicamenteuze aanpak van gedrags- en psychologische stoornissen bij dementerende bejaarden is het belangrijk te wijzen op de plaats van niet-farmacologische interventies. Een voorbeeld is realiteitsoriëntatie, hetgeen effectief is in zowel de preventie als de behandeling van agitatie bij demente bejaarden⁵. Ten slotte dient gewezen te worden op het belang van het stopzetten van neuroleptica bij dementie. Uit studies is immers gebleken dat dit geen toename van gedragsproblemen veroorzaakt en gepaard kan gaan met een verbetering van de cognitieve functie en het affect^{6,7}. Het succes van systematische campagnes in Nederland om neuroleptica af te bouwen bij bejaarden in rusthuizen bewijst dat dit een haalbare strategie is in de dagelijkse klinische praktijk.

BESLUIT



Uit deze systematische review blijkt dat er geen wetenschappelijke argumenten zijn om de atypische neuroleptica te verkiezen boven de typische neuroleptica voor de behandeling van gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementerende bejaarden.

Literatuur

1. Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clin Evid* 2004; 11:1250-77.
2. EMEA public statement on the safety of olanzapine, 9 March 2004. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>
3. Committee on Safety of Medicines urgent message on atypical antipsychotic drugs and stroke, 9 March 2004. <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>
4. Lindenmeyer JP, Czibor P, Volavka J. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-6.
5. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Reality orientation for dementia. (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, et al. A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *N Engl J Med* 1992;327:168-73.
7. Van Reekum, Clarke D, Conn D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *Int Psychogeriatr* 2002; 14:197-210.

Productnamen

Risperidon: Risperdal®

Olanzapine: Zyprexa®

Clozapine: Leponex®

Quetiapine: Seroquel®

Haloperidol: Haldol®

Kan kwantitatieve ultrasonografie osteoporose voorspellen?

Hodson J, Marsh J. Quantitative ultrasound and risk factor enquiry as predictors of postmenopausal osteoporosis: comparative study in primary care. *BMJ* 2003;326:1250-1.

Duiding: Y. Boutsen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de waarde van onderzoek van de botstructuur met behulp van kwantitatieve ultrasonografie in de identificatie van vrouwen met een hoog risico van osteoporose?

Achtergrond

De huidige richtlijnen voor de eerste lijn bevelen aan om het risico van osteoporose in te schatten met behulp van een aantal specifieke vragen gebaseerd op de klassieke risicofactoren voor osteoporose. De waarde van deze manier van opsporen is niet eerder vergeleken met die van kwantitatieve ultrasonografie.

Bestudeerde populatie

Tweehonderd vrouwen tussen 60 en 69 jaar met een vermoeden van osteoporoserisico (48%) of met interesse om hun botstatus te kennen (52%) werden gerekruteerd in zeven Engelse huisartsenpraktijken. Risicofactoren voor osteoporose waren: BMI <19, afname van de lichaamslengte met >5 cm, kyfose, proximale femurfractuur bij de moeder, vroegtijdige menopauze of hysterectomie (jonger dan 45 jaar), secundaire amenorrhoe sinds meer dan één jaar, corticosteroidtherapie sinds meer dan zes maanden aan een dosis >7,5 mg prednisolon per dag, fractuur na de leeftijd van 50 jaar en radiografische verdenking van osteoporose.

Onderzoekopzet

In dit dwarsdoorsnedeonderzoek werd door een ervaren verpleegkundige bij de vrouwen een vragenlijst met risicofactoren voor osteoporose afgenomen en een kwantitatieve ultrasonografische meting van de hiel (Sahara-densitometrie) uitgevoerd. Vervolgens werd een botdensitometrie van de heup en lumbale wervel-

kolom met 'Dual energy x ray absorptiometry' ¹ (DXA, de gouden standaard) uitgevoerd.

Uitkomstmeting

De **sensitiviteit, specificiteit** en de positieve en negatieve **voorspellende waarden** van de verschillende methodes werden berekend (met 95% BI) in vergelijking met DXA.

Resultaten

Van de 190 geëvalueerde vrouwen hadden er 31 osteoporose gedocumenteerd met DXA, 113 hadden minstens één anamnestiche risicofactor voor osteoporose en 49 hadden een **T-score** <-1,7 bij kwantitatieve ultrasonografie (de drempel werd retrospectief gedefinieerd en kwam overeen met het 25^e percentiel van de bestudeerde populatie). De testeigenschappen zijn weergegeven in de *tabel*. Combinatie van kwantitatieve ultrasonografie met een vragenlijst verhoogde de sensitiviteit met 22% en reduceerde de specificiteit slechts met 4%.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van kwantitatieve ultrasonografie en een vragenlijst van risicofactoren vrouwen met een hoog risico van osteoporose kan opsporen. Bijkomende studies en een kosten-effectiviteitsanalyse zijn echter nodig.

Financiering

De studie werd gedeeltelijk gesponsord door het 'Centre for Primary Health Care Studies' van de universiteit van Warwick (V.K.).

Belangenvermenging

Geen gerapporteerd



Tabel: Diagnostische eigenschappen (95% BI) van verschillende manieren om het risico van postmenopauzale osteoporose te voorspellen.

	Vragenlijst	Kwantitatieve ultrasonografie	Combinatie
Sensitiviteit	68% (50-82)	71% (54-85)	90% (77-98)
Specificiteit	42% (35-50)	83% (77-88)	38% (30-45)
Voorspellende waarde positieve test	19% (12-26)	45% (32-59)	22% (15-30)
Voorspellende waarde negatieve test	87% (78-93)	94% (89-97)	95% (88-99)

BESPREKING

Kwantitatieve ultrasonografie

Kwantitatieve ultrasonografie heeft als voordeel dat het uitgevoerd kan worden met een toestel dat weinig plaats inneemt, draagbaar is, relatief goedkoop is en geen ioniserende stralen induceert. Hierdoor is het ook interessant voor gebruik in de huisartspraktijk. Met behulp van kwantitatieve ultrasonografie kan men de snelheid en de vermindering van intensiteit van een (geluids)golf door een perifere beenderige structuur (hiel, tibia, knieschijf) meten. Het resultaat hangt niet enkel af van de botmassa, maar ook van de mechanische eigenschappen van het bot (micro-architectuur, mineralisatie, elasticiteit). Deze techniek kwantificeert dus niet de minerale inhoud van het bot. Nadelen van kwantitatieve ultrasonografie zijn de hoge variatiecoëfficiënt (in de orde van 3 à 5%) en het ontbreken van standaardisatie van de meetinstrumenten en normen die toelaten om het resultaat te linken aan een individueel fractuurrisico. De auteurs van dit artikel preciseren dat er geen algemeen aanvaarde drempelwaarde bestaat en dat ze voor hun evaluatie arbitrair en retrospectief geopteerd hebben voor een drempel die overeenkomt met een standaarddeviatie van -1,7 (T-score -1,7).

Combinatie van kwantitatieve ultrasonografie en anamnese

In deze studie is de sensitiviteit van het afnemen van een vragenlijst met klinische risicofactoren (68%) en van het kwantitatieve ultrasonografisch onderzoek (71%) vrijwel gelijk, maar vooral het gebruik van de twee methoden tezamen lijkt interessant. De combinatie van een gerichte anamnese met kwantitatieve ultrasonografie kon in deze populatie 90% van de osteoporosepatiënten identificeren. Dit betekent dat een ultrasonografische uitkomst die overeenkomt met een T-score van -1,7 op het Sahara-apparaat equivalent is aan een risicofactor voor osteoporose.

Deze resultaten komen goed overeen met de huidige verwachtingen van kwantitatief ultrasonografisch onderzoek, met name een betere identificatie van patiënten met risico van osteoporose. Een lage waarde bij kwantitatieve ultrasonografie, met inachtneming van een verschillende drempelwaarde voor elk type apparaat, rechtvaardigt een verwijzing voor een botdensitometrisch onderzoek met DXA. Enkel DXA kan uitsluitsel geven of er werkelijk sprake is van osteoporose. In België kan overigens alleen op basis van het resultaat van een DXA terugbetaling van een

anti-resorberende behandeling (alendronaat, risedronaat, raloxifen) worden aangevraagd. Het effect van een dergelijke behandeling is overigens alleen aangetoond bij vrouwen met een T-score < -2,5².

Toekomst?

Het is mogelijk dat in de toekomst kwantitatieve ultrasonografie, op dezelfde wijze als DXA vandaag, gebruikt zal worden om het fractuurrisico direct in te schatten. Recente studies gaan in deze richting³. De EPIC-Norfolk-studie, een prospectief observationeel populatieonderzoek, heeft de voorspellende waarden van kwantitatieve ultrasonografische meting van de hiel voor het totale fractuurrisico en het risico van heupfracturen bij mannen en vrouwen onderzocht. Ongeveer 15 000 mannen en vrouwen van 42 tot 82 jaar werden gedurende één tot negen jaar gevolgd. Mannen en vrouwen die in de BUA-verdeling (Broadband Ultrasound Attenuation) van de hiel tot de laagste 10% behoorden, hadden een relatief fractuurrisico van 4,44 (95% BI 2,24-8,89; $p < 0,0001$), vergeleken met de 30% hoogste waarden. Een afname van ongeveer één standaarddeviatie in BUA (20dB/MHz) was geassocieerd met een relatief fractuurrisico van 1,95 (95% BI 1,50-2,52; $p < 0,0001$), onafhankelijk van het geslacht, de leeftijd, het rookgedrag en fractuurantecedenten (Cox-regressieanalyse). De auteurs onderlijnen dat deze resultaten suggereren dat kleine veranderingen in fysieke activiteit (zoals wandelen) of in absorptie van vitamine D, geassocieerd kunnen worden met veranderingen in de gezondheid van het bot of het fractuurrisico. De auteurs concluderen dat een kwantitatieve ultrasonografische meting van de hiel op een eenvoudige wijze en zonder neveneffecten, het totale fractuurrisico en het risico van heupfracturen goed kan voorspellen. Maar er zijn meer argumenten nodig om het opstarten van screeningsprogramma's te rechtvaardigen. Deze resultaten benadrukken het belang van de toestand van het bot bij het bepalen van het fractuurrisico, maar wijzen eveneens op de uitdaging om interventies te ontwikkelen die de toestand van het bot in de bevolking verbeteren.

Voordat de kwantitatieve ultrasonografische techniek algemeen kan worden toegepast, moet zij gestandaardiseerd worden, dienen drempels gedefinieerd te worden die direct corresponderen met een toename van fractuurrisico en is er nood aan een meer accurate technologie met een kleine variatiecoëfficiënt.

BESLUIT

Deze studie toont aan dat kwantitatieve ultrasonografische botmeting in de huisartspraktijk gebruikt zou kunnen worden om patiënten met een hoog risico van osteoporose beter te identificeren (case-finding). Voor de diagnostiek van osteoporose blijft botdensitometrie met X-stralen aangewezen.

Algemene screening naar osteoporose is niet aan te bevelen, maar case-finding van patiënten met een hoog risico is wetenschappelijk en ethisch te verantwoorden⁴. Factoren die een hoog risico kunnen voorspellen zijn vooral vroegtijdige menopauze (<45 jaar), een familiale anamnese van ernstige osteoporose, een antecedent van een niet-traumatische fractuur, roken, een sedentair leven en sommige geneesmiddelen (zoals corticosteroiden, anti-epileptica en schildklierhormonen)⁴.

Literatuur

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. for the FIT Research Group. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al., for the FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
3. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202.
4. Themanummer Osteoporose. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):64-93.

Laparoscopische versus abdominale en vaginale hysterectomie

Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328:129-35.

Duiding: S. Weyers

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Is er een verschil in postoperatieve complicaties tussen laparoscopische, abdominale en vaginale hysterectomie?

Achtergrond

De traditionele toegangswegen voor hysterectomie zijn abdominaal en vaginaal. Sinds ruim één decennium bestaat tevens de mogelijkheid van laparoscopische hysterectomie. De keuze voor een bepaalde techniek hangt nauw samen met de voorkeur van de chirurg of het centrum. Verschillende studies vergeleken de uitkomsten van laparoscopische met vaginale of met abdominale hysterectomie. Echter, geen ervan had voldoende power om de veiligheid van de verschillende ingrepen te onderzoeken.

Bestudeerde populatie

In totaal 43 gynaecologen uit 30 centra (28 in het Verenigd Koninkrijk en twee in Zuid-Afrika) inclueerden gedurende vier jaar 1 380 patiënten, die in aanmerking kwamen voor hysterectomie voor een benigne aandoening. In 63% van de gevallen was dit

omwille van disfunctionele bloedingen en in 17% omwille van fibromen. Exclusiecriteria waren: uterus-massa groter dan het equivalent van twaalf weken zwangerschap, uterusprolaps graad 2 of 3, contra-indicaties voor laparoscopie en noodzaak tot gelijktijdige ingreep van de bekkenbodem. De demografische kenmerken waren vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 41 jaar en de BMI was 26. Meer dan 60% had reeds een operatie in het kleine bekken ondergaan.

Onderzoeksopzet

In twee parallele, gerandomiseerde multicenterstudies werden de vrouwen volgens het klinisch oordeel van de gynaecoloog ingedeeld in een 'abdominale arm' (n=876) die abdominale hysterectomie vergeleek met laparoscopische hysterectomie, of een 'vaginale arm' (n=504) die vaginale hysterectomie vergeleek met laparoscopische hysterectomie. In elke arm werden de patiënten met een centrale computer gerandomiseerd volgens een 2:1 verhouding (twee laparoscopische ingrepen versus één vaginale of abdominale hysterectomie). Na zes weken werden de vrouwen teruggezien.



BESLUIT

Deze studie toont aan dat kwantitatieve ultrasonografische botmeting in de huisartspraktijk gebruikt zou kunnen worden om patiënten met een hoog risico van osteoporose beter te identificeren (case-finding). Voor de diagnostiek van osteoporose blijft botdensitometrie met X-stralen aangewezen.

Algemene screening naar osteoporose is niet aan te bevelen, maar case-finding van patiënten met een hoog risico is wetenschappelijk en ethisch te verantwoorden⁴. Factoren die een hoog risico kunnen voorspellen zijn vooral vroegtijdige menopauze (<45 jaar), een familiale anamnese van ernstige osteoporose, een antecedent van een niet-traumatische fractuur, roken, een sedentair leven en sommige geneesmiddelen (zoals corticosteroiden, anti-epileptica en schildklierhormonen)⁴.

Literatuur

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. for the FIT Research Group. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al., for the FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
3. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004;363:197-202.
4. Themanummer Osteoporose. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):64-93.

Laparoscopische versus abdominale en vaginale hysterectomie

Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328:129-35.

Duiding: S. Weyers

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Is er een verschil in postoperatieve complicaties tussen laparoscopische, abdominale en vaginale hysterectomie?

Achtergrond

De traditionele toegangswegen voor hysterectomie zijn abdominaal en vaginaal. Sinds ruim één decennium bestaat tevens de mogelijkheid van laparoscopische hysterectomie. De keuze voor een bepaalde techniek hangt nauw samen met de voorkeur van de chirurg of het centrum. Verschillende studies vergeleken de uitkomsten van laparoscopische met vaginale of met abdominale hysterectomie. Echter, geen ervan had voldoende power om de veiligheid van de verschillende ingrepen te onderzoeken.

Bestudeerde populatie

In totaal 43 gynaecologen uit 30 centra (28 in het Verenigd Koninkrijk en twee in Zuid-Afrika) inclueerden gedurende vier jaar 1 380 patiënten, die in aanmerking kwamen voor hysterectomie voor een benigne aandoening. In 63% van de gevallen was dit

omwille van disfunctionele bloedingen en in 17% omwille van fibromen. Exclusiecriteria waren: uterus-massa groter dan het equivalent van twaalf weken zwangerschap, uterusprolaps graad 2 of 3, contra-indicaties voor laparoscopie en noodzaak tot gelijktijdige ingreep van de bekkenbodem. De demografische kenmerken waren vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 41 jaar en de BMI was 26. Meer dan 60% had reeds een operatie in het kleine bekken ondergaan.

Onderzoeksopzet

In twee parallele, gerandomiseerde multicenterstudies werden de vrouwen volgens het klinisch oordeel van de gynaecoloog ingedeeld in een 'abdominale arm' (n=876) die abdominale hysterectomie vergeleek met laparoscopische hysterectomie, of een 'vaginale arm' (n=504) die vaginale hysterectomie vergeleek met laparoscopische hysterectomie. In elke arm werden de patiënten met een centrale computer gerandomiseerd volgens een 2:1 verhouding (twee laparoscopische ingrepen versus één vaginale of abdominale hysterectomie). Na zes weken werden de vrouwen teruggezien.



Een vragenlijst werd opgestuurd na vier maanden en na één jaar.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het optreden van ten minste één majeure complicatie: majeure bloeding (met transfusie), hematoom (met transfusie of drainage), darm-, blaas- of ureterletsel, longembool, majeur anesthesieprobleem, onvoorziene laparotomie (conversie tijdens ingreep of reïnterventie), wonddehiscentie.

Secundaire eindpunten waren: mineure complicaties (zoals beperkte bloeding of hematoom, infectie of DVT), hoeveelheid bloedverlies, postoperatieve pijn (gemeten op VAS en nood aan analgetica) en levenskwaliteit (seksuele activiteit, lichaamsbeeld en algemeen gezondheidsgevoel). De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

In de 'abdominale arm' was laparoscopische hysterectomie geassocieerd met significant meer majeure complicaties (gemiddeld verschil 4,9%; 95% BI 0,9 tot 9,1; $p=0,02$, zie tabel). Dit verschil kwam overeen met een OR van 1,91 (95% BI 1,11 tot 3,28) en een NNH van 20. De operatieduur van laparoscopische hysterectomie was langer, maar dit was wel geassocieerd met minder postoperatieve pijn (VAS-score 3,51 versus 3,88; $p=0,01$) en een korter ziekenhuis-

verblijf (drie versus vier dagen). Na vier en twaalf maanden was er geen verschil in levenskwaliteit.

In de 'vaginale arm' was er geen verschil in aantal majeure complicaties tussen laparoscopische hysterectomie en vaginale hysterectomie (gemiddeld verschil 0,3%; 95% BI -2,2 tot 5,8; $p=0,92$, zie tabel). Ook hier was de operatieduur langer bij laparoscopische hysterectomie (72 versus 39 minuten). Er waren geen andere verschillen tussen de groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat laparoscopische hysterectomie gepaard gaat met significant meer majeure complicaties dan abdominale hysterectomie. De laparoscopische operatie duurt langer, maar geeft minder postoperatieve pijn, een sneller herstel en een betere levenskwaliteit op korte termijn. De vaginale arm had onvoldoende power om iets te kunnen zeggen over majeure complicaties. De operatieduur voor vaginale hysterectomie was korter dan via laparoscopische weg.

Financiering

National Health Service, Verenigd Koninkrijk

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel: Primaire en secundaire uitkomsten in de abdominale arm (abdominale vs laparoscopische hysterectomie) en in de vaginale arm (vaginale vs laparoscopische hysterectomie).

	Abdominale arm		Vaginale arm	
	Abdominaal (n=292)	Laparoscopisch (n=584)	Vaginaal (n=168)	Laparoscopisch (n=336)
Patiënten met ≥ 1 majeure complicatie	18 (6,2%)	65 (11,1%)	16 (9,5%)	33 (9,8%)
Majeure bloeding	7	27	5	17
Darmletsel	3	1	0	0
Ureterletsel	0	5	0	1
Blaasletsel	3	12	2	3
Longembool	2	1	0	2
Anesthesieprobleem	0	5	0	2
Conversie naar andere techniek	1	23	7	9
Revisie	1	3	0	1
Wonddehiscentie*	1	1	0	1
Hematoom	2	4	22	7
Andere	0	0	1	0
Patiënten met ≥ 1 mineure complicatie	79 (27,1%)	147 (25,2%)	47 (27,9%)	78 (23,2%)
Mediane operatieduur (min.)	50	84	39	72

* wonddehiscentie: wijken van de wondranden

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Om een power van 80% te bekomen had men berekend dat er in de abdominale trial in elke groep 487 patiënten nodig waren. In de vaginale trial had men per groep 1 141 patiënten nodig. Toen men de studie na vier jaar afsloot (wegens gebrek aan fondsen en

sterk verminderende rekrutering) had men in totaal 876 patiënten ingesloten in de abdominale studie, dus minder dan gewenst. De auteurs gingen er bij aanvang reeds van uit dat het gewenste aantal in de vaginale studie niet zou worden gehaald, maar lieten de studie toch starten aangezien het de grootste stu-

die zou zijn waarbij laparoscopische met vaginale hysterectomie werd vergeleken. Uiteindelijk werden in de vaginale studie 504 patiënten geïnculdeerd.

Definitie van complicaties

In de abdominale studie vond men significant meer majeure complicaties bij laparoscopische hysterectomie. Eén van de belangrijkste redenen hiervoor is dat de noodzaak om over te gaan tot laparotomie (conversie) als een majeure complicatie werd beschouwd. Dit alleen al was verantwoordelijk voor 3,9% van de majeure complicaties in de laparoscopiegroep. Als dit wordt meegerekend zou het percentage majeure complicaties terugvallen tot 7,2% en zou er wellicht geen statistisch verschil meer zijn tussen beide groepen. Door conversie als een majeure complicatie te beschouwen, zouden chirurgen de beslissing tot conversie kunnen uitstellen. Dit zou tevens op medico-legaal vlak implicaties kunnen hebben ¹.

Daarnaast is het aantal majeure complicaties in deze studie, zelfs indien geen rekening wordt gehouden met conversie, bijzonder hoog ². Dit is wellicht te wijten aan een belangrijke bias. Ten eerste waren de 584 laparoscopische hysterectomieën verricht door 43 chirurgen, dus slechts dertien per chirurg, verdeeld over vier jaar. Verder heeft men chirurgen laten meedoen van zodra er een leercurve was van 25 procedures; ook dit is schromelijk te weinig. Ten slotte beschrijft men in het artikel niet op welke manier de laparoscopische hysterectomieën werden verricht en met welke energiebronnen (bipolaire coagulatie, laser, afbinden met draad). In een reeks van Donnez ³ met 1 600 laparoscopische hysterectomieën waren er 2% majeure complicaties bij laparoscopische hysterectomie en 0,6% na

laparoscopische subtotale hysterectomie (baarmoederhals laten zitten). Wattiez ^{4,5} heeft aangetoond dat het percentage majeure complicaties daalde van 5,6% naar 1,3% wanneer de eerste zes jaar ervaring (695 laparoscopische hysterectomieën) van de chirurg werden vergeleken met de volgende vier jaar (952 laparoscopische hysterectomieën). Daarbij daalde het aantal conversies van 4,7% naar 1,4%.

De auteurs stellen zelf dat er een belangrijke correlatie was tussen de manier waarop de vaten werden 'afgebonden' en de complicatieratio: slechts bij 7% van de laparoscopische hysterectomieën werden de vaten met suturen afgebonden, maar deze waren verantwoordelijk voor 25% van de majeure complicaties. Andere, zeker de nieuwere technieken (zoals ultrage-luid en 'sealing' van de vaten), zijn veiliger ^{6,7}.

Pijn

De auteurs concluderen dat er bij laparoscopische hysterectomieën minder postoperatieve pijn is en daardoor ook minder nood aan analgetica. Er was echter geen vast protocol voor de anesthesie en de postoperatieve pijnstilling, zodat ook hier een bias kan zijn ingeslopen ⁸. De auteurs argumenteren dat er per centrum een vaststaand protocol was, zodat alle patiënten die via hetzelfde centrum werden geïnculdeerd dezelfde anesthesie en pijnstilling kregen. We weten echter niet hoeveel patiënten er per centrum in welke arm werden geïnculdeerd, zodat ook hieruit geen duidelijke conclusies kunnen worden getrokken. De vaginale studie had bovendien onvoldoende power om over de resultaten een uitspraak te kunnen doen.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij laparoscopische hysterectomie vergeleken met abdominale en vaginale hysterectomieën, de operatieduur langer is en er meer majeure complicaties optreden. De definitie van majeure complicaties en de beperkte ervaring met de gebruikte technieken van een deel van de chirurgen zijn belangrijke vertekende factoren in deze studie. Daarbij is voorafgaand aan de keuze van de chirurgische techniek een correcte indicatiestelling voor een hysterectomie belangrijk.

Literatuur

1. Atkinson SW. Results of eVALuate study of hysterectomy techniques. Conversion to open surgery should not be regarded as major complication. [letter] *BMJ* 2004; 328:642.
2. Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, et al. Results of eVALuate study of hysterectomy techniques. High rate of complications needs explanation. [letter] *BMJ* 2004;328:643.
3. Donnez J, Nisolle M, Smets M, et al. LASH: laparoscopic subtotal hysterectomy. In: Donnez J, Nisolle M, eds. An atlas of operative laparoscopy and hysteroscopy. Carnforth: Parthenon, 2001:243-50.
4. Wattiez A, Soriano D, Cohen SB, et al. The learning curve of total laparoscopic hysterectomy: comparative analysis of 1647 cases. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9:339-45.
5. Canis MJ, Wattiez A, Mage G, et al. Results of eVALuate study of hysterectomy techniques. Laparoscopic hysterectomy may yet have a bright future. [letter] *BMJ* 2004;328:642-3.
6. Kunde D, Welch C. Ultracision in gynaecological laparoscopic surgery. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:347-52.
7. Harrell AG, Kercher KW, Henniford BT. Energy sources in laparoscopy. *Semin Laparosc Surg* 2004;11:204-9.
8. Saunders SM. Results of eVALuate study of hysterectomy techniques. Degree of pain cannot be commented on. [letter] *BMJ* 2004;328:642.



BEHAVE-AD

'Behavioural pathology in Alzheimer's disease': met deze schaal evalueert de hulpverlener zeven gedragsymptomen en de impact ervan op zichzelf en de patiënt.

Diagnostisch onderzoek

Sensitiviteit

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

Specificiteit

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet heeft en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.

Voorspellende waarde

De voorspellende waarde van een *positieve test* is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een positieve test wordt berekend door het aantal werkelijk zieke personen met een positieve test (terecht-positief) te delen door het totaal aantal personen met een positieve test.

De voorspellende waarde van een *negatieve test* is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een negatieve test wordt berekend door het aantal personen zonder de ziekte en met een negatieve test (terecht-negatief) te delen door het totaal aantal personen met een negatieve test.

Positieve likelihoodratio (LR)

De positieve likelihoodratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van *aantonende kracht* van een positief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR+ = \text{sensitiviteit} / 1 - \text{specificiteit}$
Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.

Negatieve likelihoodratio (LR-)

De negatieve likelihoodratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR- = 1 - \text{sensitiviteit} / \text{specificiteit}$. De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Ontkennende kracht

De ontkennende kracht is de inverse van de LR- ($1/LR-$) en dus groter dan 1.

Groepsimmunititeit

Groepsimmunititeit (Engels: 'herd immunity', Synoniem: 'kudde immunititeit') is een epidemiologisch fenomeen, waarbij de weerstand van een populatie tegen de verspreiding van een infectieus agens gebaseerd is op de weerstand van een deel van de populatie. Dit betekent onder andere dat in een bepaalde populatie de personen die niet gevaccineerd zijn, ook beschermd zijn tegen een pathogeen door de immunititeit van de gevaccineerde personen in die populatie.

NPI-NH

'Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version': deze schaal meet de ernst en de frequentie van twaalf psychotische symptomen (hallucinaties, agitatie, verstoring dag-nachtritme,...).

T-score

De T-score geeft aan hoeveel standaarddeviaties een waarde afwijkt van het gemiddelde in een gezonde populatie. De T-score van de botdichtheid is uitgedrukt in het aantal standaarddeviaties dat deze afwijkt van de gemiddelde piekbotmassa die op jongvolwassen leeftijd wordt bereikt. Voor mannen en vrouwen gelden verschillende piekbotmassa's. Bij ouderen is de T-score meestal een negatief getal dat negatiever wordt naarmate men ouder wordt.