



MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

juli 2005, volume 4, nummer 6

EDITORIAAL

Tijd als interventie bij diabetes type 2?

E. Vermeire

86

MINERVA

Statinen voor alle diabetespatiënten?

P. Sunaert, T. Christiaens, L. Feyen

87

Beschermt koffie tegen diabetes?

G. Laekeman

89

Revalidatie thuis na een CVA

S. Provoost

91

Kan fysieke activiteit de overleving bij hartfalen verbeteren?

R. Fagard

93

Fysieke training versus PTCA bij stabiele angor

R. Fagard, P. Chevalier

95

Elastische confectiekousen ter preventie van posttrombotisch syndroom

T. Poelman

96

Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer

B. Michiels

99

VERKLARENDE WOORDENLIJST

102

Maakt EBM polyfarmacie onvermijdelijk?

Over de definitie van polyfarmacie is men het (nog) niet eens. Sommigen hanteren een kwantitatieve norm en leggen de grens vanaf vijf geneesmiddelen; anderen houden het bij de kwalitatieve benadering, waarbij de nadruk ligt op het gebruik van meer geneesmiddelen dan klinisch aangewezen is ¹.

Wat zijn de mogelijke nadelige effecten van polyfarmacie? Ongewenste effecten door geneesmiddelengebruik zijn nu al de vijfde doodsoorzaak in het Verenigd Koninkrijk ². Er is een verband gevonden tussen het aantal ingenomen geneesmiddelen en het optreden van interacties en bijwerkingen. Daarnaast leidt polyfarmacie tot een belangrijke directe en indirecte meerkost ³. Ten slotte is er een gebrek aan studies over de juiste effecten, ongewenste effecten en interacties bij polyfarmacie: een trein die voortraast in de mist.

Polyfarmacie bestaat al lang en wordt dikwijls veroorzaakt door het niet opvolgen van aanbevelingen. Zo is er onder meer het overmatig of onzorgvuldig voorschrijven van medicatie bij bejaarden. Onlangs werden de Beers-criteria aangepast, die heel wat farmaca ontraden bij deze leeftijdsgroep ⁴. Reeds jaren bestaan er methodes om overbodige en zelfs gevaarlijke geneesmiddelen, vooral benzodiazepines en neuroleptica, af te bouwen bij bejaarden. Het is merkwaardig dat hier in de artsenopleiding en navorming zo weinig over gesproken wordt. Toepassen van EBM kan polyfarmacie intomen en zelfs verminderen ^{5,6}.

Desondanks zijn er heel wat factoren die polyfarmacie ook in de toekomst tot één van de grote uitdagingen maken voor arts en patiënt. Vanzelfsprekend is er de toenemende vergrijzing, met de daarbijbehorende polypathologie. Opvallend is de stijging van het gebruik van medicatie ter beïnvloeding van risicofactoren zoals antihypertensiva, aspirine, maar ook de toename van het aantal voorschriften voor lipidenverlagende middelen en ACE-inhibitoren aan gezonde, asymptomatische bejaarden om het cardiovasculaire risico te verminderen. Men baseert zich daarbij dikwijls op industriegepasteerde studies waarbij bepaalde farmaca net iets beter scoren dan placebo. Een winst op gelijk welk eindpunt dient als argument om massaal gebruik van het product te promoten. Het gaat echter dikwijls om bescheiden effecten ten koste van zeer grote inspanningen. Zo moeten bijvoorbeeld in de PROSPER-studie 48 zeventigplussers met verhoogd risi-

co gedurende drie jaar behandeld worden met pravastatine om bij één van hen een 'fataal of niet-fataal cardiovasculair accident' te vermijden ⁷. Meer dan vier jaar aan 54 hoogrisicopatiënten perindopril toedienen bovenop hun gewone medicatie geeft bij één van hen één 'event' (niet-fataal infarct, cardiale sterfte of plotse dood) minder ⁸. In geen van beide studies is er winst op de totale sterfte.

Sommige auteurs stellen voor om aan elke 55-plusser een combinatiepreparaat te geven van een thiazidediureticum, een ACE-inhibitor, een β -blokker, een aspirine, een statine én foliumzuur: de 'polypil' ⁹. De vraag is of de studies over beïnvloeding van risicofactoren inderdaad tot polyfarmacie moeten leiden en bijvoorbeeld tot het gebruik van de polypil? Daarover gaat een kritisch editoriaal in de British Medical Journal ¹⁰: "*welke winst levert het zesde geneesmiddel op voor coronair hartlijden? Niet veel: richtlijnen moeten ook de kosteneffectiviteit in rekening brengen.*" In datzelfde editoriaal wordt een studie besproken over de meerwaarde van farmaca in de aanpak van cardiovasculair risico bij hypertensie ¹¹. De auteur berekent de kosten om patiënten met een vijfjaars coronair risico van 10% gedurende vijf jaar te behandelen om één coronair accident te voorkomen. Voor aspirine is dit 5 250 euro, voor antihypertensiva 46 200 euro, voor clopidogrel 90 000 euro en voor simvastatine 92 100 euro. Geen enkel gezondheidssysteem heeft de mogelijkheden om iedere test en ieder geneesmiddel dat een minimaal effect heeft, terug te betalen. De soms minimale winst in studies over de beïnvloeding van risicofactoren moet gekaderd worden in de discussie over keuzes in de zorg. Met de beperkte budgetten waarmee ook de rijke landen moeten werken, lijkt terugbetaling van alle farmaca met bewezen maar beperkt effect, een utopie. Minerva stelt zich onder meer tot doel om studies te kaderen en via duidingen en aanbevelingen een afgewogen keuze mogelijk te maken. EBM hoeft dus niet automatisch tot polyfarmacie te leiden.

M. De Meyere, T. Christiaens, M. Bogaert

De literatuurlijst staat op blz. 112

Met dank aan Tine Strobbe en Anneleen Tansens voor hun scriptie: Polyfarmacie bij bejaarden: een noodzakelijk kwaad? Universiteit Gent, 2005.

Effect van hervaccinatie tegen influenza bij thuiswonende bejaarden

Voordouw A, Sturkenboom M, Dieleman J, et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004;292:2089-95.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van jaarlijkse hervaccinatie tegen influenza op mortaliteit bij niet-geïstitutionaliseerde bejaarden ouder dan 65 jaar?

Achtergrond

Grote observationele studies hebben aangetoond dat griepvaccinatie de mortaliteit en morbiditeit bij bejaarden doet afnemen. Over het klinische voordeel van jaarlijkse hervaccinatie bestaan tegenstrijdige gegevens. Een studie bij bejaarden in verzorgingstehuizen toonde aan dat jaarlijkse hervaccinatie resulteerde in een langere overleving, terwijl men in een studie met thuiswonende bejaarden na hervaccinatie geen afname zag van het aantal griepgevallen.

Bestudeerde populatie

Men rekruteerde ongeveer 50 000 personen van minstens 65 jaar uit 150 Nederlandse huisartsenpraktijken die waren aangesloten bij de **IPECI-database**. Huisartspraktijken met een inconsistente registratie van influenzavaccinaties werden uitgesloten. Men includeerde slechts die patiënten, van wie de medische gegevens gedurende minstens één jaar in eenzelfde praktijk werden bijgehouden. De studiepopulatie bestond uiteindelijk uit 26 071 personen van wie 58% mannen. De gemiddelde leeftijd was 73,1 jaar (SD 7,4); 40% was tussen 65 en 69 jaar oud en 53,3% had comorbiditeit (meest frequent hypertensie en cardiovasculaire aandoeningen).

Onderzoeksoepzet

In een cohortonderzoek werden de geïncludeerde personen gevolgd van 1 oktober 1996 tot 30 september 2002. Volgend op iedere vaccinatieperiode van 1 oktober tot 31 december werd op 1 januari van elk studiejaar de vaccinatiestatus van iedere patiënt bepaald (geen, eerste, tweede, derde, ... vaccinatie). Onderbrekingen en herstart van vaccinatie werden apart gecatalogeerd. Als covariabelen registreerde men naast leeftijd, geslacht, epidemiejaar ook chronische longziekte, cardiovasculaire ziekte, hypertensie, diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie en kanker.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was globale mortaliteit ongeacht de oorzaak. Men vergeleek voor elke vaccinatiestatus versus geen vaccinatie de mortaliteit met behulp van een **Cox proportional hazards model**.

Resultaten

Totale populatie

Tijdens de follow-up periode stierven 3 485 personen (gemiddelde leeftijd 81,5 jaar). Mortaliteit was sterk geassocieerd met leeftijd, geslacht en comorbiditeit (vooral nierinsufficiëntie en kanker). Gelijk welke vaccinatie deed de mortaliteit met 22% dalen. De eerste vaccinatie gaf een niet-significante risicoreductie van 10%. Eén of meer hervaccinaties resulteerde in 24% minder sterfte. Hervaccinatie vergeleken met een eerste vaccinatie gaf een afname van de mortaliteit met 15% (HR 0,85; 95% BI 0,75 tot 0,96). Onderbreking van de vaccinatie deed de mortaliteit significant toenemen. Herstarten van vaccinatie gaf opnieuw een bescherming vergelijkbaar met hervaccinatie. In de totale populatie werd één sterfgeval voorkomen voor elke 302 vaccinaties of voor elke 195 hervaccinaties (*zie tabel*).

Subpopulaties

In de groep tussen 65 en 69 jaar kon geen significant voordeel voor hervaccinatie worden vastgesteld (HR 0,98; 95% BI 0,78 tot 1,23), terwijl dit wel het geval was in de groep tussen 70 en 79 jaar (HR 0,78; 95% BI 0,68 tot 0,91) en in de groep ouder dan 79 jaar (HR 0,69; 95% BI 0,61 tot 0,78). Het grootste effect van hervaccinatie zag men in de groep zonder comorbiditeit (HR 0,66; 95% BI 0,54 tot 0,80).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat jaarlijkse hervaccinatie tegen influenza bij niet-geïstitutionaliseerde bejaarden een daling geeft van de globale mortaliteit, vooral bij de ouderen.

Financiering

ZonMw, Nederland en de Europese Unie

Belangenvermenging

De sponsors waren niet betrokken bij het onderzoek. Belangenvermenging van de auteurs is niet vermeld.

Tabel: Mortaliteit (uitgedrukt in hazard ratio) in functie van de vaccinatiestatus gecorrigeerd voor geslacht en comorbiditeit.

Vaccinatiestatus	Mortaliteit HR (95% BI)
Elke vaccinatie	0,78 (0,72-0,85)
Eerste vaccinatie	0,90 (0,78-1,03)
Elke hervaccinatie	0,76 (0,70-0,83)
Onderbreking	1,25 (1,10-1,42)
Hervatting	0,81 (0,67-0,99)



BESPREKING

Sterke en zwakke kanten

Dit is een voorbeeld van een goed uitgevoerde prospectieve cohortstudie, die gebruik kon maken van een uitgebreide registratie van medische gegevens door huisartsen. Op deze wijze werden de gegevens van meer dan 26 000 Nederlanders ouder dan 64 jaar geanalyseerd. De belangrijkste beïnvloedende variabelen zoals geslacht, leeftijd en comorbiditeit werden in rekening gebracht. Jammer is wel dat factoren zoals gewicht, rookgedrag en fysieke activiteit niet bekend of nagegaan zijn, want ook deze parameters kunnen de mortaliteit beïnvloeden. Verder werd rekening gehouden met mogelijke selectie- en informatiebias en confounding. Belangrijk is dat in de periode van 1996 tot 2002 er een goede overeenkomst bestond tussen de virusstypen in het vaccin en de epidemie, hetgeen de effectiviteitscijfers zeker ten goede komt.

Interpretatie van de resultaten

Er zijn niet veel andere grootschalige studies die mortaliteit onderzochten en rekening hielden met hervaccinatie. Resultaten van een Cochrane review over influenza-vaccinatie bij bejaarden zijn er helaas nog niet ¹. In een review van twintig observationele cohortstudies ² werd een veel hogere effectiviteit om sterfte te voorkomen waargenomen (68%; 95% BI 56 tot 76). Hierbij gecorrigeerde men echter niet voor comorbiditeit en leeftijd. Tevens moet een onderscheid worden gemaakt tussen ouderen die nog thuis wonen en zij die in een rusthuis verblijven. Mensen die in een gesloten gemeenschap vertoeven, hebben altijd meer baat bij een vaccinatie. Het is logisch dat influenzavaccinatie in de groep met comorbiditeit een minder grote reductie van de mortaliteit geeft: hier was de sterfte door de chronische aandoening gelijk verdeeld over de gevaccineerden en de niet-gevaccineerden, hetgeen het effect verdunde. Ook begrijpelijk is dat er enkel bij personen boven de 70 jaar een reductie van mortaliteit te zien is: verzwakte ouderen met verminderde immuniteit kwamen in deze leef-

tijdscategorie meer voor. Influenza zal bij hen gemakkelijker aanleiding gegeven hebben tot dodelijke complicaties. Merkwaardig was ook dat personen die een vaccinatie weigerden, geen hogere sterfte kenden dan de gevaccineerden. Hadden zij meer vertrouwen in hun eigen weerstand?

Dat na een eerste vaccinatie geen effect kan worden aangetoond, heeft mogelijk te maken met het feit dat in vergelijking met andere effectiviteitsstudies de populatie in dit onderzoek een hogere natuurlijke basisimmunitet had. Een meta-analyse van enkele heterogene cohortstudies kon geen verschil aantonen tussen een eerste en volgende vaccinaties tegen griep ³. Echter, deze meta-analyse includeerde slechts 5 117 personen, een vijfde van de 26 071 in deze studie, en onvoldoende om een verschil in mortaliteit aan te tonen, zodat men een gecombineerd eindpunt (namelijk morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van influenza) als eindpunt moest nemen.

Voor de praktijk?

Als er geen duidelijke winst is in de groep jonger dan 70 jaar en bij diegenen die zelf kiezen om geen griepvaccin te nemen, waarom de leeftijdsgrens niet verhogen en stoppen met weigeraars te overtuigen? Ook het vaccineren van ongeneeslijk zieke bejaarden moet kritisch worden bekeken. Naast mortaliteit zijn er natuurlijk nog andere argumenten, zoals vermindering van het aantal ziekenhuisopnames en ernstige niet-dodelijke verwikkelingen. De aanbevelingen in België ⁴ en Nederland ⁵ zijn sinds jaren ongewijzigd: vaccineren wordt aanbevolen bij chronisch zieken en 65-plussers. Als nieuwe onderzoeken kunnen bevestigen dat er geen voordeel is in de leeftijdsgroep 65-69 jaar, moeten de bestaande aanbevelingen misschien herzien worden. In de Verenigde Staten ⁶ heeft men recent de leeftijd verlaagd naar vijftigplussers, hoofdzakelijk omdat het gemakkelijker is om vanaf deze leeftijd de gehele groep in plaats van enkel hoogrisicopatiënten te bereiken.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat hervaccinatie tegen influenza bij bejaarden die niet in rusthuizen verblijven, de mortaliteit doet dalen, ongeacht de oorzaak en ongeacht het onderliggende lijden vanaf de leeftijd van 70 jaar. Er zijn echter nog onvoldoende argumenten om de bestaande aanbevelingen aan te passen ^{4,5}.

Literatuur

1. Rivetti D, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. [Protocol] in: *The Cochrane Library* 2005, Issue 2. Oxford: Update Software.
2. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
3. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, et al. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999;159:182-7.
4. Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 1999;28:108-16.
5. Essen GA, Sorgedrager YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard. Influenza en influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6. Update 1996: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M35/start.htm> (geraadpleegd op 11.07.05)
6. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-6):1-40.

Behandeling van urineweginfecties bij oudere vrouwen: 3 versus 7 dagen

Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170:469-73.

Duiding: D. De Backer, T. Christiaens

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in effectiviteit en veiligheid tussen een behandeling van drie dagen versus zeven dagen met oraal ciprofloxacine bij oudere vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie?

Achtergrond

In verschillende dubbelblinde RCT's werd reeds aangetoond dat een korte behandeling van drie dagen met antibiotica voor een ongecompliceerde urineweginfectie bij premenopauzale vrouwen even effectief is als een behandeling van zeven dagen¹⁻³. Dergelijke dubbelblinde RCT's werden bij oudere vrouwen nog niet uitgevoerd. In deze populatie worden urineweginfecties nog vaak met een langere kuur behandeld, maar een kortere kuur zou op gebied van therapietrouw en tolerantie voordeliger zijn.

Bestudeerde populatie

Op basis van de resultaten van urineonderzoek uitgevoerd in klinische laboratoria van alle ziekenhuizen in de stad Quebec (Canada), nodigde men zowel gehospitaliseerde als ambulante vrouwen van 65 jaar of ouder uit om deel te nemen aan de studie. Inclusiecriteria waren: een positieve urinecultuur (minstens 10^5 kolonievormende eenheden van één enkel uropathogeen in 1 ml urine) en aanwezigheid van minstens één van de volgende zes klachten: dysurie, frequent plassen, 'urgency', suprapubische pijn, branderige mictie en nieuw ontstane of verergerde urinaire incontinentie. Exlusiecriteria waren: pyelonefritis of septische shock, antibioticagebruik in de voorafgaande drie dagen (uitgezonderd met ciprofloxacine), berekende kreatinineklaring van minder dan 30 ml/min/1,73 m, overgevoeligheid aan fluoroquinolones, structurele of functionele afwijkingen van de urinewegen, belangrijke urinaire retentie, gebruik van een urinekatheter de afgelopen zes dagen, immunodeficiëntie en diabetes mellitus. Uiteindelijk werden 183 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 79 jaar opgenomen in de studie. Er waren 73 tot 81% ambulante patiënten en 25% van de patiënten had het afgelopen jaar een urineweginfectie doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT werden de deelnemers toegewezen aan twee behandelgroepen: ciprofloxacine per os tweemaal 250

mg per dag gedurende drie dagen, gevolgd door vier dagen placebo (n=93) versus ciprofloxacine tweemaal 250 mg per dag gedurende zeven dagen (n=90). Urineonderzoek en navraag naar symptomen werden herhaald op dag vijf en dag negen en na zes weken.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren bacteriële eradicatie twee dagen na het beëindigen van de behandeling en de kans op herval of een nieuwe infectie zes weken na het beëindigen van de behandeling. Bacteriële eradicatie werd gedefinieerd als het verdwijnen van het initieel pathogeen, een nieuwe infectie als de aanwezigheid van significante bacteriurie veroorzaakt door een ander pathogeen en herval als heroptreden van significante bacteriurie met hetzelfde pathogeen. Secundaire uitkomst was klinische verbetering twee dagen na beëindiging van de behandeling. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Twee dagen na behandeling bedroeg de bacteriële eradicatie 98% in de 3-dagengroep en 93% in de 7-dagengroep ($p=0,16$). Zes weken na behandeling had 14% van de patiënten in de 3-dagen groep een nieuwe infectie versus 18% in de 7-dagen groep ($p=0,54$) en waren respectievelijk 15% en 13% van de vrouwen hervallen ($p=0,83$). Twee dagen na het beëindigen van de behandeling verbeterden of verdwenen één of meer symptomen bij 98% van de vrouwen in de 3-dagen groep en 92% in de 7-dagen groep ($p=0,15$). Het gemiddelde aantal ongewenste effecten lag lager in de 3-dagen groep zowel na vijf als na negen dagen. In de 3-dagen groep zag men minder sufheid en verlies van eetlust op dag vijf en dag negen en minder nausea en braken op dag negen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat als behandeling van een symptomatische urineweginfectie bij oudere vrouwen een antibioticakuur van drie dagen niet minder effectief is dan een kuur van zeven dagen en dat een kortere kuur beter wordt verdragen.

Financiering

'Fonds de la recherche en santé du Québec'. Eén van de auteurs kreeg een beurs van de Université Laval.

Belangenvermenging

Geen aangegeven



Behandeling van urineweginfecties bij oudere vrouwen: 3 versus 7 dagen

Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CMAJ* 2004;170:469-73.

Duiding: D. De Backer, T. Christiaens

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verschil in effectiviteit en veiligheid tussen een behandeling van drie dagen versus zeven dagen met oraal ciprofloxacine bij oudere vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie?

Achtergrond

In verschillende dubbelblinde RCT's werd reeds aangetoond dat een korte behandeling van drie dagen met antibiotica voor een ongecompliceerde urineweginfectie bij premenopauzale vrouwen even effectief is als een behandeling van zeven dagen¹⁻³. Dergelijke dubbelblinde RCT's werden bij oudere vrouwen nog niet uitgevoerd. In deze populatie worden urineweginfecties nog vaak met een langere kuur behandeld, maar een kortere kuur zou op gebied van therapietrouw en tolerantie voordeliger zijn.

Bestudeerde populatie

Op basis van de resultaten van urineonderzoek uitgevoerd in klinische laboratoria van alle ziekenhuizen in de stad Quebec (Canada), nodigde men zowel gehospitaliseerde als ambulante vrouwen van 65 jaar of ouder uit om deel te nemen aan de studie. Inclusiecriteria waren: een positieve urinecultuur (minstens 10^5 kolonievormende eenheden van één enkel uropathogeen in 1 ml urine) en aanwezigheid van minstens één van de volgende zes klachten: dysurie, frequent plassen, 'urgency', suprapubische pijn, branderige mictie en nieuw ontstane of verergerde urinaire incontinentie. Exclusiecriteria waren: pyelonefritis of septische shock, antibioticagebruik in de voorafgaande drie dagen (uitgezonderd met ciprofloxacine), berekende kreatinineklaring van minder dan 30 ml/min/1,73 m, overgevoeligheid aan fluoroquinolones, structurele of functionele afwijkingen van de urinewegen, belangrijke urinaire retentie, gebruik van een urinekatheter de afgelopen zes dagen, immunodeficiëntie en diabetes mellitus. Uiteindelijk werden 183 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 79 jaar opgenomen in de studie. Er waren 73 tot 81% ambulante patiënten en 25% van de patiënten had het afgelopen jaar een urineweginfectie doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT werden de deelnemers toegewezen aan twee behandelgroepen: ciprofloxacine per os tweemaal 250

mg per dag gedurende drie dagen, gevolgd door vier dagen placebo (n=93) versus ciprofloxacine tweemaal 250 mg per dag gedurende zeven dagen (n=90). Urineonderzoek en navraag naar symptomen werden herhaald op dag vijf en dag negen en na zes weken.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren bacteriële eradicatie twee dagen na het beëindigen van de behandeling en de kans op herval of een nieuwe infectie zes weken na het beëindigen van de behandeling. Bacteriële eradicatie werd gedefinieerd als het verdwijnen van het initieel pathogeen, een nieuwe infectie als de aanwezigheid van significante bacteriurie veroorzaakt door een ander pathogeen en herval als heroptreden van significante bacteriurie met hetzelfde pathogeen. Secundaire uitkomst was klinische verbetering twee dagen na beëindiging van de behandeling. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Twee dagen na behandeling bedroeg de bacteriële eradicatie 98% in de 3-dagengroep en 93% in de 7-dagengroep ($p=0,16$). Zes weken na behandeling had 14% van de patiënten in de 3-dagen groep een nieuwe infectie versus 18% in de 7-dagen groep ($p=0,54$) en waren respectievelijk 15% en 13% van de vrouwen hervallen ($p=0,83$). Twee dagen na het beëindigen van de behandeling verbeterden of verdwenen één of meer symptomen bij 98% van de vrouwen in de 3-dagen groep en 92% in de 7-dagen groep ($p=0,15$). Het gemiddelde aantal ongewenste effecten lag lager in de 3-dagen groep zowel na vijf als na negen dagen. In de 3-dagen groep zag men minder sufheid en verlies van eetlust op dag vijf en dag negen en minder nausea en braken op dag negen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat als behandeling van een symptomatische urineweginfectie bij oudere vrouwen een antibioticakuur van drie dagen niet minder effectief is dan een kuur van zeven dagen en dat een kortere kuur beter wordt verdragen.

Financiering

'Fonds de la recherche en santé du Québec'. Eén van de auteurs kreeg een beurs van de Université Laval.

Belangenvermenging

Geen aangegeven



BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Deze RCT is degelijk opgezet, maar methodologisch zijn er toch enkele bedenkingen te maken. Het schoentje knelt het meest bij de rekrutering van patiënten, die startte vanuit een aantal microbiologische laboratoria waar men dagelijks urineculturen opspoort passende bij een ongecompliceerde urineweginfectie. De stalen waren niet afkomstig uit de huisartspraktijk, maar wel uit 'hospital acute care clinics' en ambulante klinieken, waar al dan niet huisartsen werken. De patiënten werden dan via hun behandelende arts opgespoord en gevraagd deel te nemen aan de studie. Er moeten dus al minstens twee dagen verstreken zijn tussen de staalafname en de randomisatie. Men kan zich afvragen of men via deze manier van rekruteren aan een representatief staal patiënten met ongecompliceerde urineweginfectie geraakt. Ook weten we niet of het in Canada gangbaar is om bij vermoeden van ongecompliceerde urineweginfectie bij oudere vrouwen systematisch een urinecultuur aan te vragen. De kans dat hier een 'gecompliceerdere' populatie werd geselecteerd is dus groot. Dat desondanks drie dagen behandeling even goed scoort als zeven dagen is eerder geruststellend.

De auteurs vonden geen verschil tussen de twee groepen met betrekking tot klinische verbetering (secundaire uitkomstmaat). Succes werd hier gedefinieerd als het verbeteren of verdwijnen van één of meerdere symptomen. Hier waren ook nog andere en meer geschikte parameters ter vergelijking mogelijk geweest, zoals het inschatten van het algemene ziektegevoel op een visueel analoge schaal of de remissie van alle symptomen. De auteurs merken zelf op dat exclusie van vrouwen met belangrijke comorbiditeit en vrouwen die in ver-

pleeginstellingen verblijven, de resultaten ook minder representatief maakt voor de hele bejaarde vrouwelijke bevolking.

Bij de intention-to-treat analyse maken de auteurs een merkwaardige bewerking: de uitval in de 3-dagen groep beschouwen ze als therapiefalen, de uitval in de 7-dagen groep wordt als therapeutisch succes geïnterpreteerd. Deze analyse impliceert een nadeel voor de 3-dagen groep.

Belang van de studie

Deze studie heeft een interessante onderzoeksvraag, aangezien studies over de optimale behandelingsduur van ongecompliceerde urineweginfecties meestal alleen jongere vrouwen includeren. Jammer genoeg heeft men hier als primaire uitkomst microbiologische eindpunten genomen, namelijk bacteriële eradicatie, nieuwe infectie en herval. Dit werd misschien ingegeven door de stelling van de auteurs dat ongecompliceerde urineweginfecties bij een oudere vrouwelijke populatie gepaard gaan met een belangrijke morbiditeit. Het lijkt dan inderdaad belangrijker om een microbiële dan een symptomatische genezing na te streven. Voor deze stelling bestaat bij vrouwen zonder comorbiditeit echter weinig bewijs. In de huisartspraktijk zou het ons voornamelijk interesseren of er goede symptoomcontrole is.

Men koos voor ciprofloxacine als antibioticum. De auteurs verdedigen deze keuze door zich te beroepen op de bewezen effectiviteit van dit antibioticum bij urineweginfecties en de lage graad van bacteriële resistentie. In België is dit echter geen eerstekeuzeantibioticum voor ongecompliceerde cystitis⁴. Dit maakt de resultaten van deze studie voor Belgische artsen minder relevant.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij een geselecteerde populatie van oudere vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie, een behandeling met ciprofloxacine (tweemaal 250 mg/dag) gedurende drie of zeven dagen even effectief is met betrekking tot microbiologische en klinische uitkomsten. Om een uitspraak te kunnen doen over deze resultaten bij een ongeselecteerde populatie in de eerste lijn lijkt verder onderzoek met een eerstekeuzeantibioticum aangewezen.

Literatuur

1. Trienekens TA, Stobberingh EE, Winkens RA, Houben AW. Different lengths of treatment with cotrimoxazole for acute uncomplicated urinary tract infections in women. *BMJ* 1989;299:1319-22.
2. Trienekens TA, London NH, Houben AW, et al. Treating acute urinary tract infections. An RCT of 3-day versus 7-day norfloxacin. *Can Fam Physician* 1993;39: 514-8.
3. The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. *Scand J Infect Dis* 1988;20:619-24.
4. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;29:281-97.

Hormonale substitutie: niet effectief bij urinaire incontinentie?

Hendrix S, Cochrane B, Nygaard I, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van hormonale substitutietherapie (enkel oestrogenen of in associatie met een progestageen) op de incidentie van urinaire incontinentie en de ernst van bestaande urinaire incontinentie?

Achtergrond

De RCT's die de effectiviteit van oestrogenen onderzochten bij urinaire incontinentie gaven tegenstrijdige resultaten, vooral wat stressincontinentie betreft. De meest recente officiële guideline¹ spreekt zich niet duidelijk uit over de plaats van deze behandeling in de aanpak van urinaire incontinentie. Daarentegen vermelden verschillende van deze producten de indicatie urinaire incontinentie in hun bijsluiter (uitgezonderd de geconjugeerde oestrogenen) en worden ze voor deze indicatie in België gebruikt.

Bestudeerde populatie

In de Women's Health Initiative (WHI)-studie² werden 27 347 postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar gerekruteerd uit veertig Noord-Amerikaanse klinische centra via aankondiging in de media en via de post. Deze studie beperkt zich tot vrouwen van wie gegevens over urinaire symptomen beschikbaar waren bij aanvang van de studie en na één jaar (23 296 of 93,6%). Exclusiecriteria waren: vrouwen met borstkanker of een andere invasieve kanker in de afgelopen tien jaar, een veneuze trombo-embolie, een hypertriglyceridemie, een ziekte die potentieel dodelijk is binnen drie jaar, bezwaren tegen een placebo of gerandomiseerd worden, ernstige menopauzale symptomen tijdens de wash-out periode van drie maanden. Van de geïncludeerde vrouwen was een derde tussen 50 en 60 jaar oud en 45% tussen 60 en 69 jaar, 85% was blank, een derde had een normale BMI en 50% had nooit gerookt. Een derde van de vrouwen had geen incontinentieklachten, 26,7% had stressincontinentie, 22,5% urge-incontinentie en 15% een gemengde vorm. Driekwart had nooit hormonale substitutie genomen.

Studieopzet

De vrouwen werden op basis van hysterectomiestatus ingedeeld in twee dubbelblinde trials. In de 'Oestrogeen+Progestageen'-trial (n=16 608) kreeg een groep 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen en 2,5 mg medroxyprogesteron (n=8 506) en een andere groep placebo (n=8 102). In de 'Oestrogeen'-trial (n=10 739) kreeg een groep 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen (n=5 310) en de andere placebo (n=5 429). Gegevens van

alle deelnemers werden verzameld na één jaar en voor 8,6% van de totale groep na drie jaar. Urinaire incontinentie werd vastgesteld met behulp van een vragenlijst. Tevens werden de frequentie, de hoeveelheid urineverlies en de repercussie op het dagelijkse leven gescoord. In de studieopzet was een logistische regressieanalyse voorzien volgens het type van incontinentie en andere karakteristieken (waaronder leeftijd, aanwezigheid van enkele aandoeningen, gebruik van medicamenten).

Uitkomstmeting

De uitkomsten waren de incidentie van nieuwe gevallen van urinaire incontinentie na één jaar en de ernst van urinaire incontinentie voor de vrouwen, die bij aanvang van de studie hiervan reeds melding maakten. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Hormonale substitutietherapie verhoogde bij vrouwen die bij aanvang geen incontinentieklachten hadden, na één jaar de kans op alle vormen van urinaire incontinentie, behalve urge-incontinentie bij combinatietherapie (zie tabel 1). Bij de vrouwen die reeds bij aanvang van de studie incontinentie rapporteerden, nam de frequentie hiervan toe, ongeacht de behandeling (zie tabel 2). Na drie jaar behandeling bleef bij ongeveer 70% van de gevallen de incontinentie die na één jaar aanwezig was bestaan en werden er tevens nieuwe gevallen van incontinentie vastgesteld (het verschil versus placebo was enkel significant voor de combinatietherapie).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat hormonale substitutietherapie met enkel oestrogenen of de combinatie van oestrogenen plus progestagenen het risico van incontinentie verhoogt en een bestaande urinaire incontinentie na één jaar verslechtert. Ze bevelen aan om geen geconjugeerde oestrogenen, al dan niet geassocieerd met een progestageen, voor te schrijven in de preventie of behandeling van urinaire incontinentie bij vrouwen.

Financiering

'The National Heart, Lung, and Blood Institute' is tussengekomen in alle stadia van de studie. De firma WyethAyerst leverde de studiemedicatie, maar was niet betrokken bij de studie.

Belangenvermenging

S. Hendrix verklaart onderzoeksfondsen te hebben ontvangen van de firma Lilly. De andere auteurs vermelden geen belangenvermenging.



Hormonale substitutie: niet effectief bij urinaire incontinentie?

Hendrix S, Cochrane B, Nygaard I, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van hormonale substitutietherapie (enkel oestrogenen of in associatie met een progestageen) op de incidentie van urinaire incontinentie en de ernst van bestaande urinaire incontinentie?

Achtergrond

De RCT's die de effectiviteit van oestrogenen onderzochten bij urinaire incontinentie gaven tegenstrijdige resultaten, vooral wat stressincontinentie betreft. De meest recente officiële guideline¹ spreekt zich niet duidelijk uit over de plaats van deze behandeling in de aanpak van urinaire incontinentie. Daarentegen vermelden verschillende van deze producten de indicatie urinaire incontinentie in hun bijsluiter (uitgezonderd de geconjugeerde oestrogenen) en worden ze voor deze indicatie in België gebruikt.

Bestudeerde populatie

In de Women's Health Initiative (WHI)-studie² werden 27 347 postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar gerekruteerd uit veertig Noord-Amerikaanse klinische centra via aankondiging in de media en via de post. Deze studie beperkt zich tot vrouwen van wie gegevens over urinaire symptomen beschikbaar waren bij aanvang van de studie en na één jaar (23 296 of 93,6%). Exclusiecriteria waren: vrouwen met borstkanker of een andere invasieve kanker in de afgelopen tien jaar, een veneuze trombo-embolie, een hypertriglyceridemie, een ziekte die potentieel dodelijk is binnen drie jaar, bezwaren tegen een placebo of gerandomiseerd worden, ernstige menopauzale symptomen tijdens de wash-out periode van drie maanden. Van de geïncludeerde vrouwen was een derde tussen 50 en 60 jaar oud en 45% tussen 60 en 69 jaar, 85% was blank, een derde had een normale BMI en 50% had nooit gerookt. Een derde van de vrouwen had geen incontinentieklachten, 26,7% had stressincontinentie, 22,5% urge-incontinentie en 15% een gemengde vorm. Driekwart had nooit hormonale substitutie genomen.

Studieopzet

De vrouwen werden op basis van hysterectomiestatus ingedeeld in twee dubbelblinde trials. In de 'Oestrogeen+Progestageen'-trial (n=16 608) kreeg een groep 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen en 2,5 mg medroxyprogesteron (n=8 506) en een andere groep placebo (n=8 102). In de 'Oestrogeen'-trial (n=10 739) kreeg een groep 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen (n=5 310) en de andere placebo (n=5 429). Gegevens van

alle deelnemers werden verzameld na één jaar en voor 8,6% van de totale groep na drie jaar. Urinaire incontinentie werd vastgesteld met behulp van een vragenlijst. Tevens werden de frequentie, de hoeveelheid urineverlies en de repercussie op het dagelijkse leven gescoord. In de studieopzet was een logistische regressieanalyse voorzien volgens het type van incontinentie en andere karakteristieken (waaronder leeftijd, aanwezigheid van enkele aandoeningen, gebruik van medicamenten).

Uitkomstmeting

De uitkomsten waren de incidentie van nieuwe gevallen van urinaire incontinentie na één jaar en de ernst van urinaire incontinentie voor de vrouwen, die bij aanvang van de studie hiervan reeds melding maakten. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Hormonale substitutietherapie verhoogde bij vrouwen die bij aanvang geen incontinentieklachten hadden, na één jaar de kans op alle vormen van urinaire incontinentie, behalve urge-incontinentie bij combinatietherapie (zie tabel 1). Bij de vrouwen die reeds bij aanvang van de studie incontinentie rapporteerden, nam de frequentie hiervan toe, ongeacht de behandeling (zie tabel 2). Na drie jaar behandeling bleef bij ongeveer 70% van de gevallen de incontinentie die na één jaar aanwezig was bestaan en werden er tevens nieuwe gevallen van incontinentie vastgesteld (het verschil versus placebo was enkel significant voor de combinatietherapie).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat hormonale substitutietherapie met enkel oestrogenen of de combinatie van oestrogenen plus progestagenen het risico van incontinentie verhoogt en een bestaande urinaire incontinentie na één jaar verslechtert. Ze bevelen aan om geen geconjugeerde oestrogenen, al dan niet geassocieerd met een progestageen, voor te schrijven in de preventie of behandeling van urinaire incontinentie bij vrouwen.

Financiering

'The National Heart, Lung, and Blood Institute' is tussengekomen in alle stadia van de studie. De firma WyethAyerst leverde de studiemedicatie, maar was niet betrokken bij de studie.

Belangenvermenging

S. Hendrix verklaart onderzoeksfondsen te hebben ontvangen van de firma Lilly. De andere auteurs vermelden geen belangenvermenging.



Tabel 1: Relatief risico (met 95% BI) van de incidentie van incontinentie na één jaar volgens de hormonale substitutietherapie (Oestrogeen met Progestageen of Oestrogeen alleen) versus placebo voor verschillende types van incontinentie.

Type van incontinentie	O+P	O
stress	1,87 (1,61-2,18)	2,15 (1,77-2,62)
urge	1,15 (0,99-1,34)	1,32 (1,10-1,58)
gemengd	1,49 (1,10-2,01)	1,79 (1,26-2,53)

Tabel 2: Relatief risico (met 95% BI) van de evolutie na één jaar van de kenmerken van de urinaire incontinentie naargelang de hormonale substitutietherapie (Oestrogeen met Progestageen of Oestrogeen alleen) versus placebo.

Karakteristiek van incontinentie	O+P	O
hoeveelheid	1,20 (1,06-1,36)	1,59 (1,39-1,82)
frequentie	1,38 (1,28-1,49)	1,47 (1,35-1,61)
weerslag	1,18 (1,06-1,32)	1,29 (1,15-1,45)

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze publicatie is één van de vele van de Women's Health Initiative (WHI) Study² die de voordelen en de risico's evalueert van een behandeling met *orale geconjugeerde oestrogenen*, al dan niet geassocieerd met een progestageen. Ze kan dus geen antwoord geven op de vraag naar de effectiviteit van andere oestrogenen en/of andere toedieningsvormen. Deze studie excludeert vrouwen die ernstige menopauzale symptomen vertonen.

Ze includeert een populatie die van bij het begin een hoge incidentie van urinaire incontinentie vertoont, namelijk 64%. Epidemiologische studies rapporteren over het algemeen lagere incidenties: 30 tot 40% bij vrouwen van middelbare leeftijd en 30 tot 50% bij oudere vrouwen³. De auteurs van deze studie signaleren evenwel andere studies met incidenties die gelijkaardig zijn aan die van hen. In een sensitiviteitsanalyse met verschillende incidentiedrempels veranderen de resultaten echter niet. Een recente studie bij 6 000 Amerikaanse vrouwen toont een prevalentie die toeneemt met de leeftijd: van 28% bij 30- tot 39-jarigen tot 55% bij 80- tot 90-jarigen⁴.

Men kan twijfels hebben bij de naleving van het dubbelblinde protocol, vooral in de groep met combinatie-therapie met een hoger percentage studie-uitval (9,7%) dan in de overeenkomstige placebogroep (6,6%), met name als gevolg van vaginale bloedingen. Het is mogelijk dat andere patiënten die gelijkaardige bloedingen vertoonden de studie niet verlieten, maar een gynaecoloog raadpleegden en als gevolg een betere behandeling van een eventuele urinaire incontinentie kregen³. Dit zou echter in het voordeel zijn geweest van de behandelde groep, maar aangezien dit niet zo is, heeft deze bias hoogstwaarschijnlijk weinig invloed op de resultaten (op de grootte van het effect). De weerslag op de dagelijkse activiteiten is verschillend naargelang de leeftijdsgroep: door vrouwen tussen 50 en 59 jaar oud wordt de hinder van de incontinentie op de dagelijkse activiteiten niet significant als slecht beoordeeld. Nochtans zou het gebruik van gevalideerde schalen voor levenskwaliteit juist zijn geweest. In deze studie heeft men geen enkele systematische urodynamische oppuntstelling uitgevoerd, de diagnostiek van het incontinentietype beruiste enkel op de vragenlijst.

Vergelijking met andere studies

Een eerste meta-analyse evalueerde de effectiviteit van oestrogenen (n=374) versus placebo (n=344) bij urinaire incontinentie (stress, urge of gemengd) van menopauzale vrouwen⁵, op basis van symptomen of urodynamisch onderzoek. Men kwam tot een globale verbetering of een genezing bij 50% van de behandelde vrouwen, in vergelijking met 25% van de vrouwen die placebo kregen, met een grotere effectiviteit voor urge-incontinentie. Door toevoeging van een progestageen was in één studie de effectiviteit ten opzichte van placebo lager. Een tweede meta-analyse⁶ includeerde elf RCT's gepubliceerd of voorgesteld tijdens congressen, die de effectiviteit van oestrogenen versus placebo vergelijken bij menopauzale vrouwen (n=466) met symptomen van een hyperactieve blaas (inclusief episodes van incontinentie) over een periode van drie tot zesentwintig weken. Vele verschillende soorten oestrogenen en toedieningsvormen werden bestudeerd en slechts één enkele RCT onderzocht geconjugeerde oestrogenen. De onderzochte oestrogenen verbeterden de diurne mictiefrequentie, de nachtelijke mictiefrequentie (uitgezonderd de oestrogenen toegediend via parenterale weg), de urgeklachten, de incontinentie-episodes, de eerste drang om te plassen en de blaascapaciteit. De Women's Health Initiative (WHI)-studie stelt deze resultaten opnieuw ter discussie.

Incontinentie en urodynamische status

De twee meta-analyses en de WHI-studie suggereren dat de resultaten verschillend zouden kunnen zijn naargelang het soort oestrogeen en de toedieningsweg. Het effect zou ook anders kunnen zijn voor elk type incontinentie. Aangezien er geen studies zijn met voldoende statistische power die urodynamische criteria hanteren, kunnen we geen uitspraak doen over de effectiviteit van een specifiek oestrogeen met een bepaalde toedieningsweg voor een bewezen type van incontinentie. De enige zekerheid die we momenteel hebben is dat de symptomen of het optreden ervan verslechteren bij vrouwen die geconjugeerde oestrogenen krijgen, al dan niet geassocieerd met een progestageen.

Andere behandelingen voor urinaire incontinentie

Spiroefeningen zijn de eerste keuze in de behandeling van stress- of gemengde incontinentie¹. Ook an-

dere medicamenten kunnen nuttig zijn, zoals duloxetine voor stressincontinentie in combinatie met andere behandelingen, en zoals oxybutinine, propiverine, tolterodine voor het urgesyndroom met of zonder

incontinentie, die echter goed gedoseerd moeten worden vanwege de ongewenste effecten¹. Enkele chirurgische interventies zijn ook effectief voor bepaalde types van incontinentie⁷.

BESLUIT



Deze studie bij een grote populatie menopauzale vrouwen toont aan dat hormonale substitutietherapie (enkel geconjugeerde oestrogenen of geassocieerd met medroxyprogesteron) de incidentie van urinaire incontinentie verhoogt en bestaande incontinentie verslechtert. Het effect van andere soorten oestrogenen of toediening via systemische of een andere weg bij verschillende types van incontinentie, vastgesteld aan de hand van een urodynamisch onderzoek, moet nog bestudeerd worden.

1. SIGN. Management of urinary incontinence in primary care. A national clinical guideline. December 2004. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign79.pdf> (geraadpleegd op 13.07.05)
2. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
3. DuBeau C. Estrogen treatment for urinary incontinence. Never, now, or in the future? *JAMA* 2005;293:998-1001.
4. Melville J, Katon W, Delaney K, et al. Urinary incontinence in US women. A population-based study. *Arch Intern Med* 2005;165:537-42.
5. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
6. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:892-7.
7. Onwude J. Stress incontinence. *Clin Evid* 2004;13:2463-80.

Productnamen

Duloxetine: niet gecommercialiseerd in België

Oxybutinine: Ditropan®, Driptane®, Oxybutinin(e)®

Propiverine: niet gecommercialiseerd in België

Tolterodine: Detrusitol®

Fluconazol bij recidiverende vulvovaginale candidiasis

Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83.

Duiding: P. Van Royen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van zes maanden orale behandeling met wekelijks 150 mg fluconazol vergeleken met placebo op het aantal symptomatische recidieven bij vrouwen met recidiverende vulvovaginale candidiasis?

Achtergrond

Men spreekt van een recidiverende Candida vulvovaginitis wanneer deze infectie zich vier keer of meer per jaar voordoet¹. Alle tot nu toe onderzochte behandelingen bleken effectief ter preventie van recidieven op voorwaarde dat de behandeling werd voortgezet. Wanneer de behandeling na zes maanden werd gestopt, zag men het aantal recidieven opnieuw snel toenemen.

Bestudeerde populatie

Tien centra in de Verenigde Staten rekruteerden 494

vrouwen van gemiddeld 34 jaar (18-65) met een acute microbiologisch bewezen Candida vulvovaginitis (score ≥ 3 op een door de auteurs ontwikkelde klinische schaal, 'candidiasis severity score') en met minstens vier recidieven in het afgelopen jaar. Exclusiecriteria waren: microbiologische bevindingen niet bevestigd met positieve cultuur, zwangerschap, gemengde infecties, HIV-seropositiviteit en behandeling met antimycotica in de voorafgaande vier weken. Uiteindelijk werden 373 vrouwen die veertien dagen na een behandeling met drie dosissen van 150 mg fluconazol (interval van 72 uur) klinisch in remissie waren, in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde



dere medicamenten kunnen nuttig zijn, zoals duloxetine voor stressincontinentie in combinatie met andere behandelingen, en zoals oxybutinine, propiverine, tolterodine voor het urgesyndroom met of zonder

incontinentie, die echter goed gedoseerd moeten worden vanwege de ongewenste effecten¹. Enkele chirurgische interventies zijn ook effectief voor bepaalde types van incontinentie⁷.

BESLUIT



Deze studie bij een grote populatie menopauzale vrouwen toont aan dat hormonale substitutietherapie (enkel geconjugeerde oestrogenen of geassocieerd met medroxyprogesteron) de incidentie van urinaire incontinentie verhoogt en bestaande incontinentie verslechtert. Het effect van andere soorten oestrogenen of toediening via systemische of een andere weg bij verschillende types van incontinentie, vastgesteld aan de hand van een urodynamisch onderzoek, moet nog bestudeerd worden.

1. SIGN. Management of urinary incontinence in primary care. A national clinical guideline. December 2004. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign79.pdf> (geraadpleegd op 13.07.05)
2. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
3. DuBeau C. Estrogen treatment for urinary incontinence. Never, now, or in the future? *JAMA* 2005;293:998-1001.
4. Melville J, Katon W, Delaney K, et al. Urinary incontinence in US women. A population-based study. *Arch Intern Med* 2005;165:537-42.
5. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
6. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:892-7.
7. Onwude J. Stress incontinence. *Clin Evid* 2004;13:2463-80.

Productnamen

Duloxetine: niet gecommercialiseerd in België

Oxybutinine: Ditropan®, Driptane®, Oxybutinin(e)®

Propiverine: niet gecommercialiseerd in België

Tolterodine: Detrusitol®

Fluconazol bij recidiverende vulvovaginale candidiasis

Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876-83.

Duiding: P. Van Royen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van zes maanden orale behandeling met wekelijks 150 mg fluconazol vergeleken met placebo op het aantal symptomatische recidieven bij vrouwen met recidiverende vulvovaginale candidiasis?

Achtergrond

Men spreekt van een recidiverende Candida vulvovaginitis wanneer deze infectie zich vier keer of meer per jaar voordoet¹. Alle tot nu toe onderzochte behandelingen bleken effectief ter preventie van recidieven op voorwaarde dat de behandeling werd voortgezet. Wanneer de behandeling na zes maanden werd gestopt, zag men het aantal recidieven opnieuw snel toenemen.

Bestudeerde populatie

Tien centra in de Verenigde Staten rekruteerden 494

vrouwen van gemiddeld 34 jaar (18-65) met een acute microbiologisch bewezen Candida vulvovaginitis (score ≥ 3 op een door de auteurs ontwikkelde klinische schaal, 'candidiasis severity score') en met minstens vier recidieven in het afgelopen jaar. Exclusiecriteria waren: microbiologische bevindingen niet bevestigd met positieve cultuur, zwangerschap, gemengde infecties, HIV-seropositiviteit en behandeling met antimycotica in de voorafgaande vier weken. Uiteindelijk werden 373 vrouwen die veertien dagen na een behandeling met drie dosissen van 150 mg fluconazol (interval van 72 uur) klinisch in remissie waren, in de studie opgenomen.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde



en placebocontroleerde studie werden de patiënten verdeeld in een groep die wekelijks per os 150 mg fluconazol kreeg (n=170) en een groep die wekelijks een placebotablet kreeg (n=173). Tijdens deze behandelingsfase van zes maanden werden alle patiënten maandelijks klinisch en microbiologisch opgevolgd. In de zes maanden durende observatiefase die daarop volgde werd klinisch en microbiologisch geëvalueerd na negen en twaalf maanden. Bij klinisch en microbiologisch bewezen recidief werd de studiemedicatie stopgezet. Wanneer het klinisch recidief microbiologisch niet kon worden bevestigd, werd de studiemedicatie pas gestopt als bij een volgend contact bleek dat de symptomen bleven bestaan.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt was het percentage vrouwen in klinische remissie (score <3 op de 'candidiasis severity score') op het einde van de behandelingsfase. Secundaire eindpunten waren de klinische uitkomsten na negen en twaalf maanden, de vaginale mycologische status en de tijd tot herstel (Kaplan-Meier plot). Een intention-to-treat en een per protocol analyse werden uitgevoerd.

Resultaten

Het primaire eindpunt kon men analyseren voor 343

vrouwen. Na zes maanden waren in de fluconazolgroep meer vrouwen in remissie (of minder vrouwen met een recidief) dan in de placebogroep (zie tabel). Ook na negen en twaalf maanden waren in de fluconazolgroep meer vrouwen ziektevrij, vergeleken met de placebogroep. De mediane tijd tot klinisch herstel na randomisatie was in de fluconazolgroep 10,2 maanden versus vier maanden in de placebogroep ($p < 0,001$). Na zes maanden en na een jaar waren er significant meer negatieve culturen voor *Candida* in de fluconazolgroep vergeleken met de placebogroep. In de fluconazolgroep werd geen resistentie voor fluconazol vastgesteld. Er was geen verschil in nevenwerkingen tussen beide groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling van zes maanden met wekelijkse toediening van fluconazol het aantal recidieven van vulvovaginale candidiasis vermindert. Een remissie op lange termijn blijft echter moeilijk.

Financiering

Pfizer Pharmaceutical

Belangenvermenging

Vijf auteurs kregen honoraria en studiebeurzen van de firma Pfizer.

Tabel: Aantal (percentage) vrouwen in remissie in de fluconazolgroep versus de placebogroep (per protocol analyse*).

Aantal remissies	Fluconazol (n=170)	Placebo (n=173)	p-waarde	NNT
Na 6 maanden	128/141 (90,8)	51/142 (35,9)	<0,001	1,8
Na 9 maanden	71/97 (73,2)	37/133 (27,8)	<0,001	2,2
Na 12 maanden	54/126 (42,9)	30/137 (21,9)	<0,001	4,8

* resultaten voor intention-to-treat analyse waren gelijk.

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

De steekproef in de studie is voldoende groot om betrouwbare resultaten te genereren. Het zou wel beter geweest zijn om gestratificeerd te randomiseren, bijvoorbeeld naar leeftijd of menopauzale status. De logistische regressieanalyse die men achteraf heeft uitgevoerd, betreft niet de hele groep.

Gebrek aan vergelijkende studies

Recidiverende *Candida* vaginitis komt voor bij 5 tot 8% van de vrouwen tijdens hun geslachtsrijpe periode, vaak zonder aantoonbare risicofactoren². Tot op heden werden vaak behandelingen voorgesteld met intravaginale antimycotica (clotrimazol 500 mg of miconazol 1 200 mg)³⁻⁵ of per os azoles (ketoconazol 100 mg of itraconazol 50 tot 100 mg wekelijks) gedurende zes maanden^{6,7}. Men slaagt er dan ook in om tijdens de duur van de behandeling het aantal recidieven te verminderen. Na stopzetten van de profylactische therapie treden echter weer recidieven op.

De meeste van deze studies vergelijken lokale of orale behandeling met een placebo. Ook deze studie levert weinig nieuwe informatie, aangezien men ook hier

geen vergelijking maakt met andere mogelijke behandelingen. Slechts één studie onderzoekt itraconazol versus lokaal clotrimazol in onderhoudstherapie. Men vond slechts een klein significant verschil in het voordeel van clotrimazol ($p=0,02$)⁶. Een andere studie vergeleek de waarde van een onderhoudstherapie met clotrimazol met een empirische zelfbehandeling bij het optreden van klachten. De onderhoudstherapie was duidelijk effectiever in het voorkomen van recidieven, maar de zelfbehandeling was goedkoper en genoot de voorkeur van een meerderheid van de vrouwen⁵.

Lokaal of oraal behandelen?

De aanbeveling 'vaginitis en vaginose' stelt bij recidiverende *Candida* vaginitis een profylactische lokale behandeling voor met clotrimazol 500 mg of miconazol 1 200 mg éénmalig op dag vijf van de cyclus gedurende zes maanden^{3,8}. Orale behandelingen met azoles zijn een alternatief, maar hebben wel het nadeel dat ze duurder zijn en kans geven op systemische bijwerkingen en mogelijke interacties met andere geneesmiddelen. Bij itraconazol en ketoconazol zijn ernstige leverbeschadigingen beschreven. Voor alle azoles zijn far-

macokinetische interacties bekend als gevolg van de inhibitie van cytochroom P450 iso-enzymen⁹. In deze studie waren de bijwerkingen van fluconazol gering. Slechts één deelnemster stopte met fluconazol vanwege hoofdpijn en bij een andere patiënte was er een kleine stijging van de leverenzymen. In beide behandelgroepen waren er, buiten een lichte toename van het aantal *C. glabrata*-isolaten, geen microbiologische verschillen. Er werden ook geen resistente stammen gezien in de fluconazolgroep. Ook het juryrapport van de consensusconferentie geeft de keuze tussen een onderhoudstherapie met lokale of orale middelen¹⁰.

Overwegingen bij het maken van een keuze

De auteurs van deze studie vermelden dat lokale mid-

delen 'inconvenient to administer' zijn. Dit lijkt overdreven, want een aantal patiënten zal zeker lokale therapie verkiezen en wellicht is dit ook beter te verdedigen qua nevenwerkingen en interacties. Het is wel essentieel dat men informatie geeft over de aard en het verloop van de aandoening. Het effect van een profylactische behandeling duurt maar zolang als men de onderhoudsbehandeling blijft nemen. Nadien neemt het risico van een recidief sterk toe. Men heeft de keuze tussen lokale behandelingen met imidazolderivaten of een orale behandeling met fluconazol, ketonazol of itraconazol. Hierbij moet men rekening houden met nevenwerkingen, interacties en de voorkeur van de vrouw. Als orale langdurige behandeling is fluconazol te verkiezen omwille van de geringere hepatotoxiciteit.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij vrouwen met recidiverende vulvovaginale candidiasis een wekelijkse behandeling gedurende zes maanden met fluconazol per os effectief is om gedurende de behandelperiode de vrouwen klachtenvrij te houden. Na het stoppen van de behandeling neemt de kans op recidieven weer toe. Op basis van deze studie kan geen uitspraak worden gedaan over de keuze tussen een orale of lokale behandeling.

Literatuur

1. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:924-35.
2. Bingham JS. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Sex Trans Infect* 1999;75:225-7.
3. Roth AC, Milsom I, Forssman L, Wahlen P. Intermittent prophylactic treatment of recurrent vaginal candidiasis by postmenstrual application of a 500 mg clotrimazole vaginal tablet. *Genitourin Med* 1990;66:357-60.
4. Balsdon MJ, Tobin JM. Recurrent vaginal candidosis: prospective study of effectiveness of maintenance micronazole treatment. *Genitourin Med* 1988;64:124-7.
5. Fong IW. The value of prophylactic (monthly) clotrimazole versus empiric self-treatment in recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1994;70:124-6.
6. Fong IW. The value of chronic suppressive therapy with itraconazole versus clotrimazole in women with recurrent vaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1992;68:374-7.
7. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis: a prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med* 1986;4:1455-8.
8. Vandevoorde J, Van Royen P, Loeters H, et al. Aanbeveling goede medische praktijkvoering: vaginitis en vaginose. *Huisarts Nu* 2002;31:58-77.
9. Farmacotherapie bij vaginale infecties. *Folia Pharmacotheapeutica* 1999;25:49-53.
10. Consensusrapport. Doelmatig gebruik van antibiotica bij acute enteritis en bij acute urogenitale infecties in de ambulante praktijk. Brussel: RIZIV, 1999. <http://inami.fgov.be/drug/nl/pharmanet/consensus/2001-10-24/pdf/cv-nl.pdf> (geraadpleegd op 11.07.05)

Productnamen

Clotrimazol: Canestene gyn Clotrimazole®

Fluconazol: Diflucan®, Fungimed®, Fluconazol(e)®

Itraconazol: Sporanox®

Ketoconazol: Nizoral®

Miconazolnitraat: Gyno-Daktarin®

Literatuur bij Editoriaal

1. Veehof L, Haaijer-Ruskamp F, Meyboom-De Jong B. Polyfarmacie bij ouderen. Een probleem? *Huisarts Wet* 2001;44:446-9.
2. Ferchichi S, Antoine V. Appropriate drug prescribing in the elderly. Review. *Rev Med Interne* 2004;25:582-90.
3. Fu AZ, Liu GG, Christensen DB. Inappropriate medication use and health outcomes in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1934-9.
4. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
5. Bogaert M, Maloteaux JM. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotheapeutica* 2002;29: 82-90.
6. Graves T, Hanlon J, Schmader K, et al. Adverse events after discontinuing medications in elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1997;157:2205-10.
7. Lemiengre M. Cholestreerolverlagende therapie anno 2004. *Minerva* 2004;3:29-31.
8. EUROPA studie. Transparantiefiche. Aanpak van stabiele angor. BCFI, september 2004. www.bcfi.be
9. Fahey T, Brindle P, Ebrahim S. The polypill and cardiovascular disease. *BMJ* 2005;330:1035-6.
10. Warburton R. What do we gain from the sixth coronary heart disease drug? *BMJ* 2003;327:1237-8.
11. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003;327:1264-8.

Voorkomt lactobacillus vulvovaginale candidiasis na antibioticagebruik?

Pirotta M, Gunn J, Chondros P, et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:548-52

Duiding: P. Van Royen



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van oraal of vaginaal gebruik van lactobacillus versus placebo in de preventie van vulvovaginale candidiasis na een behandeling met antibiotica?

Achtergrond

Gebruik van antibiotica leidt vaak tot vulvovaginale candidiasis¹. Lactobacillus wordt voorgesteld als middel om dit te voorkomen en te behandelen². Publicaties over de effectiviteit van een dergelijke behandeling zijn er echter niet.

Bestudeerde populatie

Uit vijftig huisartspraktijken en zestien apotheken in Australië rekruteerde men vrouwen tussen 18 en 50 jaar oud die een korte behandeling met antibiotica nodig hadden voor een niet-gynaecologische infectie. Exclusiecriteria waren: vaginale klachten, recent gebruik van vaginale antimycotica of antibiotica, immunodeficiëntie en zwangerschap. In totaal includeerde men 278 vrouwen met een gemiddelde leeftijd tussen 33 en 36 jaar. Van hen had 26% reeds een vaginale candidiasis doorgemaakt na gebruik van antibiotica en bij 21% was de bij aanvang van de studie zelf afgenomen vaginale wisser positief voor *Candida albicans*.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde studie werden de deelnemers volgens een **factorieel opzet** ingedeeld in vier groepen: Lactobacillus oraal en vaginaal (n=67), lactobacillus oraal en placebo vaginaal (n=73), placebo oraal en lactobacillus vaginaal (n=70), placebo oraal en placebo vaginaal (n=68). De behandeling van tien dagen bestond uit ofwel twee halve koffielepels Lactobac[®]-poeder (*L. rhamnosus* en *Bifidobacterium longum*) per dag oraal, ofwel een pessarium met Femilac[®]'s nachts (*L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus* en *Streptococcus thermophilus*).

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Het is lovenswaardig om een RCT op te zetten over een courante behandeling, waarvoor geen of onvoldoende evidentie voorhanden is. De studie werd goed opgezet: gerandomiseerd, aselechte en geblindeerde toewijzing aan de verschillende groepen ('concealment

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was aanwezigheid van symptomen van vulvovaginitis (jeuk of irritatie met of zonder vaginaal verlies) samen met microbiologisch bewezen *Candida* op een zelf afgenomen wisser. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Omdat men op basis van tussentijdse resultaten geen significante reductie van vulvovaginitis verwachtte, werd de studie vroegtijdig stopgezet. Van de 235 vrouwen met volledige gegevens waren er 55 (23% met 95% BI 18 tot 29) die vulvovaginale candidiasis hadden doorgemaakt. Vergeleken met placebo was de odds ratio om na een antibioticakuur vulvovaginale candidiasis te ontwikkelen 1,06 (99% BI 0,58 tot 1,94) met orale lactobacillus en 1,38 (95% BI 0,75 tot 2,54) met vaginale lactobacillus. De compliantie was groot (96% voor de ingenomen antibiotica, 86% voor orale en 79% voor vaginale lactobacillus).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze studie niet kan aantonen dat orale of vaginale toediening van lactobacillus vulvovaginale candidiasis na gebruik van antibiotica voorkomt. Zij achten het onwaarschijnlijk dat verder onderzoek positieve resultaten zal opleveren, tenzij nieuwe inzichten in de pathogenese van vulvovaginitis na gebruik van antibiotica wijzen op een mogelijke rol voor lactobacillus.

Financiering

Australian Commonwealth Department of Health and Aging, Shepherd Foundation, Royal Australian College of General Practitioners, Nutrition Care, Institut Rosell, Health Care Network en Mr. Sean Howard

Belangenvermenging

Actieve medicatie, placebo en sponsoring voor de studie kwam van Nutrition Care en Institut Rosell.

of allocation'), een powerberekening en een vrij goede follow-up. De basiskarakteristieken van de deelnemers waren wel enigszins verschillend voor de onderzoeksgroepen (13 tot 24% positief voor *Candida*, 23 tot 33% gebruikt oestrogenen). Analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe. Bovendien inclu-

deerde men vrouwen die op raadpleging kwamen in vijftig huisartspraktijken of via een aantal apothekers werden gerekruteerd. Het gaat dus niet over een geselecteerde populatie. Verschillende antibiotica werden gebruikt (21 tot 30% nam een smalspectrumantibioticum). Het is jammer dat de studie vroegtijdig werd stopgezet en dat de geïncludeerde vrouwen niet langer werden opgevolgd. De power van de studie (inclusie van minimaal 372 vrouwen) werd niet bereikt, hetgeen het resultaat heeft kunnen beïnvloeden.

Nut van probiotica

De laatste jaren is er heel wat onderzoek verricht over het nut van probiotica in de geneeskundige praktijk. Enkele studies tonen aan dat bepaalde stammen *Lactobacilli* het risico van een urineweginfectie en bacteriële vaginose kunnen reduceren^{3,4}. Op basis van deze studie kunnen we enkel zeggen dat men niet kon aantonen dat een tiendaagse orale of vaginale behandeling met lactobacillus het optreden van een vaginale candidiasis na een antibioticakuur voorkomt. Het is zeker een voordeel dat de studie gebeurde bij vrouwen in 'community practices', waardoor de relevantie van de besluiten voor de dagelijkse praktijk toeneemt.

Anderzijds houdt dit in dat de groep van vrouwen gemengd is: van een deel van de vrouwen was reeds bekend dat zij vatbaar waren voor candida-infecties na antibioticabehandeling, de ingenomen antibiotica waren verschillend en soms was *Candida albicans* al bij de start van de antibioticakuur aanwezig. Als het uitgangsrisko groter is, met name in de groep die al vatbaar is voor candida-infecties, is het te verwachten effect wellicht groter. Het is bekend dat het relatief risico (RR) van een candida vaginitis na gebruik van antibiotica bij vrouwen tussen 36 en 40 jaar tweemaal zo hoog is (RR 6,0; 95% BI 2,9 tot 12,5). Het risico is ook verschillend naargelang het gebruikte antibioticum, met name hoger na gebruik van cefalosporines¹. Het is zeker te vroeg om probiotica als totaal ineffectief te beschouwen. Er zijn meer studies nodig, onder meer bij specifieke doelgroepen en met andere, ook langer durende behandelingschema's met probiotica, om ze als volledig achterhaald te beschouwen. Ter preventie van een vaginale candidiasis na behandeling met antibiotica is het zeker zinvol om de indicatie van het antibioticagebruik goed te overwegen. Indien antibiotica toch nodig zijn, kan men best afwachten of zich een candida-infectie voordoet.

BESLUIT



Deze studie besluit dat een tiendaagse behandeling met lactobacillus (*L. rhamnosus* als voornaamste bestanddeel) het optreden van Candida vulvovaginitis na gebruik van antibiotica niet kan voorkomen. Het is te vroeg om te besluiten dat een dergelijke behandeling volledig achterhaald is. Meer studies zijn nodig om een uitspraak te kunnen doen over de plaats van lactobacillus bij deze indicatie. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie is gebruik van lactobacillus voor deze indicatie niet aangewezen.

Literatuur

1. MacDonald TM, Beardon PH, McGilchrist MM, et al. The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy. *Q J Med* 1993;86:419-24.
2. Pirota M, Gunn J, Chondros P. 'Not thrush again!' Women's experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust* 2003;179:43-6.
3. Reid G, Jass J, Sebulsy MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:658-72.
4. Reid G, Burton J, Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *Med Gen Med* 2004; 29:6:49.

Zijn er nog indicaties voor (adeno)tonsillectomie bij kinderen?

van Staaij BK, van den Akker EH, Rovers MM, et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:651-6.

Duiding: J. Matthys



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van adenotonsillectomie bij kinderen tussen twee en acht jaar met recidiverende luchtweg- of keelinfecties of adenotonsillaire hypertrofie?

Achtergrond

Tonsillectomie met of zonder poliepectomie is een courante ingreep bij kinderen in westerse landen. Frequentie (≥ 7) keelinfecties en obstructief slaapapneusyndroom worden beschouwd als terechte indica-

deerde men vrouwen die op raadpleging kwamen in vijftig huisartspraktijken of via een aantal apothekers werden gerekruteerd. Het gaat dus niet over een geselecteerde populatie. Verschillende antibiotica werden gebruikt (21 tot 30% nam een smalspectrumantibioticum). Het is jammer dat de studie vroegtijdig werd stopgezet en dat de geïncludeerde vrouwen niet langer werden opgevolgd. De power van de studie (inclusie van minimaal 372 vrouwen) werd niet bereikt, hetgeen het resultaat heeft kunnen beïnvloeden.

Nut van probiotica

De laatste jaren is er heel wat onderzoek verricht over het nut van probiotica in de geneeskundige praktijk. Enkele studies tonen aan dat bepaalde stammen *Lactobacilli* het risico van een urineweginfectie en bacteriële vaginose kunnen reduceren^{3,4}. Op basis van deze studie kunnen we enkel zeggen dat men niet kon aantonen dat een tiendaagse orale of vaginale behandeling met lactobacillus het optreden van een vaginale candidiasis na een antibioticakuur voorkomt. Het is zeker een voordeel dat de studie gebeurde bij vrouwen in 'community practices', waardoor de relevantie van de besluiten voor de dagelijkse praktijk toeneemt.

Anderzijds houdt dit in dat de groep van vrouwen gemengd is: van een deel van de vrouwen was reeds bekend dat zij vatbaar waren voor candida-infecties na antibioticabehandeling, de ingenomen antibiotica waren verschillend en soms was *Candida albicans* al bij de start van de antibioticakuur aanwezig. Als het uitgangsrisko groter is, met name in de groep die al vatbaar is voor candida-infecties, is het te verwachten effect wellicht groter. Het is bekend dat het relatief risico (RR) van een candida vaginitis na gebruik van antibiotica bij vrouwen tussen 36 en 40 jaar tweemaal zo hoog is (RR 6,0; 95% BI 2,9 tot 12,5). Het risico is ook verschillend naargelang het gebruikte antibioticum, met name hoger na gebruik van cefalosporines¹. Het is zeker te vroeg om probiotica als totaal ineffectief te beschouwen. Er zijn meer studies nodig, onder meer bij specifieke doelgroepen en met andere, ook langer durende behandelingschema's met probiotica, om ze als volledig achterhaald te beschouwen. Ter preventie van een vaginale candidiasis na behandeling met antibiotica is het zeker zinvol om de indicatie van het antibioticagebruik goed te overwegen. Indien antibiotica toch nodig zijn, kan men best afwachten of zich een candida-infectie voordoet.

BESLUIT



Deze studie besluit dat een tiendaagse behandeling met lactobacillus (*L. rhamnosus* als voornaamste bestanddeel) het optreden van Candida vulvovaginitis na gebruik van antibiotica niet kan voorkomen. Het is te vroeg om te besluiten dat een dergelijke behandeling volledig achterhaald is. Meer studies zijn nodig om een uitspraak te kunnen doen over de plaats van lactobacillus bij deze indicatie. Op basis van de momenteel beschikbare evidentie is gebruik van lactobacillus voor deze indicatie niet aangewezen.

Literatuur

1. MacDonald TM, Beardon PH, McGilchrist MM, et al. The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy. *Q J Med* 1993;86:419-24.
2. Pirota M, Gunn J, Chondros P. 'Not thrush again!' Women's experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust* 2003;179:43-6.
3. Reid G, Jass J, Sebulsy MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:658-72.
4. Reid G, Burton J, Devillard E. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *Med Gen Med* 2004; 29:6:49.

Zijn er nog indicaties voor (adeno)tonsillectomie bij kinderen?

van Staaij BK, van den Akker EH, Rovers MM, et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:651-6.

Duiding: J. Matthys



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van adenotonsillectomie bij kinderen tussen twee en acht jaar met recidiverende luchtweg- of keelinfecties of adenotonsillaire hypertrofie?

Achtergrond

Tonsillectomie met of zonder poliepectomie is een courante ingreep bij kinderen in westerse landen. Frequente (≥ 7) keelinfecties en obstructief slaapapneusyndroom worden beschouwd als terechte indica-

ties voor adenotonsillectomie¹. Of kinderen met lichte symptomen baat hebben bij deze ingreep is onvoldoende onderzocht^{2,3}.

Bestudeerde populatie

Neus-keel-oorartsen uit 21 algemene ziekenhuizen en drie academische centra in Nederland includeerden patiëntjes van twee tot acht jaar oud, die in aanmerking kwamen voor adenotonsillectomie omwille van herhaalde keelinfecties (drie of meer per jaar), obstructieve problemen (snurken of moeite bij slikken) of recidiverende bovenste luchtweginfecties. Kinderen met zeven of meer keelinfecties in het afgelopen jaar, vijf of meer in elk van de voorbije twee jaar of drie of meer in elk van de afgelopen drie jaar (criteria van Paradise) en kinderen met obstructief slaapapneusyndroom werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria waren: syndroom van Down, craniofaciale malformaties, zoals gespleten verhemelte, en immunodeficiëntie. Van de 1 226 kinderen die in aanmerking kwamen, werden er 300 met een gemiddelde leeftijd van 54 maanden (SD 17) en in het afgelopen jaar mediaan drie doorgemaakte keelinfecties, opgenomen in de studie.

Onderzoeksopzet

In een open, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden de kinderen verdeeld in een groep die binnen de zes weken een adenotonsillectomie onderging (AT-groep; n=151) en een groep waarbij een afwachtende houding werd aangenomen (AH-groep; n=149). In een dagboek hielden de ouders symptomen van bovenste luchtweginfecties, lichaamstemperatuur en afwezigheden op school of kinderdagverblijf bij. Tijdens de follow-up bezoeken op 3, 6, 12, 18 en 24 maanden werden een ziektespecifieke vragenlijst en twee vragenlijsten over levenskwaliteit ingevuld en kreeg elk kind een NKO-onderzoek.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat was de incidentie (uitgedrukt in aantal episodes en in aantal dagen) van koorts (temperatuur van 38° C of meer) gedurende ten minste één dag. Twee episodes van koorts moesten door een koortsvrij interval van ten minste één week gescheiden zijn. Secundaire uitkomsten waren keelinfecties (gedefinieerd als keelpijn of slikpijn met koorts), keelpijn

(gedefinieerd als pijn of moeilijkheden bij het slikken met of zonder koorts), bovenste luchtweginfecties, afwezigheid op dagverblijven of school te wijten aan bovenste luchtweginfecties, levenskwaliteit, eet- en slaappatroon, lengte en gewicht. Alle analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

In beide groepen was de mediane follow-up ongeveer 22 maanden. Er was een uitval van 43 kinderen, van wie 18 in de AT-groep. Vijftig kinderen uit de AH-groep ondergingen toch een adenotonsillectomie. Per persoonjaar hadden kinderen in de AT-groep in vergelijking met de AH-groep minder dagen koorts (voor het aantal koortsepisodes was er geen verschil), minder keelinfecties, minder keelpijn, minder luchtweginfecties (zie tabel). Deze resultaten waren meer uitgesproken bij kinderen die drie tot zes keelinfecties in het afgelopen jaar hadden doorgemaakt. Tussen beide groepen waren er geen verschillen in afwezigheid op school of kinderopvang door bovenste luchtweginfecties, levenskwaliteit, obstructief slaapapneusyndroom, obstructieve symptomen (snurken of slikproblemen), lengte en gewicht. Gedurende de eerste zes maanden van de follow-up was het aantal episodes met koorts, keelinfectie en bovenste luchtweginfecties lager in de AT-groep. Vanaf zes tot 24 maanden was er geen verschil tussen beide groepen. Van de 195 kinderen die een adenotonsillectomie ondergingen, waren er twaalf (6%) met postoperatieve complicaties. Bij twee van de zeven kinderen met een primaire bloeding was een heringreep nodig.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen met milde symptomen van een keelinfectie of adenotonsillaire hypertrofie, adenotonsillectomie geen belangrijk klinisch voordeel biedt boven een afwachtende houding.

Financiering

College van Zorgverzekeringen (CVZ), Nederland.

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel: Aantal episodes en aantal dagen koorts, keelinfectie, keelpijn, bovenste luchtweginfectie (BLWI) en BLWI met koorts in de groep die adenotonsillectomie (AT-groep) onderging, vergeleken met de groep waarbij een afwachtende houding werd aangenomen (AH-groep).

	AT-groep	AH-groep	Vershil (95% BI)
Aantal koortsepisodes	2,97	3,18	-0,21 (-0,54 tot 0,12)
Aantal dagen koorts	5,31	5,93	-0,62 (-1,06 tot -0,18)
Aantal episodes met keelinfectie	0,56	0,77	-0,21 (-0,36 tot -0,06)
Aantal dagen met keelinfectie	0,83	1,36	-0,53 (-0,73 tot -0,34)
Aantal episodes met keelpijn	2,25	2,85	-0,60 (-0,90 tot -0,30)
Aantal dagen met keelpijn	9,81	15,71	-5,91 (-6,57 tot -5,24)
Aantal episodes BLWI met koorts	1,59	1,88	-0,29 (-0,53 tot -0,04)
Aantal dagen BLWI met koorts	2,81	3,63	-0,82 (-1,16 tot -0,49)
Aantal episodes BLWI	5,47	6,00	-0,53 (-0,97 tot -0,08)
Aantal dagen BLWI	78,16	89,92	-11,76 (-13,47 tot -10,05)

BESPREKING

Beperkingen en sterkte van de studie

Deze studie werd uitgevoerd in de tweede lijn bij kinderen die drie tot zes keelinfecties per jaar hadden. Volgens de auteurs waren drie infecties in het afgelopen jaar al frequent, maar over hoeveel kinderen het ging wordt niet vermeld. De belangrijkste beperking van deze studie is echter dat 926/1 226 (75,5%) kinderen die in aanmerking kwamen, niet in de studie werden opgenomen. Bij 512 kinderen drongen de ouders zelf aan op een operatie en bij 41 kinderen drong de arts aan op de ingreep. Anderzijds weigerden 51 ouders een operatief ingrijpen, beantwoordden 221 aan de exclusiecriteria, was volgens 83 ouders de studie te tijdrovend; over andere redenen (n=108) vinden we geen informatie terug. De auteurs melden in hun bespreking dat andere studies gelijkaardige frequenties rapporteren van kinderen die na aanvankelijk afwachten uiteindelijk toch geopereerd werden⁴⁻⁶. Maar een intention-to-treat analyse met een uitval van 75,5% voldoet eigenlijk niet aan de verwachtingen van een methodologisch goed opgezette studie. Een sterk punt is wel dat de koorts als primaire uitkomstparameter werd gemeten door middel van een gevalideerd toestel met automatische opslag van de gegevens. Het is op zijn minst verwonderlijk dat de auteurs zowel in de titel van het artikel als in hun conclusie enkel spreken

over kinderen met 'milde symptomen van een keelinfectie of adenotonsillaire hypertrofie', terwijl het hier gaat om kinderen met recidiverende luchtweg- of keelinfecties en obstructieve problemen!

Andere studies?

In een open gerandomiseerde gecontroleerde trial bij 328 kinderen tussen drie tot vijftien jaar, die last hadden van recidiverende episoden van keelpijn, stelden men vast dat adenotonsillectomie slechts een gering voordeel bood ten opzichte van een controlegroep en dat dit moet worden afgewogen tegenover het ongemak en mogelijke complicaties van de ingreep⁷. Daarnaast stelt een recente Cochrane review dat de effectiviteit van tonsillectomie nog niet formeel geëvalueerd is, en dat verder onderzoek met betrekking tot relevante uitkomstmaten vereist is⁸. Men ging in deze review na of adenotonsillectomie effectiever was dan niet-chirurgische behandelingen in het verminderen van het aantal en/of de ernst van keelpijnepisoden, afwezigheden op werk of school, de impact op antibioticagebruik en de consumptie van pijnstillers, en morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met adenotonsillectomie⁹. De huidige BAPCOC-aanbeveling over keelpijn⁸ sluit zich aan bij de regel van Paradise, die stelt dat verwezen wordt bij recidieven van vijf keelinfecties per jaar, en dit twee jaar na elkaar.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij kinderen met recidiverende luchtweg- of keelinfecties of adenotonsillaire hypertrofie, adenotonsillectomie na een opvolging van mediaan 22 maanden geen belangrijk klinisch voordeel biedt boven een afwachtende houding. De studie werd echter uitgevoerd in de tweede lijn en heeft belangrijke methodologische tekortkomingen (75,5% uitval!), zodat op basis hiervan geen besluiten voor de huisartspraktijk geformuleerd kunnen worden.

Literatuur

1. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984;310:674-83.
2. Van den Akker EH, Schilder Ag, Kemps YJ, et al. Current indications for (adeno)tonsillectomy in children: a survey in the Netherlands. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:603-7.
3. Donnelly MJ, Quaraishi MS, McShane DP. Indications for paediatric tonsillectomy: GP versus consultant perspective. *J Laryngol Otol* 1994;108:131-4.
4. Mawson SR, Adlington P, Evans M. A controlled study evaluation of adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1967;81:777-90.
5. Mawson SR, Adlington P, Evans M. A controlled study evaluation of adenotonsillectomy in children. *J Laryngol Otol* 1968;82:963-79.
6. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
7. Little P. Commentary on: "Tonsillectomy and adenotonsillectomy showed modest benefits in children moderately affected with recurrent throat infection." *Evidence-Based Medicine* 2003;8:25. Comment on: Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7-15.
8. Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford: Update Software.
9. De Meyere M, Matthys J, Cox T. Acute keelpijn. Aanbeveling voor goed gebruik van antibiotica. Brussel: BAPCOC/WVVH, 2001.

Effect van NSAID's bij artrose van de knie

Bjordal J, Ljunggren A, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-22.

Duiding: P. Chevalier



SAMENVATTING

Klinische vraag

Hoe groot is het analgetische effect van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), inclusief coxibs, bij artrose van de knie?

Achtergrond

De knie is de meest frequente locatie van artrose die gepaard gaat met pijn. De incidentie neemt toe met de leeftijd. Guidelines bevelen aan om artrosegebonden pijn in eerste instantie te behandelen met paracetamol en NSAID's enkel in geval van therapiefalen te gebruiken¹⁻⁵. Systematische reviews hebben de effectiviteit van NSAID's versus placebo voor deze indicatie aangetoond⁶. Ook niet-farmacologische interventies zijn effectief². De grootte van het effect van NSAID's werd echter nog niet geëvalueerd in een systematische review.

Methode

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline, Embase, Cochrane Library, in referenties van systematische reviews, in abstracts en bij experts.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies gepubliceerd in het Engels, Duits of een Scandinavische taal tussen 1966 en april 2004 werden opgespoord. De kwaliteit werd geëvalueerd door middel van de Jadad-score. Van 268 gevonden referenties voldeden er 23 aan de inclusiecriteria. Alle hadden een Jadad-score van ten minste 3 op 5. Zestien studies waren gesponsord door de farmaceutische industrie.

Bestudeerde populatie

De patiënten vertoonden bij klinisch (criteria van de American College of Rheumatology) en bij radiologisch onderzoek een knieartrose en hadden sinds minstens drie maanden klachten. Zij werden voor

pijn geëvalueerd op de WOMAC-schaal of op een 100 mm analoge schaal en voor de functionele hinder op de WOMAC-schaal. Voor de dosering van de NSAID's was een minimumdrempel vastgesteld (bijvoorbeeld 100 mg voor diclofenac). In totaal werden 10 845 patiënten in de meta-analyse geïncludeerd (7 767 kregen een NSAID en 3 078 een placebo). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 62,5 jaar, 67,9% was vrouw en de gemiddelde duur van de symptomen was 8,2 jaar.

Uitkomstmeting

De gepoolde effectiviteit werd berekend als het **gewogen gemiddelde verschil** van de verandering tussen de NSAID-groepen en de placebogroepen in mm op een analoge schaal en als een **effectgrootte**. Heterogeniteit werd onderzocht, en indien aanwezig werd een random effects model gebruikt voor de analyse.

Resultaten

Na twee tot dertien weken was het gepoolde verschil voor de pijn op een analoge schaal 10,1 mm (95% BI 7,4 tot 12,8) of 15,6% beter voor NSAID's dan voor placebo. De effectgrootte voor pijnreductie was 0,32 (95% BI 0,24 tot 0,39). Voor reductie van de functionele hinder was de effectgrootte (elf studies gepoold) 0,29 (95% BI 0,18 tot 0,40).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat NSAID's de pijn door knieartrose op korte termijn iets beter reduceren dan placebo, maar dat de resultaten het gebruik op lange termijn voor deze indicatie niet rechtvaardigen. Aangezien ernstige ongewenste effecten kunnen optreden, kan alleen beperkt gebruik worden geadviseerd.

Financiering

Geen

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Zoals de auteurs in hun bespreking vermelden, zijn er meerdere vormen van bias mogelijk in deze meta-analyse. Ten eerste, zijn er dertien studies die patiënten uitsluiten indien zij na de inclusieperiode zonder

NSAID's geen heropflakking van symptomen vertonen. Analyse zonder deze studies resulteert in een effectgrootte van 0,23 (95% BI 0,16 tot 0,31). Dit criterium versterkt dus het gunstige effect van NSAID's. Een andere **bias** is selectie in functie van de leeftijd.

Drie van de geïncludeerde studies in deze meta-analyse hebben patiënten ouder dan 75 jaar uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is daarom relatief laag voor deze pathologie (62,5 jaar). De geregistreerde duur van het effect wordt slecht gepreciseerd. De gemiddelde duur van follow-up van elke studie wordt niet vermeld, maar men spreekt van twee tot dertien weken in het abstract. De auteurs vermelden daarentegen wel dat één studie geen verschil in effect vindt na één tot vier jaar.

Klinische effectiviteit van medicatie voor knieartrose

Paracetamol is effectief bij knieartrose ⁶, en er is geen significant verschil in effectiviteit vergeleken met NSAID's ⁷. De effectiviteit van NSAID's voor artrosegebonden pijn van de knie werd aangetoond in een systematische review, waarin men geen significant verschil vond tussen de verschillende NSAID's ⁶. De cyclo-oxygenase 2-selectieve NSAID's (coxibs) zijn voor de verschillende indicaties waarvoor ze getest zijn, niet beter dan de niet-selectieve NSAID's ⁸. In één studie blijkt rofecoxib voor knieartrose in hoge dosis effectiever dan paracetamol ⁹, maar dit product is wegens ernstige toxiciteit van de markt genomen. Aangezien er geen vergelijkende studies met andere coxibs zijn, kunnen we hierover dus geen uitspraak doen.

Het belang van deze meta-analyse is dat men probeert om de grootte van het effect van NSAID's voor deze indicatie te evalueren. Maar wat is de drempelwaarde voor het effect van een behandeling? Welke waarde geeft een klinisch significante verlichting van pijn en verbetering van de klinische mogelijkheden? In overeenstemming met de literatuur vermelden de auteurs in hun bespreking dat een minimale klinische significantie (op empirische basis) overeenkomt met een effectgrootte van 0,4 of 17-22%. Deze waarde wordt niet bereikt in hun meta-analyse (0,32 voor pijn en 0,29 voor functionele hinder). Een andere bron beschouwt een reductie van 9,7 mm op de visuele WOMAC-schaal voor pijn als een klinische significantiedrempel. In de meta-analyse berekende men een verschil van 10,1 mm met een betrouwbaarheids-

interval van 7,4 tot 12,8, hetgeen volgens de auteurs eveneens te gering is om klinisch relevant te zijn. De conclusie in het abstract van het artikel stemt dus niet overeen met de conclusies in de bespreking. De grootte van het effect van NSAID's bij knieartrose is voor hen klinisch niet relevant.

Ongewenste effecten

Deze meta-analyse includeert studies die zowel niet-selectieve NSAID's als coxibs (rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib en lumiracoxib) evalueren. Studies met rofecoxib zijn niet opgenomen in de subgroepenanalyse, aangezien dit product van de markt werd gehaald. De ongewenste effecten van niet-selectieve NSAID's, vooral bij bejaarden, zijn goed bekend (met name gastro-intestinaal en renaal). De coxibs, die momenteel op de Belgische markt beschikbaar zijn, zijn om verschillende redenen geen eerste keuze. Het ontbreken van een klinisch relevant voordeel op gastro-intestinaal vlak is goed gedocumenteerd ⁸, evenals de klassegebonden cardiovasculaire risico's ¹⁰, de kans op ernstige allergische reacties bij sommige producten en de mogelijke renale toxiciteit die vergelijkbaar is met andere NSAID's. Daarbij zijn de coxibs niet effectiever dan de niet-selectieve NSAID's. In deze meta-analyse komt men tot een totaal van 687 (9,2%) personen met ongewenste effecten in de verschillende studies. Maar de meeste van deze studies lopen slechts over een korte termijn en het merendeel excludeert personen die lijden aan andere gezondheidsproblemen (mediaan zijn er veertien exclusiecriteria). De ernst van de vastgestelde ongewenste effecten wordt niet gepreciseerd en er zijn studies bij waarvan de power onvoldoende is om weinig frequente ongewenste effecten op te sporen.

Andere behandelingen

Niet medicamenteuze behandelingen, zoals fysieke oefeningen en fysiotherapie ⁷, bracing en taping ^{7,11} dienen in overweging genomen te worden als eerste stap van de behandeling of complementair hieraan ².

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse komt tot de conclusie dat bij patiënten met symptomatische knieartrose selectieve of niet-selectieve (coxibs) NSAID's geen klinisch significante reductie van de pijn geven. De eerstekeuzebehandeling blijft paracetamol aan voldoende hoge dosis. De coxibs zijn niet effectiever dan niet-selectieve NSAID's en hebben geen beter veiligheidsprofiel, met name op middellange en lange termijn.

Productnamen

rofecoxib: Vioxx®

celecoxib: Celebrex®

etoricoxib: Arcoxia®

valdecoxib: Bextra®

Literatuur

1. Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998;317:526-30.
2. Jordan K, Arden N, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the (Vervolg zie pagina 119)

Bias

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie, bij de gegevensverzameling, de analyse, de interpretatie van de resultaten en de publicatie. Men spreekt van *selectiebias* wanneer de vertekening wordt veroorzaakt door een verschil in personen die in een studie werden geïncludeerd en geëxcludeerd. Wanneer er een fout optreedt in een meting spreekt men van *informatiebias*.

Candidiasis severity score

De ernst van vulvovaginale pruritis, erytheem, oedeem en fissuurvorming worden beoordeeld op een schaal van 1 tot 3 en daarna opgeteld.

Confounding

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en aan de uitkomst. Deze kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

Cox proportional hazards model

Dit is een statistisch model om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van covariabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met covariabelen en de groep zonder covariabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Effectgrootte

Deze effectmaat wordt gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. De verschillende studies die bij een meta-analyse worden samengevoegd (gepooled) zijn vaak zeer uiteenlopend en rapporteren verschillende uitkomstmaten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men een standaardisatietechniek. Continue uitkomsten (zoals scores op een schaal) worden meestal weergegeven als een gemiddelde. Van elke studie kan een gemiddeld verschil tussen de groepen worden berekend. Bij het standaardiseren wordt per studie een wegingsfactor toegepast. Dit is het *gewogen gemiddelde verschil* (WMD). De gepoolde (gecombineerde) schatting van het effect is de gewogen som van alle individuele WMD's.

Factorieel opzet

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

Gewogen gemiddelde verschil

Zie effectgrootte

Integrated Primary Care Information (IPCI) Project

Deze databank werd ontwikkeld door het departement Medische Informatica van het Erasmus ziekenhuis van Rotterdam. Het verzamelt de elektronische dossiers (demografische gegevens, diagnoses, vaccinaties,...) van ongeveer vijfhonderdduizend patiënten ingeschreven bij 150 huisartsen.

Kaplan-Meier plot

Dit is een (non-parametrische) methode om overlevingstabellen te maken, die rekening houdt met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen covariabelen in de analyse betrokken. Dit is tegenstelling tot het Cox-model.

(Vervolg pagina 118)

management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.

- American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15. (update 2002)
- Cirkel JW, Klaassen WRC, Kunst JA, et al. NHG-Standaard Niet traumatische knieproblemen bij volwassenen. <http://nhg.artsenet.nl/upload/104/standaarden/M65/frames.htm>
- American Pain Society. APS guideline for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2nd edition. APS, 2002.
- Towheed T, Hochberg M. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:755-70. (Search date 1994).
- Scott D, Smith C, Lohmander S, Chard J. Osteoarthritis. (Search date 2002) Clinical Evidence (online only).
- van Driel M, Chevalier P, Janssens I. Cox-2 selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar. *Minerva* 2003;2(8):126-9.
- van Driel M. Coxib versus paracetamol bij gonartrose. *Minerva* 2003;2(8):122-3.
- EMEA announces regulatory action on COX-2 inhibitors. Doc. Ref. EMEA/62757/2005.
- Hinman RS, Crossley KM, McConnell J, Bennell KL. Efficacy of knee tape in the management of osteoarthritis of the knee : blinded randomised controlled trial. *BMJ* 2003;327:135-40.

Bias

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie, bij de gegevensverzameling, de analyse, de interpretatie van de resultaten en de publicatie. Men spreekt van *selectiebias* wanneer de vertekening wordt veroorzaakt door een verschil in personen die in een studie werden geïncludeerd en geëxcludeerd. Wanneer er een fout optreedt in een meting spreekt men van *informatiebias*.

Candidiasis severity score

De ernst van vulvovaginale pruritis, erytheem, oedeem en fissuurvorming worden beoordeeld op een schaal van 1 tot 3 en daarna opgeteld.

Confounding

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en aan de uitkomst. Deze kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

Cox proportional hazards model

Dit is een statistisch model om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van covariabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met covariabelen en de groep zonder covariabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Effectgrootte

Deze effectmaat wordt gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. De verschillende studies die bij een meta-analyse worden samengevoegd (gepooled) zijn vaak zeer uiteenlopend en rapporteren verschillende uitkomstmaten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men een standaardisatietechniek. Continue uitkomsten (zoals scores op een schaal) worden meestal weergegeven als een gemiddelde. Van elke studie kan een gemiddeld verschil tussen de groepen worden berekend. Bij het standaardiseren wordt per studie een wegingsfactor toegepast. Dit is het *gewogen gemiddelde verschil* (WMD). De gepoolde (gecombineerde) schatting van het effect is de gewogen som van alle individuele WMD's.

Factorieel opzet

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

Gewogen gemiddelde verschil

Zie effectgrootte

Integrated Primary Care Information (IPCI) Project

Deze databank werd ontwikkeld door het departement Medische Informatica van het Erasmus ziekenhuis van Rotterdam. Het verzamelt de elektronische dossiers (demografische gegevens, diagnoses, vaccinaties,...) van ongeveer vijfhonderdduizend patiënten ingeschreven bij 150 huisartsen.

Kaplan-Meier plot

Dit is een (non-parametrische) methode om overlevingstabellen te maken, die rekening houdt met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen covariabelen in de analyse betrokken. Dit is tegenstelling tot het Cox-model.

(Vervolg pagina 118)

- management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15. (update 2002)
 - Cirkel JW, Klaassen WRC, Kunst JA, et al. NHG-Standaard Niet traumatische knieproblemen bij volwassenen. <http://nhg.artsenet.nl/upload/104/standaarden/M65/frames.htm>
 - American Pain Society. APS guideline for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2nd edition. APS, 2002.
 - Towheed T, Hochberg M. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:755-70. (Search date 1994).
 - Scott D, Smith C, Lohmander S, Chard J. Osteoarthritis. (Search date 2002) Clinical Evidence (online only).
 - van Driel M, Chevalier P, Janssens I. Cox-2 selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar. *Minerva* 2003;2(8):126-9.
 - van Driel M. Coxib versus paracetamol bij gonartrose. *Minerva* 2003;2(8):122-3.
 - EMEA announces regulatory action on COX-2 inhibitors. Doc. Ref. EMEA/62757/2005.
 - Hinman RS, Crossley KM, McConnell J, Bennell KL. Efficacy of knee tape in the management of osteoarthritis of the knee : blinded randomised controlled trial. *BMJ* 2003;327:135-40.