

Minerva: onafhankelijk en volledig?

Eén van de onbetwistbare criteria die aan de waarde van een wetenschappelijk tijdschrift bijdragen is redactionele onafhankelijkheid. Minerva hecht hieraan veel waarde. Maar kan elke beïnvloeding systematisch vermeden worden? Helaas niet, ondanks de inzet van de redactie om op een neutrale, autonome, objectieve en wetenschappelijke manier te werken. De verklaring hiervoor is dat het moeilijk, zometer onmogelijk is om verschillende bronnen van vertekening te vermijden die niet zozeer de inhoud van de artikels beïnvloeden, maar wel de keuze van de onderwerpen die ze behandelen.

De eerste bron van vertekening heeft te maken met het feit dat er zeer weinig publieke (onafhankelijke) middelen beschikbaar zijn voor onderzoek. Zeer recent nog sloegen Belgische onderzoekers van hoog niveau, afkomstig van alle universiteiten in de algemene pers alarm. Zij uitten hun verontrusting over de ontoereikende budgetten waarmee ze worden geconfronteerd¹. De farmaceutische industrie en privé-instanties daarentegen beschikken over veel meer middelen en kunnen zich veroorloven om klinisch onderzoek te financieren ten nadele van fundamenteel en sociaal-economisch onderzoek. Hun studies zijn echter vooral gericht op therapeutische (medicamenteuze) interventies en in veel mindere mate op diagnostiek.

Een tweede bron van vertekening is het bestaan van publicatiebias²: studies worden op basis van hun resultaten (en dan vooral positieve resultaten) geselecteerd voor publicatie in een tijdschrift of voor presentatie op een congres. Een kwantitatieve analyse van dit fenomeen is indrukwekkend. Van de gepubliceerde studies die medicamenten of nieuwe therapeutische interventies evalueren, rapporteert minstens 85% positieve resultaten. Omgekeerd, van de niet-gepubliceerde studies (minstens 20%) zou slechts 15% positieve resultaten rapporteren³. We kunnen het bestaan van publicatiebias op het spoor komen door nauwkeurig en kritisch te lezen⁴. Ook het maken van een funnelplot in

meta-analysen kan hieraan bijdragen. Hiermee kunnen we zien of er een oververtegenwoordiging is van studies met positieve uitkomsten. In een recent Minerva-editoriaal werd dit punt reeds besproken⁵.

Een derde bron van vertekening houdt eveneens verband met de financiële mogelijkheden voor klinisch onderzoek van de farmaceutische industrie, namelijk selectie in het voordeel van 'nieuwe' producten. Het is begrijpelijk dat farmaceutische bedrijven onderzoeken verkiezen waarin nieuwe medicamenten worden geëvalueerd die potentieel innoverend en een bron van toekomstige inkomsten zijn, eerder dan zich bezig te houden met het onderzoeken van reeds bekende 'oudere' geneesmiddelen.

Een evaluatie van de 542 selecties van Minerva tussen juni 2001 en december 2002 weerspiegelt eveneens de selectie van de grote medische tijdschriften. Er is duidelijk een discordantie tussen de bestudeerde onderwerpen en de epidemiologie van de huisartsgeneeskunde. De meest frequent voorkomende aandoeningen in de huisartspraktijk (20 tot 40% van het totaal) zijn van respiratoire aard (vooral virale bovenste luchtweginfecties, acute bronchitis, bronchiolitis, griep, laryngo-tracheïtis). Toch vindt men slechts weinig artikels over de aanpak van bovenste luchtweginfecties en de plaats van antibiotica in de behandeling. Het is duidelijk dat de onmiddellijke interesse van de farmaceutische industrie elders ligt.

Goed lezen, zich goed en volledig informeren is dus moeilijk. Onafhankelijke tijdschriften zoals Minerva kunnen hierbij behulpzaam zijn, maar sommige vormen van vertekening en selectie zullen blijven bestaan. Minerva volgt noodgedwongen de publicaties in tijdschriften en daarmee ook de lacunes in het gepubliceerde bewijsmateriaal. Kritisch blijven bij de conclusies van artikels gepubliceerd in de grote tijdschriften is onze boodschap en aanbeveling.

M. Roland

Literatuur

1. Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België - Académie Royale de Médecine de Belgique. De relatie tussen artsen en de farmaceutische bedrijven. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58(24):1617-9.
2. Pestiaux D, Bouilliez DJ, Bouniton M, et al. L'information médicale, une jungle à défricher. Ottignies, Louvain-la-Neuve: Ed Quorum, 1997.
3. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998;316:61-6.
4. Greenhalgh T. How to read a paper? The basics of evidence based medicine. London: BMJ Publishing Group, 1997.
5. De Meyere M. Verborgene manipulatie: Minerva niet kritisch genoeg? *Minerva* 2004;3(2):18-9.

Lubrificans op speculum: geen effect op uitstrijkjes

1. Harer WB, Valenzuela G, Lebo D. Lubrication of the vaginal introitus and speculum does not affect Papanicolaou smears. *Obstet Gynaecol* 2002;100:887-8.
2. Amies A-M E, Miller L, Lee SK, Koutsky L. The effect of vaginal speculum lubrication on the rate of unsatisfactory cervical cytology diagnosis. *Obstet Gynaecol* 2002;100:889-92.

Duiding: K. Hendrickx

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wordt de kwaliteit van cervixuitstrijkjes beïnvloed door gebruik van lubricans op het speculum?

Achtergrond

Angst voor pijn is in 87% van de gevallen de reden waarom vrouwen weigeren om deel te nemen aan cervixkankerscreening. Het aanbrengen van een kleine hoeveelheid wateroplosbare gel kan het inbrengen van het speculum vergemakkelijken. De meeste gynaecologische tekstboeken raden echter het gebruik van lubricans af om interferentie met de kwaliteit van het uitstrijkje te vermijden.

Bestudeerde populatie

De studie van *Harer et al.* includeerde 182 vrouwen van gemiddeld 35 jaar, die in een vrouwenkliniek in California (Verenigde Staten), consulteerden voor een cervixuitstrijkje. Exclusiecriteria waren: onbehandelde cervixkanker en actieve bloeding. In de studie van *Amies et al.*, uitgevoerd in vijf klinieken in Seattle (Verenigde Staten), werden 2 906 vrouwen van gemiddeld 23 jaar geïncludeerd die consulteerden voor een uitstrijkje.

Onderzoeksopzet

Beide studies zijn gerandomiseerde, blinde en gecontroleerde klinische studies. In de studie van *Harer* werd bij 93 vrouwen het speculum bevochtigd met 2-3 cc wateroplosbare gel (Surgilobe®). Bij de 89 andere vrouwen gebruikte men enkel water als lubricans. In de studie van *Amies* werd gedurende zes maanden in twee klinieken bij 1 441 vrouwen gebruik gemaakt van een wateroplosbare gel (HR Lubricating Jelly®) bij speculumonderzoek, terwijl in drie andere klinieken (1 466 vrouwen) enkel leidingwater werd gebruikt. In beide studies werd het uitstrijkje afgenomen met een Ayre-spatel en een cytobrush. De uitstrijkjes werden

onderzocht door pathologen die niets wisten over het gebruik van wateroplosbare gel.

Uitkomstmeting

In beide studies werd het aantal Papanicolaou-uitstrijkjes van onvoldoende kwaliteit vergeleken tussen de groep met en de groep zonder lubricans. In de studie van *Amies* werden bovendien de cytopathologische resultaten vergeleken tussen de klinieken die wel en geen wateroplosbare gel gebruikten en tussen de zes maanden vóór, na en tijdens gebruik van de gel.

Resultaten

In beide studies werd geen significant verschil gevonden in het percentage PAP-uitstrijkjes van onvoldoende kwaliteit tussen de interventie- en de controlegroepen (zie tabel 1). In de studie van *Amies* vond men geen significant verschil in 'atypical squamous cells of undetermined significance' (ASCUS), 'low- and high grade squamous intraepithelial lesions' (LSIL en HSIL) en 'atypical glandular cells of undetermined significance' (AGCUS) tussen klinieken die wel en klinieken die geen wateroplosbare gels gebruikten, noch tussen de zes maanden vóór en na en de zes maanden tijdens gebruik van de gel.

Conclusie van de auteurs

De auteurs van beide studies besluiten dat het gebruik van een kleine hoeveelheid wateroplosbare gel op het speculum de kwaliteit van de uitstrijkjes niet beïnvloedt.

Financiering

Twee auteurs in de studie van *Amies* kregen financiële steun van de 'National Institutes of Health' (V.S.). Er is geen informatie over financiering van de studie van *Harer*.

Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel 1: Aantal (%) Papanicolaou-uitstrijkjes van onvoldoende kwaliteit bij afname met en zonder gebruik van lubricans.

Studie	Met lubricans	Zonder lubricans	Vergelijking
Harer	2/93 (2,1%)	2/89 (2,2%)	p=0,528
Amies	20/1 440 (1,4%)	19/1 466 (1,3%)	OR 1,1 (95% BI 0,6 tot 2,0)



BESPREKING

Methodologische bedenkingen

De steekproeven in beide studies zijn voldoende groot om betrouwbare resultaten te genereren. In de studie van Amies kan men met 80% power een odds ratio verkrijgen van 2,0. Dit wil zeggen dat een verdubbeling van het aantal uitstrijkjes van slechte kwaliteit kan worden aangetoond. Harer et al. stelden zelden een uitstrijkje van slechte kwaliteit vast en berekenden halverwege hun studie dat zij reeds met een power van 70% een verschil van 5% konden vinden. Op basis hiervan staakten zij verdere inclusie en rapporteerden zij de resultaten van 182 vrouwen.

De resultaten van beide RCT's zijn consistent. De onderzochte populatie in beide studies betrof jonge vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In deze groep worden weinig afwijkende PAP-uitstrijkjes gevonden. Vrouwen met een hoog risico van cervixcarcinoom zijn in deze studies niet geïncludeerd.

In de praktijk wordt een PAP-uitstrijkje soms gecombineerd met afnames voor microscopisch onderzoek van fluor of onderzoek op SOA. In de besproken studies werd geen evaluatie gedaan van het interferentieniveau van gel met afname voor kweek of microscopisch onderzoek. Uit andere studies is er evenmin evidentie over de invloed van een lubricans hierop.

Praktische overwegingen

Op basis van deze studies kunnen we geen uitspraak doen over de maximum hoeveelheid gel die mag worden gebruikt zonder effect op de cytologische kwaliteit. Zowel bij Amies als bij Harer wordt gesproken over 'een kleine hoeveelheid'. In de studie van Amies worden de ingrediënten van de gebruikte

gel vernoemd (water, propyleenglycol, hydroxypropyl methylcellulose, carbomeer 934P, methylparabeen, propylparabeen en natrium hydroxide). Het is niet duidelijk of de resultaten uit deze studie kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere samenstellingen. In beide studies worden de afnames uitgevoerd met de Ayre-spatel en de cytobrush en wordt de standaard uitstrijkmethode gebruikt: op een glaasje, fixeren en vervoeren in een doosje. Deze afnamemethode geeft een goede kwaliteit van uitstrijkjes^{1,2}. Op dit vlak zijn de studies dus betrouwbaar.

Betere compliantie?

Angst voor pijn kan een reden zijn waarom vrouwen niet deelnemen aan preventieve onderzoeken. Aandacht voor het comfort van een gynaecologisch onderzoek zonder de kwaliteit van afname in het gedrang te brengen, is dus een uitdaging voor artsen. De resultaten van deze twee RCT's geven duidelijk aan dat het gebruik van een kleine hoeveelheid wateroplosbaar lubricans op het speculum de kwaliteit van het uitstrijkje niet aantast. In de praktijk wordt deze methode het best toegepast wanneer ze geïndiceerd is. Het mogelijke effect is dat vrouwen een betere compliantie hebben met betrekking tot cervixkankerscreening, omdat zij minder bang zijn voor pijn. In deze studies werd het pijnniveau bij speculuminsertie niet expliciet geëvalueerd. Dit had een extra aanvulling kunnen zijn. Andere variabelen zoals bijvoorbeeld pariteit, infecties, angst, vroeger seksueel misbruik en vaginistische reactie kunnen eveneens pijn veroorzaken bij speculumonderzoek. Deze variabelen werden in deze studies eveneens buiten beschouwing gelaten.

BESLUIT



Uit deze twee studies blijkt dat het gebruik van een kleine hoeveelheid wateroplosbare lubrificerende gel bij het inbrengen van het speculum geen nadelige invloed heeft op de kwaliteit van het uitstrijkje. In de WVVH-aanbeveling³ wordt aangeraden om indien nodig enkel water te gebruiken om het speculum te bevochtigen. Op basis van deze studies kan deze aanbeveling worden verruimd: water of een kleine hoeveelheid wateroplosbare gel.

Literatuur

1. Smeets F. Waarmee maken we de beste cervixuitstrijkjes? *Huisarts Nu* (Minerva) 2001;30:269-72.
2. Buntinx F, Brouwers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ* 1996;313:1285-90.
3. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. WVVH-aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002; 29(3):275-95.

Screening van cervixkanker: dunnelaag, HPV of PAP?

Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003;326:733-7.

Duiding: F. Smeets

SAMENVATTING

Klinische vraag

Zijn dunnelaagcytologie en HPV-detectie beter dan het klassieke uitstrijkje voor screening van cervixkanker?

Achtergrond

Nieuwe screeningstests zoals suspensie- of dunnelaagcytologie, eventueel gecombineerd met Humaan Papilloma-virus (HPV)-detectie zijn duurder dan het klassieke uitstrijkje, maar het is niet duidelijk of zij ook leiden tot een betere screening van cervixkanker.

Bestudeerde populatie

In deze studie werden twee groepen geïncludeerd: een hoogrisicogroep van 828 vrouwen, die waren verwezen voor colposcopie na een afwijkend uitstrijkje (gemiddelde leeftijd 37,8 jaar (SD 11,6)) en een laagrisicogroep van 1 757 vrouwen die voor routine-screening naar twee Franse universitaire centra en twee privé-praktijken kwamen (gemiddelde leeftijd 33,3 jaar (SD 11,1)). In de laatste groep had 5% ooit een afwijkend uitstrijkje gehad.

Onderzoekopzet

In dit cross-sectionele onderzoek werd in beide groepen eerst door een gynaecoloog een klassiek uitstrijkje afgenomen. Het resterende materiaal werd bij alle vrouwen gebruikt voor aanmaak van een dunnelaagpreparaat en voor uitvoering van een HPV-test. Alle vrouwen kregen eveneens een colposcopie die bij abnormaliteiten werd aangevuld met een punctie en histologie. De pathologen waren geblindeerd voor de klinische context en classificeerden de klassieke uitstrijkjes en dunnelaagpreparaten afzonderlijk in vijf categorieën: 'negatief', 'atypical squamous cells/glandular cells of undetermined significance' (ASCUS/AGUS), 'low grade squamous intraepithelial lesions' (LSIL), 'high grade squamous intraepithelial lesions'

(HSIL) en 'invasief carcinoom'. Bevindingen bij colposcopie werden ingedeeld in vier categorieën: 'normale colposcopie of negatieve biopsie', 'cervical intraepithelial neoplasia (CIN) graad I', 'CIN graad II en III' en 'invasief carcinoom'. Op basis van een aselechte steekproef uit de studiegroep (30%) werd de interobservervariatie berekend.

Uitkomstmeting

Men berekende sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve likelihood ratio (LR+/-), interobservervariatie (kappa-waarde) en de proportie suboptimale stalen (volgens de Bethesda-classificatie) of stalen met beperkingen van de drie verschillende screeningsonderzoeken met colposcopie en histologie als referentietest.

Resultaten

De proportie van optimale uitstrijkjes was hoger bij de klassieke uitstrijkjes (91%) dan bij de dunnelaagpreparaten (87%). De sensitiviteit en specificiteit van klassieke uitstrijkjes waren volgens de auteurs significant hoger dan van dunnelaagpreparaten voor de detectie van ASCUS/AGUS (*nochtan: maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen!*). Voor laaggradige letsels (LSIL) was alleen de sensitiviteit significant hoger en voor de detectie van hooggradige letsels (HSIL) was er geen verschil tussen klassieke uitstrijkjes en dunnelaagpreparaten (*zie tabel 1*). De sensitiviteit en specificiteit van systematisch testen op HPV-DNA (hoogrisicoserotypen) waren significant lager dan die van een klassiek uitstrijkje of dunnelaagpreparaat. De combinatie van een dunnelaagpreparaat met een HPV DNA-test had, vergeleken met een klassiek uitstrijkje, een significant lagere specificiteit en een zelfde sensitiviteit. De interobserverovereenkomst was 'goed' voor de klassieke uitstrijkjes (kappa=0,69; 95% BI 0,64 tot 0,74) en 'matig' voor de dunnelaagcytologie (kappa=0,57; 95% BI 0,52 tot 0,63).

Tabel 1: Sensitiviteit, specificiteit en likelihoodratio's (LR+/-) van het klassieke uitstrijkje en dunnelaagcytologie voor detectie van ASCUS/AGUS, LSIL en HSIL in de groep vrouwen die voor routinescreening kwamen (laagrisicopopulatie).

		Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LR +/-
ASCUS/AGUS	Klassiek	72 (63 tot 80)	94 (93 tot 95)	11,49 / 0,30
	Dunnelaag	66 (56 tot 75)*	91 (90 tot 93)**	7,47 / 0,38
LSIL	Klassiek	59 (49 tot 68)	97 (97 tot 98)	22,10 / 0,42
	Dunnelaag	53 (43 tot 63) †	96 (95 tot 97) ††	14,54 / 0,49
HSIL	Klassiek	51 (36 tot 67)	99 (99 tot 100)	67,53 / 0,49
	Dunnelaag	51 (36 tot 67) ††	99 (98 tot 99) ††	43,25 / 0,49

*p<0,05; **p<0,001; † p<0,001; †† p=0,07; ‡ p=0,12; ††† p=0,16



Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat voor cervixkankerscreening dunnelaagcytologie minder betrouwbaar is en meer kans geeft op fout-positieve en fout-negatieve resultaten dan het klassieke uitstrijkje.

BESPREKING

Methodologie: correctie voor bias

In deze studie gebruikt men een 'split-sample'-techniek. Dit wil zeggen dat men het staal met cervicale cellen eerst uitstrijkt op een glazen plaatje voor een klassiek (PAP) uitstrijkje en daarna het overblijvende deel in een vloeistof spoelt, waarna een dunnelaagpreparaat wordt gemaakt en een HPV-test wordt gedaan. Op deze manier wordt de doeltreffendheid om een letsel te herkennen bepaald per techniek en worden de technieken onderling vergeleken. Door dit simultaan te doen, hebben de onderzoekers de **work-up bias** vermeden, die de resultaten van andere studies vertekende. De 'split-sample'-techniek is mogelijk, omdat 80 à 90% van het afgenomen celmateriaal na het maken van een klassiek uitstrijkje nog op het afname-instrument zit, hetgeen een correct dunnelaagpreparaat mogelijk maakt^{1,2}. De eventuele 'afnamebias' bij de split-sample heeft men opgevangen door de berekeningen te herhalen voor een subgroep van 1 785 vrouwen (69%), van wie nog voldoende materiaal over was om de HPV-bepaling uit te voeren. De resultaten waren volgens de auteurs gelijklopend met die van de gehele onderzoekspopulatie.

Split-sample versus direct-to-vial

Naast studies die gebruik maken van 'split-samples' zijn er ook heel wat 'direct-to-vial'-studies gepubliceerd, waarbij men na afname het staal direct in de vloeistof spoelt om er een dunnelaagpreparaat van te maken, ofwel er direct een klassieke Papsmear van maakt. In de prospectieve, gerandomiseerde studie van Obwegeser et al.³ werd bij 997 vrouwen een klassiek uitstrijkje afgenomen en bij 1 002 vrouwen met een cervexbrush een ThinPrep®-test (direct-to-vial), waarvan in het laboratorium een dunnelaagpreparaat werd gemaakt. De resultaten voor cytologische diagnose van laag- en hooggradige letsels waren voor de beide technieken niet significant verschillend. In de ThinPrep®-testgroep waren er significant meer suboptimale uitstrijkjes (5,5 % tegen 2,5% in de klassieke PAP-groep) en meer slechte uitstrijkjes (1,4% tegen 0% bij de klassieke afname). De auteurs verklaren deze hoge technische kwaliteit van het klassieke uitstrijkje door de betere afnametechniek: duidelijke instructie aan de artsen om voor iedere staalafname eerst met een cellulosewisser mucus en gedebrideerde cellen van de cervix te verwijderen en daarna onder colposcopische controle het staal met een Szalay-spatel af te nemen. Dit is een smallere, hogere spatel dan de Ayre-spatel die dieper in het cervicale kanaal kan worden gebracht en volgens de auteurs de combinatie Ayre-spatel-Cytobrush kan vervangen. De auteurs

Financiering

Franse ministerie van Volksgezondheid en de 'Association pour le Cancer'

Belangenvermenging

Geen aangegeven door de auteurs

vergelijken hun data met die van twee andere Zwitserse studies en stellen vast dat hun resultaten met de klassieke Papsmeers minstens even goed zijn als die met dunnelaagpreparaten³.

Bernstein et al. komen in hun meta-analyse tot een andere conclusie¹. Zij includeerden 25 prospectieve studies (acht 'direct-to-vial'- en zeventien 'split-sample'-studies) om de kwaliteit van afname en cytologische diagnose van dunnelaagpreparaten en klassieke uitstrijkjes te vergelijken. Zij stelden vast dat bij dunnelaagpreparaten (ThinPrep®) de afnamekwaliteit hoger is en er meer LSIL-letsels gevonden worden. Er was geen significant verschil voor de detectie van ASCUS/AGUS-letsels in de 'direct-to-vial'-studies, maar wel in de 'split-sample'-studies (namelijk meer letsels in de dunnelaagpreparaten). De detectie van hooggradige letsels (HSIL) was niet significant verschillend tussen dunnelaagpreparaten en klassieke uitstrijkjes in de 'split-sample'-studies, maar wel in de 'direct-to-vial'-studies (zie tabel 2). Dit verschil kan volgens de auteurs te wijten zijn aan de afnametechniek, waarbij bij de split-sample-techniek te weinig cellen voor een diagnose aanwezig zijn in het staal. Zij concluderen dat de dunnelaagtechniek de diagnose van LSIL en HSIL wel verbetert.

Het vinden van méér LSIL-letsels is echter geen goede zaak, aangezien deze letsels meestal spontaan verdwijnen en zelden (1%) evolueren tot invasieve letsels⁴. Dit geeft in een screeningsproces meer ongerustheid: "U heeft een abnormaal uitstrijkje!" Van de 'direct-to-vial'-studies is de studie van Weintraub (de grootste studie in de meta-analyse van Bernstein) het meest opvallend⁵. In een Zwitserse populatie (n=169 074) met een laag risico werden vijf keer meer HSIL ontdekt door de dunnelaagtechniek (0,5%) dan door de klassieke PAP-tests (0,1%). Obwegeser rapporteert in zijn publicatie³ nog ongepubliceerde data van een grote populatie vrouwen (n=172 315), waarin, dankzij een goede afnametechniek, evenveel HSIL werd gevonden met de klassieke uitstrijktechniek als met de dunnelaagtechniek (ca. 0,5%).

In een aantal landen waaronder Australië⁶ en de Verenigde Staten⁷ zijn dit jaar rapporten verschenen waarin geconcludeerd wordt dat er onvoldoende evidentie is om dunnelaagcytologie boven de klassieke PAP-test te verkiezen. Dit omwille van het ontbreken van onder andere voldoende, onafhankelijke, goed onderbouwde studies waarbij de dunnelaagcytologie (ThinPrep®, AutoCyte PREP®), maar ook andere nieuwe technologieën (PAPNET®, AutoPap®) het opnemen tegen een gouden standaard (colposcopie of histologie).

Tabel 2: Samenvatting van de HSIL-incidentie in de meta-analyse van Bernstein et al. ¹.

Studies	jaar	Dunnelaag HSIL	(%)	Klassiek HSIL	(%)	Odds ratio (OR)	95% BI
Direct-to-vial	'98/2000	1 094/154 380	0,71	925/311 175	0,30	2,26	2,06-2,47
Split-sample bèta	1991/'99	1 214/67 484	1,80	1124/67 484	1,66	1,09	1,00-1,18
Split-sample 2000	1995/'99	542/49 119	1,10	478/49 199	0,97	1,14	1,00-1,29

BESLUIT

Deze studie toont aan dat screening van cervixkanker met behulp van dunnelaagcytologie minder betrouwbaar is dan met een klassiek Papanicolaou-uitstrijkje. Andere studies en een meta-analyse komen tot andere resultaten. Daarbij is er onvoldoende evidentie over de kosten en baten van de dunnelaagtechniek. De WVVH-aanbeveling voor cervixkankerscreening die het gebruik van de klassieke uitstrijktechniek aanbeveelt, blijft dan ook van kracht ⁸.

Literatuur

- Bernstein S, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:308-17.
- Bourgain C. Het baarmoederhalsuitstrijkje: conventionele of dunnelaagtechniek? *Folia Diagnostica* 2000;9:8-13.
- Obwegeser J, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap test with the conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol* 2001;45:709-14.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
- Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000;22:52-9.
- Australian Medical Services Advisory Committee (MSAC). Liquid based cytology for cervical screening. Conclusions and recommendation. Assessment report 2001. Ref 12a:59-62. <http://www.msac.gov.au>
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: Recommendations and Rationale. *Am Fam Physician* 2003;April 15. <http://www.aafp.org/afp/20030415/us.html>
- Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. Cervixkankerscreening. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95. <http://www.wvvh.be> (downloads).

Kosten-batenanalyse van HPV-detectie in cervixkankerscreening

- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-81.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287:2382-90.

Duiding: R. Crott

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect op bevolkingsniveau van verschillende screeningsstrategieën voor cervixkanker en wat zijn voor elke strategie de kosten voor de gemeenschap en de gezondheidszorg? Kan op basis hiervan een beleid worden opgesteld voor de systematische opsporing van cervixkanker?

Achtergrond

Twee geavanceerde technieken hebben de klassieke opsporing van cervixkanker aan de hand van de Papanicolaou (PAP) test in vraag gesteld. Enerzijds de op puntstelling van de suspensiecytologie voor de afname van cervicale cellen en anderzijds de gevoelige virale detectietesten (door PCR of Hybrid



Tabel 2: Samenvatting van de HSIL-incidentie in de meta-analyse van Bernstein et al. ¹.

Studies	jaar	Dunnelaag HSIL	(%)	Klassiek HSIL	(%)	Odds ratio (OR)	95% BI
Direct-to-vial	'98/2000	1 094/154 380	0,71	925/311 175	0,30	2,26	2,06-2,47
Split-sample bèta	1991/'99	1 214/67 484	1,80	1124/67 484	1,66	1,09	1,00-1,18
Split-sample 2000	1995/'99	542/49 119	1,10	478/49 199	0,97	1,14	1,00-1,29

BESLUIT

Deze studie toont aan dat screening van cervixkanker met behulp van dunnelaagcytologie minder betrouwbaar is dan met een klassiek Papanicolaou-uitstrijkje. Andere studies en een meta-analyse komen tot andere resultaten. Daarbij is er onvoldoende evidentie over de kosten en baten van de dunnelaagtechniek. De WVVH-aanbeveling voor cervixkankerscreening die het gebruik van de klassieke uitstrijktechniek aanbeveelt, blijft dan ook van kracht ⁸.

Literatuur

- Bernstein S, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:308-17.
- Bourgain C. Het baarmoederhalsuitstrijkje: conventionele of dunnelaagtechniek? *Folia Diagnostica* 2000;9:8-13.
- Obwegeser J, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap test with the conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol* 2001;45:709-14.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000;151:1158-71.
- Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2000;22:52-9.
- Australian Medical Services Advisory Committee (MSAC). Liquid based cytology for cervical screening. Conclusions and recommendation. Assessment report 2001. Ref 12a:59-62. <http://www.msac.gov.au>
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: Recommendations and Rationale. *Am Fam Physician* 2003;April 15. <http://www.aafp.org/afp/20030415/us.html>
- Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. Cervixkankerscreening. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95. <http://www.wvvh.be> (downloads).

Kosten-batenanalyse van HPV-detectie in cervixkankerscreening

- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002;287:2372-81.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287:2382-90.

Duiding: R. Crott

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect op bevolkingsniveau van verschillende screeningsstrategieën voor cervixkanker en wat zijn voor elke strategie de kosten voor de gemeenschap en de gezondheidszorg? Kan op basis hiervan een beleid worden opgesteld voor de systematische opsporing van cervixkanker?

Achtergrond

Twee geavanceerde technieken hebben de klassieke opsporing van cervixkanker aan de hand van de Papanicolaou (PAP) test in vraag gesteld. Enerzijds de op puntstelling van de suspensiecytologie voor de afname van cervicale cellen en anderzijds de gevoelige virale detectietesten (door PCR of Hybrid



Capture) voor varianten van het Humaan Papillomavirus (HPV). Door deze ontwikkelingen zijn de mogelijkheden voor screening uitgebreid en een vergelijking van de verschillende strategieën dringt zich op. In een ander artikel in dit nummer van Minerva wordt de vergelijking van een klassiek uitstrijkje en één met behulp van suspensiecytologie besproken¹.

Bestudeerde populatie

De studie van *Mandelblatt* gebruikt een wiskundig model voor hypothetische cohorten van vrouwen in de Verenigde Staten, die gescreend worden vanaf de leeftijd van 20 jaar tot 65 jaar of tot aan hun dood. De klinische gegevens zijn afkomstig van een synthese van een zestigtal studies uitgevoerd in verschillende landen.

De studie van *Kim* gebruikt eenzelfde wiskundig model voor een cohort Amerikaanse vrouwen vanaf dertien jaar bij wie algemene screening begint bij achttien jaar. De klinische gegevens zijn gebaseerd op officiële databanken in de Verenigde Staten of studies die lijken te zijn uitgevoerd in de Verenigde Staten.

Onderzoeksopzet

De kosten-batenanalyse van *Mandelblatt* evalueert drie opsporingstechnieken – de klassieke PAP-test, de PAP-test met HPV-detectie en enkel de HPV-test – in functie van twee andere parameters: de frequentie van opsporing (om de twee of drie jaar) en de maximale leeftijdsgrens van opsporing (65 of 75 jaar of levenslang).

De kosten-batenanalyse van *Kim* vergelijkt vier mogelijke strategieën in geval van een resultaat 'ASCUS' (atypical squamous cells of undetermined significance). In de twee studies ging men ervan uit dat cervicale neoplasie het natuurlijke gevolg is van een infectie met HPV en dat dit slechts zelden (<5%) voorkomt in afwezigheid van een HPV-besmetting.

Uitkomstmeting

De uitkomsten van beide studies worden gerapporteerd als gewonnen QALY en de **incrementele kosteneffectiviteitsverhouding** voor elke strategie.

Resultaten

Mandelblatt: Van de achttien mogelijke strategieën is de meeste winst met betrekking tot het aantal gewonnen levensjaren te verwachten van een PAP-test gecombineerd met een HPV-test, om de twee jaar en zonder leeftijdsgrens. De incrementele kosten ten opzichte van screening met enkel een PAP-

test is dan 76 183 dollar per QALY. Dit is tevens de duurste strategie. De tweede meest effectieve strategie is de PAP-test die levenslang om de twee jaar wordt uitgevoerd. In alle gevallen is er een geringe vermindering van de klinische winst wanneer screening stopt op 75 jaar. De andere opties, met uitzondering van de driejaarlijks uitgevoerde PAP-test, zijn duurder voor een geringer klinisch voordeel. Strategieën gebaseerd op enkel HPV-detectie waren even effectief als screening met behulp van de PAP-test, maar wel veel duurder (kosten zijn niet vermeld). Naast de kosten van HPV-detectie op populatieniveau, beïnvloeden vooral de frequentie van opsporing en de mate van progressie van de verschillende stadia van cellulaire neoplasie de resultaten. Door het resultaat 'ASCUS' als abnormaal te beschouwen en direct een colposcopie te laten volgen of door suspensiecytologie te gebruiken veranderen de resultaten niet fundamenteel.

Uit de analyse van *Kim* volgt dat alle opties die een tweede bezoek impliceren ('selective recall') om een HPV-test af te nemen na een eerste resultaat van 'ASCUS', te duur zijn, zelfs in geval van 100% betrouwbaarheid. In termen van klinische effectiviteit zijn de strategieën gebaseerd op een éénmalig bezoek met suspensiecytologie en analyse van HPV (enkel in geval van 'ASCUS') beter. De minst dure, maar ook de minst effectieve strategie is om gevallen van 'ASCUS' te beschouwen als normaal en niet op te volgen met verdere onderzoeken.

Conclusie van de auteurs

Mandelblatt besluit dat tweejaarlijkse screening met behulp van een PAP-test plus HPV-detectie meer levensjaren kan sparen tegen een aanvaardbare prijs dan een PAP-test alleen. Door de screeningsleeftijd te begrenzen kunnen de kosten worden gereduceerd zonder groot verlies van klinische winst.

Kim besluit dat reflex testing van HPV in geval van een 'ASCUS' resultaat kosteneffectiever (zelfde klinische winst tegen lagere prijs) is dan andere strategieën.

Financiering

De studie van *Mandelblatt* werd gefinancierd door het 'National Institute of Aging' en door het 'Departement of the Army' van de Verenigde Staten. In de studie van *Kim* is geen financiering vermeld.

Belangenvermenging

Mandelblatt: geen belangenvermenging gemeld.

Kim: één van de auteurs werd gesponsord door de fabrikanten van de testkits.

BESPREKING

Amerikaanse gegevens

Het model vertrekt van de bestaande situatie in de Verenigde Staten (vergelijkbaar met de toestand in België, namelijk een niet-systematische opsporing met de PAP-test waarmee 80% van de vrouwen wordt bereikt). Het cytologische resultaat 'ASCUS' werd als

negatief beschouwd en niet bevestigd door een colposcopie. De prevalentie van HPV-infectie en van cervixkanker was per leeftijdscategorie gestratificeerd en voor alle strategieën was de compliantie vastgelegd op 100% om de vergelijkingen te vereenvoudigen. Gezien de hoge kostprijs (in vergelijking met de

PAP-test) zijn het in feite enkel de strategieën met selectief gebruik van de HPV-test die veelbelovend zijn.

Vanwaar de interesse om meer gerichte strategieën te ontwikkelen, zoals de triage door HPV-bepaling bij ASCUS? Het is bij deze vraag dat de studie van *Kim* blijft stilstaan. Hier zijn eveneens verschillende opties mogelijk: directe afname van een bijkomend staal tijdens een traditionele PAP-test of afname van één enkel staal voor suspensiecytologie bij alle patiënten tijdens een éénmalig bezoek (reflex testing) of nieuwe éénmalige afname tijdens een tweede bezoek bij patiënten die een verdachte PAP-test hadden (selective recall). De 'ASCUS'-stalen kunnen worden beschouwd als negatief zonder gevolg, behalve dan de voortzetting van het gebruikelijke screeningsinterval. Maar zij kunnen ook worden beschouwd als positief en moeten dan onmiddellijk gevolgd worden door een colposcopie of een nieuwe afname ter bevestiging.

Beperkingen van gegevens en modellen

Deze twee studies illustreren een aantal belangrijke elementen die een rol spelen bij het bepalen van de effectiviteit van screening en de kosten van optimale opsporingsstrategieën voor cervixkanker. Op de eerste plaats onderzoeken ze de klinische winst die men kan verwachten bij een jaarlijkse screening, zoals dit momenteel gebeurt bij een deel van de vrouwelijke populatie, in vergelijking met een minder frequente maar systematische tweejaarlijkse screening en de maximale leeftijd voor screening. Ondanks enkele beperkingen kunnen deze modellen toch toegepast worden. In de praktijk is de compliantie van screening niet 100%, verschilt deze sterk naargelang de sociaal-economische en culturele klassen van de populatie en kan deze variëren naargelang de gebruikte strategie. Bijvoorbeeld, bij een jaarlijkse oproep zal

het aandeel vrouwen dat elke twee jaar minstens éénmaal aan de oproep beantwoordt waarschijnlijk groter zijn dan in geval van een tweejaarlijkse oproep. Het is echter ook duidelijk dat elke strategie die het aantal bezoeken en rappels beperkt, de compliantie verhoogt en de kosten verlaagt.

De resultaten van deze studies zijn echter niet direct toepasbaar in andere contexten, vooral omdat de verzorgingskosten en praktijkvoering in de V.S. sterk verschillen van andere landen, maar ook omdat de prevalentie van HPV-besmetting van land tot land verschillend is ². De verbetering van de Papanicolaou-test door de dunnelaagcytologie speelt eveneens een rol, zij het een relatief geringe. Naarmate de PAP-test performanter en vooral gevoeliger wordt, zal de noodzaak om de PAP-test te combineren met een andere test afnemen. Een evaluatie van operationele performantie van de tests uitgevoerd in de dagelijkse praktijk blijft dus noodzakelijk ².

Daarnaast veroorzaakt het hoge percentage van HPV-infectie bij jonge vrouwen een stijging van het aantal (vals-)positieven en van belangrijke kosten wanneer men in de screening gebruik maakt van een HPV-test alleen of een HPV-test gecombineerd met andere tests bij alle vrouwen. Aangezien de besmetting met HPV afneemt tot de leeftijd van 30 jaar, zou het interessant zijn om verschillende opsporingsstrategieën te gebruiken naargelang de leeftijd van de populatie.

Men moet hierbij een onderscheid maken tussen afname en analyse. Indien een staal voor de opsporing van een virale infectie tijdens elk onderzoek gemakkelijk kan worden afgenomen, betekent dit niet dat de analyse van dit staal tevens systematisch moet gebeuren. Analyse is wel gewenst in speciale gevallen, bijvoorbeeld bij een ASCUS-resultaat of in geval van een negatieve PAP-test bij risicopatiënten.

BESLUIT



Het optimale gebruik van HPV-detectie in de screening van cervixkanker moet in de context van de Belgische gezondheidszorg nog worden bepaald. Op basis van deze studies uit het buitenland zijn de meest belovende strategieën deze waarbij een suspensiecytologie met een dunnelaagtechniek geassocieerd wordt met een HPV-test tijdens een éénmalig bezoek en volgens verschillende strategieën (HPV-test voor alle patiënten of naargelang het resultaat van de cytologie) met een opsporingsfrequentie van twee jaar tot de leeftijd van 75 jaar. Het systematisch uitvoeren van een HPV-test bij vrouwen jonger dan 30 jaar blijft onderwerp van discussie door de hoge prevalentie van infectie, die in deze leeftijdscategorie echter spontaan afneemt.

Literatuur

1. Smeets F. Screening van cervixkanker: dunnelaag, HPV of PAP? *Minerva* 2004;3(4):55-7.
2. Future directions in epidemiologic and preventive research on human papillomaviruses and cancer. Pro-

ceedings of a workshop. Bethesda, Maryland, USA, June 2002. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:1-130.

Bloedingspatronen na onmiddellijke of conventionele start met de pil

Westhoff C, Morroni C, Kerns J, Aikins Murphy P. Bleeding patterns after immediate vs. conventional oral contraceptive initiation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;79:322-9.

Duiding: G. Collette



SAMENVATTING

Klinische vraag

Leidt starten van een oraal anticonceptivum, zonder rekening te houden met de menstruele cyclus, tot meer onregelmatige bloedingen?

Achtergrond

Starten met een oraal anticonceptivum kan op twee manieren: de conventionele start op de eerste dag van de regels en de alternatieve start, onmiddellijk na het bezoek aan de arts zonder rekening te houden met de menstruele cyclus, de zogenaamde 'Quick Start' (QS). Mogelijk kan de Quick Start-methode het effectief gebruik van de pil verhogen, tenzij dit gepaard gaat met meer onregelmatige bloedingen.

Bestudeerde populatie

De vrouwen werden volgens strikte criteria gerekru- teerd: tussen 18 en 35 jaar oud, regelmatige (21-35 dagen) menstruaties tijdens de voorbije twaalf maanden, geen gebruik van orale contraceptie tijdens de laatste twee menstruaties, meer dan twee menstruaties sinds de laatste zwangerschap, geen contra-indicatie voor gebruik van orale contraceptiva, de voorbije maand geen gebruik van noodanticonceptie. Uiteindelijk werden 113 vrouwen tussen 23,4 (SD 3,8) en 25,4 (SD 4,5) jaar in de studie opgenomen. De basis- karakteristieken van de twee gerandomiseerde groepen waren vergelijkbaar, met uitzondering van de pariteit: 22% van de vrouwen in de QS-groep hadden minstens één zwangerschap gehad, tegenover 6,5% in de conventionele groep ($p=0,04$).

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie in een gynaecologisch centrum in New York vergeleek men gedurende 90 dagen de bloedingspatronen tussen de QS ($n=67$) en de conventionele methode ($n=46$). De vrouwen kregen een oraal monofasisch contraceptivum (1 mg norethindron plus 35 µg ethinyloestradiol) voor vier maanden en tien condooms. Maandelijks werd iedere deelnemster opgebeld om na te gaan of de contraceptie werd verdergezet en om de informatie uit het dagboek te verzamelen. Op het einde van de studie werden de deelnemsters ondervraagd over de voortzetting van contraceptie, de symptomen en de percepties van de bloedingen.

Uitkomstmeting

De deelnemsters moesten dagelijks bloedingen, spotting, wegblijven van menstruaties en vergeten pil- len registreren in een dagboek. Het gemiddelde ver-

schil in bloedingen tussen de conventionele methode en de QS-methode werd berekend volgens intention- to-treat.

Resultaten

Dertien van de 67 in de QS-groep gerandomiseerde vrouwen namen hun pil in tijdens de zeven eerste dagen van de cyclus, waardoor zij eigenlijk de conventionele methode volgden. De follow-up was 92% en geen van de deelnemsters onderbrak de orale contraceptie omwille van een bloeding. Gemiddeld waren er 19,1 dagen met bloeding en spotting (15,1 dagen voor de vrouwen die reeds een zwangerschap hadden doorgemaakt en 19,9 dagen voor nulliparae). Na correctie voor de pariteit was er geen significant verschil tussen de twee gerandomiseerde groepen voor het totaal aantal dagen met bloeding en spot- ting (95% BI -3,4 tot 2,3), het aantal episodes van bloeding of spotting (95% BI -0,6 tot 0,3), de leng- te van de episodes (95% BI -0,6 tot 0,7) en de leng- te van de intervallen tussen de twee episodes (95% BI -2,2 tot 2,7). Er was evenmin een significant ver- schil in karakteristieken van de bloedingen, noch in kwantiteit ($p=0,8$), noch in duur ($p=0,9$). Bloedingen en spotting bij een pilstart vóór dag 7 en na dag 8 van de cyclus waren niet verschillend. Vrouwen die één of meerdere pillen vergaten, rapporteerden wel significant meer bloedingen en spotting (gemiddeld 4 dagen; $p=0,03$). Er waren geen verschillen in tevren- denheid tussen beide groepen met betrekking tot de gebruikte methode.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat onmiddellijk starten met een oraal contraceptivum zonder rekening te houden met de menstruele cyclus niet leidt tot een ander menstruatiepatroon in vergelijking met een conventionele start. Bezorgdheid omtrent afwijkende men- struatiepatronen mogen dus niet als argument worden aangewend om vrouwen te laten wachten met pilstart tot het begin van de menstruatie.

Financiering

De studie werd gesponsord door het NICHD en de 'William and Flora Hewlett Foundation'. De orale contraceptie werd geschonken door Ortho-Mc Neil Pharmaceutical Corporation.

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Beperkte power

Dit is de eerste studie die menstruatiepatronen onderzoekt na start van contraceptie buiten de eerste week van de menstruele cyclus, in vergelijking met de conventionele start. Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie gebruikt gestandaardiseerde contraceptieve middelen (contraceptivum en condoom) tijdens een gestandaardiseerde periode van 90 dagen (WHO-referentiemethode)¹. De definities van bloeding en spotting zijn gestandaardiseerd, evenals de wijze van analyseren. Desondanks is het aantal geïncludeerde vrouwen gering, waardoor de power van de studie voor analyse van subgroepen beperkt is. Zoals beschreven in de literatuur, bevestigt deze studie dat, onafhankelijk van de gebruikte methode, er meer dagen met bloeding en spotting zijn tijdens de eerste cyclus die volgt op de start van contraceptie. Het aantal neemt af tijdens de tweede en derde cyclus. De bloedingen en spotting zijn ook overvloediger wanneer één of meerdere pillen worden vergeten. Vele variabelen werden bestudeerd, maar de onderzoekers zochten bijvoorbeeld niet naar het effect van roken op het optreden van bloedingen en spotting, noch naar het verschil tussen bevolkingsgroepen. Zij vergeleken evenmin de verschillende typen van anticonceptiepillen (mono-, bi-, trifasisch). Het contraceptivum dat hier werd gegeven was een monofasische pil.

Therapietrouw

In een andere studie vonden Westhoff et al. een betere terapietrouw voor het continueren van de pil wanneer deze meteen gestart werd². Lara-Torre toonde aan dat er na een jaar geen significant verschil bestaat in terapietrouw en ongewenste effecten bij adoles-

centen, maar dat de terapietrouw beter zou zijn op drie maanden met de 'Quick Start'-methode³. Deze studie vond geen significant verschil in terapietrouw: tijdens de referentieperiode was het aantal vergeten pillen 1,7 voor de QS-methode en 1,8 voor de conventionele methode. De beschermingsmiddelen (condooms) die tijdens de initiatieperiode werden gebruikt om de kans op zwangerschap te verminderen, bleken effectief te zijn, aangezien slechts één vrouw in iedere groep zwanger werd. De contraceptieve effectiviteit was tevens gestegen in vergelijking met gebruik van enkel een oraal contraceptivum. Men kan zich afvragen of een contraceptivum even veilig zou zijn zonder tijdelijk gebruik van een condoom. Counseling vóór de eigenlijke start van de pil is noodzakelijk bij de conventionele methode. Bij de QS-methode zou dit verkort of vereenvoudigd kunnen worden.

Tevredenheid

De studie toont ook aan dat er geen significant verschil bestaat in de perceptie van de vrouwen op veranderingen in de bloedingen, zoals hoeveelheid of duur. Er was evenmin een verschil in perceptie over het startmoment, zij waren tevreden van hun beslissing. Deze resultaten suggereren dat er geen evidentie bestaat om een methode te kiezen in functie van de verandering van het menstruatiepatronen, noch van het moment van inname.

Uit deze studie volgt dat de keuze voor een methode eerder berust op het advies van de huisarts in functie van zijn kennis over de vrouw. Het is de huisarts die de sociale en familiale positie van de patiënt kent en kan inschatten of zij nood heeft aan counseling en of zij trouw zal zijn aan de therapie.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat onmiddellijk starten met een oraal contraceptivum, ongeacht de menstruele cyclus, niet leidt tot meer bloedingen of spotting dan starten aan het begin van de menses. Op basis van deze studie kan echter geen uitspraak worden gedaan over de keuze van startmethode in het kader van contraceptieve veiligheid^{4,5}.

Literatuur

1. Belsey EM, Carlson N. The description of menstrual bleeding patterns: towards fewer measures. *Stat Med* 1991;10:267-84.
2. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, et al. Quick Start: a novel oral contraceptive initiation method. *Contraception* 2002;66:141-5.
3. Lara-Torre E, Schroeder B. Adolescent compliance and side effects with Quick Start initiation of oral contraceptive pills. *Contraception* 2002;66:81-5.
4. Beijderwellen L, Van der Does FEE, Kardolus GJ. NHG-Standaard Hormonale anticonceptie. *Huisarts Wet* 2003;46:552-63.
5. Peremans L, Michels J, Van Royen P, Van Peer W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Orale Anticonceptie. *Huisarts Nu* 2002;31:163-80.

Permethrine crèmespoeling met of zonder kammen bij hoofdluis?

Meinking TL, Clineschmidt CM, Chen C, et al. An observer-blinded study of 1% permethrin creme rinse with and without adjunctive combing in patients with head lice. *J Pediatr* 2002;141:665-70.

Duiding: N. Reusens



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van permethrine 1% al of niet gecombineerd met kammen als behandeling tegen hoofdluis?

Achtergrond

Na introductie in de Verenigde Staten in 1986 had behandeling met permethrine 1% lokaal gebruikt gedurende tien minuten een succespercentage bij 97% op zeven en veertien dagen. Door de toenemende resistentie voor pediculiciden wordt aangeraden om luizen en neten met een luizenkam te verwijderen. Uit een Britse studie bleek dat enkel kammen minder succes had dan behandeling met malathion. Het additief effect van kammen bij een behandeling met een pediculicide is nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

In totaal werden 95 met hoofdluis besmette kinderen en volwassenen geïncludeerd. De deelnemers woonden in Florida, hadden een mediane leeftijd van acht jaar (range 2 tot 45) en 20% was man. De exclusiecriteria waren: zwangerschap, borstvoeding, recent gebruik van pediculicide of antibiotica, gebruik van haarverfmiddelen, blekingsproducten en permanenten en actieve infecties van de hoofdhuid.

Onderzoekopzet

Deze gerandomiseerde studie werd uitgevoerd met een blinde observator. Alle deelnemers werden door studiemedewerkers behandeld met permethrine 1% op dag 1 en, indien nog steeds levende luizen aanwezig waren, opnieuw op dag 8. Daarnaast kreeg één derde (34 personen) van de deelnemende gezinnen een individuele neten/luizenkam en instructies om dagelijks te kammen tot dag 8 en bij herbehandeling tot dag 15. Bij afwezigheid van levende luizen bij fol-

low-up werd de behandeling als succesvol beschouwd. Dit werd nagegaan door visuele inspectie van de hoofdhuid op dag 2, 8, 9 en 15 en door inspectie van een handdoek waardoor het spoelwater van gewassen haar gezeefd werd op dag 2, 9, en 15. Alle deelnemers die op dag 15 luizenvrij waren, werden nogmaals uitgebreid gekamd om genezing te bevestigen.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was het percentage deelnemers dat luizenvrij was na behandeling op dag 2. Tevens bepaalde men volgens intention-to-treat het percentage luizenvrije personen op dag 15.

Resultaten

Op dag 2 was er een uitval van twee deelnemers zodat 93 van de 95 deelnemers in alle analyses werden opgenomen. Van deze 93 deelnemers moesten er 56 een tweede behandeling ondergaan op dag 8, van wie nog 15 (27%) geïnfecteerd waren op dag 15. Van de 37 deelnemers die geen levende luizen meer hadden of die geen tweede behandeling kregen op dag 8 waren er 7 (19%) met luizen op dag 15 (zie tabel 1).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in deze regio van de Verenigde Staten de werkzaamheid van permethrine 1% minder is dan 95%, hetgeen het bestaan van resistentie suggereert. Additioneel kammen verhoogt de werkzaamheid van de behandeling niet.

Financiering

De studie werd gesponsord door de universiteit van Miami en de firma Merck.

Belangenvermenging

De meeste auteurs hebben banden met de firma Merck.

Tabel 1: Resultaten per onderzoeksgroep op dagen 2, 8, 9 en 15.

Dag	Groep	Totaal aantal deelnemers	Aantal luizenvrij (%)	95% BI
Dag 2	Met kammen	33	24 (72,7)	(54,5 tot 86,7)
	Zonder kammen	59	49 (83,1)	(71,0 tot 91,6)
Dag 8	Met kammen	33	11 (33,3)	(18,0 tot 51,8)
	Zonder kammen	59	27 (45,8)	(32,7 tot 59,2)
Dag 9	Met kammen	33	21 (63,6)	(45,1 tot 79,6)
	Zonder kammen	58	45 (77,6)	(64,7 tot 87,5)
Dag 15	Met kammen	33	24 (72,7)	(54,5 tot 86,7)
	Zonder kammen	60	47 (78,3)	(65,8 tot 87,9)

BESPREKING

Kwaliteitscriteria

De besmetting met hoofdluis is een frequent voorkomend probleem, voornamelijk bij schoolgaande kinderen tussen vijf en elf jaar. Aangezien er veel vragen rijzen over de werkzaamheid van chemische pediculiciden onderzoekt deze studie in eerste plaats het klinische effect van 1% permethrine. Deze gerandomiseerde studie met blinde observator komt tegemoet aan twee van de drie kwaliteitscriteria die de Cochrane Review vooropstelt¹: ten eerste de aanwezigheid van levende luizen bij aanvang van het onderzoek en ten tweede het niet verwijderen van luizen door kammen (bij twee derde van de groep). In de twee weken vóór aanvang van de studie mogen deelnemers geen lokale behandeling ondergaan (Cochrane stelt als derde criterium vier weken vóór aanvang). De auteurs geven hiervoor geen verklaring en de Cochrane reviewer refereert niet aan een onderzoek dat dit criterium van vier weken ondersteunt.

Nat of droog kammen?

De studie wil als tweede doel het additionele effect van kammen met een luizen-netenkam evalueren. Dit is, gezien de toenemende resistentie aan chemische pediculiciden, een interessante onderzoeksvraag. Er is een (weliswaar beperkt) bewezen effect van het nat kammen bij de behandeling van een luizeninfectie. In deze studie werd geen of zelfs een slechter effect van (droog) kammen vastgesteld. Men kan zich afvragen of nat kammen een betere methode is (in deze studie werd enkel droog kammen gebruikt), of dat de deelnemers niet goed kamden (ze kregen enkel geschreven instructies). In de studie van Roberts werd nat

kammen versus malathion onderzocht en kwam men tot het besluit dat in een regio met matige resistentie voor malathion, behandeling met malathion tweemaal effectiever is dan nat kammen². Misschien heeft kammen op zich een zeker effect, maar biedt het geen bijkomende effect in combinatie met permethrine 1%. In Clinical Evidence concludeert men eveneens dat de resultaten van drie RCT's het effect van kammen in plaats van of in associatie met insecticiden onvoldoende onderbouwen³. Er blijft nood aan bijkomende studies die het effect van kammen onderzoeken. Resistentie tegen permethrine en malathion is ook gerapporteerd in andere onderzoeken (onder andere in Engeland, Israël, Tsjechië en Frankrijk)⁴. Er zijn echter geen cijfers betreffende resistentie in België of Nederland. Verder onderzoek bij ons zou dus nuttig zijn.

Screening versus behandeling

Als screeningsmethode voor de detectie van hoofdluizen blijft de nat-kam-methode veel beter dan hoofdinspectie. Voor de huisarts zijn er voorlopig enkel aanwijzingen om de aanschaf van een luizenkam als diagnostisch hulpmiddel aan te bevelen⁴. Pediculicide middelen (hier permethrine) blijven eerste keuze voor de behandeling van hoofdluis. Aangezien het om over-the-counter medicatie gaat speelt de apotheker een belangrijke rol in de keuze van het product en in het informeren van de patiënt over gebruik en inspectie⁵. Gezien de resistentieproblematiek moet men aandachtig zijn voor een eventuele tweede behandeling na acht dagen en opnieuw inspecteren op blijvende infectie na 15 dagen.

BESLUIT



Deze studie die werd uitgevoerd in een regio in de Verenigde Staten waar resistentie bestaat, kan geen additief effect aantonen van (droog) kammen bij de behandeling van hoofdluis met permethrine 1%. Bijkomende goed opgezette studies in de eerste lijn zijn nodig om dit verder te onderzoeken.

Literatuur

1. Dodd CS. Interventions for treating headlice (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Roberts RJ, Casey D, Morgan DA, Petrovic M. Comparison of wet combing with malathion for treatment of head lice in the UK: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:540-4.
3. Burgess I. Head lice. *Clin Evid* 2003;10:1884-9.
4. Reusens N. Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie van hoofdluis? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002; 31:42-3.
5. Poux de tête et pédiculose du cuir chevelu. *Rev Prescr* 2001;21:761-70.

Zoutarm dieet: effect op lange termijn?

Hooper L, Bartlett C, Smith GD, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002;325:628-36.

Duiding: P. De Cort



SAMENVATTING

Klinische vraag

Leidt het volgen van een zoutarm dieet gedurende minstens zes maanden tot een daling van mortaliteit en morbiditeit bij zowel normo- als hypertensieve patiënten?

Achtergrond

Eerdere systematische reviews rapporteerden een verband tussen restrictie van zoutinname en reductie van de bloeddruk. Deze systematische reviews inclusieerden echter vooral kortetermijnstudies en rapporteerden tegenstrijdige resultaten met betrekking tot de grootte van de bloeddrukdaling en het al dan niet bestaan van een effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Methode

Geraadpleegde bronnen

Voor deze systematische review werden 18 689 publicaties geselecteerd uit Medline, Embase en de Cochrane Library.

Geselecteerde studies

Enkel RCT's waarbij de interventie beperkt bleef tot gecontroleerde zoutrestrictie, kwamen in aanmerking. Er werden uiteindelijk elf studies, waarvan drie met normotensieven (n=2 326), vijf met onbehandelde hypertensieven (n=387) en drie met behandelde hypertensieven (n=801) behouden.

Onderzoekspopulatie

De groep normotensieven was gemiddeld 40 jaar en de behandelde hypertensieven tussen 55 en 75 jaar.

Uitkomstmeting

Men onderzocht het effect op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit, de verandering in bloeddruk en urinaire natriumsecretie na zes tot twaalf maanden,

dertien tot 60 maanden en meer dan 60 maanden en het effect op levenskwaliteit en gebruik van antihypertensieve medicatie. De auteurs voerden een **sensitiviteitsanalyse** en een **meta-regressieanalyse** uit.

Resultaten

De follow-up van de geïncludeerde studies varieerde van zes maanden tot zeven jaar. Er waren geen significante verschillen in mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit tussen de interventie- en de placebogroepen (negen overlijdens in de controlegroepen en acht in de interventiegroepen). Uit vier studies met een follow-up van dertien tot 60 maanden zag men in de interventiegroepen een gemiddelde vermindering van de bloeddruk van 1,1 mm Hg systolisch (95% BI -1,8 tot -0,4 mm Hg) en 0,6 mm Hg diastolisch (95% BI -1,5 tot 0,3 mm Hg) en een gemiddelde vermindering van urinaire natriumsecretie met 35,5 mmol/24 uur (95% BI -47,2 tot -23,9) (zie tabel). Er was geen relatie tussen reductie in zoutinname en daling in bloeddruk. De uitval in de interventie- en de controlegroepen was even groot.

Conclusie van de auteurs

De onderzoekers besluiten dat een intensieve zoutrestrictie enkel resulteert in een matige reductie van de bloeddruk en urinaire natriumsecretie, maar dat er geen effect op de mortaliteit of de cardiovasculaire morbiditeit kan worden aangetoond.

Financiering

De eerste auteur kreeg een beurs ('North West Research and Development Training Fellowship'). Andere financieringsbronnen zijn niet vermeld.

Belangenvermenging

Geen

Tabel: Gemiddelde daling van de bloeddruk in mm Hg (95% BI) en Natrium-secretie in mmol/24 uur (95% BI) na 6-12, 13-60 en >60 maanden door pooling van n studies.

	6-12 maanden follow-up	13-60 maanden follow-up	>60 maanden follow-up
Systolische bloeddruk	-2,5 (-3,8 tot -1,2) (n=7)	-1,1 (-1,8 tot -0,4) (n=4)	-3,8 (-7,9 tot 0,3) (n=1)
Diastolische bloeddruk	-1,2 (-1,8 tot -0,7) (n=7)	-0,6 (-1,5 tot 0,3) (n=4)	-2,2 (-4,8 tot 0,4) (n=1)
Urinaire Na-secretie	-48,9 (-65 tot -32,5) (n=6)	-35,5 (-47,2 tot -23,9) (n=4)	10,5 (-13,8 tot 34,8) (n=1)

BESPREKING

Veel studies, weinig bruikbaar

Er zijn misschien weinig onderwerpen die de laatste decennia zo uitvoerig zijn uitgespit als het effect van zoutrestrictie op de bloeddruk en de algemene gezondheid. Het is daarom een schoolvoorbeeld van hoe een overvloed aan wetenschappelijke gegevens niet automatisch resulteert in een duidelijke richtlijn voor de clinicus, maar integendeel, de controverse nog doet toenemen. Deze systematische review is een volgende moedige poging om door het bos de bomen te kunnen zien, maar slaagt daar eigenlijk niet in.

De auteurs benoemen hun monnikenwerk terecht niet als meta-analyse, want de obligate (sensitiviteits)analyse die de homogeniteit van de studies moet aantonen, is vaak zo zwak dat vele meetgegevens uit de elf geïnccludeerde studies niet kunnen worden gebruikt voor de berekeningen. Daarenboven vermelden niet alle studies alle uitkomsten even nauwkeurig. De grootste (en daarom de potentieel belangrijkste) studies hebben vooral de evaluatie van de gedragsinterventie bij zoutrestrictie als studiedoel. De gegevens betreffende mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zijn hier slordiger gedefinieerd en opgetekend. Om die reden kan het effect van zoutvermindering op de bloeddruk enkel worden berekend aan de hand van drie studies met normotensieven (gemiddelde leeftijd van de deelnemers < 45jaar) en één kleine studie met onbehandelde hypertensieven (n=31), waarvan de betrouwbaarheidsintervallen zo groot zijn dat ze eigenlijk geen bijdrage levert. Dit verklaart dan ook de eerder kleine, klinisch niet relevante en diastolisch zelfs niet significante daling van de bloeddruk.

De multipale regressieanalyse toegepast op alle geïnccludeerde studies van de bloeddrukvermindering versus de daling van het urinaire natrium, toont geen verband tussen deze twee variabelen. Andere variabelen, zoals de impact van medicatie en/of een daling van het lichaamsgewicht, zullen in dit geval zwaarder wegen. Dit is enigszins verrassend, want in kortetermijnstudies wordt wel een sterke correlatie gevonden tussen verminderde urinaire zoutsecretie en bloeddrukdaling. In een vorige review van 58 studies (n=2 161, gemiddelde leeftijd 49 jaar, gemiddelde studieduur 28 dagen),

resulteert een vermindering van 6,8 gram zout/dag (na 28 dagen) in een systolische bloeddrukdaling van 3,9 mm Hg (95% BI 3,0 tot 4,8 mm Hg) en een diastolische van 1,9 mm Hg (95% BI 1,3 tot 2,5 mm Hg)¹.

Intermediaire eindpunten

Het positief aangetoond resultaat van een daling van de urinaire zoutsecretie door de besproken interventie wordt zelfs overschaduwd door een belangrijke heterogeniteit, hetgeen een onaanvaardbaar verschil in kwaliteit tussen de verschillende studies illustreert. Door een beperkt aantal primaire (zeventien overlijdens) en secundaire eindpunten kan geen invloed op mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit of verandering van levenskwaliteit worden aangetoond. Met deze studie heeft men dus enkel een zeer bescheiden systolische bloeddrukdaling op langere termijn (> zes maanden) kunnen vaststellen bij normotensieven die een zoutarm dieet volgen. Enkel kortetermijnstudies, bij vooral bejaarde hypertensieven, tonen een significante en klinisch relevante bloeddrukdaling aan door zoutrestrictie. Zo vindt men bijvoorbeeld met een gemiddelde zoutrestrictie van 2,35 gram per dag een vermindering in systolische bloeddruk van gemiddeld 2,6 mm Hg (95% BI 0,4 tot 4,8 mm Hg) en een daling in diastolische bloeddruk van 1,1 mm Hg (95% BI 0,3 tot 2,5 mm Hg) gedurende een behandeling van maximaal zes maanden².

Op de relevante vraag of op langere termijn een voordelige of nadelige (!) invloed bestaat op de cardiovasculaire en totale sterfte, krijgen we geen antwoord. Een observationele studie suggereert een verhoogde incidentie van myocardinfarct bij sterke zoutrestrictie bij personen van middelbare leeftijd³. Is dit geen onthutsende vaststelling, vooral na een jarenlange 'zouthype' in de hypertensiewereld? Had de clinicus geen hardere bewijsvoering verwacht? Juist. De langetermijngegevens worden nog steeds voornamelijk afgeleid uit kortetermijnstudies en uit epidemiologisch onderzoek, waaraan geen oorzakelijke conclusies mogen worden gekoppeld. Er zijn gewoon onvoldoende langetermijnstudies die het effect onderzoeken van zoutrestrictie op morbiditeit en mortaliteit.

BESLUIT



Op korte termijn vermindert zoutrestrictie in de voeding de bloeddruk, hetgeen kan resulteren in een vermindering van de medicamenteuze behandeling. Voor het effect op langere termijn biedt deze review te weinig gegevens om een gefundeerde conclusie voor de praktijk te formuleren. Er bestaan onvoldoende gegevens over het effect van zoutrestrictie op cardiovasculaire incidenten en mortaliteit.

Literatuur

1. Graudal NA, Galløe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. A meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.
2. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non pharmacologic intervention in the elderly (TONE). *JAMA* 1998;279:839-46.
3. Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, et al. Low urinary sodium associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25:1144-52.

Irbesartan versus amlodipine bij diabetische nefropathie

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-9.

Duiding: G.A. Verpooten en P. Van Wilder



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van irbesartan op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type-2-diabetes en macroproteïnurie?

Achtergrond

Meer nog dan de evolutie naar terminaal nierfalen, zijn de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit een probleem bij patiënten met type-2-diabetes en nefropathie¹. Een analyse van de diabetici in de HOPE-studie² en de LIFE-studie³ en een meta-analyse van kleinere studies toonden aan dat ACE-inhibitoren en angiotensine-II-antagonisten een voordeel hadden ten opzichte van alternatieve behandelingen. Of dit ook geldt voor type-2-diabetici met nefropathie is nog niet aangetoond.

Bestudeerde populatie

In deze studie werden 1 715 type-2-diabetici met hypertensie en nefropathie (proteïnurie gemiddeld 2,9 g/d en serumcreatinine gemiddeld 1,7 mg/dl) geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd was 59 jaar, 63-71% was man en 63-76% van het blanke ras. De bloeddruk was systolisch gemiddeld ca. 160 (±20) mm Hg en diastolisch 87 (±11) mm Hg.

Onderzoeksoepzet

Deze publicatie is een post-hoc analyse van de Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)⁴. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie kregen de patiënten na een wash-out periode voor ACE-inhibitoren, angiotensine-II-antagonisten en Calcium-blokkers ofwel 75-300 mg irbesartan, ofwel 2,5-10 mg amlodipine, ofwel placebo toegediend. Om een systolische bloeddruk ≤135 mm Hg en een diastolische bloeddruk ≤85 mm Hg

te bereiken mochten andere antihypertensiva worden toegevoegd.

Uitkomstmeting

Men vergelijkt het tijdstip van en het totaal aantal cardiovasculaire eindpunten: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, episodes van congestief hartfalen, CVA's en coronaire revascularisatieprocedures.

Resultaten

De mediane studieduur was 2,6 jaar. Er was geen verschil tussen de drie groepen wat het totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, het totaal aantal getroffen patiënten en de tijd tot een eerste gebeurtenis betreft. Wanneer men de drie groepen twee aan twee vergelijkt voor de afzonderlijke elementen van het samengestelde eindpunt is er een significant lagere incidentie van myocardinfarct in de amlodipinegroep ten opzichte van de placebogroep (HR 0,58; 95% BI 0,37 tot 0,92; p=0,021) en van hartfalen voor de irbesartangroep ten opzichte van de amlodipinegroep (HR 0,65; 95% BI 0,48 tot 0,87; p=0,004).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het samengestelde cardiovasculair eindpunt niet verschillend is voor de diabetespatiënten met nefropathie die naast conventionele antihypertensieve therapie behandeld werden met irbesartan, amlodipine of placebo.

Financiering

Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute en Sanofi-Synthelabo.

Belangenvermenging

Meerdere auteurs en onderzoekers hadden een potentieel financieel belangenconflict met de sponsors.

BESPREKING

Methodologische zwakte

Aan deze analyse van de cardiovasculaire eindpunten van de oorspronkelijke studie van Lewis et al.⁴ kleven verschillende methodologische zwakheden. In de eerste plaats is dit een post-hoc analyse, die zoals vele van dit soort analyses, worstelt met problemen van onvoldoende power. Bovendien gaan de auteurs over tot multi-pele vergelijkingen tussen de groepen onderling voor de afzonderlijke componenten van het samengestelde eindpunt, zonder dat het samengestelde eindpunt zelf

statistische verschillen heeft aangetoond. Dit alles gebeurt zonder aanpassing van de type-I-fout, dat wil zeggen de kans om onterecht een verschil te vinden. In dergelijke multi-pele vergelijkingen dient men namelijk voor elke vergelijking een strengere grens van significantie te hanteren (bijvoorbeeld 0,01 in plaats van 0,05).

Relevantie

Anderzijds is de cardiovasculaire problematiek een relevant eindpunt in deze patiëntengroep. Dit blijkt uit

het feit dat 135 patiënten op 1 715 (8%) overleden aan een cardiovasculaire oorzaak tijdens de duur van de studie. Wij kunnen de conclusie van de auteurs onderschrijven, met name dat de behandeling van type-2-diabetespatiënten met irbesartan geen effect heeft op de cardiovasculaire problematiek.

De LIFE-studie ³ die werd uitgevoerd met losartan heeft betrekking op een andere patiëntenpopulatie. Deze patiënten hadden weliswaar diabetes type 2 en een linkerventrikelhypertrofie, maar hadden geen manifeste nieraantasting.

In tegenstelling tot deze (IDNT) studie zag men in de

(MICRO-)HOPE-studie ², waarin de ACE-inhibitor ramipril in een dosis van 10 mg per dag werd onderzocht, wel een significante reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De onderzoekspopulatie van de MICRO-HOPE-studie was gelijkaardig, behalve een verschil in graad van proteïnurie (microproteïnurie in de MICRO-HOPE versus macroproteïnurie in de IDNT-studie). Het resultaat van de HOPE-studie heeft de begeleidingsgroep van een andere studie, de RENAAL-studie met losartan bij diabetespatiënten met nefropathie, ertoe aangezet om deze studie voortijdig te staken ⁵.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze post-hoc analyse van een RCT kan geen meerwaarde aantonen van irbesartan ten opzichte van amlodipine ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij type-2-diabetici met macroproteïnurie. ACE-inhibitoren blijven daarom voor deze patiënten te verkiezen boven sartanen.

De redactie

Literatuur

1. Hurst LT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003;139:824-34.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
3. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
5. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.



De Minerva verklarende woordenlijst, 2e druk is beschikbaar.

Prijs: 5 euro (exclusief verzendkosten)

Bestellen bij: Minerva-secretariaat
 UZ 1K3, De Pintelaan 185
 9000 Gent
 nico.devos@ugent.be
<http://www.minerva-ebm.be>

Incrementele kosteneffectiviteitsverhouding

Dit is de verhouding van het verschil in kosten van twee verschillende interventies en het verschil in effect van dezelfde twee interventies.

Interobserverovereenkomst/variatie

De overeenstemming van twee of meer observatoren (interobservervariatie) of tussen meerdere observaties van dezelfde observator (intraobservervariatie) wordt uitgedrukt in een kappa-waarde. Een kappa-waarde van 1 betekent dat er een perfecte overeenstemming is, bij een kappa-waarde van 0 is de overeenstemming niet beter dan men op grond van het toeval zou kunnen verwachten. Een kappa van 0,4-0,6 kan worden beschouwd als 'redelijke' en van 0,6-0,8 als 'goede' overeenstemming.

Likelihoodratio (LR+/-)

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

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

Meta-regressieanalyse

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekekenmerken en studieresultaten.

QALY (Quality Adjusted Life Year)

Dit wordt gedefinieerd als één jaar in goede gezondheid. Als door een interventie de levensverwachting wordt verlengd met één jaar in goede gezondheid, dan is de uitkomst één QALY. Evenzo, als de interventie de levensduur niet verlengt, maar wel de kwaliteit van leven doet toenemen van bijvoorbeeld tweederde kwaliteit naar volledige kwaliteit gedurende drie jaar, dan is de uitkomst eveneens één QALY.

Referentietest

De referentietest of 'gouden standaard' is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische tests en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte.

Sensitiviteit/Specificiteit

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

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

Sensitiviteitsanalyse

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.

Workup bias

Dit is vertekening van de karakteristieken van een te onderzoeken test (indextest) in een diagnostisch onderzoek door selectieve toepassing van de referentietest.