

## Sociaal-economische evidentie opnemen in klinische richtlijnen

Een gezondheidsprobleem sluit aan bij een verzameling van biopsychosociale interacties. Zijn deze verschillende interacties bestudeerd? Kunnen zij richtlijnen wijzigen?

De sociale klasse waartoe de patiënt behoort, heeft een belangrijke invloed op zijn gezondheid. De toegang tot gezondheidszorg, de mogelijkheid om gezondheidsadviezen te begrijpen en enkele risicofactoren te wijzigen, worden beïnvloed door de omstandigheden waarin de patiënt leeft en werkt <sup>1</sup>. Een retrospectieve studie heeft aangetoond dat de zorg voor patiënten met een lagere sociale status van mindere kwaliteit is. Ondanks het feit dat de prevalentie van chronische ziekten hoger is en er minder preventief geraadpleegd wordt, duren de consultaties minder lang dan bij patiënten van een hogere sociaal-economische klasse <sup>2</sup>. Daarentegen blijkt dat de artsen van patiënten met een lagere sociale status frequenter geconfronteerd worden met vragen voor consultaties waarbij dikwijls onmiddellijk een antwoord nodig is <sup>2</sup>.

Een prospectieve studie bij 7 726 volwassenen van 16 tot 75 jaar toonde aan dat de prevalentie van angst en depressie significant hoger is bij werkloosheid en armoede, ongeacht de sociale klasse waartoe de patiënt behoort <sup>3</sup>. Deze twee factoren verlengen de duur van de aandoeningen, want de incidentie is niet gewijzigd. Tevens blijkt dat economische problemen een voorspellende factor zijn, onafhankelijk van geestesziekte. Nieuwe studies zijn nodig om deze observatie te objectiveren.

Ondanks deze vaststellingen, moeten we erkennen dat richtlijnen meestal geen rekening houden met deze kennis. Slechts weinig analyses onderzoeken deze invloeden op een objectieve wijze. Ook de kwaliteit van de informatie die de arts aan de patiënt geeft, wordt hierdoor beïnvloed. De hoogst mogelijke kwaliteit van informatie voor zowel arts als patiënt is nochtans een prioritaire doelstelling van Evidence-Based Medicine.

### Literatuur

1. Wilkinson R, Marmot M. Social determinants of health: the solid facts. Geneva: World Health Organization, 1998. <http://www.euro.who.int/document/e81384.pdf> (geraadpleegd op 20.09.2004)
2. Furler JS, Harris E, Chondros P, et al. The inverse care law revisited: impact of disadvantaged location on accessing longer GP consultation times. *Med J Aust* 2002;177:80-3.

De 'National Health and Medical Research Council' van Australië heeft dit probleem erkend <sup>4</sup>. Deze heeft een project opgezet om de ontwikkelaars van guidelines ertoe aan te zetten aandacht te besteden aan de sociale toestand van de bestudeerde patiënten, en daarmee rekening te houden op het moment dat ze aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering uitgeven. Dit werd reeds toegepast in twee richtlijnen.

De conclusies van het project waren helder <sup>4</sup>. De eerste stap is de klinische vraag goed te definiëren en de primaire uitkomstmaten te preciseren. Deze zouden criteria voor 'welzijn' en 'equity' ('billijkheid' of 'rechtvaardigheid') moeten includeren, in dezelfde mate als criteria voor mortaliteit en morbiditeit. In een tweede stap zou gezocht moeten worden naar literatuur om te onderzoeken of de resultaten bij sommige subgroepen (on)afhankelijk zijn van hun sociaal-economische status. Talrijke factoren kunnen daarin een rol spelen: persoonlijke, gedragsmatige, psychologische, sociale en omgevingsfactoren. De interventies waarvan is aangetoond dat ze met betrekking tot 'equity' van gezondheidszorg een positief effect hebben op de resultaten, dienen in een derde stap geanalyseerd te worden. Op deze wijze kunnen aanbevelingen voor de praktijk in functie van al deze gegevens worden verfijnd om artsen in de patiëntenzorg beter te ondersteunen. De auteurs bevelen aan om deze methode van analyse toe te passen op reeds gepubliceerde studies (op voorwaarde dat zij voldoende power hebben om subgroepanalyse uit te voeren), maar ook op toekomstige studies. Zo hopen zij te komen tot meer 'equity' in de gezondheidszorg.

Ook de redactie van Minerva is van mening dat 'equity' als uitkomst geïntegreerd moet worden in het uitwerken van aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

*M. De Jonghe, M. Roland*

## Moet men kleine handwonden hechten?

Quinn J, Cummings S, Callahan M, Sellers K. Suturing versus conservative management of lacerations of the hand: randomised, controlled trial. *BMJ* 2002;325:299-301.

Duiding: G. Collette

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is er op middellange termijn een verschil in klinische uitkomst tussen oppervlakkige handwonden die wel of niet werden gehecht?

#### Achtergrond

Hechten is de meest gebruikte methode om wonden op een veilige manier te sluiten. Bij elke snijwond stelt de huisarts zich de vraag of hij na oppervlakkige ontsmetting dit letsel chirurgisch moet sluiten of spontaan kan laten genezen.

#### Bestudeerde populatie

Alle patiënten die zich op de spoedgevallendienst van een hospitaal in Californië (Verenigde Staten) aanmeldden met een distale handwond tot aan de pols waarvoor een hechting noodzakelijk was, werden geselecteerd. Patiënten werden uitgesloten indien zij een wond hadden van meer dan twee cm lang, die langer dan acht uur bestond, waarbij binnen de vijftien minuten geen hemostase bereikt kon worden of die geassocieerd was met of verdacht was voor vasculaire, neurologische, pees- of botlaesies. Puntvormige wonden en wonden veroorzaakt door vuile nagels of beten werden eveneens geëxcludeerd. Patiënten met diabetes, behandeld met anticoagulantia of corticosteroiden, en patiënten die niet in staat waren om zich te laten opvolgen, werden niet geïnccludeerd. Van de 154 patiënten die zich over een periode van tien maanden op de spoedgevallendienst aanmeldden en die voldeden aan de in- en exclusiecriteria, weigerden er 58 (38%) deel te nemen en vielen er 5 (3%) weg. Uiteindelijk konden 91 patiënten (59%) met in totaal 95 genoteerde wonden gerandomiseerd worden. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 40 jaar (SD 15). Het interval tussen blessure en aanmelding was gemiddeld 80 minuten (SD 50) en de wonden waren gemiddeld 1,4 cm (SD 0,5) lang.

#### Onderzoeksoepzet

De patiënten werden gerandomiseerd nadat bij iedereen de wonden gedurende één tot twee minuten waren gespoeld met leidingwater. Eén groep werd na lokale verdoving gehecht met een hechtingsdraad 4.0 of 5.0, waarna een zalf op basis van polymyxine B en bacitracine gedurende 48 uur werd aangebracht. De andere groep kreeg enkel de behandeling met zalf.

#### Uitkomstmeting

De patiënten werd gevraagd om de ervaren pijn tijdens de behandeling te scoren op een visueel analoge schaal (VAS). Zij werden na acht tot tien dagen teruggezien om het litteken te evalueren volgens een gevalideerde schaal met de volgende criteria: onregelmatige randen, meer dan twee mm uit elkaar staande randen, geïnverteerde randen, belangrijke vervorming, trapvorming en esthetisch aspect. Tijdens een minder lange opvolgperiode ondervroeg men de patiënten of ze hun normale dagelijkse activiteiten konden hernemen. Na drie maanden werd het litteken gefotografeerd en door twee artsen, onafhankelijk en blind voor de toegepaste behandelingswijze, geëvalueerd volgens een visueel analoge schaal van 0 tot 100 mm. Ook de patiënten evalueerden hun litteken volgens dezelfde schaal.

#### Resultaten

Op het einde van de studie werden 82 wonden geëvalueerd, 41 waren gehecht en 40 niet gehecht. Het esthetische uiterlijk, door de twee geblindeerde artsen geëvalueerd, was niet verschillend in de twee groepen: gemiddeld verschil 3 mm (95% BI -1 tot 8) op de VAS. De gemiddelde tijd tot herneming van de normale activiteiten was gelijk (gemiddeld verschil 0 dagen; 95% BI -1,4 tot 1,3). Daarentegen hadden de niet-gehechte patiënten minder pijn tijdens de behandeling – gemiddeld verschil 18 mm (95% BI 12 tot 24) op de VAS – en was de behandelingsduur in deze groep veel korter, 14 minuten (95% BI 10 tot 18).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat handwonden van minder dan twee cm die niet gehecht worden, na twee maanden een esthetisch resultaat geven dat vergelijkbaar is met gehechte wonden. De behandeling duurt minder lang en gaat gepaard met minder pijn.

#### Financiering

National Institutes of Health (Verenigde Staten)

#### Belangenvermenging

De eerste auteur kreeg van een firma voor hechtingsmateriaal toelagen voor educatieve programma's.



## BESPREKING

### *Methodologische overwegingen*

De therapeutische keuze van de huisarts bij niet-gecompliceerde wonden, is altijd moeilijk. Hij kan ofwel hechten, ofwel de wond 'natuurlijk' laten genezen, maar geen enkel hulpmiddel kan deze beslissing leiden. Deze studie kan enkele antwoorden geven, maar alleen voor een bepaald type wond op een zeer specifieke locatie. Door de vele exclusiecriteria is de extrapolatie van deze studie zeer beperkt. De resultaten kunnen betrouwbaar zijn, omdat de randomisering nauwkeurig werd uitgevoerd. Het litteken werd geëvalueerd op foto door artsen die blind waren voor de uitgevoerde behandeling, waardoor interferentie met de resultaten kon worden voorkomen.

In tegenstelling tot een eerdere studie van dezelfde auteur toont deze studie na drie maanden geen significant verschil in het uiterlijk van het litteken<sup>1</sup>. Maar geen van beide studies heeft voldoende power om nauwkeurig het optreden van complicaties, zoals infecties (één geval op 95 wonden in de eerste studie (1,05%)), te evalueren. Het is belangrijk om deze infectieuze complicaties te onderzoeken, aangezien zij nefaste gevolgen kunnen hebben op het functioneren van de hand. Day en Grossmann rapporteren 1,1 tot 17,5% infecties tijdens het hechten<sup>2,3</sup>.

### *Antibiotische profylaxe?*

Het gebruik van een antibiotische profylaxe werd besproken in een systematische review<sup>4</sup> en vele andere studies<sup>3,5</sup>. Zij kunnen geen significant verschil aantonen met betrekking tot het ontwikkelen van infecties tussen groepen die met of zonder profylaxe werden behandeld. Men zou dus in deze studie het

nut in twijfel kunnen trekken van het lokaal aanbrengen van een crème gedurende 48 uur. De twee studies van deze auteur werden uitgevoerd in spoed-gevallendiensten waar de regels voor asepsis waarschijnlijk strenger zijn dan in de huisartspraktijk. Nochtans kon een studie uit 2004 in een spoedgevallendienst bij niet-gecompliceerde wonden geen significant verschil aantonen voor infectieuze complicaties tussen wonden die gehecht waren door artsen met of zonder steriele handschoenen<sup>6</sup>. Het zou interessant zijn als deze bevinding kon worden bevestigd in studies die zijn uitgevoerd in de huisartspraktijk, aangezien dit zeer relevant is voor de dagelijkse praktijk. De wondspoeling met leidingwater vóór de ingreep beïnvloedt de resultaten van de studie waarschijnlijk niet. Bansal et al. suggereren dat het gebruik van leidingwater niet meer infecties geeft dan fysiologisch water<sup>7</sup>.

### *Waarmee hechten?*

Wanneer men beslist om te hechten kan men zich afvragen waarmee men best hecht. Moet men zijdedraad, hechtingstrips of lijm gebruiken? Een systematische review toont aan dat er geen significant verschil is in littekenvorming tussen wonden die op klassieke wijze werden gesloten en wonden die met kleefmiddelen werden gehecht, zelfs niet tussen twee verschillende types<sup>8</sup>.

Daarnaast tonen al deze studies dat niet hechten minder pijn veroorzaakt. In de praktijk blijkt dat lokale anesthesie bij patiënten angst opwekt. De stress versterkt de pijnsensatie op het niveau van de wond en zou de reactie van de patiënt kunnen beïnvloeden.

## BESLUIT



Deze studie komt tot de conclusie dat kleine handwonden van minder dan twee cm bij patiënten die geen risico hebben van complicaties en die volgens de regels van de asepsis worden behandeld, niet gehecht hoeven te worden. Echter, aangezien alle tot nu toe gepubliceerde studies werden uitgevoerd in een spoedgevallendienst, kan voor de huisartspraktijk nog geen evidence-based aanbeveling worden geformuleerd.

### Literatuur

1. Quinn JV, Drzewiecki AE, Stiell IG, Elmslie TJ. Appearance scales to measure cosmetic outcomes of healed lacerations. *Am J Emerg Med* 1995;13:229-31.
2. Day TK. Controlled trial of prophylactic antibiotics in minor wounds requiring suture. *Lancet* 1975;2:1174-6.
3. Grossman JA, Adams JP, Kunec J. Prophylactic antibiotics in simple hand lacerations. *JAMA* 1981;245:1055-6.
4. Cassel OCS, Burge P, Giele H. Peri-operative antibiotics for superficial hand trauma. (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..
5. Haughey RE, Lammers RL, Wagner DK. Use of antibiotics in the initial management of soft tissue hand wounds. *Ann Emerg Med* 1981;10:187-92.
6. Perelman VS, Francis GJ, Rutledge T, et al. Sterile versus non-sterile gloves for repair of uncomplicated lacerations in the emergency department: a randomised controlled trial. *Ann Emerg Med* 2004;43:362-70.
7. Bansal BC, Wiebe RA, Perkins SD, Abramo TJ. Tap water for irrigation of lacerations. *Am J Emerg Med* 2002;20:469-72.
8. Farion K, Osmond MH, Hartling L, et al. Tissue adhesives for traumatic lacerations in children and adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..

## Stretchoefeningen bij chronische fasciitis plantaris

DiGiovanni BF, Nawoczenski DA, Lintal ME, et al. Tissue-specific plantar fascia-stretching exercise enhances outcomes in patients with chronic heel pain. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg* 2003; 85A:1270-7.

Duiding: G. Vanderstraeten

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is een specifieke fascia plantaris stretchmethode effectiever dan een klassieke achillespees stretchmethode bij patiënten met chronische fasciitis plantaris?

#### Achtergrond

Fasciitis plantaris is een vaak voorkomend probleem in de volwassen bevolking, zowel bij sedentairen als bij atleten. Deze aandoening wordt meestal niet-operatief behandeld, maar verholpen met inlegzooltjes, stretchen, kinesitherapie, NSAID's, cortisone-injecties, nachtsplanken, gipsimmobilisatie of een combinatie van deze technieken. Bij ongeveer 10% van de patiënten die behandeld werden met de stretchmethode, blijven de klachten na tien maanden bestaan. Deze slechte therapierespons zou mogelijk te wijten zijn aan een verkeerde manier van stretchen.

#### Bestudeerde populatie

Er werden 101 patiënten met chronische (>10 maanden) fasciitis plantaris geïncludeerd. Een orthopedische chirurg bevestigde de diagnose (maximale pijn bij palpatie van het mediale tuberculum van het calcaneum, de oorsprongsplaats van de plantaire fascia). De patiënten hadden al een hele reeks niet-operatieve behandelingen zonder succes geprobeerd. Een operatieve ingreep gold als exclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 46 jaar (SD 7,5) en 68% was vrouw.

#### Onderzoeksoepzet

De patiënten werden aselekt onderverdeeld in twee groepen. Beide groepen werden behandeld met geprefabriceerde inlegzooltjes en celecoxib. Zij kregen ook beiden een educatieve video over fasciitis plantaris te zien.

In groep A werd een specifieke stretchtechniek van de fascia plantaris aangeleerd. *De oefening wordt uitgevoerd in zittende houding, het aangetaste been gekruist over het gezonde been. Met één hand worden de tenen vastgehouden en naar omhoog geduwd totdat men spanning voelt in het voetgewelf.*

In groep B werd een achillespees stretchtechniek aangeleerd. *De patiënt leunt tegen een muur waarbij het aangetaste lidmaat achter het contralaterale lidmaat wordt geplaatst. De pijnlijke voet wordt gericht naar de*

*hiel van het andere been. Het voorste been wordt geplooid, terwijl het andere wordt gestrekt en de aangetaste hiel tegen de grond wordt gehouden.*

Beide technieken werden gedurende tien tellen aangehouden en tijdens elke sessie tienmaal herhaald. Per dag werden drie sessies toegepast. De studie liep over acht weken. Tijdens de studie dienden alle reeds lopende behandelingen te worden gestaakt.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de verandering op de pijnschaal van de **Foot Function Index (FFI)**. Acht weken vóór en na de behandeling werden zeven vragen over pijn gescoord op een visueel analoge schaal. Daarnaast evalueerde men functionaliteit en globale tevredenheid van de patiënt met de 'Subject-Relvant Outcome Measures'-vragenlijst (SROM).

#### Resultaten

Bij het begin van de studie hadden de patiënten in groep A significant minder lang symptomen (<1 jaar versus >1 jaar) dan de patiënten in groep B. In groep A was er 9,8% studie-uitval, in groep B was dit 28%. Eén patiënt in groep A en vier in groep B waren gestopt met hun oefeningen. Er was geen significant verschil tussen groep A en groep B wat verbetering van de totale pijnscore van de FFI betreft. Op de onderdelen 'ernst van de pijn' en 'pijn bij het opstaan 's morgens' scoorde groep A wel significant beter (respectievelijk  $p=0,02$  en  $p=0,006$ ). Op de SROM-vragenlijst scoorde groep A voor alle items significant beter (verbetering van hielpijn, minder beperkingen van werk- en ontspanningsactiviteiten, grotere tevredenheid van de patiënt).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een specifieke fascia plantaris stretchmethode beter is dan de klassieke achillespees stretchtechniek in de niet-operatieve behandeling van chronische fasciitis plantaris.

#### Financiering

Niet vermeld

#### Belangenvermenging

Niet vermeld



## BESPREKING

### Methodologische bemerkingen

De diagnose in deze studie was voornamelijk een klinische diagnose; een aanvullende echografie was nuttig geweest. Belangrijke interfererende factoren zijn het simultane gebruik van geprefabriceerde inlegzooltjes en inname van celecoxib. Dit verstoort de resultaten, ondanks het feit dat beide groepen dit kregen. Daarenboven ontbreekt een controlegroep. Deze studie geeft enkel de kortetermijneffecten (acht weken), de resultaten op lange termijn dienen afgewacht te worden.

### Verklaring voor het resultaat?

De combinatie van stretching en inlegzooltjes is de meest effectieve behandeling in de aanpak van fasciitis plantaris met een duur van minder dan zes maanden<sup>1</sup>. De 'Function Foot Index' (FFI) is een gevalideerde schaal die voornamelijk de pijn kwantificeert<sup>2</sup>. In deze studie was er in beide groepen een verbetering van deze index, maar de fascia plantaris stretching-groep scoorde significant beter voor de eerste twee subschalen (ernst van de pijn en pijn bij de eerste stappen 's morgens). De tweede vragenlijst is gericht op evaluatie van pijn, functionaliteit en globale patiënttevredenheid. Ook hier was in beide groepen een verbetering merkbaar, hoewel de fascia plantaris stretching-groep significant beter scoorde. Een verklaring voor dit resultaat ligt volgens de auteurs in de specifieke manier van stretchen, waarbij de fascia plantaris stretching veel specifiek is dan de algemeen gepropageerde achillespees stretching die te

weinig ingrijpt op de fascia plantaris. Een andere reden is dat de specifieke stretching van de fascia plantaris voor het opstaan 's morgens de cyclus van microscheurtjes en inflammatie niet doet opstarten. De achillespees stretching werd toegepast 's morgens na het opstaan. De stretching van de fascia plantaris kan worden vergeleken met nachtsplanken, waarbij de voet in dorsiflexie wordt gehouden. De studieresultaten tonen een verbetering van de symptomen van 88% en een tevredenheid van 83% na het gebruik van een nachtsplank gedurende één maand<sup>3</sup>. Het nadeel van een nachtsplank is de slechte compliantie. Bovendien is stretching gedurende de ganse dag mogelijk, voornamelijk voor het rechtstaan na een lange zitperiode.

### De praktijk

In de behandeling van chronische fasciitis plantaris is conservatieve therapie onder de vorm van geprefabriceerde inlegzooltjes en specifieke stretching van de fascia plantaris aangewezen. De achillespees stretching is in België geen standaardbehandeling. Deze geeft onvoldoende resultaten doordat specifieke stretching van de fascia plantaris grotendeels ontbreekt. Als stretching wordt geadviseerd, kan dit best gebeuren volgens de specifieke fascia stretchingtechniek. Anderzijds wordt tegenwoordig bij chronische fasciitis plantaris extracorporale schokgolfterapie gebruikt. De resultaten van deze techniek zijn veelbelovend, maar nog onvoldoende onderbouwd in de literatuur<sup>4,5</sup>.

## BESLUIT



Deze studie besluit dat bij patiënten met chronische fasciitis plantaris stretching van de fascia plantaris een beter resultaat geeft dan stretching van de achillespees wat pijn, functionaliteit en patiënttevredenheid betreft. Op basis hiervan kan echter geen uitspraak worden gedaan over het effect van stretching vergeleken met andere behandelingstechnieken.

### Literatuur

1. Pfeiffer G, Bacchetti P, Deland J, et al. Comparison of custom and prefabricated orthoses in the initial treatment of proximal plantar fasciitis. *Foot Ankle Int* 1999; 20:214-21.
2. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: a measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol* 1991;44:561-70.
3. Powell M, Post WR, Keener J, Wearden S. Effective treatment of chronic plantar fasciitis with dorsiflexion night splints: a crossover prospective randomized outcome study. *Foot Ankle Int* 1998;19:10-8.
4. Haake M, Buch M, Schoellner C, et al. Extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. *BMJ* 2003;327:75-9.
5. De Muynck M. Extracorporale schokgolfterapie bij hielspoor. *Minerva* 2004;3(8):125-6.

## Extracorporale schokgolftherapie bij hielspoor

Haake M, Buch M, Schoellner C, et al. Extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. *BMJ* 2003;327:75-9.

Duiding: M. De Muynck

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is extracorporale schokgolftherapie effectief voor de behandeling van chronische fasciitis plantaris?

#### Achtergrond

Fasciitis plantaris treft ongeveer 10% van de bevolking, vooral op middelbare en latere leeftijd<sup>1,2</sup>. In het begin van de jaren '90 werd 'extracorporeel shock wave therapy' (ESWT) geïntroduceerd als behandeling van chronische, therapieresistente insertietendinopathieën. Men geloofde dat ESWT een langdurige pijnstilling kon geven en het genezingsproces kon stimuleren. Eerdere studies met ESWT in de behandeling van fasciitis plantaris zijn van mindere kwaliteit.

#### Bestudeerde populatie

Uit negen (waarvan zeven universitaire) ziekenhuizen en een polikliniek in Duitsland werden patiënten met chronische (>zes maanden bestaande) fasciitis plantaris gerekruteerd. Inclusiecriteria waren: radiologisch bewezen hielspoor, drie klinische tekenen van plantaire fasciitis (pijn 's morgens en na lang zitten, lokale drukpijn op de insertie, toenemende pijn bij stappen of staan) en therapieresistentie (na minimum twee corticosteroïdinjecties, zes sessies fysiotherapie én dragen van orthesen). Exclusiecriteria waren: bilaterale fasciitis, andere voetaandoeningen en operatieve ingreep voor hielspoor. Uiteindelijk werden 272 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 53,1 jaar in de studie geïncludeerd. De basiskarakteristieken waren voor beide groepen gelijk.

#### Onderzoeksoepzet

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde multicenterstudie werden 135 patiënten behandeld met ESWT en 137 met placebo. Bij iedere sessie werden telkens 4 000 pulsen van 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> onder echobegeleiding op de hielspoor gericht. In de placebogroep werden de schokgolven gereflecteerd door een met lucht gevuld zakje vóór de behandelingskop te plaatsen. In beide groepen werd de behandelingszone vooraf lokaal verdoofd. In totaal werden drie behandelingen (om de twee weken) uitgevoerd. De behandelaars waren niet betrokken bij de evaluatie van de patiënten.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het verschil in succesratio van de twee groepen op basis van de 'Roles and Maudsley'-score twaalf weken na inclusie. Succes stond gelijk met een score van 1 of 2. Secundaire eindpunten waren: verschillen in 'Roles and Maudsley'-score, VAS-pijnschalen (rustpijn, nachtelijke pijn, ochtendpijn, palpatiepijn), aantal minuten pijnvrij stappen en nood aan bijkomende behandelingen na een jaar. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Het primaire eindpunt kon worden geëvalueerd voor 94% van de patiënten. De succesratio was 34% in de ESWT-groep en 30% in de placebogroep. Het verschil in succesratio was 3,6% (95% BI -8,0 tot 15,1; p=0,5927) en de odds ratio was 1,18 (95% BI 0,675 tot 2,07). Er waren geen significante verschillen in secundaire eindpunten. Na een jaar had 81% van de therapiegroep en 76% van de placebogroep een 'Roles and Maudsley'-score van 1 of 2.

In de ESWT-groep werden meer ongewenste effecten genoteerd dan in de placebogroep: 18% versus 9%, met een odds ratio van 2,26 (95% BI 1,02 tot 5,18). De meest frequente neveneffecten waren pijn (5% versus 2%), erytheem (12% versus 4%) en lokale zwelling (2% versus 0%).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat extracorporale schokgolftherapie niet effectief is in de behandeling van chronische fasciitis plantaris.

#### Financiering

De studie werd gesponsord door de 'Deutsche Forschungsgemeinschaft', de 'German Association for Orthopaedics and Orthopaedic Surgery' en de 'Association for Promoting Science and Research at the Rehberg Clinic' in Duitsland.

#### Belangenvermenging

Dornier Medizintechnik Germany, die het ESWT-materiaal leverde, was niet betrokken bij of had geen controle over de studie en het artikel. Andere belangen werden niet aangegeven.



## BESPREKING

### Methodologische kritiek

De randomisering en blinding voor deze studie gebeurden zeer zorgvuldig. In vergelijking met andere studies wordt een relatief grote hoeveelheid energie toegediend en is de placebobehandeling daarentegen niet een behandeling met minimale dosis, maar daadwerkelijk géén behandeling. Desondanks wordt er geen verschillende uitkomst gevonden voor de twee groepen. Wat de inclusiecriteria betreft, kan men kritiek hebben op het feit dat alleen fasciitis mét hielspoor behandeld werd. Het gaat om kortetermijnuitkomsten, ook hier meet men het primaire eindpunt al na drie maanden. De auteurs wijzen op de grote succesratio's in zowel ESWT- als placebo-groep; na een jaar schrijven ze dit toe aan spontane remissie en/of de additionele behandelingen en/of aanhoudende placebo-effect.

### Huidige aanpak

Verschiede conservatieve (NSAID's, corticoïdinjecties, steunzolen, nachtsplanken, stretching, ultrasoon, laser, ESWT enzovoort) en chirurgische technieken worden aangewend in de behandeling van fasciitis plantaris. Er bestaat momenteel slechts weinig evidentie waarop de klinische praktijk kan steunen<sup>1,2</sup>. Lokale corticosteroidinjecties zouden tijdelijk pijnverlichting geven, maar in observationele studies worden frequent fasciascheuren en andere complicaties beschreven. Er is beperkte evidentie voor de superioriteit van corticosteroidinjecties boven steunzolen. Bij chronische pijn zouden nachtsplanken in dorsiflexie pijnreductie geven. Er is geen evidentie voor het effect van therapeutische ultrasoon- of laser-

behandeling. Chirurgie is niet vergeleken met een controlegroep.

### ESWT

Er wordt aangenomen dat ESWT enerzijds een langdurige analgesie geeft en anderzijds het fysiologische genezingsproces stimuleert. Kalkdesintegratie gebeurt direct door een implosie en indirect celgemedeerd door verhoogde macrofagenactiviteit. Er wordt gewerkt met verschillende types schokgolfgeneratoren<sup>3</sup>. Bovendien bestaat er nog geen eensgezindheid over de beste behandelingsparameters en focusering van de schokgolven. Daarom is het moeilijk verschillende studies te vergelijken. Beperkingen zijn ook de korte follow-up periode en de verschillende uitkomstmaten, die klinisch niet altijd even relevant zijn<sup>4-8</sup>. In Clinical Evidence<sup>1</sup> en de Cochrane Review<sup>2</sup> worden respectievelijk slechts zes en vijf RCT's behouden. Het effect van ESWT wordt als 'onbekend' bestempeld, onder andere omdat het klinische belang van de effecten onduidelijk is en er tegengestelde resultaten voor doeltreffendheid zijn. Er worden weinig of geen nevenwerkingen beschreven en het feit dat ESWT eventuele latere operatie niet in het gedrang brengt, wordt als een voordeel beschouwd<sup>9</sup>. In Vlaanderen beschikken verschillende locomotore diensten al over een lithotripter. De behandeling is evenwel nog niet opgenomen in de nomenclatuur, zodat ieder een eigen prijs hanteert die door de patiënt zelf gedragen wordt. Sommige aanvullende verzekeringen komen hierin tussen.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat extracorporale schokgolftherapie (ESWT) niet effectief is in de behandeling van chronische fasciitis plantaris met hielspoor. Resultaten van andere studies zijn echter tegenstrijdig. Onderbouwing voor een effectieve behandeling van deze aandoening ontbreekt momenteel.

### Literatuur

1. Crawford F. Plantar heel pain and fasciitis. *Clin Evid* 2003;10:1431-43.
2. Crawford F, Thomson C. Interventions for treating plantar heel pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..
3. International Society for Musculoskeletal Shockwave therapy. <http://www.ismst.com> (geraadpleegd op 26.09.04)
4. Hammer DS, Rupp S, Ensslin S, et al. Extracorporeal shock wave therapy in patients with tennis elbow and painful heel. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;12:304-7.
5. Maier M, Durr H, Kohler S, et al. Analgesic effect of low energy extracorporeal shock waves in tendinosis calcarea, epicondylitis humeri radialis and plantar fasciitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000;138:34-8.
6. Boddeker R, Schafer H, Haake M. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of plantar fasciitis - a biometrical review. *Clin Rheumatol* 2001;387:324-30.
7. Ogden J, Alvarez R, Levitt R, et al. Extracorporeal shock wave therapy for chronic proximal plantar fasciitis. *Clin Orthop* 2001;387:47-59.
8. Rompe JD, Schoellner C, Nafe B. Evaluation of low-energy extracorporeal shock wave application for treatment of chronic plantar fasciitis. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84A:335-41.
9. Sistermann R, Katthagen B. 5-years lithotripsy of plantar heel spur: experiences and results - a follow-up study after 36.9 months. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1998;136:402-6.

## Fluticason als onderhoudsbehandeling voor atopische dermatitis

Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367-72.

Duiding: M.A. Morren

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van fluticasonpropionaat crème of zalf tweemaal per week als aanvulling bij een onderhoudstherapie met emollientia om het risico op exacerbaties van chronisch recidiverend atopisch eczeem te verminderen?

#### Achtergrond

Er bestaat momenteel geen standaard onderhoudsbehandeling voor patiënten met matig tot ernstig atopisch eczeem. Evidentie over de veiligheid van langdurig lokaal gebruik van corticosteroiden en over de effectiviteit van dagelijks gebruik van emollientia is schaars. In een recente kleinschalige studie gaf een combinatie van emollientia met intermitterend gebruik van lokale corticosteroiden goede resultaten<sup>1</sup>.

#### Bestudeerde populatie

In 39 Europese centra werden 376 patiënten tussen 12 en 65 jaar (gemiddeld 28,8 jaar) met een exacerbatie van matig tot ernstig recidiverend atopisch eczeem gerekruteerd. Een exacerbatie werd gedefinieerd als de aanwezigheid van een letsel dat meer dan 4 scoort op de 'three item severity score' (TIS). Patiënten werden geëxcludeerd wanneer gebruik van lokale corticosteroiden gecontraïndiceerd was, zij een andere huidaandoening hadden waardoor de beoordeling van de eczeemlaesies bemoeilijkt werd of zij medicatie namen die de studieresultaten kon beïnvloeden. Van de deelnemers was 55% vrouw, 91% blank, had 86% al langer dan vijf jaar atopische dermatitis met een mediane TIS-score van 5 (4-9).

#### Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde en placebocontroleerde studie werden de 295 patiënten die in remissie waren (TIS-score  $\leq 1$ ) na een stabilisatiefase van vier weken met één- of tweemaal daags fluticasonpropionaat 0,05% crème of fluticasonpropionaat 0,005% zalf, verdeeld over vier groepen. Ze kregen crème of zalf met ofwel fluticasonpropionaat ofwel placebo (als ze respectievelijk in de stabilisatiefase crème of zalf hadden gekregen), om tijdens twee opeenvolgende avonden per week op de gehele zones en op eventuele nieuwe letsels aan te brengen. Tijdens de onderhoudsfase van zestien weken brachten alle deelnemers tweemaal per dag een crème aan op basis van cetomacrogol. De deelnemers werden

opgevolgd na twee, zes, tien en zestien weken onderhoudsbehandeling.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de tijd tot herval (TIS-score  $\geq 4$ ) vanaf het begin van de onderhoudsfase. Om de groepen te vergelijken, gebruikte men het **Cox proportional hazards model**. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Na zestien weken was de ziekte onder controle bij 133 patiënten (87 in de fluticasonpropionaatgroepen en 46 in de placebogroepen). Zevenentwintig deelnemers hadden de studie verlaten. De groep die tijdens de onderhoudsfase fluticasonpropionaat crème gebruikte, had zesmaal minder kans op herval dan de groep die placebocrème gebruikte (HR 5,8; 95% BI 3,1 tot 10,8). De groep die fluticasonpropionaat zalf gebruikte, had tweemaal minder kans op herval ten opzichte van de placebogroep (HR 1,9; 95% BI 1,2 tot 3,2). De mediane tijd tot herval was 16 weken voor de fluticasongroepen versus 6,1 weken voor de placebogroepen. Gebruikers van fluticasonpropionaat crème hadden driemaal minder kans op herval dan gebruikers van fluticasonpropionaat zalf (HR 2,9; 95% BI 1,5 tot 5,9). In de initiële stabilisatiefase van vier weken was er geen verschil tussen de groepen met betrekking tot het aantal patiënten in remissie. Er was evenmin een verschil tussen het één- of tweemaal aanbrengen van het fluticasonpreparaat. Er waren geen verschillen in het optreden van nevenwerkingen. Tijdens de onderhoudsfase waren er geen meldingen van huidatrofie.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat fluticasonpropionaat crème of zalf tweemaal per week, toegevoegd aan een onderhoudsbehandeling met emollientia, het risico op exacerbaties significant kan reduceren.

#### Financiering

Glaxo Wellcome (nu GlaxoSmithKline of GSK), U.K.

#### Belangenvermenging

Bij de studieopzet, statistische analyse van de resultaten en publicatie van het artikel waren werknemers van GSK betrokken. Eén van de auteurs is voltijds in dienst van GSK.





## BESPREKING

### *Corticosteroiden als onderhoudsbehandeling?*

Atopisch eczeem is een zeer frequente aandoening. In Westerse landen bedraagt de prevalentie 15-20% op de leeftijd van 7-18 jaar. Verschillende studies suggereren ook een verdubbeling tot verdriedubbeling gedurende de laatste dertig jaar<sup>2</sup>. Over het algemeen worden corticosteroiden beschouwd als de hoeksteen van de behandeling van exacerbaties van atopisch eczeem<sup>2-5</sup>. Het nut hiervan is goed gedocumenteerd. Toch bestaat veel twijfel om deze producten als onderhoudsbehandeling te gebruiken, vooral wegens het risico op huidatrofie en de verhoogde kans op irritatie van de huid, met exacerbaties tot gevolg.

Deze studie is interessant en relevant voor de huisartspraktijk. Net als bij astma hoopt men met vroegtijdige interventie het aantal exacerbaties te beperken om de natuurlijke evolutie van de aandoening af te remmen.

### *Methodologische bedenkingen*

Deze studie is goed opgezet, maar toch is het design voor kritiek vatbaar. Het primaire eindpunt wordt enkel en alleen bepaald door het tweede luik van de studie, na een eerste 'stabilisatiefase' van vier weken. De selectie in deze eerste fase vormt een belangrijke bias. Hierin beoogt men immers een remissie door behandeling met fluticasonpropionaat crème of zalf, zodoende dat non-responders werden uitgesloten voor verdere deelname en evenmin mee geëvalueerd werden met betrekking tot de veiligheid. Ten onrechte wordt hier 'intention-to-treat' als beginpunt gesteld. De eigenlijke studie start vanaf 'begin onderhoudsbehandeling'. Vóór deze fase werden patiënten behandeld met zalf of crème. Een verschil in respons tussen zalf en crème kan ertoe geleid hebben dat de populatie bij de start niet homogeen was.

De flowchart van de studie suggereert een mogelijke overgang vanuit het eerste deel van de studie naar om het even welke groep van het tweede deel, maar dit klopt niet. De patiënten die in de eerste fase crème kregen, kregen die ook nadien en hetzelfde geldt voor de patiënten behandeld met zalf. Bovendien is de studie niet volledig blind, vermits de patiënt het verschil tussen crème en zalf kan waarnemen.

Het andere primaire eindpunt, namelijk veiligheid, wordt enkel en alleen gerapporteerd als visuele tekenen van huidatrofie of andere neveneffecten. Hierbij rijzen vragen over onderrapportering. Bij de start van

de studie vertoonden twee patiënten tekenen van atrofie, tijdens de stabilisatiefase waren dat er drie en tijdens de onderhoudstherapie werd geen enkel geval meer gemeld, hetgeen suggereert dat patiënten met een tweewekelijkse applicatie van corticosteroiden hun atrofie zien verbeteren! Een objectieve evaluatie (echografie, bepaling van de afbraakproducten van collageen in de urine) was beter geweest, en ook meer geschikt voor de relatief korte evaluatieperiode in deze studie (zestien weken), vermits dit optreedt vóór er klinisch zichtbare tekenen zijn. Daarnaast zou in dit kader een aparte evaluatie moeten worden opgevoerd voor risicogebieden zoals gelaat en plooiën. Ten slotte wordt geen enkele commentaar gegeven over het verband tussen de andere neveneffecten (ook ernstige zoals erysipelas) en de studiemedicatie.

### *Zalf versus crème*

Een nevenbevinding van de studie was dat behandeling met een crème minder kans op herval gaf dan zalf. Hoewel er een concentratieverschil is met een factor 10, zouden beide volgens de vasoconstrictietest evenveel fluticasonpropionaat vrijgeven. Deze studie schijnt er op te wijzen dat in de praktijk de crème (tienmaal hogere concentratie) toch sterker is.

### *Vergelijking met andere behandelingen*

Ook andere producten werden de laatste jaren geëvalueerd met het oog op preventie van exacerbaties van atopisch eczeem. Emollientia worden al vele jaren aanbevolen. Enkele goede studies toonden aan dat hiermee het eczeem een gunstiger verloop kent<sup>2,3</sup>. Interessant hierbij is de ontwikkeling van crèmes met een hoog percentage ceramiden<sup>6</sup>. De nieuwe klasse van lokale immuunmodulatoren of TIM's (tacrolimus<sup>7</sup>, pimecrolimus<sup>8</sup>) lenen zich goed voor onderhoudstherapie of vroegtijdige interventie, aangezien ze geen huidatrofie geven. Met pimecrolimus werd in diverse studies aangetoond dat bij vroegtijdige applicatie het aantal exacerbaties beperkt kan worden<sup>8</sup>. Een vergelijking van het effect van deze producten als onderhoudsbehandeling op lange termijn met corticosteroiden zou interessant zijn, maar momenteel zijn enkel vergelijkende studies over doeltreffendheid beschikbaar<sup>7,8</sup>.

Diverse interventiestudies toonden aan dat bijvoorbeeld huisstofmijtsanering of dieet in gevallen van ernstig atopisch eczeem het aantal exacerbaties kan reduceren<sup>2-5</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat fluticasonpropionaat in crème of zalf tweemaal per week toegevoegd aan een onderhoudsbehandeling met emollientia, het tijdsinterval tussen exacerbaties van atopisch eczeem kan verlengen. Striktere objectivering en langduriger opvolgen van het optreden van huidatrofie zijn echter nodig vooraleer men dit voor de dagelijkse praktijk algemeen kan aanraden. Dit geldt in het bijzonder voor gebruik in het gelaat.

## Literatuur

1. Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999;140:1114-21.
2. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
3. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:391-404.
4. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(Suppl 63):3-10.
5. Smethurst D, Macfarlane S. Atopic eczema. *Clin Evid* 2003;9:1785-803.
6. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 198-208.
7. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic®). *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 1):5-16.
8. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.

### Productnamen

Fluticasonpropionaat: Cutivate® zalf en crème

## Memantine toegevoegd aan donepezil bij Alzheimer

Tariot P, Farlow M, Grossberg G, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004;291:317-24.

Duiding: B. Michiels, E. Vermeire

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Is memantine werkzaam en veilig bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer die reeds worden behandeld met donepezil?

### Achtergrond

Memantine is een niet-competitieve N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptorantagonist met lage tot matige affiniteit. In gecontroleerde klinische studies is de werkzaamheid en veiligheid van memantine in monotherapie reeds aangetoond. RCT's bij Alzheimerpatiënten met een cholinesterase-inhibitor als basisbehandeling, zijn nog niet gepubliceerd.

### Bestudeerde populatie

Er werden 404 ambulante patiënten van gemiddeld 75,5 jaar (SD 8,5) met een vermoedelijke diagnose van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (gemiddelde MMSE-score 10 (SD 3)) in de studie opgenomen. De inclusiecriteria waren: leeftijd >50 jaar, MMSE-score van 5 tot 14, NMR of CT-scan die correleert met de ziekte van Alzheimer, inname van een vaste dosis donepezil (5-10 mg/dag) sedert minstens zes maanden. Patiënten met een klinisch significant tekort aan vitamine B12 of foliumzuur, een actieve interne aandoening, een andere psychiatrische of neurologische aandoening, andere oorzaken van dementie (bevestigd door NMR, CT, Hatchinski Ischemia Score >4) wer-

den uitgesloten. Er waren geen significante verschillen in basiskarakteristieken tussen de twee groepen.

### Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie kregen gedurende 24 weken 203 deelnemers memantine (startdosis 5 mg/dag, verhoogd tot 20 mg/dag vanaf week 4) en 201 deelnemers een placebo toegevoegd aan een behandeling met donepezil. Follow-up onderzoeken waren gepland op het einde van week 4, 8, 12, 18 en 24.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren een verandering na 24 weken op de SIB- en de ADCS-ADL19 schaal vergeleken met de basismeting. Secundaire uitkomstmaten waren veranderingen op de CIBIC-plus- en de NPI-schaal en de BGP Care Dependency Subscale. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Voor alle eindpunten scoorde de memantinegroep significant beter dan de placebogroep (zie tabel). Het aantal deelnemers dat de behandeling stopzette omwille van nevenwerkingen was 15 (7,4%) in de memantinegroep, ten opzichte van 25 (12,4%) in de placebogroep. Enkel verwardheid (7,9% versus 2,0%;



## Literatuur

1. Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999;140:1114-21.
2. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
3. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:391-404.
4. Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. International Consensus Conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(Suppl 63):3-10.
5. Smethurst D, Macfarlane S. Atopic eczema. *Clin Evid* 2003;9:1785-803.
6. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47: 198-208.
7. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic®). *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 1):5-16.
8. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.

### Productnamen

Fluticasonpropionaat: Cutivate® zalf en crème

## Memantine toegevoegd aan donepezil bij Alzheimer

Tariot P, Farlow M, Grossberg G, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004;291:317-24.

Duiding: B. Michiels, E. Vermeire

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Is memantine werkzaam en veilig bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer die reeds worden behandeld met donepezil?

### Achtergrond

Memantine is een niet-competitieve N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptorantagonist met lage tot matige affiniteit. In gecontroleerde klinische studies is de werkzaamheid en veiligheid van memantine in monotherapie reeds aangetoond. RCT's bij Alzheimerpatiënten met een cholinesterase-inhibitor als basisbehandeling, zijn nog niet gepubliceerd.

### Bestudeerde populatie

Er werden 404 ambulante patiënten van gemiddeld 75,5 jaar (SD 8,5) met een vermoedelijke diagnose van matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (gemiddelde MMSE-score 10 (SD 3)) in de studie opgenomen. De inclusiecriteria waren: leeftijd >50 jaar, MMSE-score van 5 tot 14, NMR of CT-scan die correleert met de ziekte van Alzheimer, inname van een vaste dosis donepezil (5-10 mg/dag) sedert minstens zes maanden. Patiënten met een klinisch significant tekort aan vitamine B12 of foliumzuur, een actieve interne aandoening, een andere psychiatrische of neurologische aandoening, andere oorzaken van dementie (bevestigd door NMR, CT, Hatchinski Ischemia Score >4) wer-

den uitgesloten. Er waren geen significante verschillen in basiskarakteristieken tussen de twee groepen.

### Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie kregen gedurende 24 weken 203 deelnemers memantine (startdosis 5 mg/dag, verhoogd tot 20 mg/dag vanaf week 4) en 201 deelnemers een placebo toegevoegd aan een behandeling met donepezil. Follow-up onderzoeken waren gepland op het einde van week 4, 8, 12, 18 en 24.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren een verandering na 24 weken op de SIB- en de ADCS-ADL19 schaal vergeleken met de basismeting. Secundaire uitkomstmaten waren veranderingen op de CIBIC-plus- en de NPI-schaal en de BGP Care Dependency Subscale. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Voor alle eindpunten scoorde de memantinegroep significant beter dan de placebogroep (zie tabel). Het aantal deelnemers dat de behandeling stopzette omwille van nevenwerkingen was 15 (7,4%) in de memantinegroep, ten opzichte van 25 (12,4%) in de placebogroep. Enkel verwardheid (7,9% versus 2,0%;



p=0,01) en hoofdpijn (6,4% versus 2,5%; p=0,09) kwamen significant meer voor in de memantinegroep.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij matig tot ernstig zieke Alzheimerpatiënten die een onderhoudsbehandeling met donepezil krijgen, memantine significant beter scoort dan placebo op vlak van cognitie, dagelijkse activiteiten, globaal functioneren en gedrag. Bovendien wordt memantine goed verdragen.

### Financiering

De studie werd gesponsord door het 'Forest Research Institute', een afdeling van Forest Laboratories Inc..

### Belangenvermenging

Forest Laboratories Inc. was betrokken bij de studie-opzet, follow-up en resultatenverwerking, en assisteerde in de publicatie van de studie. Alle auteurs hebben banden met Forest en andere farmaceutische firma's.

*Tabel: Gemiddelde verandering (SD) ten opzichte van de beginwaarde (SD) in SIB, ADCS-ADL19, CIBIC-plus, NPI en BGP Care Dependency Subscale score na 24 weken van de placebogroep versus de memantinegroep volgens intention-to-treat analyse.*

	Baseline score		Verandering in score na 24 weken			
	Placebo	Memantine	Placebo	Memantine	p-waarde†	
SIB	80,0 (1,13)	78,0 (1,11)	-2,5 (0,69)	+0,9 (0,67)	<0,001	
ADCS-ADL19	35,8 (0,74)	35,5 (0,73)	-3,4 (0,51)	-2,0 (0,50)	0,03	
CIBIC-Plus		+4,66 (0,075)	+4,41 (0,074)	0,03		
NPI	13,4 (1,08)	13,4 (1,07)	+3,7 (0,99)	-0,1 (0,98)	0,002	
BGP Care Dependency Subscale		9,8 (0,46)	9,5 (0,45)	+2,3 (0,38)	+0,8 (0,37)	0,001

† verschil in verandering tussen de placebo- en de memantinegroep

## BESPREKING

### Plaats van memantine

Memantine behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. In België is deze molecule in monotherapie sinds 1 februari 2004 terugbetaald voor matig ernstige en ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer (MMSE <15). Het is een N-methyl-D-aspartaat receptorantagonist, die de glutaminerge-excitatie onderdrukt. Het heeft geen enkele invloed op het cholinerge systeem waarop de huidige medicamenten, zoals donepezil, werken. In deze studie is enkel de extra winst bovenop een standaard donepezilbehandeling gemeten. Het relatief gunstige effect van memantine in monotherapie op de cognitieve functies bij Alzheimerpatiënten kwam in deze studie niet aan bod, maar werd wel in een andere RCT<sup>1</sup> aangetoond en eerder in Minerva besproken<sup>2</sup>. Er bestaat beperkte evidentie over het gunstige effect van memantine bij vasculaire dementie<sup>3</sup>.

### Tekortkomingen van deze studie

Deze goed uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde interventiestudie vertoont toch enkele zwakheden, waaronder de korte follow-up (24 weken). Dit is ook een probleem bij de studies met donepezil en de eerder uitgevoerde memantinestudies<sup>3-5</sup>. Bij de uitkomsten ontbreekt de opvolging van de MMSE en een beoordeling van de kwaliteit van leven, evenals een kosten-batenanalyse. Misschien zijn deze metingen

weggelaten omdat ze een minder gunstig eindresultaat tonen. Er ontbreekt in de onderzoeksoepzet tevens een derde groep Alzheimerpatiënten, namelijk deze die geen donepezil noch memantine toegediend krijgt. Hierdoor kan men het effect van donepezil in monotherapie in deze populatie niet meten en is de vergelijking met eerder uitgevoerde studies moeilijk<sup>4</sup>: de basiskarakteristieken van de onderzochte deelnemers verschillen immers van studie tot studie.

### Winst is beperkt

Deze studie heeft enkel matig ernstige tot ernstige Alzheimerpatiënten geïncludeerd (MMSE 5-14), patiënten die veelal in een verzorgingstehuis zijn opgenomen en/of veel mantelzorg vragen. De klinische betekenis van het gevonden BGP-scoreverschil (in welke mate zijn de patiënten in de memantinegroep minder afhankelijk van zorg) is daarom onduidelijk. Hierbij rijst de ethische vraag of het nog wel zinvol is om deze patiënten te behandelen. Zoals bij de cholinesteraseremmers ligt het effect van memantine in een lichte vertraging van de cognitieve aftakeling en niet zozeer in een substantiële verbetering. Het feit dat er geen meting is gebeurd van de kwaliteit van leven, laat een ander deel van de vraag naar de klinische relevantie onbeantwoord.

Ten slotte ligt de kostprijs van een behandeling met twee dure geneesmiddelen erg hoog, met waarschijnlijk weinig toegevoegde waarde.

**BESLUIT**

Deze studie, waarbij memantine wordt toegevoegd aan een behandeling met donepezil (5 tot 10 mg/dag) bij matig ernstige tot ernstige zieke Alzheimerpatiënten, toont een afremming van de progressie op korte termijn. De klinische relevantie is echter gering, de follow-up duur is erg kort en de kostprijs van de behandeling aanzienlijk. De kernboodschappen van het themanummer Dementie van Minerva <sup>6</sup> blijven gelden: de medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer heeft een beperkte klinische relevantie, zonder uitzicht op kostenbesparing. Het versterken van de mantelzorg en beperken van het gebruik van psychofarmaca zijn zinvoller.

**Literatuur**

1. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
2. Vermeire E. Memantine bij de ziekte van Alzheimer. *Minerva* 2003;2(7):109-11.
3. Areosa Sastre A, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..
4. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
5. Roland M. Donepezil. *Minerva* 2002;1(1):5-6.
6. Redactie Minerva. Kernboodschappen. *Minerva* 2002; 1(1):14.

**Penicilline voor acute keelpijn bij kinderen?**

Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-7.

Duiding: M. De Meyere

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is het effect van een penicillinekuur van drie dagen versus zeven dagen vergeleken met placebo op het verloop van de symptomen bij kinderen met acute keelpijn?

**Achtergrond**

Het is bekend dat bij volwassenen met acute keelpijn, indien antibiotica aangewezen zijn, een kuur van zeven dagen met penicilline te verkiezen is boven drie dagen <sup>1-3</sup>. Voor kinderen is hierover weinig bekend.

**Bestudeerde populatie**

Kinderen van vier tot vijftien jaar met acute keelpijn, geselecteerd in Nederland bij 43 huisartspraktijken, werden in deze studie geïncludeerd. Inclusiecriteria waren: acute keelpijn minder dan zeven dagen en minstens twee Centor-criteria (*zie kader*). Van de 308 kinderen werden er 45 uitgesloten omwille van dreigend retroamygdaal abces (28), scarlatina (9), inname van antibiotica (9) of penicilline-intolerantie (2). De gemiddelde leeftijd van de kinderen was circa tien jaar, de helft waren jongens en de duur van de keelpijn vóór de eerste consultatie was gemiddeld drie dagen.

**Onderzoeksoepzet**

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde studie werden uiteindelijk 156 patiënten

verdeeld in drie groepen: penicilline-V gedurende zeven dagen (n=46) of gedurende drie dagen (n=54) of placebo (n=56). De dosering was 250 mg per capsule driemaal daags voor kinderen tot tien jaar, en 500 mg driemaal daags vanaf elf jaar. Een keeluitstrijkje werd genomen na randomisering en na twee weken. Een dagboek werd ingevuld door de ouders omtrent schoolverlet en mogelijke bijwerkingen van penicilline. Na zes maanden werd een laatste telefonische controle verricht. Met een 5%-significantieniveau en een power van 90% diende elke groep minstens 52 kinderen te includeren om een verschil van één dag aan te tonen op de duur van de symptomen. De analyse werd gedaan op basis van intention-to-treat.

**Uitkomstmeting**

Het primaire eindpunt was de duur van de symptomen (aantal dagen tot het verdwijnen van de pijn). Secundaire eindpunten waren: inname van analgetica, schoolverlet, lokale verwickelingen (retroamygdaal abces) en recidieven in de eerste zes maanden.

**Resultaten**

Er was geen significant verschil in duur van de keelpijn tussen de kinderen die zeven dagen penicilline namen (3,8 dagen; 95% BI 3,2-4,4) en de groep die placebo nam (3,8 dagen; 95% BI 3,3-4,3). Bij de GABHS-positieve kinderen (n=96) genas de groep



## Erratum

Op bladzijde 130 is de tabel foutief afgedrukt. Hieronder vindt u de juiste versie.

$p=0,01$ ) en hoofdpijn (6,4% versus 2,5%;  $p=0,09$ ) kwamen significant meer voor in de memantinegroep.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij matig tot ernstig zieke Alzheimerpatiënten die een onderhoudsbehandeling met donepezil krijgen, memantine significant beter scoort dan placebo op vlak van cognitie, dagelijkse activiteiten, globaal functioneren en gedrag. Bovendien wordt memantine goed verdragen.

### Financiering

De studie werd gesponsord door het 'Forest Research Institute', een afdeling van Forest Laboratories Inc..

### Belangenvermenging

Forest Laboratories Inc. was betrokken bij de studie-opzet, follow-up en resultatenverwerking, en assisteerde in de publicatie van de studie. Alle auteurs hebben banden met Forest en andere farmaceutische firma's.

*Tabel: Gemiddelde verandering (SD) ten opzichte van de beginwaarde (SD) in SIB, ADCS-ADL19, CIBIC-plus, NPI en BGP Care Dependency Subscale score na 24 weken van de placebogroep versus de memantinegroep volgens intention-to-treat analyse.*

	Baseline score		Verandering in score na 24 weken		
	Placebo	Memantine	Placebo	Memantine	p-waarde†
SIB	80,0 (1,13)	78,0 (1,11)	-2,5 (0,69)	+0,9 (0,67)	<0,001
ADCS-ADL19	35,8 (0,74)	35,5 (0,73)	-3,4 (0,51)	-2,0 (0,50)	0,03
CIBIC-Plus			+4,66 (0,075)	+4,41 (0,074)	0,03
NPI	13,4 (1,08)	13,4 (1,07)	+3,7 (0,99)	-0,1 (0,98)	0,002
BGP Care Dependency Subscale	9,8 (0,46)	9,5 (0,45)	+2,3 (0,38)	+0,8 (0,37)	0,001

† verschil in verandering tussen de placebo- en de memantinegroep

## BESPREKING

### Plaats van memantine

Memantine behoort tot een nieuwe geneesmiddelenklasse voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. In België is deze molecule in monotherapie sinds 1 februari 2004 terugbetaald voor matig ernstige en ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer (MMSE <15). Het is een N-methyl-D-aspartaat receptorantagonist, die de glutaminerge-excitatie onderdrukt. Het heeft geen enkele invloed op het cholinerge systeem waarop de huidige medicamenten, zoals donepezil, werken. In deze studie is enkel de extra winst bovenop een standaard donepezilbehandeling gemeten. Het relatief gunstige effect van memantine in monotherapie op de cognitieve functies bij Alzheimerpatiënten kwam in deze studie niet aan bod, maar werd wel in een andere RCT<sup>1</sup> aangetoond en eerder in Minerva besproken<sup>2</sup>. Er bestaat beperkte evidentie over het gunstige effect van memantine bij vasculaire dementie<sup>3</sup>.

### Tekortkomingen van deze studie

Deze goed uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde interventiestudie vertoont toch enkele zwakheden, waaronder de korte follow-up (24 weken). Dit is ook een probleem bij de studies met donepezil en de eerder uitgevoerde memantinestudies<sup>3-5</sup>. Bij de uitkomsten ontbreekt de opvolging van de MMSE en een beoordeling van de kwaliteit van leven, evenals een kosten-batenanalyse. Misschien zijn deze metingen

weggelaten omdat ze een minder gunstig eindresultaat tonen. Er ontbreekt in de onderzoeksoepzet tevens een derde groep Alzheimerpatiënten, namelijk deze die geen donepezil noch memantine toegediend krijgt. Hierdoor kan men het effect van donepezil in monotherapie in deze populatie niet meten en is de vergelijking met eerder uitgevoerde studies moeilijk<sup>4</sup>: de basiskarakteristieken van de onderzochte deelnemers verschillen immers van studie tot studie.

### Winst is beperkt

Deze studie heeft enkel matig ernstige tot ernstige Alzheimerpatiënten geïncludeerd (MMSE 5-14), patiënten die veelal in een verzorgingstehuis zijn opgenomen en/of veel mantelzorg vragen. De klinische betekenis van het gevonden BGP-scoreverschil (in welke mate zijn de patiënten in de memantinegroep minder afhankelijk van zorg) is daarom onduidelijk. Hierbij rijst de ethische vraag of het nog wel zinvol is om deze patiënten te behandelen. Zoals bij de cholinesteraseremmers ligt het effect van memantine in een lichte vertraging van de cognitieve aftakeling en niet zozeer in een substantiële verbetering. Het feit dat er geen meting is gebeurd van de kwaliteit van leven, laat een ander deel van de vraag naar de klinische relevantie onbeantwoord.

Ten slotte ligt de kostprijs van een behandeling met twee dure geneesmiddelen erg hoog, met waarschijnlijk weinig toegevoegde waarde.

**BESLUIT**

Deze studie, waarbij memantine wordt toegevoegd aan een behandeling met donepezil (5 tot 10 mg/dag) bij matig ernstige tot ernstige zieke Alzheimerpatiënten, toont een afremming van de progressie op korte termijn. De klinische relevantie is echter gering, de follow-up duur is erg kort en de kostprijs van de behandeling aanzienlijk. De kernboodschappen van het themanummer Dementie van Minerva <sup>6</sup> blijven gelden: de medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer heeft een beperkte klinische relevantie, zonder uitzicht op kostenbesparing. Het versterken van de mantelzorg en beperken van het gebruik van psychofarmaca zijn zinvoller.

**Literatuur**

1. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
2. Vermeire E. Memantine bij de ziekte van Alzheimer. *Minerva* 2003;2(7):109-11.
3. Areosa Sastre A, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..
4. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
5. Roland M. Donepezil. *Minerva* 2002;1(1):5-6.
6. Redactie Minerva. Kernboodschappen. *Minerva* 2002; 1(1):14.

**Penicilline voor acute keelpijn bij kinderen?**

Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-7.

Duiding: M. De Meyere

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is het effect van een penicillinekuur van drie dagen versus zeven dagen vergeleken met placebo op het verloop van de symptomen bij kinderen met acute keelpijn?

**Achtergrond**

Het is bekend dat bij volwassenen met acute keelpijn, indien antibiotica aangewezen zijn, een kuur van zeven dagen met penicilline te verkiezen is boven drie dagen <sup>1-3</sup>. Voor kinderen is hierover weinig bekend.

**Bestudeerde populatie**

Kinderen van vier tot vijftien jaar met acute keelpijn, geselecteerd in Nederland bij 43 huisartspraktijken, werden in deze studie geïncludeerd. Inclusiecriteria waren: acute keelpijn minder dan zeven dagen en minstens twee Centor-criteria (*zie kader*). Van de 308 kinderen werden er 45 uitgesloten omwille van dreigend retroamygdaal abces (28), scarlatina (9), inname van antibiotica (9) of penicilline-intolerantie (2). De gemiddelde leeftijd van de kinderen was circa tien jaar, de helft waren jongens en de duur van de keelpijn vóór de eerste consultatie was gemiddeld drie dagen.

**Onderzoekopzet**

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde studie werden uiteindelijk 156 patiënten

verdeeld in drie groepen: penicilline-V gedurende zeven dagen (n=46) of gedurende drie dagen (n=54) of placebo (n=56). De dosering was 250 mg per capsule driemaal daags voor kinderen tot tien jaar, en 500 mg driemaal daags vanaf elf jaar. Een keeluitstrijkje werd genomen na randomisering en na twee weken. Een dagboek werd ingevuld door de ouders omtrent schoolverlet en mogelijke bijwerkingen van penicilline. Na zes maanden werd een laatste telefonische controle verricht. Met een 5%-significantieniveau en een power van 90% diende elke groep minstens 52 kinderen te includeren om een verschil van één dag aan te tonen op de duur van de symptomen. De analyse werd gedaan op basis van intention-to-treat.

**Uitkomstmeting**

Het primaire eindpunt was de duur van de symptomen (aantal dagen tot het verdwijnen van de pijn). Secundaire eindpunten waren: inname van analgetica, schoolverlet, lokale verwickelingen (retroamygdaal abces) en recidieven in de eerste zes maanden.

**Resultaten**

Er was geen significant verschil in duur van de keelpijn tussen de kinderen die zeven dagen penicilline namen (3,8 dagen; 95% BI 3,2-4,4) en de groep die placebo nam (3,8 dagen; 95% BI 3,3-4,3). Bij de GABHS-positieve kinderen (n=96) genas de groep



met zeven dagen penicilline steeds 0,5 dag (-0,6 tot 1,5) vroeger vergeleken met de placebogroep, terwijl dit 1,3 (0,2 tot 2,4) dagen later was voor de groep met drie dagen penicilline. Er was evenmin een effect op het schoolverzuim (2,4 tot 2,8 dagen), aantal recidieven in de eerste zes maanden, analgeticagebruik of nevenwerkingen. Er was wel een effect op de eradicatie van groep A bèta-hemolytische streptokokken (GABHS): 68% in de groep met zeven dagen penicilline, 35% en 28% in respectievelijk de groep met drie dagen penicilline en de placebogroep ( $p=0,003$ ). Elf kinderen hadden een verwikking: retroamygdaal abces (9), scarlatina (1), impetigo (1), van wie één in de groep met zeven dagen penicilline, twee in de groep met drie dagen penicilline en acht in de placebogroep. Geen van deze kinderen diende verwezen te worden.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat penicilline geen gunstig effect heeft op de gemiddelde duur van

de symptomen bij kinderen met acute keelpijn. Penicilline lijkt wel het aantal verwikkelingen te verminderen.

### Financiering

Verzekeringsinstelling en Stichting Gezondheidsonderzoek Ysselmond (Nederland)

### Belangenvermenging

Geen

De Centor-criteria	
Criteria	Kans op + GABHS *
Tonsillair exsudaat	4 criteria: 56%
Cervicale klieren	3 criteria: 33%
Afwezigheid van hoesten	2 criteria: 16%
Koorts	1 criteria: 7%
	0 criteria: 3%

\* 10 à 30% van de GABHS-positieven zijn dragers.

## BESPREKING

### Leemte opgevuld

Acute keelpijn is een frequent probleem in de huisartspraktijk (1 à 3%) en wordt bijna uitsluitend in eigen beheer behandeld. Onder meer hiervoor zijn in vele landen aanbevelingen gerealiseerd<sup>1,2</sup>. Deze studie heeft de grote verdienste een leemte op te vullen, aangezien er weinig studies bestaan over de ideale duur van behandeling met penicilline bij kinderen. Dezelfde auteurs toonden reeds aan dat bij volwassenen zeven dagen penicilline te verkiezen is boven drie dagen<sup>3</sup>. Dit is een voorbeeld van een goed opgezette RCT in de eerste lijn, die tegemoetkomt aan een tekort in ons wetenschappelijk arsenaal. Er zijn echter een tweetal bemerkingen bij deze studie, één bij de start, en één bij het einde.

### Criteria van Centor in vraag gesteld

De auteurs gebruiken de Centor-criteria als exclusie: alle patiëntjes die niet aan twee criteria voldoen, worden uit de studie gebannen. Merkwaardig! Sinds het werk van Centor werden deze criteria door verschillende onderzoekers getest en te licht bevonden. Hjortdahl et al. kwamen al in 1988 tot de slotsom dat men beter een muntstuk kan opgooien<sup>4</sup> en bevestigden hiermee het oude adagio van Feinstein: "The only typical feature of streptococcal infections is their failure to show a single consistent, typical feature"<sup>5</sup>. De auteurs zaaien verwarring in het wetenschappelijk onderzoek. Hun onderzoek gaat niet meer over 'patiënten met acute keelpijn' of 'patiënten met een streptokokkenkeel' maar over 'kindjes met acute keelpijn die minstens twee criteria van Centor vertoonden'. Daarbij worden hier twee criteria vooropgezet, terwijl in dezelfde studie bij volwassenen, door dezelfde auteurs, drie criteria waren vereist<sup>3</sup>. Hiervoor worden geen wetenschappelijke redenen aangehaald. Ook

Little wijst in zijn commentaarstuk op deze lacune, maar gaat nog verder<sup>6</sup>. Het is niet zozeer belangrijk om te weten of er streptokokken aanwezig zijn, aangezien het ook om dragers kan gaan, maar wel of er een actieve streptokokkeninfectie aanwezig is. Een significante verhoging van de ASLO-titer is hiervoor de gouden standaard. Daarom zijn de keelkweek en de streptest geen goede diagnostische middelen. Hun sensitiviteit is respectievelijk 90% en 65%. Hierbij dient rekening gehouden te worden met het percentage streptokokkendragers, zodat de sensitiviteit in realiteit nog lager uitvalt. Recent onderzoek toont (nogmaals) aan dat toepassing van de criteria van Centor een invloed kan hebben op het aantal antibioticavoorschriften (zacht eindpunt), maar daarom nog niet op de klinische uitkomst van de patiënten (hard eindpunt)<sup>7</sup>. In die studie selecteerde men op drie Centor-criteria, en niet op twee zoals in de studie van Zwart et al.<sup>3</sup>

### Kan penicilline een retroamygdaal abces voorkomen?

In de Cochrane Review wordt vermeld dat in sommige studies een retroamygdaal abces wordt beschreven, maar niet significant méér bij de placebogroep<sup>8</sup>. Ook de BMJ laat zich verleiden om in de rubriek 'What this study adds' te vermelden dat "Penicillin-V may reduce the development of streptococcal sequelae such as quinsy, scarlet fever or impetigo." Scarlatina en impetigo komen elk één keer voor. Van de negen verwikkelingen zijn er drie in de penicillinegroep en zes in de placebogroep. De auteurs schrijven zelf dat de power van de studie te beperkt is om hieruit besluiten te trekken, en dat deze sequellen perfect kunnen worden behandeld op het moment van de diagnose: "de preventie van deze sequellen is geen specifieke indicatie voor antibioticatherapie." Ten slotte is er een merk-



waardige vaststelling bij het aantal en de aanpak van retroamygdale abcessen. Van de 45 kinderen die werden uitgesloten waren er 28 met een retroamygdaal abces, een enorm hoge incidentie. Daarbij waren er uiteindelijk negen gevallen van 'retroamygdaal abces' tijdens de studie, maar geen enkele verwijzing: dit is in strijd met de richtlijnen van de NHG-standaard <sup>1</sup>.

#### Geen effect

De meest merkwaardige vaststelling van deze studie is het feit dat geen enkel effect wordt gezien op de duur

van de symptomen, en dit in tegenstelling tot volwassenen bij wie gemiddeld één tot twee dagen winst werd vastgesteld, ook in België <sup>3,8,9</sup>. De auteurs vermoeden dat dit veroorzaakt wordt door het grotere aantal dragers bij asymptomatische kinderen (30% versus 7% bij volwassenen) <sup>10</sup>. Ook wordt er geen verschil vastgesteld tussen een drie- en zevendaagse kuur penicilline op de klinische evolutie, maar wel (significant) op de eradicatie van de streptokokken. De auteurs hechten hieraan terecht geen klinische waarde.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie komt tot het besluit dat bij kinderen met acute keelpijn en minstens twee Centor-criteria, penicilline geen effect heeft op de duur van de symptomen, het gebruik van analgetica, schoolverlet of recidieven. Ook is er geen verschil in klinisch effect tussen een penicillinekuur van drie of zeven dagen. De besluiten van de Belgische aanbeveling blijven dus geldig. In de regel wordt geen antibioticum voorgeschreven bij acute keelpijn: enkel bij zeer zieke patiënten of patiënten met een risico <sup>2</sup>. Indien penicilline geïndiceerd is, is een kuur van zeven dagen aan te bevelen.

De redactie

## Literatuur

1. Dagnelie C, Zwart S, Balder F, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn. *Huisarts Wet* 1999;42:271-8.
2. De Meyere M, Matthys J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Acute keelpijn. *Huisarts Nu* 1999;28:193-210.
3. Zwart S, Sachs S, Ruijs G, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4.
4. Hjortdahl P, Lærum E, Mowinckel P. Clinical assessment of pharyngitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1988;6:219-23.
5. Feinstein A, Spagnuolo M. Sore throats, streptococcal infections, and prevention of rheumatic fever. *J Chronic Dis* 1962;15:623-33.
6. Little P. Commentary: More valid criteria may be needed. *BMJ* 2003;327:1327-8.
7. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75-83.
8. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..
9. De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:581-5.
10. Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, et al. Betahaemolytic streptococci isolated from acute sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis* 2000;32:377-84.

## Cefalosporines versus penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel

Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.

Duiding: : M. De Meyere

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Zijn cefalosporines effectiever dan penicilline in de behandeling van een acute streptokokkentonsillopharyngitis bij kinderen?

### Achtergrond

In de laatste vijftig jaar was penicilline-V het eerste keusantibioticum in de aanpak van een streptokokkenkeel. Twee meta-analyses wezen erop dat cefalospori-



waardige vaststelling bij het aantal en de aanpak van retroamygdale abcessen. Van de 45 kinderen die werden uitgesloten waren er 28 met een retroamygdaal abces, een enorm hoge incidentie. Daarbij waren er uiteindelijk negen gevallen van 'retroamygdaal abces' tijdens de studie, maar geen enkele verwijzing: dit is in strijd met de richtlijnen van de NHG-standaard <sup>1</sup>.

#### Geen effect

De meest merkwaardige vaststelling van deze studie is het feit dat geen enkel effect wordt gezien op de duur

van de symptomen, en dit in tegenstelling tot volwassenen bij wie gemiddeld één tot twee dagen winst werd vastgesteld, ook in België <sup>3,8,9</sup>. De auteurs vermoeden dat dit veroorzaakt wordt door het grotere aantal dragers bij asymptomatische kinderen (30% versus 7% bij volwassenen) <sup>10</sup>. Ook wordt er geen verschil vastgesteld tussen een drie- en zevendaagse kuur penicilline op de klinische evolutie, maar wel (significant) op de eradicatie van de streptokokken. De auteurs hechten hieraan terecht geen klinische waarde.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie komt tot het besluit dat bij kinderen met acute keelpijn en minstens twee Centor-criteria, penicilline geen effect heeft op de duur van de symptomen, het gebruik van analgetica, schoolverlet of recidieven. Ook is er geen verschil in klinisch effect tussen een penicillinekuur van drie of zeven dagen. De besluiten van de Belgische aanbeveling blijven dus geldig. In de regel wordt geen antibioticum voorgeschreven bij acute keelpijn: enkel bij zeer zieke patiënten of patiënten met een risico <sup>2</sup>. Indien penicilline geïndiceerd is, is een kuur van zeven dagen aan te bevelen.

De redactie

## Literatuur

1. Dagnelie C, Zwart S, Balder F, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn. *Huisarts Wet* 1999;42:271-8.
2. De Meyere M, Matthys J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Acute keelpijn. *Huisarts Nu* 1999;28:193-210.
3. Zwart S, Sachs S, Ruijs G, et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4.
4. Hjortdahl P, Lærum E, Mowinckel P. Clinical assessment of pharyngitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1988;6:219-23.
5. Feinstein A, Spagnuolo M. Sore throats, streptococcal infections, and prevention of rheumatic fever. *J Chronic Dis* 1962;15:623-33.
6. Little P. Commentary: More valid criteria may be needed. *BMJ* 2003;327:1327-8.
7. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75-83.
8. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd..
9. De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:581-5.
10. Zwart S, Ruijs GJHM, Sachs APE, et al. Betahaemolytic streptococci isolated from acute sore-throat patients: cause or coincidence? A case-control study in general practice. *Scand J Infect Dis* 2000;32:377-84.

## Cefalosporines versus penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel

Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.

Duiding: : M. De Meyere

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Zijn cefalosporines effectiever dan penicilline in de behandeling van een acute streptokokkentonsillopharyngitis bij kinderen?

### Achtergrond

In de laatste vijftig jaar was penicilline-V het eerste keusantibioticum in de aanpak van een streptokokkenkeel. Twee meta-analyses wezen erop dat cefalospori-



nes effectiever zouden zijn wat de uitroeiing van groep A bèta-hemolytische streptokokken (GABHS) betreft. Sindsdien verschenen nog 22 studies.

### Methodie

#### *Geraadpleegde bronnen*

Medline (1966-2000) en Embase (1974-2000)

#### *Geselecteerde studies*

Alle RCT's die cefalosporines vergeleken met penicilline in de behandeling van een streptokokkenkeel kwamen in aanmerking. Er was geen taalrestrictie. Criteria voor selectie waren: leeftijd <18 jaar; bacteriologische diagnose met sneltest of kweek; randomisering tussen penicilline en cefalosporines; duur van medicatie tien dagen; kweek als controle achteraf. Kwaliteit werd gescoord op de **JADAD-score**.

#### *Onderzoekspopulatie*

In totaal werden 35 studies met 7 125 patiënten geïncludeerd in de meta-analyse.

#### **Uitkomstmeting**

Primaire uitkomsten waren: bacteriologische genezing (negatieve kweek) en klinische genezing (verdwijnen of verbeteren van de klachten). **Sensitiviteitsanalyses** werden toegepast om de invloed na te gaan van de zorgvuldige klinische beschrijving, de compliantie, GABHS-serotypes, uitsluiting van GABHS-dragers en toepassing van de keelkweek. Men poolde alle data, maar ook de studies per decennium van publicatie. Met een  $\chi^2$ -toets werd getest voor heterogeniteit. Odds ratio's met 95% BI werden berekend: OR >1 betekent een snellere bacteriologische 'genezing' in het voordeel van de cefalosporines.

### Resultaten

#### *Zoek- en inclusiecriteria*

Er werden 140 studies teruggevonden, waarvan 59 RCT's. Daarbij kwamen er nog twee buiten Medline en Embase, en vijf abstracts: samen 66 RCT's. Hiervan werden er 26 uitgesloten op basis van de selectiecriteria. Er bleven 35 trials en vijf ongepubliceerde abstracts over.

#### *Methodologische kwaliteit*

De gemiddelde kwaliteitsscore was 2,3 op 5 (SD 1,3-3,3). De gemiddelde score steeg per decennium: 1,8 (1970-79), 2,2 (1980-89), 2,6 (1998-99). Van de 35 trials waren er slechts zes dubbelblind.

Van de 26 trials in de Verenigde Staten werden er 24 uitgevoerd in een privé-praktijk en zeven op spoedopnamediensten. Slechts negen gaven klinische details

over de symptomen, drie totaal niets en 23 gaven alleen aan dat de patiënten acuut ziek waren. Voor het bacteriologische resultaat was er geen heterogeniteit ( $p=0,086$ ), maar wel voor de klinische genezing ( $p=0,004$ ). De funnelplot toonde geen publicatiebias.

#### *Effectmeting*

De gezamenlijke OR voor bacteriologische genezing was 3,02 (95% BI 2,49-3,67) in het voordeel van de cefalosporines. Er was een opgaande trend van de decennia 1970 (2,06) tot 1990 (3,25), maar dit was niet significant. De OR voor klinische genezing (30 trials) was 2,34 (95% BI 1,84-2,97) in het voordeel van de cefalosporines, met weinig variatie volgens het decennium.

#### *Sensitiviteitsanalyse*

Voor de bacteriologische analyse scoorden alle groepen significant in het voordeel van de cefalosporines. Bij de klinische analyses scoorde de groep trials met duidelijke klinische beschrijving licht significant ( $p<0,03$ ) in het voordeel van de cefalosporines. Wanneer enkel de studies met hoge kwaliteit werden geanalyseerd (tien trials, 2 301 patiënten), werd de  $p<0,04$ . Wanneer enkel de zes dubbelblinde trials werden geanalyseerd (1 432 patiënten), werd er geen statistisch verschil meer gevonden tussen de cefalosporine- en de penicillinegroepen ( $p=0,5$ ).

#### *Gestratificeerde analyse van de cefalosporines*

De eerste groep cefalosporines scoorde bacteriologisch beter dan penicilline (OR 2,41; 95% BI 1,40-3,06;  $p<0,00001$ ), en ook klinisch (OR 2,36; 95% BI 1,76-3,11;  $p<0,00001$ ). De tweede groep cefalosporines scoorde identiek, en de derde groep had een OR boven de 3.

Er werden nog enkele secundaire analyses uitgevoerd, onder andere waarin de vermoedelijke 'dragers van streptokokken' werden weggelaten, maar dit gaf geen noemenswaardige verschillen.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat cefalosporines, hoewel zij een breder spectrum hebben en ook duurder zijn, bacteriologisch en klinisch beter scoren dan penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel. Zij dienen daarom een eerstekeuspreparaat te worden bij een streptokokkentonsillofaryngitis.

### Financiering

Niet vermeld

### Belangenvermenging

Niet vermeld

## BESPREKING

#### *Bronnen van vertekening*

Sinds zijn opkomst in de vijftiger jaren, wordt penicilline in alle guidelines, ook in de Verenigde Staten, als eerstekeusantibioticum aangeraden, indien men voor streptokokkenkeel een antibioticum wil toedienen<sup>1,2</sup>. Indien de besluiten van deze studie worden overgenomen, betekent dit een stille revolutie voor

alle guidelines: in werkelijkheid worden al massaal cefalosporines voorgeschreven<sup>3</sup>. Positief aan deze meta-analyse is het feit dat ze uitgevoerd is volgens de regels van de Cochrane Collaboration. Men heeft ook een sensitiviteitsanalyse verricht, de heterogeniteit getest, publicatiebias nagegaan, alsook secundaire analyses uitgevoerd. Nochtans kunnen we twee

belangrijke methodologische opmerkingen maken. Belangenvermenging wordt niet aangegeven. Uit de geciteerde literatuur blijkt dat zeker de tweede auteur reeds decennialang publicaties heeft waaruit zou moeten blijken dat cefalosporines de voorkeur genieten boven penicillines bij streptokokkentonsillitis. Daarbij komt dat de literatuur in deze meta-analyse voor meer dan 90% bestaat uit Amerikaanse bronnen. De auteurs slagen er zelfs in om de Cochrane Review over dit onderwerp niet te citeren op 95 referenties, waarvan veertien van de tweede auteur<sup>4</sup>. Voor de kwaliteit van guidelines wordt gewezen op het feit dat een strenge methode belangrijk is (hier gerealiseerd), maar dat de volledigheid van de bronnen waarschijnlijk nog belangrijker is<sup>5-7</sup>.

### Bacteriologisch effect

*Cefalosporines lijken in deze vooral Amerikaanse trials, bacteriologisch sterker dan penicilline, maar dit is niet klinisch relevant.*

In de bespreking poneren de auteurs dat "penicilline slechts weinig effectief is in het uitroeien van GABHS-dragers." Dit wordt gestaafd door vier Amerikaanse referenties waarvan drie dateren uit de jaren '80<sup>8-11</sup>. Onmiddellijk daarna volgt: "het klinisch belang hiervan is echter niet zo groot, omdat dragers gewoonlijk minder besmettelijk zijn voor anderen en niet nadelig beïnvloed worden door de GABHS." Reeds in de tachtiger jaren was men het eens dat het 'bacteriologisch falen' geen klinische betekenis had. Dat was ook de reden waarom men na een penicillinekuur in principe geen kweek meer verrichtte. Ook ging men ervan uit dat 'GABHS-dragers' niet besmettelijk waren. Deze discussie werd reeds in de jaren '80 gevoerd en afgesloten<sup>12,13</sup>. Dit beleid werd ook overgenomen door de drie grootste gezaghebbende verenigingen in de Verenigde Staten en daarbuiten: de 'American Heart Association', de 'American Academy of Pediatrics' en de WHO<sup>14-16</sup>. Daarbij komt dan nog dat 26 van de 35 trials uitgevoerd zijn in de Verenigde Staten. Geen enkele van de andere is gebeurd in België en omliggende landen. In de enige RCT in België werd vastgesteld dat na een penicillinekuur op dag 20 nog 17,9% GABHS-positieven overbleven, versus 63,3% in de placebogroep<sup>17</sup>. Ook in de meest recente RCT in Nederland bij kinderen was er nog een 'bacteriologisch falen' van 32% na een kuur van zeven dagen, en 65% na een kuur van drie dagen<sup>18</sup>. In een andere Nederlandse studie slechts 4%<sup>19</sup>. Voor zover bekend werden geen vergelijkende studies tussen cefalosporines en penicilline verricht in België of Nederland. In voorliggende studie werd in

de zes dubbelblinde studies 'bacteriologisch falen' vastgesteld bij respectievelijk 7, 13, 14, 15, 19 en 33%, hetgeen dus vergelijkbaar is met de Belgische situatie. De geïncludeerde studies moesten een kuur van tien dagen onderzoeken (derde inclusiecriteria). De huidige guidelines raden een kuur van zeven dagen aan<sup>1-2</sup>.

### Klinische genezing: is er een significant verschil?

Voor de 35 studies is de gepoolde OR voor de klinische genezing 2,33 (95% BI 1,84-2,97) in het voordeel van de cefalosporines. Wanneer enkel de tien trials met voldoende kwaliteit (JADAD-score) worden geanalyseerd, daalt dit spectaculair ( $p < 0,09$ ). Wanneer alleen de zes dubbelblinde trials worden geanalyseerd (1 432 patiënten), wordt er geen verschil meer vastgesteld tussen de cefalosporines en penicilline ( $p = 0,5$ ).

Hier gebeurt iets merkwaardigs. Voor het bacteriologische effect was er weinig verschil als men enkel de studies met hoge JADAD-score of enkel de RCT's in beschouwing nam: de significantie bleef boven de  $p < 0,001$ . Voor het klinische effect ziet men het omgekeerde: het effect verdwijnt als sneeuw voor de zon indien men enkel de studies met hoge JADAD-score en/of enkel de dubbelblinde RCT's in rekening brengt. Dit is niet verrassend. De betrouwbaarheid van niet-dubbelblinde studies is veel geringer, omdat de subjectiviteit van de onderzoeker een belangrijke rol kan spelen. Enkele studies zijn gepubliceerd als supplement. Van geen enkele publicatie wordt (in deze meta-analyse) het 'conflict of interest' aangegeven. Van de 35 studies wordt aangegeven dat er slechts acht de klinische symptomen vermelden: bij de 27 andere staat 'no details'. Ten slotte: van de zes dubbelblinde studies wordt slechts bij twee studies aangegeven dat er klinische symptomen worden vermeld (525 en 192 patiënten). Merk op dat sommige studies een hoge kwaliteitsscore krijgen (4 of 5) en toch geen klinische symptomen vermelden. In de JADAD-score is dit geen voorwaarde, maar het is wel één van de twee eindpunten die deze studie zich tot doel stelt.

In de eindbespreking komen de auteurs tot de kern van de zaak: "onoordeelkundig gebruik van antibiotica wordt een toenemend probleem." Ze geven toe dat penicilline veel goedkoper is, een smal spectrum bezit en de eerste keus is in alle guidelines. Cefalosporines zouden een beter bacteriologisch en klinisch effect hebben (quod non) en zouden dus ook een eerstekeusantibioticum moeten worden. Zij geven zelf toe dat ze veel duurder zijn en dat niet bekend is wat het gevolg zal zijn op de resistentie (breed spectrum). Deze discussie is achterhaald na kritische analyse van deze meta-analyse.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse komt tot het besluit dat voor kinderen met een streptokokkentonsillofaryngitis cefalosporines bacteriologisch én klinisch beter scoren dan penicilline-V. Na kritische analyse waarbij de resultaten van dubbelblinde studies de doorslag geven, blijkt het bacteriologische effect gehandhaafd. Maar er is geen klinische meerwaarde van de cefalosporines. De besluiten van deze studie veranderen niets aan de aanbeveling 'Acute keelpijn'. Indien men beslist om een antibioticum te geven, blijft penicilline-V een eerste keus<sup>1</sup>.

De redactie

## Cox proportional hazards model

Dit is een statistisch model (Cox, 1972) om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van co-variabelen 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' (HR) is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

## Foot Function Index (FFI)

Score	Definitie	Beschrijving
1	Uitstekend	Geen pijn, volledige beweeglijkheid, alle activiteiten mogelijk.
2	Goed	Occasionele ongemakken, volledige beweeglijkheid, alle activiteiten mogelijk.
3	Redelijk	Wat ongemak na langer durende activiteiten, nood aan verdere behandeling.
4	Slecht	De pijn beperkt de activiteiten, nood aan verdere behandeling.

## JADAD-score

De Jadad-score is een indicatie voor methodologische kwaliteit. Punten worden toegekend aan de randomiseringsprocedure, de blindering en de studie-uitval. De score ligt tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit).

## Sensitiviteitsanalyses

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, 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.

## Three item severity score (TIS)

Aan huidletsels wordt voor erytheem, oedeem of papels en excoriaties telkens een score van 0 tot 3 (0=afwezig; 1=mild; 2=matig; 3=ernstig) gegeven. De afzonderlijke scores worden opgeteld.

## Literatuur bij Cefalosporines versus penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel, blz. 133

- Dagnelie C, Zwart S, Balder F, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn. *Huisarts Wet* 1999;42:271-8.
- De Meyere M, Matthys J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Acute keelpijn. *Huisarts Nu* 1999;28:193-210.
- De Swaef A. Gebruik en kosten van antibiotica in België. In 'Doelmatig gebruik van antibiotica'. Tekst van experts - deel 2. Consensusvergadering, RIZIV, 17 oktober, 2000.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004, Chichester, UK, John Wiley and Sons, Ltd..
- Silagy C, Stead L, Lancaster T. Use of systematic reviews in clinical practice guidelines: case study of smoking cessation. *BMJ* 2001;323:833-6.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines: the methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900-5.
- Gastanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980;2:498-502.
- Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981;98:326-35.
- Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, et al. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985;106:876-80.
- Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:576-9.
- Gerber MA, Markowitz M. Management of streptococcal pharyngitis reconsidered. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:518-26.
- Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980;97:337-45.
- Mc Cracken GH. Diagnosis and management of children with streptococcal pharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1986;5:754-9.
- Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book; Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.
- World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series No. 764. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1988.
- De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:581-5.
- Zwart S, Rovers M, de Melker RA. Penicillin for acute throat in children: randomised double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-7.
- Dagnelie CF, Van der Graaf Y, De Melker RA, et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.

## Cox proportional hazards model

Dit is een statistisch model (Cox, 1972) om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van co-variabelen 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' (HR) is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

## Foot Function Index (FFI)

Score	Definitie	Beschrijving
1	Uitstekend	Geen pijn, volledige beweeglijkheid, alle activiteiten mogelijk.
2	Goed	Occasionele ongemakken, volledige beweeglijkheid, alle activiteiten mogelijk.
3	Redelijk	Wat ongemak na langer durende activiteiten, nood aan verdere behandeling.
4	Slecht	De pijn beperkt de activiteiten, nood aan verdere behandeling.

## JADAD-score

De Jadad-score is een indicatie voor methodologische kwaliteit. Punten worden toegekend aan de randomiseringsprocedure, de blindering en de studie-uitval. De score ligt tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit).

## Sensitiviteitsanalyses

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, 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.

## Three item severity score (TIS)

Aan huidletsels wordt voor erytheem, oedeem of papels en excoriaties telkens een score van 0 tot 3 (0=afwezig; 1=mild; 2=matig; 3=ernstig) gegeven. De afzonderlijke scores worden opgeteld.

## Literatuur bij Cefalosporines versus penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel, blz. 133

- Dagnelie C, Zwart S, Balder F, et al. NHG-Standaard Acute keelpijn. *Huisarts Wet* 1999;42:271-8.
- De Meyere M, Matthys J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Acute keelpijn. *Huisarts Nu* 1999;28:193-210.
- De Swaef A. Gebruik en kosten van antibiotica in België. In 'Doelmatig gebruik van antibiotica'. Tekst van experts - deel 2. Consensusvergadering, RIZIV, 17 oktober, 2000.
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004, Chichester, UK, John Wiley and Sons, Ltd..
- Silagy C, Stead L, Lancaster T. Use of systematic reviews in clinical practice guidelines: case study of smoking cessation. *BMJ* 2001;323:833-6.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines: the methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900-5.
- Gastanaduy AS, Kaplan EL, Huwe BB, McKay C, Wannamaker LW. Failure of penicillin to eradicate group A streptococci during an outbreak of pharyngitis. *Lancet* 1980;2:498-502.
- Kaplan EL, Gastanaduy AS, Huwe BB. The role of the carrier in treatment failures after antibiotic therapy for group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Lab Clin Med* 1981;98:326-35.
- Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ, et al. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985;106:876-80.
- Gerber MA. Treatment failures and carriers: perception or problems? *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:576-9.
- Gerber MA, Markowitz M. Management of streptococcal pharyngitis reconsidered. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:518-26.
- Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980;97:337-45.
- Mc Cracken GH. Diagnosis and management of children with streptococcal pharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1986;5:754-9.
- Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Red Book; Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000.
- World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series No. 764. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1988.
- De Meyere M, Mervielde I, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:581-5.
- Zwart S, Rovers M, de Melker RA. Penicillin for acute throat in children: randomised double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-7.
- Dagnelie CF, Van der Graaf Y, De Melker RA, et al. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.