

minerva

kort



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

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

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

Duider J.-P. Sturtewagen

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

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

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

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

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

Er kan echter ook geen verbetering worden aangetoond.

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

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

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

Langwerkende β_2 -mimetica of hooggedoseerde inhalatiesteroïden?

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

Duider J. Buffels

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

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

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

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

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

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

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

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

Fluticasoninhalatietherapie versus perorale steroïden bij kinderen met acuut astma

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

Duider S. Van Daele

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

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

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

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

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

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

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

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

Zijn antibiotica werkzaam bij een urethraal syndroom?

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

Duider T. Christiaens

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

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

3,4

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

Bespreking

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

Besluit

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

Belangenvermenging/financiering

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

Literatuur

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