

- ¹¹ Rault RM. Case report: hyponatremia associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med Sci* 1993;305:318-20.
- ¹² Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:211-7.
- ¹³ Amelvoort T van, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
- ¹⁴ Yassa F, Nastase C, Camille Y, Henderson M, Belzile L, Beland F. Carbamazepine, diuretics, and hyponatremia: a possible interaction. *J Clin Psychiatry* 1987;48:281-3.

- ¹⁵ Lichtenberg L, Abaira C. Tolbutamide-associated hyponatremia. *JAMA* 1978;240:2433-4.
- ¹⁶ Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987;107:656-64.
- ¹⁷ Ashraf N, Locksley R, Arief AI. Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 1981;70:1163-8.
- ¹⁸ Sterns RH, Riggs JE, Schochet jr SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314:1535-42.

Aanvaard op 20 november 2001

Commentaren

Bestrijding van gevoelige en (multi)resistente tuberculose

M.W.BORGENDORFF

Tuberculose behoort tot de toptien van doodsoorzaken in de wereld.^{1,2} Ongeveer eenderde van de wereldbevolking is geïnfecteerd met de tuberculosebacterie en elk jaar veroorzaakt tuberculose ongeveer 8 miljoen nieuwe ziektegevallen en 1,8 miljoen sterfgevallen (World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control. Unpublished report WHO/CDS/TB/2002.295. Genève: World Health Organization; 2002; www.who.int/gtb/publications/globrepo2/index.html).³ Ongeveer 80% van alle tuberculosepatiënten wordt gevonden in 22 landen waarin ruim 60% van de wereldbevolking woont; de incidentie per hoofd van de bevolking is het hoogst in Afrika en Zuidoost-Azië (zie het WHO-rapport).³ De tuberculosesituatie is de afgelopen 20 jaar verslechterd in Afrika als gevolg van de HIV-/aids-epidemie en in Oost-Europa in samenhang met multiresistentie als gevolg van een verslechterde gezondheidszorg (www.who.int/gtb/publications/globrepo2/index.html).⁴

In 2000 hebben de G8-landen opgeroepen tot een versterking van de preventie en bestrijding van HIV-infectie, tuberculose en malaria, waarbij onder andere als doel is gesteld de tuberculosesterfte tot 50% terug te brengen in het jaar 2010.⁵ Dit doel zal moeilijk te verwezenlijken zijn,⁶ ondanks de beschikbaarheid van de 'directly observed treatment, short-course' (DOTS)-strategie van de WHO (zie verder), die wordt beschouwd als een effectieve en kosteneffectieve interventie.⁷⁻¹⁰ Oorzaken zijn de 'trage' epidemiologie van tuberculose (omdat tuberculose een zeer lange incubatietijd kan hebben, worden veranderingen in de infectiedruk voor een deel slechts met grote vertraging gevolgd door veranderingen in de ziekte-incidentie) en de traagheid waarmee de DOTS-strategie zich verspreidt.^{8, 11-14} Momenteel wordt 27% van alle tuberculosepatiënten ter

wereld behandeld in een DOTS-programma (www.who.int/gtb/publications/globrepo2/index.html).

De belangrijkste componenten van de WHO-DOTS-strategie zijn (a) krachtige ondersteuning van tuberculosebestrijding door de overheid; (b) diagnose op basis van sputumonderzoek bij patiënten die zich met klachten tot de gezondheidszorg wenden; (c) standaardbehandeling met meerdere middelen, inclusief rifampicine en isoniazide, gedurende 6-8 maanden en meestal onder directe observatie; (d) adequate geneesmiddelenvoorziening; en (e) surveillance van diagnose en behandelingsuitkomst (www.who.int/gtb/publications/globrepo2/index.html).¹⁵

Zonder behandeling sterft binnen enkele jaren 60-70% van de tuberculosepatiënten met een positieve Ziehl-Neelsen (ZN)-sputumuitstrijk; van degenen die overleven, wordt een groot deel niet-infectieus.^{16, 17} Bij een DOTS-behandeling sterft minder dan 5% van de patiënten zonder HIV-coïnfecatie.¹⁸ De DOTS-strategie heeft tot doel tenminste 70% van de ZN-positieve patiënten te detecteren en van hen tenminste 85% te genezen. Als het genezingspercentage van een programma minder dan 50 is, kan het de tuberculoseziektelast doen toenemen, omdat het voorkomen van tuberculosesterfte zonder genezing tot stand te brengen de infectieuze periode doet toenemen.¹⁹ Bovendien kan een laag genezingspercentage leiden tot de ontwikkeling van resistentie.

Multiresistente tuberculose (dat wil zeggen resistentie tegen tenminste rifampicine en isoniazide) wordt overal ter wereld gevonden, maar de frequentie ervan varieert sterk tussen landen.²⁰ De prevalentie van multiresistentie onder nieuwe tuberculosepatiënten is minder dan 1% in veel landen (waaronder Nederland), maar meer dan 10% in andere (bijvoorbeeld de Baltische staten). De inzichten die hebben geleid tot de ontwikkeling van de DOTS-strategie zijn relevant voor de preventie en bestrijding van multiresistente tuberculose. Ten eerste zal toepassing van de WHO-DOTS-strategie voorkomen

Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, Postbus 146, 2501 CC Den Haag.
Dr.M.W.Borgdorff, arts-epidemioloog (borgdorffm@kncvbtbc.nl).

dat multiresistentie zich ontwikkelt tot een groot probleem.²¹⁻²³ Ten tweede zijn ook voor de bestrijding van multiresistente tuberculose hoge genezingspercentages vereist.²³⁻²⁴ Hoe hoog deze precies zouden moeten zijn, is niet bekend, omdat het natuurlijk beloop van multiresistente tuberculose niet goed bekend is (bijvoorbeeld overlevingsduur, 'spontane' genezing). Ook de efficiëntie van verspreiding van multiresistente tuberculose in vergelijking met gevoelige tuberculose is niet goed bekend.²²⁻²³

Helaas is het niet eenvoudig om een hoog genezingspercentage te bereiken voor multiresistente tuberculose. Met een optimale behandeling (volledig gesuperviseerd, afgestemd op het resistentiepatroon, met aanvullende chirurgie waar nodig) worden genezingspercentages tot zo'n 75 gehaald.²⁵⁻²⁷ Met de standaard-WHO-behandeling daarentegen, die wordt toegepast in programma's waar het afbreken van de behandeling soms een groot probleem vormt, ligt het genezingspercentage slechts op zo'n 50-55.²⁸

Er vindt een verhit internationaal debat plaats over de aanpak van multiresistente tuberculose in niet-rijke landen: is een optimale behandeling zoals gegeven in rijke landen haalbaar in niet-rijke landen en is deze noodzakelijk voor de bestrijding van multiresistentie?²⁹⁻³⁰ En wat zijn de gevaren van de introductie van additionele middelen; zal dat leiden tot nog meer resistentie in programma's die ook al het multiresistentieprobleem hebben veroorzaakt? Het is wellicht interessant om op te merken dat in een recent debat over de toepassing van antiretrovirale therapie in ontwikkelingslanden met een groot HIV-/aidsprobleem, vergelijkbare argumenten werden uitgewisseld over enerzijds de noodzaak tot ingrijpen en anderzijds de zorg dat het beste de vijand kan worden van het goede.³¹⁻³²

De eerste prioriteit van tuberculosebestrijding in de wereld is het uitbreiden van de DOTS-strategie, zodat ook de overige 75% van de tuberculosepatiënten ermee bereikt wordt. Dit moet leiden tot hoge genezingspercentages, hetgeen zal leiden tot verminderde tuberculose-transmissie en tevens tot het voorkómen van multiresistente tuberculose. Ten tweede dienen interventies voor de bestrijding van multiresistente tuberculose in niet-rijke landen verder ontwikkeld te worden, waarbij rekening gehouden moet worden met de kosten en effectiviteit van de verschillende wijzen van aanpak. Hiertoe dient ook verder onderzoek plaats te vinden naar het natuurlijk beloop van multiresistente tuberculose, bijvoorbeeld naar aspecten zoals overleving, zelfgenezing, infectiositeit en progressie van infectie naar ziekte.

ABSTRACT

Control of drug-sensitive and (multi)resistant tuberculosis. – Tuberculosis is an important cause of death in the world. It can be controlled by applying the WHO 'directly observed therapy, short-course' (DOTS) strategy. This strategy aims at detecting at least 70% of new, smear-positive tuberculosis cases and curing at least 85% of these. At present, only 27% of tu-

berculosis cases are treated according to this strategy. Application of the WHO DOTS strategy can prevent multidrug-resistant (MDR) tuberculosis. However, where MDR tuberculosis has become a large problem, as it has in some Eastern European countries, additional measures may be required for its control. Important problems remain with respect to the feasibility and costs of these measures and the prevention of additional resistance.

LITERATUUR

- 1 World Health Organization (WHO). The World Health Report 2000 – health systems: improving performance. Genève: World Health Organization; 2000.
- 2 Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
- 3 Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999;282:677-86.
- 4 Cock KM de, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992;268:1581-7.
- 5 Watts J. G8 countries set priorities for infectious diseases but fail to make progress on debt relief. *Bull World Health Organ* 2000;78:1168.
- 6 Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(12 Suppl 2):S146-52.
- 7 The World Bank. Investing in health. World development report 1993. Oxford: Oxford University Press; 1993.
- 8 Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy. Directly observed short-course therapy. *Lancet* 1998;352:1886-91.
- 9 Dye C, Fengzeng Z, Scheele S, Williams B. Evaluating the impact of tuberculosis control: number of deaths prevented by short-course chemotherapy in China. *Int J Epidemiol* 2000;29:558-64.
- 10 Suarez PG, Watt CJ, Alarcon E, Portocarrero J, Zavala D, Canales R, et al. The dynamics of tuberculosis in response to 10 years of intensive control effort in Peru. *J Infect Dis* 2001;184:473-8.
- 11 Murray CJL, Salomon JA. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13881-6.
- 12 Murray CJL, Salomon JA. Expanding the WHO tuberculosis control strategy: rethinking the role of active case-finding. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(9 Suppl 1):S9-15.
- 13 Raviglione MC, Dye C, Schmidt S, Kochi A. Assessment of worldwide tuberculosis control. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *Lancet* 1997;350:624-9.
- 14 Netto EM, Dye C, Raviglione MC. Progress in global tuberculosis control 1995-1996, with emphasis on 22 high-incidence countries. Global Monitoring and Surveillance Project. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:310-20.
- 15 Kochi A. Tuberculosis control – is DOTS the health breakthrough of the 1990s? *World Health Forum* 1997;18:225-32.
- 16 Berg G. The prognosis of open pulmonary tuberculosis – a clinical-statistical analysis. Lund: Ohlsson; 1939.
- 17 Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis. In: Jamison JT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL, editors. Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press; 1993. p. 233-59.
- 18 Broekmans J. Control strategies and programme management. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, editors. Tuberculosis – back to the future. Chichester: Wiley; 1994.
- 19 Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2002;80:217-27.
- 20 Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344:1294-303.
- 21 Harvard Medical School/Open Society Institute. The global impact of drug-resistant tuberculosis. Boston: Harvard Medical School; 1999.

- 22 Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. *Science* 2002;295:2042-6.
- 23 Blower SM, Gerberding JL. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework. *J Mol Med* 1998;76:624-36.
- 24 Dye C, Williams BG. Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8180-5.
- 25 Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, Atac G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med* 2001;345:170-4.
- 26 Iseman MD, Madsen L, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:623-5.
- 27 Geerligs WA, Altena R van, Lange WCM de, Soolingen D van, Werf TS van der. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:758-64.
- 28 Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA* 2000;283:2537-45.
- 29 Farmer P, Bayona J, Becerra M, Furin J, Henry C, Hiatt H, et al. The dilemma of MDR-TB in the global era [letter]. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:869-76.
- 30 Espinal MA, Dye C, Raviglione M, Kochi A. Rational 'DOTS plus' for the control of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:561-3.
- 31 Farmer P, Leandre F, Mukherjee JS, Gupta R, Tarter L, Kim JY. Community-based treatment of advanced HIV disease: introducing DOT-HAART (directly observed therapy with highly active antiretroviral therapy). *Bull World Health Organ* 2001;79:1145-51.
- 32 Mbewu A, Feachem R, Pablos-Mendez A, Gilks C, AbouZhar C, Turmen T. Antiretroviral therapy is only part of it [letter]. *Bull World Health Organ* 2001;79:1152-5.

Aanvaard op 17 juni 2002

Capita selecta

De praktijk van systematische reviews. IX. Plaatsbepaling in behandelbeslissingen in richtlijnen

W.J.J. ASSENDELFT, M.W. VAN TULDER, J.J.E. VAN EVERDINGEN, M. OFFRINGA EN L.M. BOUTER

In een systematische review (SR) wordt voor het beantwoorden van een klinische vraag het klinische bewijs uit verschillende studies systematisch en zo volledig mogelijk verzameld; vervolgens wordt dit beoordeeld op de mogelijkheid van vertekening (bias) en op reproduceerbare wijze samengevoegd.¹ De resultaten van een systematische review worden gebruikt in de individuele patiëntenzorg of bij het opstellen van een behandelrichtlijn (figuur 1).

Bij het nemen van een behandelbeslissing moet rekening gehouden worden met de verschillende factoren die de kracht van het bewijs bepalen: het studietype, de consistentie van de resultaten (indien meerdere studies beschikbaar zijn), de kwaliteit van de afzonderlijke studies, de grootte van het effect, de precisie waarmee een effect is vastgesteld en de klinische relevantie van de gebruikte uitkomstmaten.²⁻⁴

SAMENVATTING

– In een systematische review (SR) wordt omtrent een klinische vraagstelling het klinische bewijs uit verschillende studies systematisch en zo volledig mogelijk verzameld, op de mogelijkheid voor vertekening (bias) beoordeeld en op reproduceerbare wijze samengevoegd.

– De resultaten van een SR kunnen worden gebruikt in de individuele patiëntenzorg of bij het opstellen van een behandelrichtlijn.

– Een vast systeem volgens hetwelk het beschikbare bewijs naar validiteit van het gebezigde studietype wordt geordend (bewijsniveau of 'levels of evidence') wordt overal in de wereld toegepast door (nationale) organisaties voor richtlijnontwikkeling, ook in Nederland.

– Bij het nemen van een behandelbeslissing moet rekening gehouden worden met de verschillende factoren die de kracht van het bewijs bepalen: het studietype, de consistentie van de resultaten (indien meerdere studies beschikbaar zijn), de kwaliteit van de afzonderlijke studies, de grootte van het effect, de precisie waarmee een effect is vastgesteld, en de klinische relevantie van de gebruikte uitkomstmaten. Binnen een SR kan dit problemen opleveren omdat er soms onvoldoende studies met dezelfde uitkomsten zijn.

– Ook blijkt in de praktijk de inschatting van de mate van bewijskracht van een bepaalde SR ten opzichte van een andere review of primaire studies problemen op te leveren. Er kunnen over hetzelfde onderwerp tegenstrijdige reviews zijn, er kunnen verschillen bestaan tussen reviews en megatrials of er kan maar 1 gerandomiseerde trial beschikbaar zijn. Deze problemen kunnen vaak opgelost worden met een systematische analyse. Dit vereist in de regel zowel methodologische als vakinhoudelijke kennis.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Dutch Cochrane Centre en Divisie Public Health, Afd. Huisartsgeneeskunde: dr.W.J.J.Assendelft, huisarts-epidemioloog (thans: Nederlands Huisartsen Genootschap, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht).

Emma Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde: prof.dr.M.Offringa, kinderarts-epidemioloog (tevens: Dutch Cochrane Centre).

Vrije Universiteit, Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, Amsterdam.

Dr.M.W.van Tulder en prof.dr.L.M.Bouter, epidemiologen.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht.

Dr.J.J.E.van Everdingen, adjunct-directeur medisch-specialistische kwaliteit.

Correspondentieadres: dr.W.J.J.Assendelft (p.assendelft@nhg-nl.org).