

D E N I E U W E C O X I B S :  
Z I J N Z E E C H T B E T E R ?

**Van PICO naar zoektermen**

A. VAN DEN BRUEL, E. VERMEIRE, F. BUNTINX, B. AERTGEERTS

*In het eerste artikel van deze reeks hebben we getoond hoe een klinisch probleem uit de praktijk wordt vertaald in een bibliografische zoekvraag of PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome). In dit tweede artikel leggen we uit hoe zo'n vraag in Engelstalige zoektermen wordt omgezet. Met deze zoektermen doorlopen we stap voor stap de databanken op zoek naar een antwoord op de vraag: "Hebben patiënten ouder dan 65 jaar met een ulcus in de voorgeschiedenis en heup-artrose minder kans op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen als ze een cox-2-inhibitor nemen in plaats van een NSAID?" (ML)*

**C a s u s**

Mevrouw Myriam DP, 69 jaar, komt op raadpleging. Zij heeft al jaren last van artrose aan haar linkerheup. Ze neemt geen medicatie, behalve af en toe wat paracetamol. In het verleden nam ze wel eens diclofenac, maar ontwikkelde toen een duodenaal ulcus. Ze vertelt me dat haar buurvrouw een nieuwe pil neemt tegen artrose: "ze is daar zo goed mee en het kan geen kwaad voor de maag. Zou dat dan ook niets voor mij zijn, dokter? Ik heb de laatste tijd echt veel pijn."

De nieuwe pil is een coxib, een selectieve cyclo-oxygenase-2-inhibitor (cox-2). Cox-1 is in bijna alle weefsels aan-

wezig, maar vooral in de plaatjes, de maag en de nieren. Het reageert op circulerende hormonen door de productie van prostaglandines te verhogen. Bovendien beschermt het de maagmucosa en de functie van de plaatjes. Inflammatoire stimuli doen de concentratie van cox-1 twee- tot viermaal stijgen.

Cox-2 is voornamelijk induceerbaar in allerlei weefsels en zorgt voor de synthese van inflammatoire prostaglandines. De concentratie van cox-2 kan tien- tot twintigmaal stijgen onder invloed van inflammatie, voornamelijk in macrofagen, monocyten, synoviocyten, chondrocyten, fibroblasten en endotheliale cellen <sup>1</sup>.

De klassieke NSAID's inhiberen zowel cox-1 als cox-2. De cox-2-inhibitoren zijn, zoals hun naam suggereert, selectiever voor cox-2. De mate waarin ze selectief zijn zorgt nochtans voor controverse <sup>2</sup>.

Ik ben in eerste instantie geneigd om op de vraag van mijn patiënte in te gaan; het wedervaren van de buurvrouw lijkt me een sterk argument. Ook in de medische vakliteratuur verschijnen lovende berichten over de coxibs. Maar wat weet ik eigenlijk over deze nieuwe pillen? Zijn ze echt wel beter? Heeft mijn patiënte minder kans op een maagulcus als ze deze nieuwe coxibs neemt in plaats van een klassiek NSAID?

**T e o n t h o u d e n : v a n P I C O n a a r z o e k t e r m e n**

In het eerste artikel van deze reeks werd een klinisch probleem uit of een vraag die relevant is voor de alledaagse huisartsenpraktijk omgezet in een beantwoordbare vraag <sup>3</sup>. Een beantwoordbare vraag of 'well formulated question' is dus de vertaling van een klinisch probleem in een bibliografische zoekvraag <sup>4</sup>. We gebruikten hiervoor de PICO-methode (Patient, Intervention, Comparison en Outcome). In dit tweede artikel tonen we hoe zo'n beantwoordbare vraag of PICO in (Engelstalige) zoektermen wordt vertaald. Die termen dienen om een antwoord te zoeken in de beschikbare databanken. Het inleidend artikel van deze reeks beschreef kort de meest courante databanken <sup>5</sup>.

**De juiste zoekterm**

Een bibliografische databank indexeert duizenden tijdschriften of artikels. Hierin zoeken we op trefwoord, vrije tekst, titel of auteursnaam. Nochtans is het mogelijk dat onvermoede hindernissen opduiken: de data-

bank vindt bijvoorbeeld geen enkel artikel, hoewel er over dat onderwerp veel gepubliceerd is, of vindt er integendeel te veel, waardoor we door het bos de bomen niet meer zien. Misschien zijn de zoektermen niet juist, of zijn ze anders in het Engels dan in het Nederlands. Of zoeken we in de verkeerde databank? In een volgend artikel gaan we dieper in op de verschillende databanken en hun inhoud en hoe we ze kunnen doorzoeken.

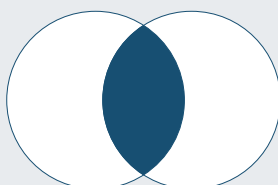
Vele databanken (onder andere MEDLINE) indexeren artikels aan de hand van specifieke trefwoorden of MeSH-termen ('Medical Subject Headings'). Deze termen vormen een hiërarchisch georganiseerd systeem (boomstructuur of thesaurus) van bijna 20 000 termen. In de loop van de tijd verdwijnen er en komen er andere bij. Het zoeken via MeSH-termen laat toe meer specifieke en relevante artikels te vinden. Maar als we alle informatie willen, dan zijn MeSH-termen alleen niet voldoende <sup>4</sup>.

PubMed helpt ons niet alleen te zoeken in MEDLINE, maar laat ons ook toe de juiste MeSH-term te kiezen. Voor elke MeSH-term die we ingeven, krijgen we meteen ook een definitie. Klikken we de MeSH-term aan, dan zien we waar de term in de tak of boomstructuur staat. Het systeem zoekt sowieso op de oorspronkelijke MeSH-term en alle termen die eronder vallen. Zo zal een artikel over linkerventrikelhypertrofie onder "*ventricular hypertrophy, left*" geïndexeerd staan en niet gewoon onder "*ventricular hypertrophy*". Maar dankzij de 'explode'-functie kunnen we met "*ventricular hypertrophy*" ook artikels vinden over linkerventrikelhypertrofie <sup>6</sup>.

De 'subheadings' zijn onderverdelingen van een MeSH-term in etiologie, diagnose, pathofysiologie, bijwerkingen enzovoort. Als we heel specifiek op zoek zijn naar informatie over de diagnose van een bepaalde aandoening of de farmacologie van een bepaald geneesmiddel, dan kunnen we gebruikmaken van die 'subheading'. De 'subheadings' zijn niet altijd betrouwbaar omdat vele artikels niet juist gerangschikt zijn. Als we op vrije tekst zoeken (dit wil zeggen niet op MeSH-termen, maar op woorden uit titel of abstract), dan bestaat de mogelijkheid om te trunceren. Dit betekent dat met een deel van het woord, gevolgd door een truncatieteken (meestal een \* of een ?), automatisch wordt gezocht naar alle woorden die beginnen met de gezochte woordstam. Als we bijvoorbeeld 'hypertens\*' in plaats van 'hypertension' ingeven, dan krijgen we zowel artikels met 'hypertension' als met 'hypertensive(s)'.

#### Zoektermen combineren

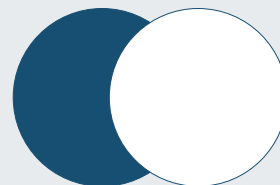
We kunnen verschillende termen met elkaar combineren met 'AND', 'OR' of 'NOT'. Met 'AND' zoekt het systeem naar artikels die beide termen bevatten. Dit verkleint de opbrengst (bijvoorbeeld "*children AND fever*"). Met 'OR' geeft het systeem artikels die over één van beide termen gaan. Dit vergroot de opbrengst (bijvoorbeeld "*fever OR body temperature*"). Met 'NOT' vindt de databank artikels die wel over de eerste, maar niet over de tweede term gaan. Als we bijvoorbeeld artikels zoeken over kinderen met een bepaalde aandoening, kunnen we '*child NOT adult*' ingeven: de databank vindt dan alleen die artikels die enkel over kinderen gaan en gooit er dus alle artikels uit over 'volwassenen én kinderen', die misschien toch relevante informatie bevatten. Voorzichtig mee omspringen, dus.



AND



OR



NOT

### Sensitief of specifiek

Wat te doen bij een te lage opbrengst? We gebruiken naast MeSH-termen meer vrije tekstwoorden (woorden uit titel of abstract), die we ook weer kunnen trunceren. Ofwel bekijken we de MeSH-termen van de gevonden artikels of klikken 'related articles' aan (PubMed). We kunnen ook de thesaurus raadplegen. Als we er dan nog niet uit geraken, dan vragen we hulp aan een medisch bibliothecaris <sup>7</sup>.

Is de oogst te groot, dan voeren we beperkingen in. Ofwel bekijken we alleen de systematische reviews, ofwel alleen onderzoek met een samenvatting of onderzoek op mensen (in PubMed via 'Limits'). We maken de gebruikte MeSH-termen specifiek of gebruiken een methodologische filter. Als we zoeken met een filter, dan selecteert het systeem bijvoorbeeld alleen artikels over diagnostisch onderzoek of RCT's. In PubMed zijn de filters beschikbaar via 'Clinical Queries'. Ook in artikels of op het Internet staan filters beschreven (<http://www.mssm.edu/library/ebm/ebmhedges.htm>) <sup>8,9</sup>.

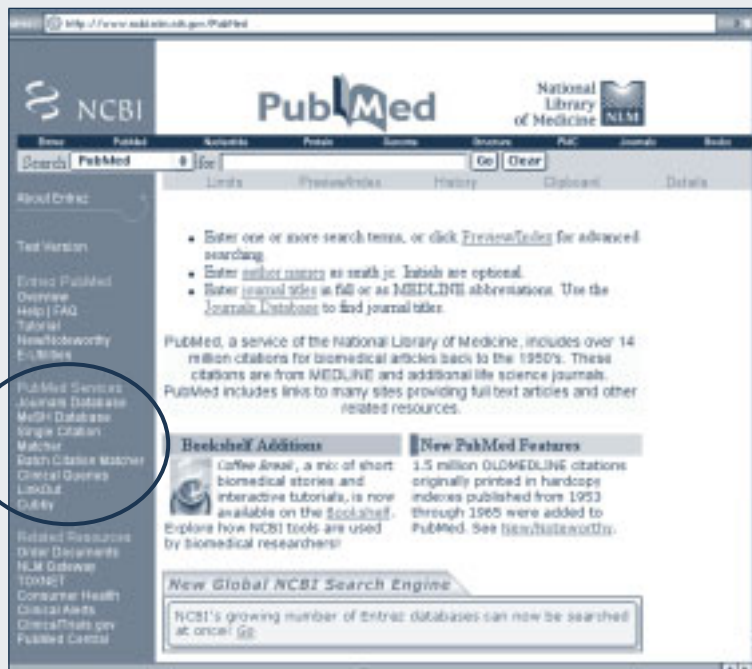
### In de praktijk

We keren even terug naar ons probleem bij mevrouw DP. De klinische vraag *of patiënten ouder dan 65 jaar met een ulcus in de voorgeschiedenis en die lijden aan heupartrose minder kans hebben op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen als ze een cox-2-inhibitor gebruiken in plaats van een klassiek NSAID* zetten we om in volgende PICO-vraag:

- P artrose van de heup, vrouw ouder dan 65 jaar, duodenaal ulcus in de voorgeschiedenis,  
 I coxibs,  
 C klassieke NSAID's,  
 O ernstige gastro-intestinale bijwerkingen: perforatie, ulcus, bloeding (PUB).

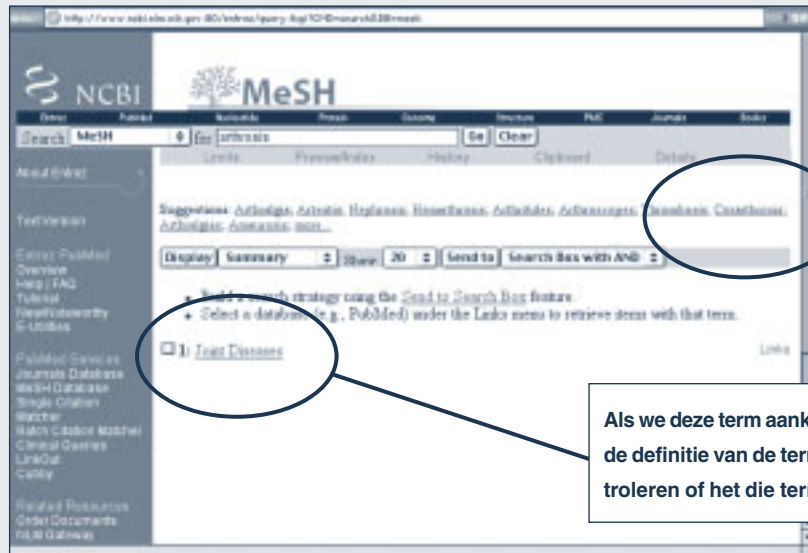
P(ATIENT)

Bij het vertalen van deze PICO in Engelstalige zoektermen stuiten we onmiddellijk op een hindernis: *wat is de Engelse vertaling van artrose?* In PubMed klikken we de MeSH-database aan (zie figuur 1):



Figuur 1: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>

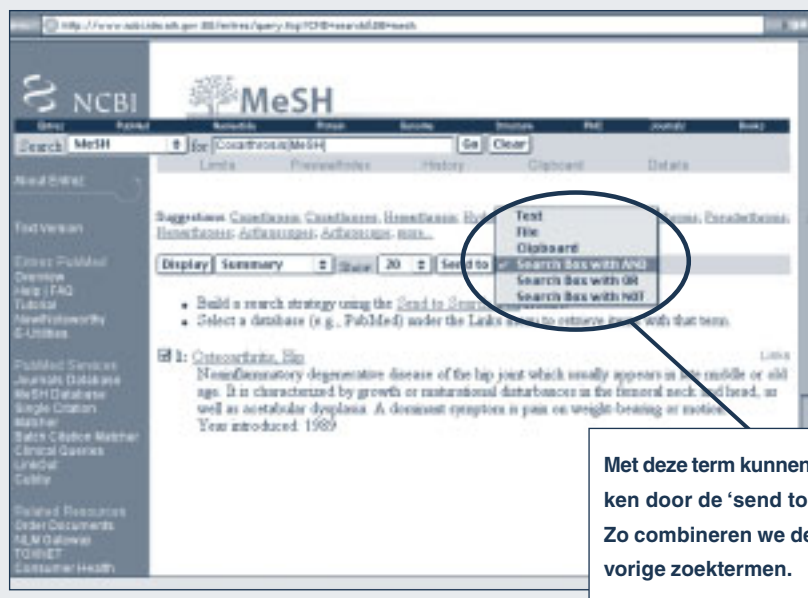
We proberen eerst op 'arthrosis'. Er verschijnt een melding dat dit geen MeSH-term is en we krijgen een lijst met alle mogelijke verwante termen. De databank doet zelf een suggestie: 'joint diseases' (figuur 2).



Als we deze term aanklikken, dan verschijnt de definitie van de term en kunnen we controleren of het die term is die we zoeken.

Figuur 2: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=mesh>

Deze term is veel te ruim; er zijn nog veel meer gewrichtsaandoeningen dan artrose. Bovenaan staan nog andere, meer specifieke suggesties. 'Arthritis' is het niet en 'arthralgia' evenmin. We komen er niet onmiddellijk uit. De lijst is heel lang en gaat de meest uiteenlopende richtingen uit. Een goed hulpmiddel is om een willekeurige term uit de lijst te kiezen, bijvoorbeeld 'coxarthrosis'. Als we hierop klikken, krijgen we een nieuwe, algemene suggestie, namelijk 'osteoarthritis, Hip'. De definitie krijgen we er ineens bij en daaruit kunnen we opmaken dat het inderdaad de gezochte term is (figuur 3).



Met deze term kunnen we onmiddellijk zoeken door de 'send-to'-lijst aan te klikken. Zo combineren we de term met eventuele vorige zoektermen.

Figuur 3: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=mesh>

De databank vindt 1 846 artikels (zoekdatum 6 november 2003). We laten het gegeven van het ulcus in de voorgeschiedenis voorlopig links liggen. We zullen hiermee rekening houden bij het beoordelen van de artikels, namelijk of de patiënten in de verschillende onderzoeken vergelijkbaar zijn met onze patiënte.

#### I(INTERVENTION)

De tweede term van onze zoekactie, 'coxib', is evenmin een MeSH-term. PubMed geeft ons een lijst met termen van 'coxiella' tot 'coffee' en 'coconut', maar geen 'cox-2-inhibitors'. Als we 'cyclo-oxygenase' intikken, krijgen we de melding dat het gerelateerd is aan de MeSH-termen 'Prostaglandin – Endoperoxide synthase' en 'cyclooxygenase Inhibitors'. De laatste term lijkt het meest op de coxibs, dus klikken we die aan. Zo krijgen we niet alleen de 'subheadings' te zien, maar ook een lijst van aanverwante termen en de boomstructuur waarin de term is opgenomen.

#### C(OMPARISON)

De afkorting NSAID wordt niet herkend. Bij 'non steroidal anti inflammatory drugs' krijgen we een lijst met daarin: 'Anti Inflammatory Agents, Non-Steroidal'. Hiermee vinden we 26 576 artikels.

#### O(UTCOME)

De laatste term, de gastro-intestinale bijwerkingen, is ook weer moeilijk. 'Gastrointestinal adverse effects' levert niets op. Als we 'adverse effects' ingeven, dan blijkt dit geen MeSH-term te zijn, maar een 'subheading' (een onderverdeling van MeSH-termen). Omdat dit een zeer ruime, algemene term is, vinden we hier bijna een miljoen artikels.

#### TERMEN COMBINEREN

Als we nu de verschillende termen met elkaar combineren, krijgen we de artikels die over onze zoekvraag gaan. De gemakkelijkste manier om dat te doen is via 'History': *osteoarthritis, hip AND cyclo oxygenase inhibitor AND anti inflammatory agent, non steroidal AND adverse effect*. We krijgen op die manier 6 artikels (figuur 4).

The screenshot shows the PubMed History page. At the top, there are navigation tabs: Search, PubMed, History, Limits, Proxies/Links, History, Display, and Output. The main content area displays a table of 'Most Recent Queries' with columns for Search, Time, and Result. Below the table is a 'Clear History' button.

| Search  | Time     | Result |
|---|----------|--------|
| #11 Search "adverse effects"[Subheading]                  | 08:42:51 | 582381 |
| #9 Search "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[MeSH] | 08:42:22 | 26536  |
| #6 Search "Cyclooxygenase Inhibitors"[MeSH]               | 08:41:20 | 8210   |
| #4 Search "Osteoarthritis, Hip"[MeSH]                     | 08:40:40 | 1846   |

Figuur 4: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=History&DB=mesh>

Dit is een teleurstellende opbrengst voor een onderwerp waarover de laatste tijd zoveel is gepubliceerd. We zijn dus te restrictief geweest. Als we de eerste term uitbreiden tot 'osteoarthritis' in het algemeen, dan vinden we waarschijnlijk meer. Deze zoekactie geeft ons nu 123 artikels, met onder andere de grote studies die we al kenden.

Is 123 artikels te veel, dan kunnen we enkel de reviews bekijken via 'Limits'. Opbrengst: 42 artikels. We kunnen ook de leeftijd specificeren, in dit geval 'ouder dan 65 jaar'.

We opteerden voor het zoeken met PubMed omdat deze databank zich goed leent om het systeem van de MeSH- en andere termen onder de knie te krijgen. Het is echter niet de eerste databank waarin we gaan zoeken als we snel een antwoord willen op een klinische vraag. In een volgend artikel gaan we hier uitgebreider op in.

## P I C O

- P artrose van de heup, vrouw ouder dan 65 jaar, duodenaal ulcus in de voorgeschiedenis,  
 I coxibs,  
 C klassieke NSAID's,  
 O ernstige gastro-intestinale bijwerkingen: perforatie, ulcus, bloeding (PUB).

## B r o n n e n

We gaan in de bronnen zoeken naar een antwoord op de vraag: "Hebben patiënten ouder dan 65 jaar met een ulcus in de voorgeschiedenis en die lijden aan heupartrose minder kans op ernstige gastro-intestinale bijwerkingen als ze een cox-2-inhibitor gebruiken in plaats van een klassiek NSAID?"

### Syntheseonderzoek

#### RICHTLIJNEN

- 1 WVVH aanbevelingen voor de goede medische praktijk: geen informatie
- 2 NHG standaarden: geen informatie
- 3 SIGN: geen informatie
- 4 National Guideline Clearinghouse:
  - *Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update*<sup>10</sup>. De primaire behandeling van artrose is niet-farmacologisch, met toevoeging van paracetamol. Pas als dit onvoldoende is, start men met een NSAID. Bij personen met een verhoogd risico van gastro-intestinale bijwerkingen, zoals mensen ouder dan 65 jaar of met een ulcus in de voorgeschiedenis, kan het gebruik van coxibs in plaats van een klassiek NSAID worden overwogen. Deze richtlijn waarschuwt voor het gebruik van coxibs. Er zijn immers geen grote, langdurige studies die het effect op gastro-intestinale bijwerkingen onderzoeken.

- *Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis*<sup>11</sup>. De coxibs lijken minder gastro-intestinale bijwerkingen te geven. Er heerst nochtans onzekerheid over de cardiovasculaire bijwerkingen van de coxibs. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van deze producten, zeker aan patiënten met bestaande cardiovasculaire pathologie.

#### KRITISCHE BESPREKINGEN VAN ONDERZOEK

##### 1 Minerva:

- *Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's*<sup>12</sup>? Er is een significant verschil in het optreden van (ernstige) gastro-intestinale incidenten: het risico van een ulcus of complicatie is 1,3 % met een klassiek NSAID en 0,8 % met celecoxib. Dit betekent dat 200 patiënten met celecoxib moeten worden behandeld om één ulcus of complicatie te vermijden. Bij patiënten die gelijktijdig een laaggedoseerde aspirine nemen, is er geen significant verschil.

- *De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst*<sup>13</sup>? De auteurs besluiten dat de vermindering van het aantal endoscopisch vastgestelde erosies nog niet betekent dat het aantal ernstige complicaties op lange termijn ook daalt.
- *Preventie van NSAID-gerelateerde ulcera: celecoxib is niet beter*<sup>14</sup>. Het risico van een recidief ulcus blijft bestaan bij hoogrisicopatiënten. Paracetamol en beweging zijn de eerste keuzen in de behandeling van artrose.

##### 2 Clinical Evidence, issue 9:

- *What are the effects of oral drug treatment in osteoarthritis*<sup>15</sup>? Ondanks de vele studies die over NSAID's en artrose verschenen zijn, is de evidentie zwak. Bij gebrek aan solide gegevens over de eventuele superioriteit van één product boven een ander, moet men zich laten leiden door andere overwegingen, zoals bijvoor-

beeld het veiligheidsprofiel. De auteurs vonden onvoldoende gegevens om het risico van coxibs te kunnen vergelijken met de klassieke NSAID's.

### 3 ACP Journal Club:

*Rofecoxib caused fewer endoscopic gastroduodenal ulcers than ibuprofen in osteoarthritis*<sup>16</sup>. Met een dosis van 50 mg rofecoxib daalt het risico van gastro-intestinale bijwerkingen van 25 % naar 7 %. Dit betekent dat we 5,5 patiënten met rofecoxib moeten behandelen om één endoscopisch aangetoond ulcus te vermijden na een behandeling van twaalf weken.

#### SYSTEMATISCHE REVIEWS

1 Cochrane: vermeldt wel reviews over het gebruik van coxibs bij reumatoïde artritis, maar niet bij artrose.

### 2 DARE:

*Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib*<sup>17</sup>. De coxibs lijken een alternatief voor de klassiekere NSAID's. Er is een lager risico van gastroduodenale ulcera over een periode van twaalf tot 24 weken. Er zijn langetermijnstudies nodig om een volledige vergelijking te maken.

3 Andere systematische reviews of meta-analyses (gevonden met zoekmachines zoals SumSearch of Trip Database):

- *Cox-2 roundup*. Anonymous, *Bandolier*<sup>18</sup>. *Bandolier* is een maandelijks tijdschrift (zowel gedrukt als on line) om bij te blijven, dat ontstaan is vanuit de universiteit van Oxford. Het is voornamelijk toegespitst op pijnbestrijding. Het lijkt erop dat de coxibs minder gastro-intestinale bijwerkingen geven, hoewel er weinig bewijs is voor een effect op 'harde' uitkomsten, zoals bloedingen als gevolg van een ulcus. De meeste studies beperken zich tot endoscopisch aangetoonde ulcera die vaak asymptomatisch blijven. De discussie situeert zich voornamelijk op economisch vlak: bij patiënten met een laag risico van een NSAID-gerelateerde ulcuscomplicatie (0,4 %) kost het voorkomen van één complicatie 400 000 dollar per jaar. Bij patiënten met een hoog risico (5 %), zoals ouderen of mensen met een ulcus in de voorgeschiedenis, bedraagt dit 30 000 dollar.
- *Cox-2 inhibitors versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid and osteoarthritis patients: gastro-intestinal effects*<sup>19</sup>. De STEER-service, een initiatief van het 'Wessex institute for health research and development' geeft evidence-based antwoorden op klinische vragen. De reviews zijn kort en pragmatisch en worden snel klaargestoomd (acht tot tien weken). De coxibs ge-

ven, in vergelijking met de klassiekere NSAID's, volgens de auteurs minder aanleiding tot gastro-intestinale bijwerkingen. Nochtans konden de meeste studies dit niet met zekerheid aantonen. Er kan geen uitspraak worden gedaan over het gebruik van coxibs bij risicogroepen (zoals ouderen).

- *Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials*<sup>20</sup>. Ook hier is er een significant verschil in aantal endoscopische ulcera op twaalf weken (een relatief risico van 0,29 en een NNT van 6). Voor alle gastro-intestinale effecten is het relatief risico 0,54. Toch konden de auteurs geen uitspraken doen over de effecten op langere termijn.

Hier kan de zoektocht worden beëindigd: er is voldoende informatie om een beleid bij de patiënt in te stellen.

#### Origineel onderzoek

Er is nog heel veel 'evidence' beschikbaar: meer dan 60 artikels. We bespreken ze hier niet allemaal. Minerva en ACP Journal Club behandelden verschillende gevonden artikels.

#### R e s u l t a a t

Na het lezen van de *richtlijnen*, was het mij nog niet helemaal duidelijk: er lijkt een voordeel, maar bij wie wel en bij wie zeker niet? Bij de *kritische besprekingen* wordt het nog ietsje verwarrender: de ene vindt de evidentie zwak, de andere vindt een NNT van 5. Dit doet me besluiten om verder te zoeken. Uiteindelijk kom ik na het lezen van de *systematische reviews* tot het besluit dat coxibs waarschijnlijk minder gastro-intestinale bijwerkingen geven, maar dat er weinig gegevens beschikbaar zijn over de effecten op langere termijn. Bovendien zijn er weinig bewijzen van een verband met klinisch relevante uitkomsten. Algemeen kunnen we stellen dat de coxibs het risico van een gastro-intestinale bijwerking ongeveer halveren. De juiste plaats van de coxibs moet nog worden bepaald. Veel hangt af van het kostenplaatje. Het lijkt weinig waarschijnlijk dat ze de klassieke NSAID's volledig zullen vervangen, maar ze kunnen nuttig zijn bij een geselecteerde groep van patiënten.

**T e r u g n a a r d e p a t i ë n t**

Ik vertel mevrouw DP dat zij, gezien het duodenaal ulcus in de voorgeschiedenis, een hoger risico heeft om opnieuw een ernstige gastro-intestinale complicatie te krijgen als ze een klassiek NSAID neemt (ongeveer één kans op 20). Met een coxib daalt dat risico met ongeveer de helft, dus één kans op 40. Mevrouw DP schrikt even: "Wat moet ik daarmee? Het blijft toch nog veel, één kans op 40. Ik dacht dat die nieuwe pillen nooit problemen gaven met de maag. Dat durf ik toch niet riskeren. De vorige keer met die maagzweer heb ik echt veel pijn gehad. Zoveel pijn doet mijn heup nu ook weer niet."

Ik stel haar voor om eerst de paracetamol dagelijks en in voldoende dosis te gebruiken. Indien ze dan nog veel pijn ondervindt of ernstig belemmerd wordt in haar dagelijks leven, kunnen we een coxib overwegen.

**AUTEURS**

A. Van den Bruel is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Evidence-based Medicine (CEBAM) en is tevens onderzoeker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

E. Vermeire is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen en tevens staf lid van het Centrum voor Evidence-based Medicine (CEBAM);

F. Buntinx is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

B. Aertgeerts is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en tevens directeur van het Centrum voor Evidence-based Medicine (CEBAM).

**L i t e r a t u u r**

- Wallace JL. Distribution and expression of cyclo-oxygenase iso-enzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1999;107(6A):115-165;discussion:165-175.
- Vane JR, Warner TD. Nomenclature for cox-2 inhibitors. *Lancet* 2000;356(9239):1373-4.
- Van den Bruel A, Vermeire E, Aertgeerts B. Otitis Media bij kinderen. Hoe een PICO-vraag formuleren? *Huisarts Nu* 2003;32:331-5.
- Greenhalgh T. How to read a paper – the MEDLINE database. *BMJ* 1997;315:180-3.
- Coenen S, Van den Bruel A. PICO's beginnen met de juiste vraag: Inleiding op een nieuwe artikelenreeks. *Huisarts Nu* 2003;32:329-30.
- Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA. Users' guides to the medical literature. XXI Using electronic health information resources in evidence-based practice. *JAMA* 2000;283:1875-9.
- Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RLPM. Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 2000:18-30.
- Haynes RB, Wilczynski N, McKibbin KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Informatics Assoc* 1994;1:447-58.
- Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;126:532-8.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
- Technology Appraisal Guidance – No. 27. London: National Institute for Clinical Excellence (NHS), 2001.
- Van Driel M. Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(6):263-8.
- Van Driel M, Art B, Soenen K. De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(5):225-9.
- Chevalier P. Preventie van NSAID-gerelateerde ulcera: celecoxib is niet beter. *Minerva* 2003;8:124-5.
- Musculoskeletal disorders, Osteoarthritis. What are the effects of oral drug treatment? London: BMJ Clinical Evidence, 2003. ([www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com))
- Henry D, McGettigan P. Rofecoxib caused fewer endoscopic gastroduodenal ulcers than ibuprofen in osteoarthritis. *ACP Journal Club* 2000;v132(3):96.
- Database of Reviews of Effectiveness. Upper gastroduodenal ulceration in arthritis patients treated with celecoxib. *DARE* 2002;vol. 4.
- [www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band75/b75-2.html](http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band75/b75-2.html)
- De Vries C. Cox-II inhibitors versus non steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid and osteoarthritis patients: gastrointestinal effects. In: Foxcroft DR, Muthu V (eds). STEER: Succinct and Timely Evaluated Evidence Reviews 2002;2(8). Wessex Institute for Health Research and Development, University of Southampton. <http://www.signpoststeer.org>
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-26.

Deze reeks is gemaakt in samenwerking met het Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (CEBAM): [www.cebam.be](http://www.cebam.be)

