Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud maart 2019 volume 18 nummer 2

Duiding

- Verminderen preventieve interventies het aantal astma-exacerbaties bij kinderen tijdens de herfst?
  Frans De Baets 14

- Desmopressine als behandeling voor nycturie bij mannen?
  Matthias Vanneste 18

Bondig

- De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega 3 en omega 6) in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen: facts en fiction
  Barbara Claus, Gert Laekeman 24

Verminderen preventieve interventies het aantal astma-exacerbaties bij kinderen tijdens de herfst?

Referentie
Pike KC, Akhbari M, Kneale D, Harris KM. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD012393.pub2

Duiding
Frans De Baets, Longziekten, infectieziekten en aangeboren immuun-stoornissen bij kinderen, UZ Gent

Klinische vraag

Wat is bij kinderen met astma het effect van farmacotherapie en gedragsinterventies die als doel hebben het aantal exacerbaties tijdens de herfst te doen dalen?

Achtergrond

De incidentie van astma-exacerbaties bereikt elk jaar een piek in de eerste schoolmaanden (september tot november) na de zomervakantie (1). Hiervoor kan men heel wat oorzaken aanwijzen: gedaalde therapietrouw omdat er tijdens de zomermaanden meestal weinig klachten zijn (2), een hogere virale infectiedruk resulterend in respiratoire infecties als uitlokkende factor voor astma (2), grotere blootstelling aan het huisstofmijtallergeen bij het begin van de herfst (3). Aangezien deze piekfrequentie voorspelbaar is, zouden preventieve interventies tijdens deze periode zinvol kunnen zijn om het aantal astma-exacerbaties te reduceren. Bestaande astmamedicatie opdrijven, aanvullen of de therapietrouw bevorderen zijn strategieën die men in deze context reeds onderzocht, maar een literatuuronderzoek werd nog nooit uitgevoerd.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group's Trials Register (met wekelijks of maandelijks bijhouden van de literatuur via CENTRAL, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, PsycINFO Ovid, CINAHL EBSCO, AMED EBSCO, verslagen van congressen), ClinicalTrials.gov, World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform; tot 1 december 2017
- referentielijsten van primaire studies en reviews, websites van de firma's Merck, Novartis en Ono Pharmaceutical
- geen restrictie op vlak van taal of publicatie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies die preventieve interventies bedoeld om het aantal astma-exacerbaties tijdens de herfst te doen dalen, vergelijken met gebruikelijke zorg
- van de 546 geïdentificeerde studies werden er uiteindelijk 5 geselecteerd: 3 studies bestudeerden het effect van leukotrieenreceptorantagonisten, één de invloed van een brief om de therapietrouw te verbeteren en een laatste het effect van omalizumab of een boosterdosis inhalatiecorticosteroïden.

Bestudeerde populatie

- in totaal 14 252 kinderen jonger dan 18 jaar (1 tot 17 jaar naargelang de studie) met astma; de ESW bedroeg gemiddeld 90% in 2 studies (4,5); het gebruik van inhalatiecorticosteroïden

varieerde van 90% in één studie (6) tot ≤50% in 2 andere studies (4,7); de enige eerstelijnsstudie includeerde patiënten met mild astma (8).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal kinderen met minstens één astma-exacerbatie tijdens de herfstperiode, gedefinieerd als een toename van astmasymptomen waarvoor een behandeling met orale corticosteroïden of een hospitalisatie vereist was
- secundaire uitkomstmaten: aantal kinderen met astma-exacerbaties waarvoor hospitalisatie of opname op pediatrische intensieve zorgen vereist was, aantal astmagerelateerde overlijdens, mate van astmacontrole, astmagerelateerde levenskwaliteit, aantal dagen schoolverlet, ongewenste effecten
- meta-analyse met random effects model.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: het aantal kinderen met minstens één astma-exacerbatie tijdens de herfstperiode waarvoor een behandeling met orale corticosteroïden of hospitalisatie vereist was, was statistisch significant lager in de groep die gedurende 90 dagen na de start van de school *omalizumab* in plaats van placebo kreeg (11,3% versus 21,0%; odds ratio 0,48 met 95% BI van 0,25 tot 0,92; N=1 studie (5); n=513 kinderen)
- op basis van de primaire uitkomstmaten die door de verschillende geïncludeerde studies gedefinieerd waren, zag men:
  - 53% minder dagen met toegenomen astmasymptomen (erger dan gewoonlijk, ongepland doktersbezoek, nood aan extra astmamedicatie, behandeling met orale corticosteroïden) tijdens een behandeling met *montelukast* versus placebo gedurende 45 dagen (3,9% versus 8,3%; p=0,02; N=1 studie (6); n=194 kinderen)
  - geen verschil in toename van astmasymptomen (toename van symptomen overdag en 's nachts, toegenomen gebruik van bèta$_2$-mimetica en inhalatiecorticosteroïden, behandeling met orale corticosteroïden, ongepland doktersbezoek, spoedopname of hospitalisatie wegens astma) tijdens een behandeling met *montelukast* versus placebo gedurende 8 weken (N=1 studie (4); n=998 kinderen)
  - geen verschil in totale astmascore (gebaseerd op astmasymptomen, toenemend gebruik van astmamedicatie, gebruik van orale corticosteroïden, ongepland doktersbezoek) tijdens behandeling met *pranlukast* versus placebo gedurende 60 dagen (N=1 studie (7); n=121 kinderen)
  - geen verschil in aantal ongeplande doktersbezoeken (voor luchtwegaandoening) van september tot december na het versturen van een brief door de huisarts naar de ouders op 29 juli waarin ze aangespoord worden om voldoende onderhoudsinhalatiebehandeling voor astma te voorzien alvorens de school hervat versus controle (N=1 studie (8); n=10 481 kinderen)
- secundaire uitkomstmaten: geen aparte studieresultaten voor hospitalisatie, opname op pediatrische intensieve zorgen, overlijden door astma, gestandaardiseerde astmasymptoomcontrole, levenskwaliteit, schoolverlet
- ongewenste effecten: geen verschil in (ernstige) ongewenste effecten tussen de interventie- en de controlegroepen (N=4 farmacologische studies).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met omalizumab gedurende 4 tot 6 weken na het begin van het schooljaar het aantal astma-exacerbaties tijdens de herfst kan verminderen. Behalve pijn ter hoogte van de injectieplaats is er geen bewijs dat deze dure strategie gepaard gaat met meer ongewenste effecten. Er zijn geen gegevens over het effect van deze en andere seizoensgebonden interventies op astmacontrole, levenskwaliteit en astmagerelateerde mortaliteit. Toekomstige studies zouden gebruik moeten maken van een, indien mogelijk gestandaardiseerde, definitie voor astma-exacerbaties. Om mogelijke verschillen van effect in subgroepen te kunnen onderzoeken moeten deelnemers van

toekomstige studies goed gekarakteriseerd worden wat betreft hun leeftijd, geslacht, ernst van astma en voorgeschiedenis van astma-exacerbaties.

Financiering van de studie
Interne financiering van het National Institute for Health Research (NIHR), via Comprehensive Clinical Research Network en NIHR Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust and University College London, UK, en tewerkstelling van Karen Pike. Katherine Harris ontving steun voor haar doctoraat van NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC) North Thames bij Bart's Health NHS Trust. De standpunten van de auteurs staan los van de ondersteunende instanties.

Belangenconflicten van de auteurs
Er zijn geen belangenconflicten bekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen
Van de 546 in verschillende bronnen gevonden studies selecteerden 2 onafhankelijke onderzoekers bij consensus (met een derde onderzoeker indien geen overeenstemming) slechts 5 studies op basis van vooraf vastgelegde inclusiecriteria. Twee onderzoekers beoordeelden voor elke studie het risico van bias volgens het **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** (9). Alle studies waren op een correcte manier gerandomiseerd alhoewel **concealment of allocation** voor 3 studies niet voldoende sluitend was. De **open label** RCT met pranlukast had een hoog risico van **performance, detection** en **attrition bias**. Alleen de RCT met omalizumab (5) had resultaten voor de primaire uitkomstmaat die door de reviewers gedefinieerd werd. De andere studies gebruikten telkens verschillende definities voor astma-exacerbaties. Beide studies met montelukast gebruikten het percentage dagen met toegenomen astmasymptomen als enige uitkomstmaat. Het interpreteren van deze uitkomst is sterk onderhevig aan subjectiviteit. De studie met pranlukast maakte gebruik van een niet-gevalideerde astmascore. Opvallend is dat geen enkele studie de gevalideerde **childhood Asthma Control Test (cACT)** gebruikte (10). Samen met belangrijke verschillen in studiepopulatie op vlak van leeftijd en astma-ernst en in behandelingsstrategie leiden deze verschillende uitkomstmaten tot een belangrijke **klinische heterogeniteit**. Toch deed men een poging om de 2 montelukaststudies te poolen, maar door deze klinische heterogeniteit zal het moeilijk blijven om de resultaten correct te interpreteren. Een geplande subgroep- en sensitiviteitsanalyse kon niet uitgevoerd worden door het kleine aantal studies en de grote variatie in inclusiecriteria, interventies en uitkomstmaten.

Interpretatie van de resultaten
Twee van de 4 farmacologische studies rapporteerden een positief effect van preventieve medicatie op astma-exacerbaties. Omalizumab om de 2 tot 4 weken subcutaan toegediend vanaf 4 tot 6 weken voor de start tot 90 dagen na de start van het schooljaar, deed het aantal astma-exacerbaties dalen bij kinderen met mild tot ernstig allergisch astma met IgE >30 IU/ml. Een subgroepanalyse van de studie zelf toonde aan dat het effect alleen statistisch significant was bij kinderen met ernstig astma (5). Ook is het onduidelijk in hoeverre deze daling in astma-exacerbaties zich zal vertalen in betere astmacontrole en astmagerelateerde levenskwaliteit en in minder schoolverlet.
De 2 studies met montelukast leverden tegenstrijdige resultaten op. Ook met pranlukast (niet verkrijgbaar in België) werd geen effect in astmascore gezien. Andere studies toonden aan dat leukotrieenreceptorantagonisten weinig effect hebben bij een astma-exacerbatie (11,12) en daarom is het misschien niet verwonderlijk dat deze producten ook in een preventieve setting weinig resultaat opleveren.
In één studie (5) zag men in een subgroep van kinderen met mild astma geen verschil in aantal exacerbaties tussen het preventief opdrijven van de dosis inhalatiecorticosteroïden en placebo. Met

deze strategie werden ook in vroegere studies weinig resultaten opgetekend in het kader van de behandeling van astma-exacerbaties (13-15).
Door de korte duur van de follow-up is het onmogelijk om de ongewenste effecten van deze preventieve farmacologische interventies correct in te schatten.
De studie die het effect onderzocht van het inwerken op de therapietrouw met een brief naar de ouders, gebruikte als enige uitkomstmaat het verschil in aantal ongeplande doktersbezoeken. Het is niet duidelijk in hoeverre men dit eindpunt nauwkeurig gemeten heeft.

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde systematische review van 5 RCT's met globaal genomen gering risico van bias toont aan dat het preventieve gebruik van omalizumab na de schoolvakantie het aantal astma-exacerbaties in de herfst doet dalen bij kinderen met matig tot ernstig allergisch astma. Het effect van leukotrieenantagonisten is onduidelijk. Ook het effect van het aansporen tot grotere therapietrouw met een brief aan de ouders vraagt om verder onderzoek.

Voor de praktijk

Preventieve maatregelen om tijdens de herfst exacerbaties te vermijden bij kinderen met astma worden niet vermeld in Nederlandstalige richtlijnen (16,17). Een recente update van de GINA-richtlijn erkent dat het herfstseizoen een risicoperiode is voor astma-exacerbaties maar beveelt evenmin preventieve maatregelen voor deze periode aan (18). Uit bovenstaande systematische review kunnen we besluiten dat alleen een preventieve behandeling met omalizumab het aantal exacerbaties bij kinderen met mild tot ernstig astma tijdens de herfstmaanden doet dalen. Deze aanpak is in België echter niet van toepassing daar het gebruik van omalizumab uitsluitend geïndiceerd is voor de behandeling van patiënten ouder dan 6 jaar met ernstig persisterend allergisch astma (met bewezen IgE-overgevoeligheid) onder hoge dosis inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β_2-mimetica.

Productnamen

- omalizumab = Xolair®

Referenties zie website

Desmopressine als behandeling voor nycturie bij mannen?

Referentie
Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012059.pub2

Duiding
Matthias Vanneste, lab voor Experimentele Urologie, UZ Leuven; VIB en Centre for Brain & Disease Research, KULeuven

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van desmopressine ten opzichte van andere behandelingen voor nycturie bij mannen?

Achtergrond

De International Continence Society (ICS) definieert nycturie als minstens eenmaal per nacht wakker worden omdat men moet plassen (1,2). Nycturie is een symptoom van de onderste urinewegen (LUTS) en kan het gevolg zijn van een verminderde anatomische of functionele (zoals overactiviteit van de blaas als gevolg van een bladder outlet obstructie bij benigne prostaathypertrofie) blaascapaciteit, (nachtelijke) polyurie of een primaire of secundaire slaapstoornis (3). Twee of meer nachtelijke micties worden door de meeste patiënten als hinderlijk ervaren (4), kunnen een belangrijke impact hebben op de slaapkwaliteit en uitmonden in vermoeidheid en daling van de productiviteit overdag (5). Als behandeling voor nycturie onderscheidt men gedragstherapie, medicamenteuze behandelingen en chirurgie. Desmopressine, een kunstmatige analoog van het menselijke vasopressine (dat door de hypofyse wordt afgescheiden bij hyperosmolariteit en hypovolemie van het bloed), heeft een antidiuretische activiteit met verminderde urineproductie voor gevolg. Het klinische effect van desmopressine ten opzichte van andere behandelingen voor nycturie is echter nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Scopus, Google Scholar, Web of Science, Western Pacific Region Index Medicus (tot en met 1 augustus 2017)
- ClinicalTrials.gov en World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- referentielijsten van gevonden artikels, contacteren van auteurs en sponsors van studies, syllabi van congressen.

Geselecteerde studies

- 14 gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies die bij mannen met nycturie (gedefinieerd als ≥1 mictie per nacht) het effect vergelijken van desmopressine versus placebo, gedragstherapie, andere medicatie of heelkunde voor LUTS
- exclusiecriteria: kinderen, volwassenen met primaire of secundaire enuresis of met onderliggende aandoeningen (Cushing syndroom, multiple sclerosis, autonome dysfunctie).

Bestudeerde populatie

- in totaal 2 966 mannen van gemiddeld 57 tot 74 jaar met nycturie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal nachtelijke micties, levenskwaliteit, ernstige ongewenste effecten (symptomatische hyponatriëmie, aritmie, nood aan ziekenhuisopname, respiratoire insufficiëntie)
- secundaire uitkomstmaten: duur van de eerste slaapepisode van de nacht, tijd tot de eerste nachtelijke mictie, mineure ongewenste effecten (asymptomatische hyponatriëmie, hoofdpijn, nausea, insomnie, droge mond, hypertensie, buikpijn, perifeer oedeem), behandelingsstop wegens ongewenste effecten
- subgroepanalyse en sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten (*zie tabel 1*):
  - op middellange termijn (3 tot 12 maanden) vermindert desmopressine het aantal nachtelijke micties versus placebo (gemiddeld verschil van -0,85 met 95% BI van -1,17 tot -0,35; N=1, n=115) zonder toename in ernstige ongewenste effecten (N=1, n=115); op korte termijn (1 tot 3 maanden) is er geen verschil in aantal nachtelijke micties (N=5, n=1599, I^2=92%) en ernstige ongewenste effecten (N=2, n=536, I^2=68%) tussen desmopressine en placebo; er zijn geen gegevens tussen desmopressine en placebo op vlak van levenskwaliteit
  - op korte termijn is er geen verschil in het aantal nachtelijke micties, noch in levenskwaliteit tussen desmopressine en alfa-blokkers (N=1, n=31); er zijn geen gegevens over het verschil tussen desmopressine en alfa-blokkers op vlak van levenskwaliteit
  - op korte termijn is er een kleine statistisch significante daling in het aantal nachtelijke micties maar ook in levenskwaliteit met de combinatie van desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker alleen (gemiddeld verschil van respectievelijk -0,47 met 95% BI van -0,73 tot -0,21 en -0,29 met 95% BI van -0,51 tot -0,07; N=3, n=341, I^2 resp. 42% en 0%) zonder verschil in aantal ernstige ongewenste effecten
  - in vergelijking met de combinatie van een anticholinergicum + alfa-blokker is er met de combinatie van desmopressine + alfa-blokker geen verschil in het aantal nachtelijke micties en ernstige ongewenste effecten (N=1, n=427)
  - voor de primaire uitkomstmaten zijn er geen gegevens beschikbaar over het verschil tussen desmopressine en gedragstherapie (vochtrestrictie tijdens de nacht)
- secundaire uitkomstmaten (*zie tabel 2*):
  - op middellange termijn (3 tot 12 maanden) verlengt desmopressine de duur van de eerste slaapepisode versus placebo (gemiddeld 18,4 minuten langer met 95% BI van 11,6 tot 25,2 minuten) zonder toename in mineure ongewenste effecten en behandelingsstop (N=1, n=115); ook op korte termijn (1 tot 3 maanden) verlengt desmopressine de duur van de eerste slaapepisode versus placebo (gemiddeld 54,60 minuten langer met 95% BI van 13,99 tot 95,21 minuten; N=4, n=652; I^2=93%) zonder toename in mineure ongewenste effecten (N=3, n=594; I^2=64%) en behandelingsstop (N=4, n=614; I^2=0%)
  - de duur van de eerste slaapepisode is gemiddeld 90 minuten langer (met 95% BI van 1,95 tot 178,05 minuten; N=1, n=60) met desmopressine dan met gedragstherapie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat desmopressine in vergelijking met placebo op middellange termijn (3-12 maanden) het aantal nachtelijke micties bij een belangrijk deel van de patiënten met nycturie kan verminderen zonder toename van majeure ongewenste effecten. Men vond geen bewijs over het effect in vergelijking met gedragstherapie. Op korte termijn (1 tot 3 maanden) is er waarschijnlijk een vergelijkbaar aantal nachtelijke micties en gering aantal majeure ongewenste effecten met desmopressine en met alfa-blokkers. De combinatietherapie van desmopressine met alfa-blokkers of anticholinergicum biedt geen extra voordeel. De bevindingen van deze systematische review zijn beperkt door de korte follow-up, de tekortkomingen en de onnauwkeurigheid van de geïncludeerde studies.

Financiering van de studie
De auteurs rapporteren geen externe financieringsbronnen.

Belangenconflicten van de auteurs
De auteurs rapporteren geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze systematische review en meta-analyse voerden een uitgebreide literatuurstudie uit in verschillende databanken, aangevuld met het rechtstreeks contacteren van auteurs en het manueel screenen van congresabstracts voor het opsporen van ongepubliceerd studies. Alle gevonden studies zijn onafhankelijk gescreend door twee auteurs en geselecteerd volgens het *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (6). Men beoordeelde het risico van bias van elke geïncludeerde studie met de Cochrane-risk-of-bias-schaal (6). Voor **selectiebias**, **performance bias** en **detectiebias** scoorde telkens minder dan de helft van de 14 studies als 'laag risico van bias'. Voor de andere studies kon het risico van bias meestal niet geverifieerd worden. De kwaliteit van de bewijskracht voor de verschillende vergelijkingen presenteerde men met het **GRADE-systeem** (7). In het algemeen was de GRADE laag tot matig, met in de subgroep 'desmopressine versus placebo op korte termijn' ook enkele resultaten met zeer lage kwaliteit van bewijs.

Tussen de studies was er een grote variatie in toedieningsweg en dosering van desmopressine. Drie studies rapporteerden nasale toediening van desmopressinespray met een dosis variërend van 0,75 µg tot 20 µg, 4 studies gebruikten sublinguale toediening van 10-100 µg desmopressine en in de resterende gevallen werd desmopressine oraal toegediend in 100-400 µg per inname. Behalve een grote klinische heterogeniteit stelde men in sommige meta-analyses bovendien een belangrijke statistische heterogeniteit vast. De auteurs voerden enkele subgroepanalyses uit maar door het beperkte aantal patiënten moeten we deze met grote voorzichtigheid interpreteren.

Interpretatie van de resultaten

De interpretatie van de resultaten wordt sterk bemoeilijkt door de klinische heterogeniteit en de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies. Bovendien is in 13 van de 14 studies de follow-up gelimiteerd tot ≤3 maanden. Door de korte opvolging kunnen we noch de effecten op lange termijn, noch de ongewenste effecten bij deze chronische aandoening correct inschatten.

Met desmopressine versus placebo op korte termijn kon men geen verschil zien in het aantal nachtelijke micties, maar door de methodologische tekortkomingen van de studies en de belangrijke statistische heterogeniteit is de kwaliteit van het bewijs laag. Door het kleine aantal geïncludeerde patiënten is er bovendien veel onzekerheid over het afwezige verschil in ernstige ongewenste effecten (GRADE zeer laag). Op middellange termijn (3-12 maanden) zou desmopressine versus placebo voor een statistisch significante daling van het aantal nachtelijke micties zorgen (GRADE laag). De gemiddelde vermindering van nachtelijke micties met 0,85 per nacht ligt echter lager dan de klinisch relevante drempel die door de onderzoekers vooropgesteld werd (8). Bovendien was een vergelijking van het aantal mannen met gestopte nycturie een klinisch relevantere uitkomstmaat geweest. Zowel op korte als op middellange termijn zag men met desmopressine een verlenging van de eerste slaapepisode met respectievelijk 55 en 95 minuten maar dat effect is zeer onzeker (GRADE resp. zeer laag en laag). De geringe daling in aantal nachtelijke micties en toename van de eerste slaapepisode werd reeds aangetoond in een eerdere systematische review van 10 studies met korte follow-up (9). Opmerkelijk is dat ook in de huidige systematische review geen enkele studie met desmopressine versus placebo resultaten over levenskwaliteit rapporteerde wat bij deze aandoening toch een belangrijk item is (*zie Achtergrond*). In een subgroepanalyse bleek dat patiënten met nycturie én nachtelijke polyurie (gedefinieerd als een nachtelijke urineproductie die meer dan 1/3 van de totale 24-uurs urineproductie bedraagt) op korte termijn een sterkere daling van het aantal nachtelijke micties hadden dan patiënten zonder nachtelijke polyurie (gemiddeld verschil van -1,28

(95% BI van -1,64 tot -0,92; N=1, n=115) versus -0,26 (95% BI van -1,00 tot 0,48) (N=3, n=614). Hieruit zouden we kunnen afleiden dat een onderscheid maken tussen beide groepen aan de hand van een mictiedagboek kan helpen om de kans op succes met desmopressine te voorspellen, maar deze hypothese moet verder onderzocht worden.
Er was geen verschil in aantal nachtelijke micties en verbetering van levenskwaliteit tussen desmopressine en alfa-blokkers (GRADE matig). Patiënten die desmopressine combineerden met een alfa-blokker hadden minder nachtelijke micties dan alfa-blokkers alleen, maar dit ging wel gepaard met een daling van de levenskwaliteit (GRADE matig), waardoor dit effect klinisch niet relevant is.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat desmopressine in vergelijking met placebo op middellange maar niet op korte termijn het aantal nachtelijke micties vermindert zonder toename in ongewenste effecten bij mannen met nycturie. De kwaliteit van het bewijs is echter laag tot zeer laag en de klinische relevantie van het effect is onduidelijk.

Voor de praktijk

Wanneer hinderlijke nycturie de belangrijkste klacht is van LUTS bij mannen kan een medicamenteuze behandeling overwogen worden (2). Wanneer de nycturie gepaard gaat met (of onderdeel is van) klachten van een overactieve blaas of een (met dagboek) geobjectiveerde kleine blaascapaciteit kan een anticholinergicum opgestart worden (2). Wanneer de klachten van nycturie niet kunnen worden toegeschreven aan een overactieve blaas, geniet een alfa-blokker de voorkeur (2). Desmopressine wordt niet aanbevolen omdat het effect, zelfs in geval van nachtelijke polyurie, nog onduidelijk is en de veiligheid van dit middel op grote schaal nog niet onderzocht werd (2). De resultaten van de hoger beschreven systematische review stellen deze aanbevelingen niet in vraag.

Productnamen

- Desmopressine = Minirin®, Nocdurna®

Referenties

1. Frequent urineren (pollakisurie) en nycturie. Ebpracticenet 26/08/2009. Laatste update 28/02/2017.
2. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen. Huisarts Wet 2013:56:114-22.
3. Tikkinen KA, Johnson TM, Tammela TL, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. Eur Urol 2010;57:488-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.080
4. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. J Urol 2013;189(1 Suppl):S86-S92. DOI:10.1016/j.juro.2012.11.033
5. Doo SW, Lee HJ, Ahn J, et al. Strong impact of nocturia on sleep quality in patients with lower urinary tract symptoms. World J Mens Health 2012;30:123-30. DOI: 10.5534/wjmh.2012.30.2.123
6. Higgins JP, Green S, editor(s). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available at handbook.cochrane.org
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
8. Krader CG. Antimuscarinic decreases nocturnal urgency episodes. Urology Times 01/06/2012. URL: https://www.urologytimes.com/modern-medicine-now/antimuscarinic-decreases-nocturnal-urgency-episodes (website geraadpleegd op 19/02/2019).
9. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. J Urol 2014;192:829-35. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.095

Tabel 1. Primaire uitkomstmaten.

	desmopressine versus placebo (6 studies, 1 714 patiënten)	**desmopressine versus gedragsaanpassing** (1 studie, 60 patiënten) enkel korte termijn	**desmopressine versus alfa-blokker** (1 studie, 31 patiënten) enkel korte termijn	**desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker** (3 studies, 341 patiënten) enkel korte termijn	**desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker + anticholinergicum** (1 studie, 405 patiënten) enkel korte termijn
aantal micties per nacht	< 3m: geen verschil (gemiddeld verschil -0,46, 95% BI van -0,94 tot 0,01) > 3m: desmopressine vermindert aantal nachtelijke micties (gemiddeld verschil -0,85, 95% BI van -1,17 tot -0,53)	N.G.*	geen verschil (gemiddeld verschil 0,30, 95% BI van -0,20 tot 0,80)	(beperkt) lager onder combinatietherapie (gemiddeld verschil -0,47, 95% BI van -0,73 tot -0,21)	geen verschil (gemiddeld verschil -0,43, 95% BI van -0,97 tot 0,11)
levenskwaliteit	N.G.	N.G.	geen verschil (gemiddeld verschil 0,00, 95% BI van -0,35 tot 0,35)	**IPSS-score**** licht lager onder combinatietherapie (gemiddeld verschil -0,29, 95% BI van -0,51 tot -0,07)	N.G.
majeure neveneffecten	< 3m: geen verschil, maar zeer lage kwaliteit data (RR 0,97, 95% BI van 0,10 tot 9,03) > 3m: lage kwaliteit data, geen verschil (RR 3,05, 95% BI van 0,13 tot 73,39)	N.G.	N.G.	geen verschil (RR 0,30, 95% BI van 0,01 tot 7,32)	geen majeure neveneffecten opgetreden in beide groepen

* N.G. = niet gerapporteerd
** IPSS-score: International Prostate Symptoms Score

Tabel 2. Secundaire uitkomstmaten.

	desmopressine versus placebo	**desmopressine versus gedragsaanpassing**	**desmopressine versus alfa-blokker**	**desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker**	**desmopressine + alfa-blokker versus alfa-blokker + anticholinergicum**
duur eerste slaapepisode	< 3m: zeer lage kwaliteit data, mogelijks verlenging (gemiddeld verschil 54,60 minuten, 95% BI van 13,99 tot 95,21) > 3m: verlenging met 18 minuten gemiddeld, 95% BI van 11,6 tot 25,2	gemiddeld 90 minuten langer met desmopressine (95% BI van 1,95 tot 178,05)	N.G.	N.G.	N.G.
tijd tot eerste mictie	N.G.	N.G.	N.G.	N.G.	N.G.
mineure neveneffecten	< 3m: geen verschil maar zeer lage kwaliteit data (RR 1,41, 95% BI van 0,56 tot 3,55) > 3m: geen verschil (RR 0,86, 95% BI van 0,49 tot 1,49)	N.G.	N.G.	geen verschil (RR 1,60, 95% BI van 0,15 tot 16,82)	kleine toename in groep desmopressine + alfa-blokker (RR 0,22, 95% BI van 0,05 tot 0,98)
stopzetten behandeling	< 3m: geen verschil (RR 1,1, 95% BI van 0,57 tot 2,24) > 3m: geen verschil (RR 3,05, 95% BI van 0,13 tot 73,39)	N.G.	N.G.	geen verschil (RR 2.84, 95% BI van 0,46 tot 17,66)	kleine toename in groep desmopressine + alfa-blokker (RR 0,22, 95% BI van 0,05 tot 0,98)

De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega 3 en omega 6) in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen: *facts* en *fiction*

Referenties
1. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012345.pub3
2. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4
3. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub4

Duiding
Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent en Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

Meervoudig of poly-onverzadigde vetzuren, verder PUFA's genoemd (Poly Unsaturated Fatty Acids) kenmerken zich door minstens twee onverzadigde bindingen in hun koolstofketen. De benaming omega 3 en omega 6 heeft te maken met de positie van de eerste dubbele binding: respectievelijk op het 3de of 6de koolstofatoom te beginnen aan het methyluiteinde. PUFA's zijn eerder vloeibaar dan vast bij kamertemperatuur en we vinden ze terug in visoliën en plantaardige oliën. Alfa-linoleenzuur (omega 3) en linolzuur (omega 6) zijn essentiële vetzuren voor de mens en moeten met de voeding worden ingenomen. Ook eicosapentaeenzuur of EPA (visoliën) en docosahexaeenzuur of DHA[1] (visoliën) zijn omega 3-vetzuren die in het lichaam gesynthetiseerd worden uit alfa-linoleenzuur. Ze zijn semi-essentieel omdat een voldoende aanvoer via de voeding nodig is om aan de behoefte te voldoen.

In Minerva bespraken we reeds de mogelijke bijdrage van PUFA's voor de (cardiovasculaire) gezondheid. Postinfarct-behandeling met PUFA's zou de totale sterfte reduceren maar het NNT is hoog (77 patiënten moeten gedurende 3,5 jaar worden behandeld om één overlijden te vermijden). Het is daarom niet aan te bevelen om bij deze patiënten PUFA-supplementen op te starten (1,2). Inname van 1g omega 3-vetzuren per dag zou bij patiënten met symptomatisch hartfalen een absolute risicoreductie voor mortaliteit van 1,8% (95% BI van 0,3 tot 3,9) en voor mortaliteit of hospitalisatie van 2,3% (95% BI van 0,0 tot 4,6) opleveren. Deze winst komt overeen met een NNT van 56 voor mortaliteit en een NNT van 44 voor mortaliteit of hospitalisatie (3,4). Een meta-analyse van heterogene studies leverde geen betrouwbaar bewijs op dat toediening van omega 3-vetzuren (met sterk variërende samenstelling) bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of diabetes voordelig is op het vlak van mortaliteitsdaling of preventie van restenose na een percutane coronaire interventie (5,6).

De mogelijke therapeutische effecten van poly-onverzadigde vetzuren (PUFA's) blijven dus ter discussie staan. In drie recente systematische reviews en meta-analyses van de Cochrane Collaboration werd gezocht naar het effect van PUFA's op vlak van primaire en secundaire cardiovasculaire preventie (7-9).

[1] EPA en DHA zijn als geneesmiddel geregistreerd in België (Omacor®).

Poly-onverzadigde vetzuren en cardiovasculaire preventie (7):
Men includeerde 49 studies (jaren ’60 tot op heden) waarin 24 272 patiënten gedurende minstens één jaar opgevolgd werden. Lange follow-upstudies (>5 jaar) dateren van voor de eeuwwisseling. Twee 5-jaarsstudies werden in 2006 en 2013 gepubliceerd (10,11). In 33 studies hadden de deelnemers geen voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte. De dagelijkse inname van PUFA’s werd op 3,9 tot 8% van de totale energie inname geschat (cfr. aanbeveling HGR: 1% tot 2% van de totale energie inname voor omega 3 en 4 tot 8% voor omega 6 (12)). In de meeste studies werden PUFA’s onder vorm van capsules ingenomen, maar in 8 studies gaf men eerder dieetadvies, in 8 andere studies liet men bijvoorbeeld extra noten of margarine innemen en in 3 studies koos men voor een gecombineerd gebruik van verschillende PUFA-bronnen. 11 studies hadden een laag risico van bias. De auteurs konden met PUFA’s geen significant voordeel op vlak van globale en cardiovasculaire mortaliteit (N=24 en 16), noch in aantal coronaire en cardiovasculaire gebeurtenissen (N=15 en 16) en CVA’s (N=11) vaststellen. De totale cholesterol en triglyceriden daalden licht onder invloed van PUFA’s (gemiddeld verschil van respectievelijk -0,12 mmol/l met 95% BI van -0,23 tot -0,02 en -0,12 met 95% BI van -0,20 tot -0,04), terwijl HDL- en LDL-cholesterol niet werden beïnvloed en het lichaamsgewicht met gemiddeld 0,76 kg (95% BI van 0,34 tot 1,19) toenam.

Omega 3-vetzuren en cardiovasculaire preventie (8):
Meestal namen patiënten omega 3-vetzuren in onder vorm van capsules, maar in sommige studies werd verrijkte voeding gebruikt of dieetadvies gegeven. Patiënten in de controlegroepen kregen placebo of gebruikten gewone voeding. Van de 79 studies (n=112 059 deelnemers) waren er 25 met een laag risico van bias. Opvolging van de patiënten gebeurde over een periode van 12 tot 72 maanden. Noch met EPA, noch met DHA zag men een statistisch significant verschil tussen hoge en lage gebruikers op vlak van algemene en cardiovasculaire mortaliteit, aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, CVA en aritmie.

Omega 6-vetzuren en cardiovasculaire preventie (9):
Men selecteerde 19 studies (n=6 461) met omega 6-vetzuren. 3 studies hadden een laag risico van bias. Omega 6-vetzuren verlaagden de concentratie cholesterol in het bloed (gemiddeld verschil van -0,33 mmol/l met 95% BI van -0,50 tot -0,16) maar hadden geen effect op LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden, noch op BMI (13). Ook hier was er geen winst op vlak van algemene en cardiovasculaire mortaliteit, aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en CVA.

Deze 3 systematische reviews en meta-analyses kunnen dus geen cardiovasculair voordeel aantonen van voedingssuppletie met PUFA’s. Het is tot dusver de meest volledige samenvatting van de waarde van PUFA-suppletie en het bundelt ook een aantal recentere hoge kwaliteitsstudies (na 2000). Alleen bij studies over omega 6-suppletie is de bijgekomen evidentie beperkt (slechts 1 bijkomende studie na 2010) en globaal hebben deze studies ook een lagere kwaliteit. De uitkomsten in deze review zijn duidelijk gedefinieerd (totale en cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen), maar in het algemeen was de follow-up van deze uitkomstmaten in de verschillende studies eerder kort (in de meeste studies 1 tot 2 jaar) met een sterke variatie van 1 tot 8 jaar. Er was ook een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van studiepopulatie (zowel gezonde patiënten als patiënten met een uiteenlopende graad van cardiovasculair risico en/of (pre)diabetes (type 1 en 2)). Een dubbelblinde opzet was niet altijd mogelijk (zoals bij dieetadviezen). Het gebruik van PUFA’s gebeurde onder verschillende vormen: zowel suppletie via capsules als via de voeding. Lagere en hogere innames werden arbitrair bepaald. Wanneer het over inname via de voeding ging, waren de hoeveelheden minder exact afgelijnd. Maar ook in geval van supplementen bij de voeding was de uiteindelijke gemiddelde dagelijkse inname niet altijd bekend.

Een onderzoeksgroep kwam in 2019 (VITAL, ClinicalTrials.gov number, NCT01169259) tot dezelfde bevinding op gebied van cardiovasculaire preventie voor de marine omega 3-vetzuren (14).

Besluit

Deze 3 systematische reviews en meta-analyses van de Cochrane Collaboration tonen aan dat een verhoogde inname van PUFA's (met of bij de voeding) geen invloed heeft op globale en cardiovasculaire mortaliteit, noch op cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen. De studies waren zeer heterogeen op vlak van studiepopulatie en studieopzet.

Voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad is formeel in haar advies over een evenwichtige voeding an sich waarin de inname van vetrijke voedingsmiddelen beperkt moet worden. Men streeft naar 1 tot 2 energieprocenten van de totale energie-inname voor omega 3-vetzuren en 4 tot 8 energieprocenten voor omega 6-vetzuren. De ideale verhouding omega 3/omega 6 staat ter discussie, maar zou weinig belang hebben zolang men maar de aanbevolen hoeveelheden haalt (12). De International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) geeft bijkomend de volgende aanbevelingen: een inname van 2 energieprocenten aan linolzuur (omega 6), 0,7 energieprocenten aan linoleenzuur (omega 3) en 500 mg gecombineerd eicosapentaeenzuur (EPA)/docosahexaeenzuur (DHA) per dag (15). Hoe dit laatste in de praktijk opgevolgd kan worden, is een ander paar mouwen…

Referenties

1. Christiaens T. Zijn vitamine E en polyonverzadigde vetzuren zinvol na een infarct? Minerva 2001;30(7):332-3.
2. Gissi-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)07072-5
3. Brohet C. Omega-3-vetzuren en chronisch hartfalen (GISSI-HF-studie). Minerva 2009;8(5):58-9.
4. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1223-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
5. Chevalier P. Omega-3-vetzuren en cardiovasculair risico. Minerva bondig 25/11/2010.
6. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:24. DOI: 10.1186/1471-2261-10-24
7. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012345.pub3
8. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub4
9. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD011094.pub4
10. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. J Natl Cancer Inst 2006;98:1767-76. DOI: 10.1093/jnci/djj494
11. Alvarez-Perez J, Sanchez-Villegas A, Diaz-Benitez EM, et al. Influence of a Mediterranean dietary pattern on body fat distribution: results of the PREDIMED-Canarias intervention randomized trial. J Am Coll Nutr 2016;35:568-80. DOI: 10.1080/07315724.2015.1102102
12. Voedingsaanbevelingen voor België. Hoge Gezondheidsraad, 2016. HGR nr. 9285.
13. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. Circulation 1969;15(1, Suppl 2):II–1-63.
14. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med 2019;380:23-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
15. Intake of PUFA in healthy adults. URL: https://www.issfal.org/statement-3 (website geraadpleegd op 16 november 2018).