



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud mei 2019 volume 18 nummer 4

Duiding

- Subklinische hypothyreoïdie behandelen?
Tom Poelman 40
- Is een medicamenteuze bloeddrukbehandeling effectief na TIA of CVA?
Paul De Cort 44

Bondig

- Kunnen we inhalaticorticosteroiden veilig stoppen bij COPD-patiënten?
Wilfried De Backer 48

Subklinische hypothyreoïdie behandelen?

Referentie

Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism. JAMA 2018;320:1349-59. DOI: 10.1001/jama.2018.13770

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van substitutietherapie met schildklierhormoon op de levenskwaliteit en op schildkliergerelateerde symptomen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie?

Achtergrond

Subklinische hypothyreoïdie wordt gedefinieerd als de combinatie van een gestegen TSH en een normaal vrij T4 in het bloed (1). De prevalentie van subklinische hypothyreoïdie wordt geschat op 4% (2). Vaak wordt subklinische hypothyreoïdie gesubstitueerd met levothyroxine, vooral wanneer er ook symptomen aanwezig zijn die men kan toeschrijven aan hypothyreoïdie, zoals vermoeidheid, constipatie en onverklaarde gewichtstoename (3). Eerder uitgevoerde systematische reviews konden het nut van substitutietherapie in deze context niet onderbouwen (4,5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Web of Science, Cochrane Library, CENTRAL, Emcare, Academic Search Premier, tot 4 juli 2018
- referentielijsten van gevonden artikels, reviews en richtlijnen.

Geselecteerde studies

- 21 RCT's die een minstens 1 maand (gemiddeld 3 tot 18 maanden) durende substitutietherapie met schildklierhormoon vergelijken met placebo (N=18 studies) of geen behandeling (N=3 studies) bij volwassenen met subklinische hypothyreoïdie; follow-up van minstens 3 maanden
- exclusie van studies met pseudorandomisatie.

Bestudeerde populatie

- 2 192 volwassenen (20 tot 737 per studie), 46% tot 100% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 32 tot 74 jaar en een gemiddelde TSH van 4,4 tot 12,8 mIU/l vóór randomisatie (in 2 studies met samen 99 deelnemers was de gemiddelde TSH >10 mIU/l)
- exclusie van studies met alleen patiënten die ook aan een andere aandoening lijden of van studies met uitsluitend zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger wensen te worden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale levenskwaliteit, symptomen van hypothyreoïdie
- secundaire uitkomstmaten: depressieve symptomen, moeheid, cognitieve functie, pijn, spierkracht, bloeddruk, BMI, cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit, ongewenste effecten
- analyse volgens **random effect model**.

Resultaten

- op het einde van de follow-up daalde het TSH in de interventiegroep naar een gemiddelde waarde tussen 0,5 en 3,7 mIU/l versus 4,6 tot 14,7 mIU/l in de controlegroep
- tussen de interventie- en de controlegroep kon geen verschil in globale levenskwaliteit (SMD -0,11 met 95% BI van -0,25 tot 0,03; I^2 66,7%; N=4 studies met n=796 deelnemers), noch in symptomen van hypothyreoïdie (SMD 0,01 met 95% BI van -0,12 tot 0,14; I^2 =0%; N=4 studies met n=858 deelnemers) vastgesteld worden
- tussen beide groepen kon men evenmin een statistisch significant verschil in depressieve symptomen (N=4 studies; n=278 deelnemers), cognitieve functie (N=4 studies; n=859 deelnemers), spierkracht (N=2 studies; n=695 deelnemers), systolische bloeddruk (N=8 studies; n=1372 deelnemers), BMI (N=15 studies; n=1633 deelnemers), moeheid, cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit en ongewenste effecten (N=1 studie; n=737 deelnemers) aantonen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat substitutietherapie met schildklierhormoon bij volwassenen met subklinische hypothyreoïdie niet gepaard gaat met een verbetering van de algemene levenskwaliteit of van schildkliergerelateerde symptomen. Deze bevindingen weerleggen een routinematig gebruik van substitutietherapie met schildklierhormoon bij volwassenen met subklinische hypothyreoïdie.

Financiering van de studie

De Swiss National Science Foundation die in geen enkel stadium van de studie of de totstandkoming van het artikel is tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur meldt onderzoeker te zijn van een studie uit deze review en te hebben meegewerkt aan een studie waarvan de studiemedicatie werd geleverd door de firma Merck. De anderen melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze systematische review beoordeelden 2 onafhankelijke onderzoekers de geschiktheid van de gevonden artikels voor inclusie. Eveneens 2 auteurs extraheerden de gegevens, beoordeelden het risico van bias met de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias en evalueerden de kwaliteit van de evidentie met de **GRADE-tool**. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was globaal genomen goed. Twee studies, waaronder de meest recente en tevens grootste studie (6), hadden een laag risico van **bias** voor alle domeinen. Slechts 1 studie had een hoog risico van bias voor 3 van de 6 domeinen. Tussen de studies bestond er veel klinische heterogeniteit in behandelingsduur en meting van de uitkomstmaten. Nochtans kon er weinig statistische heterogeniteit vastgesteld worden, behalve voor algemene levenskwaliteit en BMI. Een **post-hoc** sensitiviteitsanalyse, die studies met een statistisch significant voordeel versus placebo uitsloot, kon de afwezigheid van een voordeel met substitutietherapie echter bevestigen.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review toont dus aan dat een behandeling van subklinische hypothyreoïdie met schildklierhormoon bij niet-zwangere patiënten niet resulteert in een verbetering van de algemene levenskwaliteit (GRADE hoog), symptomen van hypothyreoïdie (GRADE hoog), depressieve symptomen (GRADE matig), moeheid (GRADE matig), cognitieve functie (GRADE matig), spierkracht (GRADE hoog), bloeddruk (GRADE hoog), BMI (GRADE hoog), cardiovasculaire gebeurtenissen (GRADE laag) en mortaliteit (GRADE laag). Na inclusie van 2 recente RCT's (6,7) kon men de negatieve resultaten van 2 oudere systematische reviews (4,5) alleen maar bevestigen.

In ongeveer de helft van de geïncludeerde studies was de gemiddelde TSH lager dan 7 mIU/l en in slechts 2 studies was de gemiddelde TSH hoger dan 10 mIU/l. Hierbij ging het om 2 kleine studies die

het effect van substitutietherapie op een symptoomscore voor hypothyreoïdie (8) en op BMI (9) onderzochten. Een statistisch significant verschil versus placebo kon voor geen van beide aangetoond worden. Daardoor is het momenteel nog steeds niet duidelijk of substitutietherapie een klinisch effect heeft bij ernstige subklinische hypothyreoïdie (TSH >10mIU/l) waarvoor recente richtlijnen een behandeling aanbevelen (3). Daarnaast rapporteerden slechts 7 van de 21 studies de symptomen van hypothyreoïdie bij aanvang van de interventie. Het ging hierbij telkens om milde tot matige symptomen van hypothyreoïdie. Het is bovendien mogelijk dat men in heel wat studies patiënten met ernstige symptomen moest uitsluiten omdat ze reeds onder behandeling waren met schildklierhormoon. Op basis van deze systematische review kunnen we dus niet uitsluiten dat er mogelijk wel een effect is van substitutietherapie met schildklierhormoon bij patiënten met ernstige subklinische hypothyreoïdie en meer ernstige symptomen van hypothyreoïdie. Tot slot moeten we vermelden dat de follow-up van de geïncludeerde studies globaal genomen te kort was (≤ 12 maanden) om een uitspraak te kunnen doen over relevante secundaire uitkomstmaten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit. Daarnaast zou onderzoek op langere termijn ook best rekening houden met uitkomstmaten zoals de ontwikkeling van een goiter en schildklierkanker.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed opgezette systematische review met meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies met een globaal laag risico van bias toont aan dat substitutietherapie met schildklierhormoon bij niet-zwangere patiënten met subklinische hypothyreoïdie en milde tot matige symptomen van hypothyreoïdie niet leidt tot een verbetering van algemene levenskwaliteit of een vermindering van schildkliergerelateerde symptomen.

Voor de praktijk

De diagnose van subklinische hypothyreoïdie is gebaseerd op laboratoriumuitslagen. De term 'subklinisch' geeft aan dat de vrije T₄ zich in het normale referentiegebied bevindt maar dat de waarde van TSH verhoogd is. De relatie met eventuele klachten is niet altijd duidelijk (10). Momenteel is het onduidelijk of screening naar hypothyreoïdie bij asymptomatische patiënten zinvol is (1). Bij een toevallige vondst van subklinische hypothyreoïdie is het aanbevolen om TSH en vrije T₄ na 3 tot 6 maanden opnieuw te bepalen (1). Na bevestiging van subklinische hypothyreoïdie wordt een behandeling aanbevolen wanneer TSH >10 bedraagt (1,11) of wanneer de patiënte zwanger is (11). Bij een aanhoudende kleine toename van TSH (>3,6 tot 4 mE/l) kan een behandeling overwogen worden bij milde symptomen van hypothyreoïdie, jonge leeftijd, zwangerschap, verhoogde concentratie van TPO-antilichamen, goiter en hypercholesterolemie. Het is vaak wenselijk om te beginnen met een therapeutische proefperiode van 3 tot 6 maanden (11). Uit onderzoek bij zwangere vrouwen met subklinische hypothyreoïdie bleek echter dat de toediening van schildklierhormoon in vergelijking met placebo geen significant effect had op het verloop van de zwangerschap, noch op de psychomotorische en cognitieve ontwikkeling van het kind na 5 jaar (12,13). De hoger beschreven systematische review met meta-analyse toont aan dat substitutietherapie met schildklierhormoon bij niet-zwangere patiënten met subklinische hypothyreoïdie en milde tot matige symptomen niet leidt tot een verbetering van algemene levenskwaliteit of een vermindering van schildkliergerelateerde symptomen.

Referenties

1. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu 2011;40:S1-S55.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182

3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28. DOI: 10.1159/000356507
4. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2
5. Ruge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:35-45. DOI: 10.7326/M14-1456
6. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017;376:2534-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1603825
7. Zhao M, Liu L, Wang F, et al. A worthy finding: decrease in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in treated mild subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2016;26:1019-29. DOI: 10.1089/thy.2016.0010
8. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4860-6. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7973
9. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24. DOI: 10.7326/0003-4819-101-1-18
10. Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, et al. NHG-Standaard Schildklierandoeningen (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:320-30.
11. Hypothyreoïdie. *Duodecim Medical Publications* 2000. Laatste update: 08/08/2017. Laatste contextnazicht: 21/12/2017.
12. Kang T, Henrard G. Subklinische hypothyreoïdie behandelen bij zwangere vrouwen. *Minerva bondig* 15/06/2018.
13. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med* 2017;376:815-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1606205

Is een medicamenteuze bloeddrukbehandeling effectief na TIA of CVA?

Referentie

Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Voorkomt een medicamenteuze bloeddrukbehandeling cardiovasculaire gebeurtenissen en dementie wanneer ze wordt opgestart na TIA of CVA ?

Achtergrond

De resultaten van de SPRINT-studie, uitgevoerd bij hoogrisicopatiënten (slechts 20% van hen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis), suggereerde een bloeddrukbehandeling met streefwaarde <120 mmHg systolische bloeddruk voor de (secundaire) preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten zonder diabetes, maar dit ten koste van meer ongewenste effecten, zoals acuut nierfalen (1,2). Dat werd later gerelativeerd door een andere belangrijke studie met gelijkaardige onderzoekspopulatie waarbij een systolische bloeddruk <120 mmHg of >140 mmHg tot meer cardiovasculaire eindpunten leidde (3,4). Wat de diastolische bloeddruk betrof, was een streefwaarde tussen 70 en 80 mmHg voordelig voor alle uitkomsten, behalve voor CVA-preventie waarbij men met een diastolische bloeddruk <70 mmHg betere resultaten noteerde (3,4). Het blijft dus moeilijk om streefwaarden van bloeddrukbehandeling na het doormaken van een cardiovasculaire gebeurtenis zoals een TIA of CVA te bepalen. Nochtans vertonen patiënten na het doormaken van een TIA of CVA een verhoogde recidiefkans (5,6) en tevens een hoger risico van andere cardiovasculaire gebeurtenissen (7). Anderzijds bestaat er ook de vrees voor een verhoogd risico van recidief en van dementie door een daling van de cerebrale perfusie wanneer de bloeddruk verlaagd wordt (8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van RCT's

Geraadpleegde bronnen

- studieregisters van de Cochrane Stroke Group en de Cochrane Hypertension Group, de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ClinicalTrials.gov, ISRCTN Registry, Stroke Trials Registry, Trials Central en WHO International Clinical Trials Registry Platform Portal
- referentielijsten van gevonden relevante artikels.

Geselecteerde studies

- 11 RCT's die een medicamenteuze bloeddrukbehandeling vergeleken met placebo (N=5) of geen behandeling (N=3) of die een intensieve bloeddrukverlagende behandeling (streefwaarde <130/85 mmHg) vergeleken met een standaardbehandeling (N=3); gestart minstens 48 uur na het doormaken van een TIA of CVA (5 studies includeerden tot een maximumperiode van 3 weken (N=1), 3 maanden (N=2), 1 jaar (N=1) en 5 jaar (N=1) na doormaken van een TIA of CVA; 3 studies includeerden vanaf een minimumperiode van 2 weken (N=1), 4 weken (N=1) en 1 jaar (N=1) na doormaken van een TIA of CVA)

- mediane follow-up van de studies varieerde van 12 tot 47 maanden
- in de verschillende studies gebruikte men als antihypertensivum een ACE-inhibitor (N=2), een sartaan (N=1), een thiazide (N=3), een bèta-blokker (N=2), een calciumantagonist (N=1), oudere centraal werkende middelen (N=2), combinaties van geneesmiddelen (N=3).

Bestudeerde populatie

- 38 742 volwassen patiënten (gemiddelde leeftijd varieerde van 59 tot 74 jaar (in 1 studie onbekend)) met een TIA of een ischemisch of hemorragisch (intracerebraal) CVA, al dan niet met een verhoogde bloeddruk of andere co-morbiditeit
- slechts 1 studie vond plaats in de eerste lijn.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fataal of niet-fataal CVA-recidief
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot CVA-recidief; samengesteld eindpunt van niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct en overlijden door vaatziekte; myocardinfarct; overlijden door vaatziekte; globale mortaliteit; dementie; ischemisch CVA; hemorragisch CVA
- gebruik van de **intention-to-treat**-gegevens van de verschillende studies
- subgroepanalyses, onder andere naargelang de gebruikte medicamenteuze behandeling
- sensitiviteitsanalyses, onder andere rekening houdend met de bereikte systolische bloeddruk.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - een medicamenteuze bloeddrukbehandeling leidde in vergelijking met placebo of geen behandeling tot een daling van het aantal CVA-recidieven (RR 0,81 (95% BI van 0,70 tot 0,93; $p=0,003$; $I^2=61\%$); N=8, n=35 110; GRADE matig
 - in een subgroepanalyse zag men alleen met ACE-inhibitoren en diuretica (en niet met sartanen, bèta-blokkers of calciumantagonisten) een statistisch significante daling van het aantal CVA-recidieven
 - in een andere subgroepanalyse met slechts 3 RCT's bleek dat alleen patiënten met een systolische bloeddruk van >160 mmHg en tussen 140 en 160 mmHg bij de start van de behandeling een statistisch significant voordeel hadden; bij een initiële systolische bloeddruk tussen 120 en 140 mmHg en <120 mmHg zag men geen statistisch significant verschil
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - met een medicamenteuze bloeddrukbehandeling zag men geen verschil in tijd tot CVA-recidief ($I^2=80\%$; N=3, n=26 889; GRADE hoog), noch in een samengesteld eindpunt van niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct en overlijden door vaatziekte ($I^2=75\%$; N=4, n=28 630; GRADE hoog), noch in myocardinfarct ($I^2=38\%$; N=6, n=34 747; GRADE hoog), noch in globale mortaliteit ($I^2=0,0\%$; N=8, n=35 110; GRADE matig), noch in dementie ($I^2=0,0\%$; N=2, n=6 671; GRADE hoog), maar wel in overlijden door vaatziekte (RR 0,85 (95% BI van 0,76 tot 0,95; $p=0,005$, $I^2=14\%$); N=6, n=34 747; GRADE hoog)
 - in twee subgroepanalyses bij de samengestelde uitkomstmaat kon men geen verschil in aantal recidieven van hemorragisch ($I^2=76\%$; N=2, n=26 437) noch van ischemisch CVA ($I^2=67\%$; N=3, n=26 701) vaststellen
- met een intensieve versus een standaard bloeddrukbehandeling kon geen verschil in de primaire uitkomstmaat (N=3; n=3 632), noch in secundaire uitkomstmaten vastgesteld worden.

Besluit van de auteurs

De onderzoekers van deze studie besluiten dat een medicamenteuze bloeddrukbehandeling nut heeft om CVA-recidieven bij patiënten na een TIA of een CVA te voorkomen. De huidige evidentie is in de eerste plaats gebaseerd op studies met ACE-inhibitoren of een diureticum. Op basis van de huidige evidentie

kunnen we niets definitief besluiten over een optimale streefwaarde voor systolische bloeddruk na en CVA of een TIA.

Financiering van de studie

Geen financiering van de studie vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten bekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review van de Cochrane Collaboration deden een uitgebreide zoekactie. Ze zochten in veel verschillende databanken en sloten artikels in andere talen dan het Engels niet uit. Van de initieel 27 270 gevonden publicaties weerhield men uiteindelijk 11 RCT's. De selectie van de literatuur, de extractie van de gegevens en de beoordeling van het risico van bias gebeurden door twee onafhankelijke auteurs, die bij tegenspraak de steun van een derde auteur kregen. De methodologische kwaliteit werd volgens het Handbook van de Cochrane Collaboration beoordeeld. Zeven studies hadden voor geen enkel item een hoog risico van bias. Twee studies vermeldden geen methode voor blinding en hadden dus een hoog risico van performance en detection bias. Een van deze studies (de oudste) had bovendien slechts één onderzoeker en definieerde onvoldoende de primaire uitkomstmaat. Alle studies voerden een intention-to-treat-analyse uit. Eén studie had geen verklaring voor het hoge percentage studieuitval wat leidde tot een hoog risico van **attrition bias**. In de subgroepanalyses van deze studie zag men bovendien incongruentie in het aantal deelnemers per studiearm en het aantal uitkomsten. In één studie was het risico van **rapporteringsbias** hoog. Er was een belangrijke klinische heterogeniteit tussen de RCT's, vooral veroorzaakt door de verschillen in ras, leeftijd, graad van hypertensie, duur van follow-up, medicatieschema's en startmoment van de medicamenteuze behandeling.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Een meta-analyse met 8 RCT's toonde een statistisch significante daling van het aantal CVA-recidieven wanneer men bij patiënten na het doormaken van een TIA of CVA een medicamenteuze bloeddrukbehandeling opstartte. Een **sensitiviteitsanalyse** met 5 studies van hoge methodologische kwaliteit kon het effect op deze primaire uitkomstmaat echter niet bevestigen (RR 0,86 met 95% BI van 0,75 tot 1,00). Er kon geen statistisch significant effect aangetoond worden bij patiënten met een initiële bloeddruk <120 mmHg (RR 1,01 met 95% BI van 0,47 tot 2,19) en een initiële bloeddruk tussen 120 en 140 mmHg (RR 0,86 met 95% BI tussen 0,67 en 1,12). Het ging hier echter wel om een subgroepanalyse met een beperkt aantal patiënten (respectievelijk n=350 en n=1 787). Een andere subgroepanalyse toonde een statistisch significant effect met ACE-inhibitoren en diuretica, maar niet met sartanen, bèta-blokkers en calciumantagonisten. Voor calciumantagonisten kan dat mogelijks wel het gevolg zijn van een tekort aan power (n=267). Er kon geen statistisch significante daling van het risico van dementie aangetoond worden. Dit resultaat werd vooral bepaald door één studie met een follow-up van slechts 4 jaar (9).

Zes van de 8 gecontroleerde studies met placebo of geen behandeling dateren van voor 2000, toen deze studies nog ethisch verantwoord waren. Dat maakt enerzijds extrapolatie naar de huidige zorgcontext moeilijk. Anderzijds bieden ze ons wel de mogelijkheid om het netto-effect van bloeddrukbehandeling op het cardiovasculaire risico correct in te schatten, omdat bijkomende bewezen gunstige effecten van voeding, rookstop, beweging, antiaggregantia en statines nog niet bekend en/of nog niet massaal toegepast werden. De geïncludeerde studies vermelden trouwens niets over het gebruik van deze bijkomende behandelingen, wat de reviewers belet om hiervoor te corrigeren. De 3 studies die het effect van de intensiteit van bloeddrukdaling onderzoeken, zijn van recente datum en daarom niet langer placebogecontroleerd. Van deze studies weten we evenmin iets over eventuele bijkomende behandelingen. Merken we hierbij op dat een intensievere behandeling (met streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 125 tot 130 mmHg) noch voor CVA-recidief noch voor andere

cardiovasculaire eindpunten een significante risicovermindering ten opzichte van een standaardbehandeling (met streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 140 mmHg) opleverde. Ook de extrapoleerbaarheid van de resultaten van deze systematische review naar de eerste lijn is moeilijk. Slechts één studie vond plaats bij Engelse huisartsen. Volgens de onderzoekers kon men veel eerstelijnsstudies met dezelfde onderzoeksvraag als de systematische review niet includeren omdat ze deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA of TIA niet apart analyseerden. Zo werd bijvoorbeeld de TRANSCEND-studie (3,4) in deze systematische review uitgesloten, ondanks het feit dat 1 302 (van de totale 5 810) patiënten een voorgeschiedenis van ischemisch CVA hadden. De reden voor exclusie was dat de uitkomsten van deze patiënten samen geanalyseerd werden met deze van patiënten die een andere cardiovasculaire voorgeschiedenis hadden.

De resultaten van deze meta-analyse komen goed overeen met een eerdere systematische review (10). Men selecteerde toen 8 studies (n=37 737), waarvan er 6 ook in de huidige systematische review van de Cochrane Collaboration zijn opgenomen. Ook hier zag men met een medicamenteuze bloeddrukbehandeling na een TIA of een CVA een statistisch significante vermindering van CVA-recidieven (OR 0,71 met 95% BI van 0,59 tot 0,86) maar ook voor de som van cardiovasculaire gebeurtenissen (OR 0,69 met 95% BI van 0,57 tot 0,85). Er was geen effect op het risico van myocardinfarct en globale sterfte, terwijl men in de huidige systematische review wel een statistisch significante daling van de vasculaire sterfte constateerde.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat een medicamenteuze bloeddrukbehandeling na het doormaken van een TIA of CVA de kans op CVA-recidief en op vasculaire sterfte reduceert. Uit subgroepanalyses blijkt dat het effect enkel statistisch significant is bij patiënten met een hogere initiële systolische bloeddruk (>140 mmHg) en wanneer gekozen wordt voor een diureticum of een ACE-inhibitor. Het nut en de veiligheid van een intensieve bloeddrukbehandeling (met streefwaarde voor systolische bloeddruk lager dan 125 tot 130 mmHg) kan niet aangetoond worden.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard Beroerte en cardiovasculair risicomanagement raadt aan om na een TIA of CVA de bloeddruk medicamenteus te behandelen, ook wanneer de systolische bloeddruk \leq 140 mmHg bedraagt (11,12). Ook de Duodecim-richtlijn onderstreept dat een medicamenteuze bloeddrukbehandeling met streefwaarde <140/80 mmHg (in het bijzonder met ACE-remmers en sartanen), ook bij normotensieven, effectief is om in geval van secundaire preventie TIA of CVA te voorkomen (13,14). De Domus Medica-richtlijn Globaal cardiovasculair risicobeheer vermeldt als secundaire preventie een strikte tensieregeling (BD <140/90) met als eerste stap een thiazidediureticum (graad van bewijskracht 1) (15). Een standaardbloeddrukbehandeling wordt in de Domus Medica-richtlijn Hypertensie aanbevolen bij hypertensiepatiënten post CVA/TIA (GRADE 2B) (16). De huidige systematische review van de Cochrane Collaboration bevestigt het voordeel van een medicamenteuze bloeddrukbehandeling om CVA-recidieven na het doormaken van een TIA of CVA te voorkomen. Een effect is duidelijk aangetoond wanneer de initiële bloeddruk hoger is dan 140 mmHg en wanneer gekozen wordt voor een diureticum of een ACE-inhibitor als antihypertensivum.

Referenties zie website



Kunnen we inhalatiecorticosteroiden veilig stoppen bij COPD-patiënten?

Referenties

Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC

Duiding

Wilfried De Backer, Pneumologie en Respiratoire Revalidatie, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij COPD-patiënten is zeer controversieel geworden. Volgens de GOLD-richtlijn is de overschakeling van een LAMA of LABA naar een associatie LAMA+LABA op vlak van effectiviteit en veiligheid te verkiezen boven de associatie LABA+ICS (1). Deze aanbeveling wordt vooral onderbouwd door de FLAME-studie die aantoonde dat men minstens 20 patiënten (95% BI van 13 tot 44) gedurende 1 jaar moet behandelen met indacaterol/glycopyrronium in plaats van met salmeterol/fluticason om 1 (zowel milde, matige als ernstige) exacerbatie te vermijden (2-5). Bovendien hebben we in Minerva meermaals gewezen op het feit dat met ICS het risico van pneumonie bij COPD-patiënten verhoogt (6-11). Sindsdien is er heel wat gepubliceerd over de mogelijkheid en wenselijkheid om ICS bij COPD-patiënten te stoppen. Vooral de introductie van vaste triple-combinaties ICS/LAMA/LABA heeft het debat aangewakkerd. De WISDOM-studie bestudeerde de non-inferioriteit van het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden na een triple therapie bij patiënten met ernstig COPD (12,13). Het risico van matige tot ernstige exacerbaties over 1 jaar bleek gelijk te zijn tussen patiënten die verder inhalatiecorticosteroiden kregen en patiënten die hun inhalatiecorticosteroid stopzetten. Evenmin kon er een klinisch relevant verschil in ESW vóór bronchodilatatie aangetoond worden.

De SUNSET-studie (14), een gerandomiseerde, dubbelblinde, triple dummy **non-inferioriteits-RCT**, includeerde patiënten met COPD in GOLD-stadium 2 (gemiddelde ESW: 56,6% van de voorspelde waarde) die maximaal 1 matige tot ernstige exacerbatie hadden in het voorbije jaar (34,1% van de deelnemers) en minstens 6 maanden in behandeling waren met een triple therapie (ICS/LAMA/LABA). Van de oorspronkelijk 1 684 patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan de studie, namen 1 570 patiënten deel aan een run-in-fase van 4 weken met triple therapie (tiotropium 18 µg eenmaal per dag + salmeterol/fluticason 50/500 µg tweemaal per dag). Na deze fase werden 1 053 patiënten verdeeld in een groep die overschakelde naar een behandeling met indacaterol/glycopyrronium 110/50 µg eenmaal per dag (n=527) of een groep die de triple therapie verder gebruikte (n=526). Na 6 maanden zag men in de LAMA/LABA- versus de triple-therapiegroep een statistisch niet significante daling van de ESW (primaire uitkomstmaat) van -26 ml met 95% BI van -53 ml tot +1 ml. De ondergrens van het 95% BI bevond zich net onder de vooraf vastgelegde drempel van -50 ml voor non-inferioriteit. Non-inferioriteit kon dus niet aangetoond worden (15). Ook kon geen verschil in aantal matige tot ernstige exacerbaties aangetoond worden (RR 1,08 met 95% BI van 0,83 tot 1,40). Een subgroepanalyse toonde wel statistisch significant minder exacerbaties aan met triple therapie versus LAMA/LABA bij patiënten met $\geq 300/\mu\text{l}$ eosinofielen in het bloed. Hoe dit in de praktijk geïmplementeerd zou kunnen worden, is nog erg onduidelijk.

Besluit

Inhalatiecorticosteroiden kunnen bij patiënten met matig COPD zonder frequente exacerbaties en behandeld met een triple therapie bestaande uit LAMA/LABA/ICS op een veilige manier zonder klinisch relevante daling van de longfunctie en zonder toename van het aantal exacerbaties gestopt worden. Een subgroepanalyse suggereert dat het risico van exacerbaties wel zou kunnen toenemen bij patiënten met verhoogde eosinofilie. Hoe dit in de praktijk geïmplementeerd zou kunnen worden, is nog erg onduidelijk.

Voor de praktijk

Volgens de huidige GOLD-richtlijn kan men bij COPD-patiënten in groep D (CAT-score ≥ 10 ; mMRC ≥ 2 ; per jaar ≥ 2 exacerbaties of ≥ 1 exacerbatie waarvoor hospitalisatie vereist is) een behandeling met LAMA/LABA of met ICS/LABA (indien ≥ 300 eosinofielen/ μl in het bloed) naar een triple therapie optitreren wanneer de patiënt aanhoudende klachten van dyspnoe heeft (1). Recente studies hebben de beperkte meerwaarde van de triple therapie bij deze (zeer) ernstige groep COPD-patiënten aangetoond (16-19). In België zijn de terugbetalingscriteria voor de vaste triple op deze aanpak gebaseerd (20). Duidelijke richtlijnen voor de afbouw van ICS bestaan er niet. De SUNSET-studie toont aan dat bij patiënten met matig COPD, sinds minstens 6 maanden behandeld met een triple therapie bestaande uit LAMA/LABA/ICS en zonder frequente exacerbaties, inhalatiecorticosteroiden afgebouwd kunnen worden. In hoeverre de eosinofilie hierbij een leidraad kan zijn, is nog onduidelijk. Op basis van deze studie is het niet duidelijk of een veilige afbouw ook mogelijk is bij COPD-patiënten in groep D, de enige groep waarin inhalatiecorticosteroiden een plaats hebben (1).

Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (website geraadpleegd op 27 maart 2019).
2. Chevalier P. COPD: het belang van een dubbele bronchodilatatie (LABA + LAMA) versus LABA + inhalatiecorticosteroiden? Minerva bondig 15/11/2018.
3. Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2
4. Van Meerhaeghe A. Preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiele COPD: superioriteit van de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum versus de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid? *Minerva* 2017;16(3):73-8.
5. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385
6. Chevalier P. COPD: inhalatiecorticosteroiden en pneumonie. *Minerva* 2010;9(2):24.
7. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009;374:712-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61250-2
8. Sturtewagen J.P. Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD lijkt er zeker een kleine maar verhoogde kans op pneumonie te zijn. *Minerva bondig* 15/06/2014.
9. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306
10. Van Meerhaeghe A. Stopzetten van inhalatiecorticosteroiden bij COPD-patiënten: vermindert het risico van pneumonie? *Minerva bondig* 15/11/2016.
11. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627

12. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154
13. van Meerhaeghe A. Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroïd, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum? *Minerva* 2017;16(5):128-32.
14. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC
15. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
16. Van Meerhaeghe A. Heeft een tritherapie in 1 inhalatiesysteem meer effect dan alleen tiotropium bij patiënten met COPD? *Minerva* bondig 01/09/2018.
17. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
18. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
19. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X
20. Langwerkend bèta2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroïd (LABA+LAMA+ICS). Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI april 2019.