



## Inhoud juni 2017 volume 16 nummer 5

### Editoriaal

Een meer flexibele markttoelating voor geneesmiddelen ('Adaptive pathways'). Wie staat centraal voor het Europees Geneesmiddelenagentschap: de patiënt of de farmaceutische industrie?

Michel De Jonghe

108

### Minerva

- Patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme: langer behandelen met antibiotica?  
Pierre Chevalier 111
- Melatonine voor de preventie van migraineaanvallen?  
Louise Joly 115
- Een klinisch algoritme voor de diagnostiek van urineweginfecties bij jonge kinderen?  
François Jouret 119
- IJzersuppletie voor de behandeling van anemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie: orale of intraveneuze toediening?  
Pierre Chevalier 123
- Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum?  
Alain Van Meerhaeghe 128

### EBM-begrippen

Garandeert het zeer grote effect van een behandeling dat er geen verder onderzoek meer nodig is? Of is dit te mooi om waar te zijn?

Gilles Henrard

133



# Een meer flexibele markttoelating voor geneesmiddelen ('Adaptive pathways'). Wie staat centraal voor het Europees Geneesmiddelenagentschap: de patiënt of de farmaceutische industrie?

Michel De Jonghe, Minerva ; Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) startte in 2014 een proefproject om via een aanpassing van bestaande procedures sneller nieuwe geneesmiddelen op de markt te kunnen brengen, het zogenaamde 'adaptive pathways'-concept. Het gaat hier om een snellere toegang tot nieuwe geneesmiddelen op basis van studies met minimale methodologische kwaliteit: evaluatie van intermediaire uitkomstmaten, een gering aantal patiënten, enzovoort. In onze besprekingen wijzen we regelmatig op de inconsistentie van dergelijke studies. Over het algemeen moeten we besluiten dat deze studies niet toelaten om conclusies te formuleren voor de praktijk, wat terecht leidt tot frustratie bij al wie de moeite neemt om ons tijdschrift te lezen.

Wat is de drijfveer van het EMA voor een dergelijke flexibele toelating van geneesmiddelen? Is men het softendrama vergeten en is er dan zo weinig respect voor de patiënten die de ongewenste effecten van thalidomide moesten ondervinden?

De farmaceutische industrie, lobbyisten, gezondheidswerkers en zelfs sommige patiëntenverenigingen dringen aan op een paradigmashift door sneller toegang te verlenen aan nieuwe geneesmiddelen om op die manier meer levens te kunnen redden. Het EMA is bezweken aan de druk om procedures te versnellen en zette een pilootproject op over de 'adaptive pathways'-benadering. Dat druist regelrecht in tegen alle procedures die in het verleden opgezet zijn om de geneesmiddelenregistratie strikter te laten verlopen en staat in fel contrast met wat we in een vroeger editoriaal 'het voorzorgsprincipe' noemden, dat een permanente waakzaamheid vereist op het vlak van nieuwe gegevens (1). Momenteel is er geen belangstelling om het proces van 'adaptive pathways' in discussie te stellen. Integendeel, het EMA heeft aan de farmaceutische firma's gevraagd om 'real world data' (de EMA-omschrijving voor observationele gegevens) te verzamelen en te analyseren om het dossier over een molecule te vervolledigen. Zoals bij iedere kwaliteitsmeting is het langetermijneffect van geneesmiddelen op de gezondheid van de patiënt nochtans een belangrijke uitkomstmaat. Het EMA publiceerde in 2016 een eerste evaluatie van het pilootproject (2). Tegelijkertijd publiceerden enkele gerenommeerde, onafhankelijke academici, met Courtney Davis als hoofdauteur, in de BMJ een kritische blik op deze ommezwaai in de geneesmiddelenregistratie (3).

### 1. Waarom moeten we veeleisend zijn bij de evaluatie van geneesmiddelen?

Fase 3-studies zijn zeer belangrijk, ook voor de evaluatie van de werkzaamheid van een behandeling. Onderzoek in het V.K. heeft uitgewezen dat bijna de helft van de succesvolle therapeutische interventies in fase 2-studies geen gunstig effect meer heeft in fase 3-studies, vooral door te weinig bewijs van werkzaamheid en veiligheid (4).

De eerste klinische studies over een geneesmiddel met een korte onderzoeksduur en met weinig patiënten leiden dikwijls tot een sterke effectgrootte. Door deze effectoverschatting krijgen we soms een verkeerd beeld van het voordeel dat we kunnen verwachten van de onderzochte molecule (5-7). Het gebruik van intermediaire eindpunten in studies is vaak (zeer) twijfelachtig omdat deze uitkomstmaten klinisch weinig relevant zijn (8-10). Bij een versnelde procedure weten we bovendien weinig over de klinische voordelen (alleen evaluatie van intermediaire uitkomstmaten is vereist) en over de ongewenste effecten van de molecule.

Als een geneesmiddel versneld op de markt komt, is de balans tussen de voordelen en de risico's nog niet bekend en is het als zorgverlener moeilijk om aan patiënten relevante en adequate informatie te geven.

## 2. Wat is de doelstelling van een evidence-based evaluatie van het pilootproject van het EMA?

Een EBM-evaluatie houdt in dat men duidelijk de primaire en secundaire uitkomstmaten bepaalt (evaluatie van de werkzaamheid op basis van klinisch relevante uitkomstmaten) en de uitkomstmaten voor veiligheid (welke aspecten zal men nagaan om een zo goed mogelijk beeld te krijgen van de ongewenste effecten van de molecule). Verder is het belangrijk dat men de gegevens op een betrouwbare manier verzamelt, analyseert en mogelijke vormen van bias onderzoekt. Ten slotte moet men de resultaten openbaar maken en de nodige informatie vermelden over eventuele belangenconflicten.

## 3. Wat zijn de resultaten van de evaluatie van het EMA-project?

### *Evaluatie door het EMA zelf (2)*

Het EMA ontving van de industrie 62 programma's voor inclusie in het pilootproject. Slechts voor 6 applicaties waren alle gegevens compleet. Het EMA schrijft in zijn rapport dat de meeste voorstellen niet beantwoordden aan de inclusiecriteria van het pilootproject en dat het veel aanvragers heeft aangespoord om verder de klassieke registratieprocedure te volgen. Dat gebeurde op het ogenblik dat projecten binnen liepen, maar ook als bij de daaropvolgende wetenschappelijke discussies twijfels rezen over de betrouwbaarheid van het ontwikkelingsplan. De meeste programma's waren vaag in hun omschrijving hoe ze praktijkgegevens ('real world data') zouden toevoegen aan de oorspronkelijke RCT's. Ook gedetailleerde gegevens over hoe ze, na de autorisatie van het geneesmiddel, het veiligheidsprofiel zouden verfijnen en de werkzaamheid bevestigen of verhogen, waren zeer beperkt. De ingediende programma's bevatten geen kritische bespreking over de kwaliteit, het risico van bias en de betrouwbaarheid van de gegevens die vereist zijn in de periode na de toelating. Agentschappen voor de evaluatie van gezondheidstechnologie (health technologie assessment bodies of HTA's zoals NICE (V.K.), HAS (Frankrijk), AEMPS (Spanje), AIFA (Italië), G-Ba (Duitsland), HVB (Oostenrijk), TLV (Zweden) en ZINL (Nederland)) waren slechts in beperkte mate vroegtijdig betrokken bij de programma's, wat voor het EMA een bedroevende vaststelling was. Het EMA stelt als besluit van zijn evaluatie voor om nog meer partners te betrekken bij de voorbereiding en de opvolging van dit project: patiënten, terugbetalingscommissies, enzovoort, met als beperking dat er geen discussie mogelijk is over de prijs van het geneesmiddel! 'Adaptive pathways' is voor het EMA nog steeds een concept in ontwikkeling, dat verfijnd zal worden zodra er meer geneesmiddelen in aanmerking komen voor deze benadering.

### *Het standpunt van Davis et al. in hun commentaar van de BMJ (3)*

Davis et al. merken op dat volgens het EMA-concept (adaptive pathways) de verzameling van praktijkgegevens ('real world data') essentieel is voor de toelating van geneesmiddelen en dat deze gegevensverzameling na de commercialisatie van een geneesmiddel snel de kennis van een molecule kan verhogen. Tegelijk verwijzen Davis et al. naar de auteurs van een literatuuroverzicht (11) die stellen dat er nog een lange weg te gaan is vooraleer observationele gegevens een relevante en betrouwbare bron kunnen zijn voor de evaluatie van de veiligheid van geneesmiddelen. Zo is er nog een enorme vooruitgang vereist op het vlak van medische terminologie, structurering van informatie, kwaliteit bij de codering door gebruikers, definiëring van de methodologische tools, verzameling van de gegevens en statistische technieken. Davis et al. benadrukken dat een observationele studie niet hetzelfde is als een RCT. Observationeel onderzoek kan hypothesen genereren of de evidentie van goede opgezette RCT's aanvullen, maar kan de beperkingen en de onzekerheid van studies van onvoldoende methodologische kwaliteit niet compenseren. We kunnen ons dus afvragen of dit pilootproject van het EMA wel voldoet aan de vooropgestelde doelstelling.

Davis et al. wijzen ook op een communicatieprobleem bij het EMA. Voorstanders van 'adaptive pathways' veronderstellen dat dit concept zal leiden tot een strikter voorschrijven. Als een nieuw geneesmiddel voorgesteld wordt als een 'doorbraak' op therapeutisch vlak, is het echter zeer moeilijk voor zorgverleners om het gebruik te beperken tot specifieke populaties en is het ook moeilijk voor de overheid om, indien nodig, het geneesmiddel nadien terug van de markt te halen.

### *De beoordeling van Minerva*

Voor Minerva is het niet mogelijk om relevante opmerkingen te geven op het EMA-rapport. Het rapport vermeldt programma's met 62 moleculen, maar we weten niet over welke moleculen het precies gaat. De exacte therapeutische indicaties zijn niet duidelijk vermeld, evenmin de uitkomstmaten (behalve de termen 'werkzaamheid' en 'veiligheid'). We weten niets over de kenmerken van de populaties, context, evaluatie van een klinisch effect, verzameling van de gegevens, gebruikte statistische testen, analyse van de gegevens of mogelijke belangenconflicten. Wetenschappelijke ernst?

## Besluit

In december 2016 publiceerde La Revue Prescrire (12), aansluitend bij de publicatie in de BMJ (3), een artikel waarvan de titel het EMA-concept van ‘adaptive pathways’ een flop noemt (12). We kunnen ons daarbij aansluiten en we vragen ons af welke de drijfveren van het EMA zijn: waarom procedures overboord gooien die zoveel mogelijk de onzekerheid bij de zorg beperken? Waarom toelaten om zoveel patiënten bloot te stellen aan mogelijke ongewenste effecten, als het klinische voordeel niet duidelijk aangetoond is of marginaal of onbestaande is? Hoeveel ‘stille overlijdens’ (versus bijvoorbeeld sterfte door een vliegtuigcrash) moeten we nog accepteren? Hoeveel verspilling van gemeenschapsmiddelen moeten we nog tolereren om de ongewenste effecten van een onveilige, klinisch niet relevante toelatingsprocedure steeds maar bij te sturen?

### Referenties

1. Dagneaux I, De Jonghe M. Het voorzorgsprincipe en EBM. [Editoriaal] *Minerva* 2012(11);5:53.
2. Final report on the adaptive pathways pilot. European Medicines Agency, 2016;44:1-23.
3. Davis C, Lexchin J, Jefferson T, et al. « Adaptive pathways » to drug authorisation: adapting to industry? *BMJ* 2016;354:i4437. DOI: 10.1136/bmj.i4437
4. Arrowsmith J. Trial watch: Phase III and submission failures: 2007–2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:87. DOI: 10.1038/nrd3375
5. Henrard G. Garandeert het zeer grote effect van een behandeling dat er geen verder onderzoek meer nodig is? Of is dit te mooi om waar te zijn? *Minerva* 2017;16(5):133-4.
6. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012;308:1676-84. DOI: 10.1001/jama.2012.13444
7. Chevalier P. Geloofwaardigheid en inflatie van de effectgrootte in meta-analyses. *Minerva* 2012;11(1):12.
8. Michiels B. De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews. *Minerva* 2015;14(10):128.
9. Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten: beperkte betrouwbaarheid van de resultaten. *Minerva* 2014;13(7):90.
10. Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: verschil in effectgrootte? *Minerva* 2014;13(9):116.
11. Moore TJ, Furberg CD. Electronic health data for postmarket surveillance: a vision not realized. *Drug Saf* 2015;38:601-10. DOI: 10.1007/s40264-015-0305-9
12. Prescrire Rédaction. « AMM fractionnées » : le flop de l’EMA. *Rev Prescrire* 2016;36:932.

# Patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme: langer behandelen met antibiotica?

## Referentie

Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1505425

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met aanhoudende symptomen gerelateerd aan de ziekte van Lyme de relatieve werkzaamheid van 12 weken orale behandeling met doxycycline, clarithromycine + hydroxychloroquine of placebo (na een intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 2 weken bij alle deelnemers) op het vlak van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven?

## Achtergrond

De ziekte van Lyme is een infectieziekte die in Europa wordt overgedragen op de mens door de beet van een teek besmet met de *Borrelia*-bacterie. Typische manifestaties zijn huidreacties (erythema migrans bij een vroeg gelokaliseerde infectie), neurologische of cardiale symptomen, en pauci-artriculaire artritis (in een later stadium of op lange termijn) (1). Met de termen ‘chronische ziekte van Lyme’ of ‘Post Lyme Syndroom’ verwijzen sommige experts in dit domein naar patiënten met aanhoudende klachten toe te schrijven aan de ziekte van Lyme: musculoskeletale pijn, neurocognitieve stoornissen, vermoeidheid of een combinatie van deze symptomen (1). Een adequate behandeling met antibiotica is effectief bij een vroeg gelokaliseerde infectie, maar het nut van een langer durende behandeling met antibiotica om aanhoudende symptomen te behandelen blijft controversieel (2).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 281 volwassenen (gemiddelde leeftijd van 48 tot 50 jaar, 40 tot 47% vrouwen naargelang de studie-arm, gerekruteerd in 2 Nederlandse centra) met musculoskeletale pijn, artritis, artralgie, neuralgie, gevoelsstoornissen (zoals paresthesieën of dysesthesieën), neuropsychologische klachten of cognitieve klachten, met of zonder aanhoudende vermoeidheid:
  - tijdelijk gerelateerd aan een episode van erythema migrans of aan een ander gedocumenteerd symptoom of teken van borreliose in de 4 voorafgaande maanden
  - of met een positieve IgG- of IgM-test voor *Borrelia burgdorferi*
- bij de geïncludeerde patiënten duurden de symptomen mediaan 2,1 tot 2,7 jaar en alle patiënten hadden voordien gedurende gemiddeld 30 tot 40 dagen een antibioticum toegediend gekregen
- exclusiecriteria: o.a. actieve behandeling met antibiotica gedurende 5 dagen in de 4 voorafgaande weken; neuroborreliose; patiënten met HIV of een andere immunologische aandoening, syfilis, matig tot ernstig leverlijden of met een gelijktijdige behandeling met cisapride, astemizol, terfenadine, barbituraten, fenytoïne of carbamazepine; patiënten met ernstige fysieke of psychiatrische comorbiditeit of met comorbiditeit die (gedeeltelijk) de symptomen kan veroorzaken; patiënten met een allergie voor tetracyclines, macroliden, hydroxychloroquine of ceftriaxon.

## Onderzoeksoopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met **minimisatie** in functie van leeftijd (< of ≥40 jaar), geslacht, duur van de symptomen (<1 of ≥1 jaar) en initiële RAND-SF-36-score
- interventie: alle patiënten kregen gedurende 14 dagen een intraveneuze behandeling met ceftriaxon (2 000 mg per dag), door de onderzoekers toegediend tijdens de eerste 2 dagen en nadien door gespecialiseerde thuisverpleging; gevolgd door orale behandeling gedurende 12 weken met doxycycline (tweemaal 100 mg per dag) + tweemaal 1 placebogelule (n=86) of clarithromycine (tweemaal 500 mg per dag) + hydroxychloroquine (tweemaal 200 mg per dag) (n=96), of placebo (2 verschillende placebogelules tweemaal per dag) (n=98)
- modified-intention-to-treat-analyse: inclusie in de analyse van alle gerandomiseerde patiënten (n=281) die minstens 1 dosis van het te evalueren geneesmiddel hadden gekregen.

## Uitkomstmeting

- vragenlijst door de patiënt in te vullen (na 14, 26, 40 en 52 weken)
- primaire uitkomstmaat: evolutie van de gepoolde score voor de fysieke aspecten van de RAND-SF-36 (fysieke capaciteiten, pijn, beperkingen in het dagelijkse leven door gezondheidsproblemen, algemene perceptie van de gezondheid)
- secundaire uitkomstmaten: fysieke en mentale aspecten van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven volgens de RAND-SF-36, ernst van de vermoeidheid (volgens de Checklist Individual Strength).

## Resultaten

- therapietrouw: in de 3 onderzoeksgroepen namen ongeveer evenveel patiënten minstens 75% van het toegewezen geneesmiddel in (van 81,3 tot 87,2%)
- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil tussen de 3 onderzoeksgroepen
- secundaire uitkomstmaten:
  - RAND-SF-36: klinisch relevante verbetering in de 3 onderzoeksgroepen voor de fysieke items; de verbetering bleef behouden na 26, 40 en 52 weken
  - vermoeidheid: geen verschil tussen de 3 onderzoeksgroepen
- veiligheid: geen statistisch significant verschil tussen de 3 onderzoeksgroepen; fotosensibilisatie en nausea kwamen frequenter voor in de doxycyclinegroep en nausea, diarree en rash meer in de clarithromycine/hydroxychloroquinegroep.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme, een langer durende behandeling met antibiotica geen bijkomend gunstig effect heeft op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in vergelijking met een kortdurende behandeling.

## Financiering van de studie

ZonMw (Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie).

## Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur verklaart voor deze publicatie vergoedingen te hebben ontvangen van de sponsor van het onderzoek; de overige 9 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze RCT is correct opgezet. De randomisatie gebeurde op toevallige wijze volgens de klassieke criteria: correcte **sequentie van toewijzing** met minimalisatie voor belangrijke variabelen (*zie samenvatting van de studie*) en **geheimhouding van de toewijzing**. De dubbele blindering lijkt

gegarandeerd onder andere door toediening van geneesmiddelen met hetzelfde uitzicht in de 3 onderzoeksgroepen.

In een pilootonderzoek bevestigden de auteurs het minimale klinisch relevante verschil (2 tot 5 punten) op de fysieke component van de SF-36 en op basis hiervan berekenden ze de power van hun onderzoek. De zelfrapportering van de primaire uitkomstmaat door de patiënt is zowel een sterkte als een zwakte. De auteurs vermelden niet in welke mate de patiënten konden raden tot welke onderzoeksgroep ze behoorden. Dat zou interessant geweest zijn om na te gaan in hoeverre het op de hoogte zijn van de behandeling de patiënt beïnvloed heeft bij de beoordeling van het effect. De auteurs voerden verschillende sensitiviteitsanalyses uit, onder andere alternatieve imputatietechnieken voor ontbrekende gegevens en een per protocolanalyse met exclusie van de patiënten die minder dan 75% van de studiemedicatie hadden ingenomen (controle met een microprocessor de aangaf hoe dikwijls de medicatieblistert geopend werd) of van patiënten die medicatie hadden genomen die volgens het protocol niet toegelaten was. Deze analyses wijzigden de resultaten niet.

De auteurs geven echter geen informatie over de onevenredige verdeling van de deelnemers over de verschillende onderzoeksgroepen (86 versus 96 en 98).

### **Interpretatie van de resultaten**

Het grootste probleem bij de interpretatie van de resultaten van deze studie is het ziektebeeld zelf: chronische ziekte of chronisch syndroom van Lyme, ook wel 'Post Lyme Syndroom' genoemd. Hoewel de auteurs probeerden om de inclusiecriteria zo precies mogelijk te houden, gaf dit toch aanleiding tot verschillende kritische opmerkingen en vragen op hun artikel (3). Als antwoord gaven de auteurs toe dat 9% van de patiënten alleen geïnccludeerd was op basis van een positieve IgM-test (3), maar dat deze test bij minder dan 10% van de gezonde personen kan leiden tot een vals-positief resultaat (4).

### **Resultaten in perspectief**

Deze studie toont aan dat, na een initiële intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 14 dagen, een verdere orale behandeling met antibiotica geen effect heeft op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met aanhoudende symptomen van de ziekte van Lyme. De studie laat niet toe om conclusies te trekken over het effect van de initiële intraveneuze behandeling met ceftriaxon tijdens de inloophase (3), omdat in deze fase alle deelnemers ceftriaxon toegediend kregen en er geen placebogroep voorzien was. Het effect van een minder of meer langdurige behandeling met antibiotica op de verbetering van symptomen bij patiënten met aanhoudende klachten van ziekte van Lyme, is onderzocht in verschillende studies. Het effect was beperkt of afwezig. Dezelfde onderzoeksgroep publiceerde 2 RCT's (78 en 51 patiënten) waarin geen gunstig effect aangetoond is van een intraveneuze toediening van ceftriaxon 2 gram per dag gedurende 30 dagen, gevolgd door een orale behandeling met doxycycline 200 mg per dag gedurende 60 dagen (5). In een andere RCT met 55 patiënten had de intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 28 dagen een gunstig effect op aanhoudende vermoeidheid maar niet op cognitieve functies (6). De auteurs van een RCT bij 37 patiënten met cognitieve stoornissen gerelateerd aan de ziekte van Lyme (versus 20 patiënten zonder cognitieve stoornissen) stelden een tijdelijke verbetering vast met een intraveneuze toediening van ceftriaxon gedurende 10 weken in week 12, maar nadien verdween het effect (7). Ten slotte konden de auteurs van een RCT bij 84 volwassenen een statistisch significant effect vaststellen op de kwaliteit van leven (op basis van de SF-36) bij orale behandeling met amoxicilline 3 gram per dag gedurende 3 maanden (8).

In hun biostatistisch onderzoek van alle verschenen RCT's over behandeling of herbehandeling met antibiotica van patiënten met aanhoudende klachten van de ziekte van Lyme, wijzen Delong et al. op de beperkte power van de RCT's (2). Ze vermelden dat ceftriaxon een gunstig effect kan hebben, maar verder onderzoek moet dit bevestigen.

## Besluit van Minerva

Deze RCT is methodologisch correct opgezet en toont aan dat een langer durende behandeling met antibiotica geen effect heeft op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten met aanhoudende klachten (mediaan 2 tot 3 jaar) gerelateerd aan de ziekte van Lyme waarvoor ze initieel de aanbevolen behandeling met antibiotica hadden gekregen.

## Voor de praktijk

De Infectious Diseases Society of America publiceerde in 2006 een evidence-based richtlijn over de ziekte van Lyme (9). Daarin stellen de auteurs dat er geen goed aanvaarde definitie bestaat van het Post Lyme Syndroom en dat er tot op heden geen overtuigend biologisch bewijs is voor een symptomatische, chronische infectie met *B. burgdorferi* bij patiënten die de aanbevolen behandeling voor de ziekte van Lyme kregen. Ten slotte besluit deze richtlijn dat een behandeling met antibiotica niet nuttig is bij patiënten met chronische symptomen ( $\geq 6$  maanden) na toediening van de aanbevolen behandeling voor de ziekte van Lyme.

De hier besproken RCT toont aan dat er geen bewijs is voor het nut van een langer durende behandeling met antibiotica bij patiënten met aanhoudende klachten gerelateerd aan de ziekte van Lyme.

## Referenties

1. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al; Ad Hoc International Lyme Disease Group. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;357:1422-30. DOI: 10.1056/NEJMr072023
2. DeLong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2012;33:1132-42. DOI: 10.1016/j.cct.2012.08.009
3. Kullberg BJ, Berende A, Evers AW. Longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;375:997-8. DOI: 10.1056/NEJMc1608044
4. Ang CW, Brandenburg AH, van Burgel ND, et al. A Dutch nationwide evaluation of serological assays for detection of *Borrelia* antibodies in clinically well-defined patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83:222-8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.07.007
5. Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92. DOI: 10.1056/NEJM200107123450202
6. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30. DOI: 10.1212/01.WNL.0000071227.23769.9E
7. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992-1003. DOI: 10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d
8. Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99:489-96.
9. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-134. DOI: 10.1086/508667



# Melatonine voor de preventie van migraineaanvallen?

## Referentie

Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptylin 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:1127-32. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313458

## Duiding

Louise Joly, assistante en Médecine Générale, Université de Liège

## Klinische vraag

Wat is de relatieve werkzaamheid van 3 mg melatonine versus 25 mg amitriptyline en versus placebo voor de preventie van migraineaanvallen bij volwassenen?

## Achtergrond

Wereldwijd heeft 15% van de bevolking last van migraine en bij 1 op de 4 betrokken patiënten leidt de ernst van de aanvallen tot beperkingen op het sociale en professionele vlak (1). Een profylactische behandeling met topiramaat, valproïnezuur, propranolol of metoprolol kan de ernst en de frequentie van de aanvallen verminderen (2). Ongeveer de helft van de patiënten zet deze behandeling echter stop wegens slechte tolerantie en te veel ongewenste effecten (3). Patiënten met migraine hebben een gedaalde melatoninespiegel. De resultaten van studies die het preventieve effect van melatonine op migraine onderzochten, waren niet eensluidend (4-6). De hier besproken Braziliaanse studie vergelijkt de werkzaamheid en de veiligheid van melatonine met amitriptyline als actieve comparator en met placebo voor de preventie van migraine.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen van 18 tot 65 jaar met migraine volgens de criteria van de International Headache Society (IHS) (7): migraine met of zonder aura sinds minstens 1 jaar, ontstaan vóór de leeftijd van 50 jaar, minstens 4 dagen met migraine of meer dan 3 migraineaanvallen per maand (= migraine gedurende minstens 30 minuten onder acute pijnstilling); vrouwen kwamen in aanmerking als ze niet zwanger waren, niet zwanger konden worden of adequate anticonceptie gebruikten
- exclusiecriteria: psychiatrische problemen (actueel of in de voorgeschiedenis); ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk >160 mm Hg en/of diastolische bloeddruk >90 mmHg) bij het screeningsonderzoek of bij randomisatie; vroeger gebruik van melatonine, amitriptyline of agomelatine; inname van opioïden, ergotamines of triptanen of een combinatie gedurende meer dan 10 dagen per maand; inname van eenvoudige pijnstillers gedurende meer dan 15 dagen per maand en sinds meer dan 3 maanden; inname van preventieve geneesmiddelen zoals bèta-blokkers, anti-epileptica, tricyclische antidepressiva, calciumantagonisten, bupropion of noradrenaline- en serotonine-heropnameremmers
- inclusie van 178 Braziliaanse patiënten met migraine; gerekruteerd in de algemene bevolking, de eerstelijnszorg, via sociale media en via advertenties; 74,7% vrouwen; gemiddelde leeftijd in de 3 onderzoeksgroepen van 36,6 tot 37,2 jaar; bij aanvang: migraine sinds 20,2 tot 24,1 jaar, 7,2 tot 7,3 migraineaanvallen per maand en inname van 4,2 tot 4,6 doses pijnstilling per week.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter **parallelgroepenstudie**
- conform met de richtlijnen van de IHS is een actieve comparator (amitriptyline) opgenomen in de studie om een betere dubbele blindering van de behandeling te verzekeren

- 2 onderzoeksfases:
  - fase 1 (observatieperiode van 1 maand): verzameling van alle gegevens over migraine (aantal dagen met migraine, intensiteit en duur van de aanvallen) en gebruikte pijnstilling (soort, aantal, dosis)
  - fase 2 (interventie gedurende 12 weken): randomisatie over 3 onderzoeksgroepen met dezelfde gegevensverzameling als in fase 1, maar ook met rapportering van de ongewenste effecten: melatonine 3 mg (n=60), amitriptyline 25 mg (n=59) en placebo (n=59)
- bij een migraineaanval was acute pijnstilling toegelaten
- gegevens over hoofdpijn of migraine, intensiteit van de migraineaanval en inname van pijnstillers werden door de patiënt bijgehouden in een dagboek en nadien gegroepeerd per maand
- na de randomisatie werden 18 patiënten geëxcludeerd; 51 patiënten beëindigden de studie niet (19 in de amitriptylinegroep, 15 in de melatoninegroep en 17 in de placebogroep).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal dagen met migraine in de weken 9 tot 12 versus aanvang (een dag met migraine was gedefinieerd als aanwezigheid van migraine gedurende minstens 30 minuten)
- secundaire uitkomstmaten: vermindering in intensiteit van migraine, duur van de migraineaanval en gebruik van pijnstilling; ongewenste effecten; aantal patiënten met meer dan 50% vermindering in aantal dagen met migraine in de weken 9 tot 12 versus de beginsituatie
- intention-to-treat-analyse.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde vermindering in aantal dagen met migraine versus beginmeting: -2,7 dagen met migraine in de melatoninegroep, -2,1 dagen met migraine in de amitriptylinegroep en -1,1 dag met migraine in de placebogroep; de vermindering in aantal dagen met migraine was statistisch significant sterker voor melatonine versus placebo ( $p=0,009$ ), maar niet voor amitriptyline versus placebo ( $p=0,199$ )
- secundaire uitkomstmaten: alle secundaire uitkomstmaten waren in vergelijking met de aanvangsmeting statistisch significant beter met melatonine en amitriptyline dan met placebo ( $p<0,05$ ); melatonine en amitriptyline verminderden vooral de duur van de migraineaanvallen (RR van respectievelijk -4,8 uren met 95% BI van -5,7 tot -3,9 en -4,4 uren met 95% BI van -5,1 tot -3,9); het aantal patiënten met meer dan 50% vermindering in aantal dagen met migraine was significant hoger in de melatoninegroep (54,4%) dan in de amitriptylinegroep (39,1%;  $p<0,05$  voor het verschil) en de placebogroep (20,4%;  $p<0,01$  voor het verschil); ongewenste effecten traden meer op in de amitriptylinegroep dan in de melatonine- en de placebogroep ( $p<0,03$ ); het meest frequent gerapporteerde ongewenst effect in de 3 onderzoeksgroepen was slaperigheid, maar patiënten rapporteerden ook droge mond, maagpijn en obstipatie
- a posteriori is een statistisch significant gewichtsverlies vastgesteld in de melatoninegroep versus de placebogroep, terwijl in de amitriptylinegroep het gewicht significant was toegenomen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat melatonine 3 mg significant beter is dan placebo voor de preventie van migraine bij volwassenen, even effectief is als amitriptyline 25 mg, maar beter verdragen wordt dan amitriptyline 25 mg.

### Financiering van de studie

FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo), een Braziliaans overheidsfonds dat niet tussengekomen is in de voorbereiding van het manuscript.

## Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De uitkomstmaten zijn duidelijk gedefinieerd en in overeenstemming met de internationale standaarden. De auteurs konden voldoende patiënten includeren. De procedure van de blokrandomisatie is niet duidelijk beschreven, ook al lijken de demografische gegevens na de randomisatie niet te verschillen in de 3 onderzoeksgroepen. De studie is dubbelblind uitgevoerd. Melatonine en placebo worden vergeleken met 25 mg amitriptyline, wat een lage dosis is. Volgens de auteurs is dit de best getolereerde dosis, met het beste kosten-batenprofiel en het is ook de gebruikelijke dosis in Brazilië. Hogere doses zouden volgens hen geleid hebben tot meer ongewenste effecten en tot meer studie-uitval, met het risico van **informatiebias**. Bij de evaluatie van het preventieve effect op migraine van amitriptyline versus placebo werden in andere onderzoeken doses van 30 tot 150 mg gebruikt (8-10). Een meta-analyse van deze studies toonde bovendien aan dat de studie-uitval niet hoger was in de amitriptylinegroepen (9). De dosis van 30 mg is alleen in 1 oudere studie onderzocht (8). In de hier besproken studie zou het veel relevanter geweest zijn om melatonine en placebo te vergelijken met propranolol, de eerste keuze voor de preventie van migraine (10,11) of met een valide dosis van amitriptyline. De respons die de auteurs vaststelden op amitriptyline, was dus te verwachten (10) en hetzelfde geldt voor de respons op placebo.

De primaire uitkomstmaat van de hier besproken studie is een van de meest gebruikte eindpunten voor de evaluatie van een profylactische behandeling van patiënten met migraine (10). De auteurs hebben spijtig genoeg vooraf geen drempel bepaald voor het minimale klinisch relevante verschil. Nochtans stelt de IHS als afkappunt een vermindering voor van 50% in aantal dagen met migraine om de werkzaamheid van een interventie te kunnen evalueren. In de hier besproken studie berekenden de auteurs de power van hun onderzoek op basis van 20% reductie! In iedere onderzoeksgroep konden ze het vooropgestelde aantal patiënten includeren. We vinden in de publicatie geen informatie terug over de evaluatie van de therapietrouw. De secundaire uitkomstmaten zijn adequaat en we vinden deze ook terug in studies met dezelfde klinische vraag (4,5,10,12).

De studie-uitval in de 3 groepen was vrij gelijklopend. 69 tot 75% van de patiënten heeft de studie voltooid. De meeste studie-uitval was te wijten aan ongewenste effecten. Voor de analyse van deze patiënten gebruikten de auteurs 3 geschikte statistische methodes.

### Interpretatie van de resultaten

Deze RCT toont aan dat melatonine 3 mg effectiever is dan placebo om het aantal migraineaanvallen te verminderen. Over de vergelijking tussen melatonine en amitriptyline kunnen we geen uitspraak doen omdat 25 mg amitriptyline niet overeenkomt met de valide doses (30 tot 150 mg) voor deze indicatie. De omgeving, vooral lichtsterkte en zon, heeft een belangrijke invloed op de melatonineproductie (13). De hier besproken studie vond plaats in Brazilië en het is niet aangetoond dat de dosis van 3 mg even effectief is in de Belgische context, waar de klimatologische omstandigheden heel anders zijn (14,15).

Melatonine lijkt in de hier besproken studie geen gewichtstoename te veroorzaken. Dat is een relevante bevinding want gewichtstoename kan verband houden met een toename van het aantal migraineaanvallen en van de intensiteit, maar kan ook aanleiding geven tot minder therapietrouw (16). In de melatoninegroep is er zelfs een afname van het gewicht vastgesteld. Gewichtsverlies was echter geen vooraf vastgelegd eindpunt. De auteurs vonden in de literatuur wel een fysiologische verklaring voor dit effect van melatonine, ... maar gebaseerd op onderzoek bij dieren.

In 2 pilootstudies zonder controlegroep was er een positief effect vastgesteld van melatonine voor de preventie van migraine (5,12). Een van de auteurs van de hier besproken studie nam ook deel aan de eerste pilootstudie met 40 patiënten (2004) (5). 78% van de patiënten had na 3 maanden meer dan 50% vermindering in het aantal dagen met migraine per maand, een gunstiger resultaat dan in de hier besproken studie (54%). De vermindering van het aantal migraineaanvallen op het einde van de behandeling versus de beginsituatie (secundaire uitkomstmaat) was ook groter ( $p < 0,001$ ) dan in de

hier besproken studie. Een tweede pilootstudie, gepubliceerd in 2016, evalueerde de frequentie van hoofdpijn na 6 maanden behandeling met melatonine 4 mg bij 49 Griekse patiënten van wie 37 met migraine (12). De frequentie van hoofdpijn was significant lager na 6 maanden ( $p < 0,001$ ). Het verschil in resultaten tussen deze 2 pilootstudies en de hier besproken studie kan te wijten zijn aan het ontbreken van een controlegroep, aan het kleine aantal patiënten en aan het feit dat de deelnemers wisten dat ze een actieve behandeling kregen. De resultaten voor de duur en de intensiteit van de migraineaanvallen en het gebruik van pijnstillers in de pilootstudies kwamen dan wel weer overeen met de resultaten van de hier besproken RCT.

In 2010 publiceerden Alstadhaug et al. een RCT die plaatsvond in Noorwegen (4). Deze auteurs vergeleken het effect van melatonine 2 mg in vertraagde vrijstelling met placebo gedurende 8 weken bij 48 volwassenen met migraine. Het aantal migraineaanvallen was na 8 weken niet significant verschillend in vergelijking met de aanvangsmeting. Perez, een van de auteurs van de hier besproken studie, merkt op dat de duur van de Noorse studie veel te kort was en dat de studie onvoldoende power had (6). De dosis melatonine (2 mg) zou ook te laag zijn voor een Noorse context met een specifiek circadiaan ritme.

## Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit in een Braziliaanse context toont aan dat melatonine 3 mg na 3 maanden bij volwassenen significant het aantal migraineaanvallen vermindert in vergelijking met placebo. Melatonine werd ook vergeleken met amitriptyline 25 mg, maar deze dosis is lager dan de gebruikelijke dosis voor deze indicatie (30 tot 150 mg per dag) en over deze vergelijking kunnen we dus geen uitspraak doen. Melatonine heeft als voordeel dat het goed getolereerd wordt en geen gewichtstoename veroorzaakt, in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva. Dat zou de therapietrouw kunnen verbeteren en de vicieuze cirkel van gewichtstoename/migraine kunnen vermijden. De werkzaamheid van melatonine 3 mg moet nog onderzocht worden in een Europese context.

## Voor de praktijk

Zowel in de richtlijnen van Domus Medica (2010) en SSMG (2012) (11) als in de Transparantiefiche van het BCFI (2017) (17) gaat de eerste keuze voor een preventieve behandeling van migraine bij patiënten met minstens 2 dagen migraine per maand of met minstens 4 aanvallen per maand naar propranolol (40 tot 240 mg per dag) of metoprolol (50 tot 200 mg per dag) (GRADE 1A) in combinatie met een aangepaste leefstijl. De werkzaamheid van deze moleculen is immers het best onderbouwd en deze aanbevolen behandeling heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven (11). Propranolol aan een dosis van 120 tot 240 mg per dag is blijkbaar het meest werkzaam, maar het is aan te raden om te starten met een lage dosis en deze, indien nodig, progressief te verhogen op voorwaarde dat er geen ongewenste effecten optreden (18). Het meten van bloeddruk en pols is een voorwaarde voor het opstarten van bèta-blokkers. De profylactische behandeling is effectief als het aantal migraineaanvallen over een periode van 3 maanden vermindert met minstens 50%. Bij contra-indicatie voor bèta-blokkers is topiramaat (25 tot 100 mg per dag) een mogelijk alternatief (GRADE 2A). De richtlijnen waarschuwen voor de teratogene effecten van topiramaat en voor interacties bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken. De Transparantiefiche vermeldt ook amitriptyline (50 tot 150 mg per dag) en flunarizine (5 tot 10 mg per dag) als mogelijke alternatieve therapeutische opties (17). De jury van de consensusconferentie van het RIZIV (2009) voegt aan deze geneesmiddelenlijst ook valproïnezuur (500 tot 1 800 mg per dag) toe (19). Deze aanbevelingen zijn in 2016 nog eens bevestigd door La Revue Prescrire die wijst op de contra-indicatie voor valproïnezuur bij zwangere vrouwen (10,18).

De hier besproken studie laat op zichzelf niet toe om deze aanbevelingen in vraag te stellen, maar zet aan om in verder onderzoek de werkzaamheid van melatonine te vergelijken met de huidige aanbevolen therapeutische opties.

**Referenties** zie website

# Een klinisch algoritme voor de diagnostiek van urineweginfecties bij jonge kinderen?

## Referentie

Hay A D, Birnie K, Busby J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess* 2016;20:1-294. DOI: 10.3310/hta20510

## Duiding

François Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège

## Klinische vraag

Welke klinische symptomen en tekenen kunnen aanleiding zijn voor het vermoeden van een urineweginfectie en voor de analyse van een urinestaal bij acuut zieke kinderen jonger dan 5 jaar in de eerste lijn? Wat is de meerwaarde van een dipstick? Welke beslisregel heeft het beste kosten-batenprofiel?

## Achtergrond

Acute ziekte bij kinderen jonger dan 5 jaar is een van de belangrijkste redenen om de huisarts te raadplegen. De aanpak blijft lastig, zeker als men een urineweginfectie wil opsporen (1). Er bestaan namelijk veel moeilijkheden bij de verzameling en de analyse van urine (2). Empirisch antibiotica starten op basis van een klinisch vermoeden van een urineweginfectie, eventueel bevestigd door de resultaten van een dipstick, of antibiotica starten op geleide van de urinekweek blijven voor discussie vatbaar (1).

In de hier besproken DUTY-studie (Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children) willen de auteurs op basis van klinische symptomen en tekenen een besliskundig algoritme ontwikkelen dat moet toelaten om kinderen op te sporen bij wie een onderzoek van de urine aangewezen is. Bovendien stellen de auteurs de diagnostische meerwaarde van de dipstick in vraag zowel op therapeutisch als op economisch vlak.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: kinderen jonger dan 5 jaar die zich aanbieden in de eerste lijn met acute ziekte (minder dan 28 dagen) en met minstens 1 klinisch symptoom of teken dat volgens de criteria van NICE (3) mogelijk kan wijzen op een urineweginfectie
- exclusiecriteria: kinderen  $\geq 5$  jaar; ziekte gedurende meer dan 28 dagen; zonder klinische symptomen of tekenen die kunnen wijzen op een urineweginfectie; weigering of incapaciteit van de ouders om hun kind te laten deelnemen aan de studie; actuele behandeling met immunosuppressiva; neurogene blaas of chirurgische blaasreconstructie; permanente of intermitterende urinaire catheter; trauma als hoofdklacht; behandeling met antibiotica in de voorbije 7 dagen
- screening van 14 724 kinderen; rekrutering tussen april 2010 en april 2012 van 7 163 kinderen die voldeden aan de inclusiecriteria; deelname van 225 huisartspraktijkcentra, 4 pediatrie spoeddiensten en 4 medische huizen in Engeland en Wales; 50,8% meisjes; 48,5% van de kinderen was jonger dan 2 jaar.

### Onderzoeksopzet

- prospectieve, multicenter, diagnostische cohortstudie
- follow-up van 3 maanden (telefonisch interview bij 1 276 kinderen na 14 dagen)

- na toestemming van de ouders werden 107 indextesten uitgevoerd via de ouders en de artsen: symptomen (inclusief medische voorgeschiedenis en ernst van de symptomen), tekenen en de resultaten van de dipstick, volledig respiratoir en abdominaal onderzoek, klinische bevindingen van de arts
- vóór de bekendmaking van de resultaten van de dipstick noteerden de artsen hun klinische diagnose (al dan niet vermoeden van urineweginfectie) en hun klinisch oordeel (de intentie om de urine te laten analyseren en een antibioticumbehandeling te starten)
- identificatie van uropathogenen ( $\geq 10^5$  CFU/ml) behorend tot de groep *Enterobacteriaceae*
- urinestaal bekomen via midstreamurine in propere container bij zindelijke kinderen en via inlegluiers bij niet-zindelijke kinderen
- sequentieel uitgevoerde logistische regressie (eerst de symptomen en tekenen en vervolgens de resultaten van de dipstick).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gevalideerd diagnostisch algoritme versus **gouden standaard** (identificatie van uropathogenen)
- uitkomstmaten voor de diagnostische evaluatie gebaseerd op:
  - ontwikkeling van verschillende algoritmes om de beste medisch-economische strategie te bepalen in vergelijking met het klinisch oordeel
  - evaluatie van de diagnostische accuraatheid via de oppervlakte onder de **ROC-curve** (AUC) en vergelijking met de AUC van het klinisch oordeel
- economische uitkomstmaten: impact op gezondheid uitgedrukt in QALY's (Quality Adjusted Life Years) en QALD's (Quality Adjusted Life Days).
- stratificatie van de kinderen in functie van de methode van urine-opvang.

### Resultaten

- resultaten van de urinekweek waren interpreteerbaar voor 5 017 kinderen (70%)
- *midstream-urinestaal*:
  - n=2 740, 94% minstens 2 jaar oud en 54% meisjes
  - 2,2% met een urineweginfectie bevestigd via urinekweek
  - het klinisch oordeel van de arts kon 46,6% van de kinderen met een positieve kweek identificeren met een AUC van 0,77 en een **specificiteit** van 94,7%
  - 4 symptomen (pijnlijke mictie, slecht ruikende urine, voorgeschiedenis van urineweginfecties en afwezigheid van ernstige hoest), 3 tekenen (globale indruk van de arts over een ernstige verandering in gezondheidstoestand, abdominale gevoeligheid bij onderzoek, afwezigheid van acute otitis) en 3 resultaten van de dipstick (aanwezigheid van nitriet, leukocyten en rode bloedcellen) waren onafhankelijk geassocieerd met een bewezen urineweginfectie (AUC 0,89 voor symptomen en tekenen en AUC 0,93 wanneer de bevindingen van de dipstick werden toegevoegd)
  - risicostratificatie op basis van het model met de hoogste specificiteit (selectie van 5% van de kinderen voor een urinetest alias DUTY5%) leidde tot een kleiner aantal kinderen bij wie een urinestaal afgenomen werd in vergelijking met risicostratificatie volgens het klinisch oordeel van de arts (4,8% versus 9,2%), met een equivalente of hogere specificiteit en **sensitiviteit**; de DUTY5%-strategie was dus accurater, minder duur en niet minder effectief op het vlak van QALY's en QALD's dan het klinisch oordeel
  - het bijkomend nut van de dipstick ging teniet als men rekening hield met de financiële kosten
- *urinestaal via inlegluier*
  - n=2 277, 82% jonger dan 2 jaar en 48% meisjes
  - 1,3% met een urineweginfectie bevestigd via urinekweek

- het klinisch oordeel van de arts kon 13,3% van de kinderen met een positieve kweek identificeren met een AUC van 0,63 en een specificiteit van 98,5%
- 4 symptomen (slecht ruikende urine, donkere urine, vrouwelijk geslacht en afwezigheid van luierslag) en 2 resultaten van de dipstick (aanwezigheid van nitriet en leukocyten) waren onafhankelijk geassocieerd met een bewezen urineweginfectie (AUC 0,81 voor symptomen en AUC 0,87 wanneer de bevindingen van de dipstick werden toegevoegd)
- de verhouding tussen de kosten en de effectiviteit kon niet berekend worden door de lagere diagnostische waarde van de risicostratificatie bij jongere kinderen en door de hogere contaminatiegraad.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het beslistkundig algoritme beter kan bepalen bij welke kinderen de urine geanalyseerd moet worden dan het klinisch oordeel van de arts, vooral bij kinderen die een midstreamurinestaal kunnen afleveren. Een dipstick onderbouwt beter het besluit om al dan niet te starten met een antibioticumbehandeling, maar leidt tot hogere financiële kosten in vergelijking met het wachten op de laboresultaten. Verder gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek is nodig om een beter onderscheid te kunnen maken tussen uropathogene en contaminerende kiemen, om de impact van het diagnostisch algoritme op de evolutie van de patiënt te evalueren en om de kosteneffectiviteit te berekenen van een empirische antibioticumbehandeling versus een antibioticumbehandeling op basis van het antibiogram.

### **Financiering van de studie**

National Institute for Health Research Health Technology Assessment (HTA) programme.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

DUTY is een diagnostische, prospectieve, multicenter cohortstudie bij acut zieke kinderen jonger dan 5 jaar. Selectiebias lijkt weinig waarschijnlijk door de consecutieve rekruteringswijze. De studie werd goedgekeurd door het ethisch comité van de National Health Service. De inclusiecriteria zijn duidelijk beschreven en toegepast behalve dat de leeftijdsgrens van de kinderen oorspronkelijk vastgelegd was op 4 jaar. Kinderen met een recente antibioticumbehandeling of met comorbiditeit waren niet opgenomen. De stratificatie van de kinderen gebeurde in functie van de manier waarop de urine opgevangen werd: midstreamurine in propere containers bij zindelijke kinderen en via inlegluiers bij niet-zindelijke kinderen. De urinestalen werden getest met dezelfde dipstick (Siemens Multistix® 8 SG). De onderzoekers gebruikten een microbiologische definitie van een urineweginfectie:  $>10^5$  CFU/ml behorend tot de groep *Enterobacteriaceae*. Dat beperkt het risico van incorporation bias. De logistische regressie-analyses en de evaluatie van de algoritmes gebeurden blind voor de rekrutering en de gegevensverzameling, waardoor er weinig risico bestond van interpretation bias.

### **Interpretatie van de resultaten**

Na screening van 14 724 kinderen konden de auteurs 7 374 kinderen includeren. Nadien excludeerden ze nog 196 kinderen en op vraag van de ouders namen 15 kinderen niet meer deel aan de studie. De uiteindelijke steekproef bestond dus uit 7 163 kinderen (de helft meisjes en de helft jongens en 49% jonger dan 2 jaar). Voor 5 017 kinderen (70%) waren de resultaten van een urinekweek beschikbaar. Een eerste vaststelling van deze grote, representatieve ‘real world’ cohortstudie is de lage prevalentie van urineweginfecties bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute verandering van hun gezondheidstoestand: 2,2% bij de kinderen met een midstreamurinestaal en 1,3% bij de kinderen met een urinestaal via de luier. Een tweede belangrijk punt is de grote invloed van de methode om de urine

op te vangen op de efficiëntie en de accuraatheid van de urinekweek, waardoor de oefening om een diagnostisch model te ontwikkelen aan belang inboet. Uiteindelijk is het algoritme gebaseerd op symptomen en tekenen efficiënter gebleken dan het klinisch oordeel van de arts, maar alleen bij afname van de urine via een midstreamstaal.

Ten slotte suggereert de DUTY-studie dat de resultaten van de dipstick kunnen helpen bij de beslissing om te starten met antibiotica, maar dat leidt tot supplementaire kosten. Bij de kinderen met een midstreamurinestaal stelden de auteurs vast dat 4 klinische symptomen en 3 tekenen voorspellers zijn van een urineweginfectie. Deze associatie wordt nog groter wanneer men ook rekening houdt met de resultaten van de dipstick. Bij de kinderen met een urinestaal via de luier zijn 4 symptomen voorspellers van een urineweginfectie en de accuraatheid verbetert matig wanneer de resultaten van de dipstick ook positief zijn.

Afgezien van deze pragmatische resultaten komt de maatschappelijke impact van antibioticaresistentie hier niet aan bod en is er ook geen antwoord op het dilemma tussen een empirische antibioticumbehandeling versus een antibioticumbehandeling op basis van het antibiogram (4,5).

Bovendien gaat het bij de definitie van uropathogene kiemen alleen over de groep *Enterobacteriaceae*. Er is dus nood aan verder gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek om een beter onderscheid te kunnen maken tussen uropathogene en contaminerende kiemen, om de impact van het diagnostisch algoritme op de evolutie van de patiënt te evalueren en om de kosteneffectiviteit te berekenen van een empirische antibioticumbehandeling versus een antibioticumbehandeling op basis van het antibiogram.

## Besluit van Minerva

De DUTY-studie is een diagnostische, prospectieve multicenter cohortstudie bij 7 163 kinderen jonger dan 5 jaar die zich aanbieden in de eerste lijn met een acute verslechtering van hun gezondheidstoestand. Op basis van een nauwgezette en adequate analyse bevelen de auteurs aan om bij kinderen ouder dan 2 jaar een urinestaal via midstream te laten onderzoeken indien 3 van de 5 volgende symptomen of tekenen aanwezig zijn: voorgeschiedenis van urineweginfecties, slecht ruikende urine, pijn bij het plassen, klinische indruk van ernstige ziekte en afwezigheid van ernstige hoest. De sensitiviteit van deze aanpak bedraagt 51,7%. De dipstick heeft geen supplementaire diagnostische waarde en is economisch niet verantwoord. Voor kinderen jonger dan 2 jaar bij wie een urinestaal alleen mogelijk is via de luier, laten de gegevens van deze studie niet toe om een onderscheid te maken tussen de kosteneffectiviteit van het algoritme en het klinisch oordeel, met of zonder dipstick.

## Voor de praktijk

NICE stelde in 2007 voor om bij alle kinderen met een acute verslechtering van hun gezondheidstoestand zo snel mogelijk een urineweginfectie op te sporen (3). De richtlijn vermeldt wel dat er geen harde klinische criteria zijn die een urineweginfectie kunnen doen vermoeden en dat de keuze van een antibioticum bacteriologisch gedocumenteerd moet worden. De NICE-richtlijn is momenteel aan herziening toe (6). In 2016 stelde de hier besproken DUTY-studie een diagnostisch algoritme voor, gebaseerd op symptomen en tekenen die een urineweginfectie kunnen voorspellen. Dit model lijkt betrouwbaar bij kinderen ouder dan 2 jaar bij wie een midstreamurinestaal afgenomen kan worden. Systematisch testen met een dipstick is niet verantwoord.

**Referenties** zie website



# Ijzersuppletie voor de behandeling van anemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie: orale of intraveneuze toediening?

## Referentie

Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al.  
Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD : an updated systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016;68:677-90. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Welke toedieningsvorm van ijzersuppletie (oraal of intraveneus) verdient op het vlak van werkzaamheid (stijging van het hemoglobinegehalte) en veiligheid, de voorkeur bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 3 tot 5 met anemie?

## Achtergrond

Anemie is een frequente complicatie van chronische nierinsufficiëntie en gaat gepaard met een toename van de morbiditeit en de mortaliteit (1). Renale anemie wordt onder andere veroorzaakt door een stoornis in de ijzerhomeostase. Ijzersuppletie (oraal of intraveneus) is dus in dit geval aanbevolen. Intraveneuze ijzersuppletie heeft verschillende risico's: anafylaxis, bacteriële infectie en ontstaan van atherosclerose (2). De risico's van een orale suppletie zijn geringer en/of anders. Zijn beide toedieningsvormen even werkzaam? Welke zijn de voordelen en de risico's van beide toedieningsvormen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en meer bepaald naargelang het stadium waarin de patiënt zich bevindt en naargelang de patiënt al dan niet dialyse ondergaat?

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed (januari 1966 tot oktober 2015), Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot oktober 2015), abstracts van conferenties van de American Society of Nephrology en van de European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (van 2001 tot 2015)
- referentielijsten van alle geïncludeerde studies of reviews.

### Geselecteerde studies

- RCT's die orale ijzerpreparaten vergeleken met intraveneuze ijzerpreparaten bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ )
- geen restrictie voor taal, publicatiejaar of publicatiestatus
- inclusie van 24 RCT's
- follow-up beperkt tot 3 maanden in de meeste studies.

### Bestudeerde populatie

- patiënten met chronische nierinsufficiëntie met een  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (stadia 3 tot 5) en patiënten onder hemodialyse of peritoneale dialyse (stadium 5D)
- 2 369 patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 3 tot 5 (13 studies)

- 818 patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadium 5 D (11 studies); peritoneale dialysepatiënten waren in de minderheid (slechts 12 patiënten in het totaal)
- aanvangswaarden: gemiddelde hemoglobineconcentratie van 5,8 ( $\pm$  0,6) tot 11,9 ( $\pm$  0,7) g/dl, gemiddeld ferritinegehalte van 57,3 ( $\pm$  48,6) tot 345 ( $\pm$  273) ng/ml, gemiddelde transferrinesaturatie van 15,4% ( $\pm$  5,5 %) tot 63,6% ( $\pm$  11,1%)
- intraveneuze ijzerpreparaten: ijzersacharose (9 studies), ijzergluconaat (5 studies), ijzerdextraan (4 studies), ferumoxytol (2 studies), ijzercarboxymaltose (2 studies), isomaltoside en cideferron (elk 1 studie); mediane totale dosis van 1 000 mg (stapsgewijze toediening over een periode van 1 tot 116 weken).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met een stijging in hemoglobineconcentratie van minstens 1 g/dl na ijzersuppletie
- secundaire uitkomstmaten: absolute hemoglobineconcentratie, verandering van hemoglobineconcentratie, percentage patiënten met een hemoglobineconcentratie >11 g/dl, de hemoglobinstreefwaarde van KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), transferrinesaturatie en ferritine op het einde van de follow-up, percentage patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of bloedtransfusie vereist was, kwaliteit van leven
- veiligheid: globale mortaliteit, ongewenste effecten, cardiovasculaire gebeurtenissen, gastro-intestinale ongewenste effecten, hypotensie, infecties, hospitalisatie, start van dialyse.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met een stijging in hemoglobineconcentratie van minstens 1 g/dl:
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5 (n=1 404): hoger percentage na intraveneuze toediening van ijzer: RR van 1,61 (95% BI van 1,39 tot 1,87); NNT van 6 (95% BI van 4 tot 8); het gunstige effect van de intraveneuze toediening was gelijklopend voor alle preparaten (meest gunstig voor ferumoxytol)
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5D (n=300): hoger percentage na intraveneuze toediening van ijzer: RR van 2,14 (95% BI van 1,68 tot 2,72); NNT van 3 (95% BI van 2 tot 4)
- secundaire uitkomstmaten:
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5: gemiddeld verschil in absolute hemoglobineconcentratie van 0,40 g/dl na intraveneuze ijzersuppletie (95% BI van 0,23 tot 0,56) op het einde van de studie met een verschil van 0,36 g/dl ten opzichte van de aanvangswaarde (95% BI van 0,20 tot 0,51); geen significant verschil in aantal patiënten dat de hemoglobinstreefwaarde van meer dan 11 g/dl bereikte en geen verschil in aantal patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of een bloedtransfusie vereist was; geen verschil op het vlak van kwaliteit van leven in 4 studies en een verbetering van de kwaliteit van leven bij intraveneuze toediening in 1 studie
  - patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5D: gemiddeld verschil in hemoglobineconcentratie van 0,98 g/dl na intraveneuze ijzersuppletie (95% BI van 0,22 tot 1,74) op het einde van de studie, maar het verschil met de aanvangswaarde was niet significant (gemiddeld verschil versus aanvangswaarde van 0,33 g/dl (95 % BI van -0,11 tot 0,76)); geen significant verschil in aantal patiënten dat de hemoglobinstreefwaarde van meer dan 11 g/dl bereikte en geen verschil in aantal patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of een bloedtransfusie vereist was
- uitkomstmaten voor veiligheid:
  - geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen in globale mortaliteit, alle of ernstige ongewenste effecten en risico van infecties
  - hoger risico van hypotensie na intraveneuze ijzersuppletie (RR van 3,71 met 95% BI van 1,74 tot 7,94)

- minder gastro-intestinale ongewenste effecten na intraveneuze ijzersuppletie (RR van 0,43 met 95% BI van 0,28 tot 0,67).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat hun resultaten aansluiten bij de huidige aanbevelingen voor intraveneuze ijzersuppletie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5D en dat ze het toenemende gebruik van intraveneuze ijzersuppletie onderbouwen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5.

### **Financiering van de studie**

Geen.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen relevante financiële belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review met meta-analyses is methodologisch correct opgezet. De auteurs zochten in verschillende databanken naar publicaties. Twee auteurs includeerden onafhankelijk van elkaar de studies op basis van vooraf vastgelegde criteria en verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies volgens de criteria van de Cochrane Collaboration (opsporen van de klassieke risico's van bias: geheimhouding van de toewijzing, randomiseringsmethode, blinding, onvolledige vermelding van de resultaten, selectieve rapportering van de resultaten, en andere vormen van bias). Geen enkele studie was blind uitgevoerd. Bij een analyse in functie van de vastgestelde risico's van bias vonden de auteurs geen verschil voor de primaire uitkomstmaat. Ze wijzen op de **heterogeniteit** van de resultaten tussen de verschillende studies. Deze was vooral aanzienlijk voor het ferritinegehalte in de studies bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5 ( $I^2=97\%$ ).

### **Interpretatie van de resultaten**

Zoals al vermeld bij de patiëntkenmerken, varieerde de anemie bij aanvang zeer sterk naargelang de studies: bijvoorbeeld een gemiddelde hemoglobineconcentratie bij aanvang tussen 5,8 en 11,9 g/dl. Het gaat hier dus om een heterogene populatie.

De besluiten van deze systematische review met meta-analyses gelden in essentie voor **intermediaire uitkomstmaten**. Het percentage patiënten met een stijging van de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/l is hoger na intraveneuze ijzersuppletie dan na orale ijzersuppletie, zowel bij de patiënten met chronische nierinsufficiëntie in stadia 3 tot 5, als bij de patiënten in stadium 5D. De vaststelling dat men maar aan 6 patiënten in stadia 3 tot 5, en aan 3 patiënten in stadium 5D intraveneuze ijzersuppletie moet toedienen in de plaats van orale ijzersuppletie om bij 1 extra patiënt een stijging van >1g/l in hemoglobineconcentratie te bekomen, is misschien een mooie boodschap,... maar zegt niets over de klinische relevantie van de toegenomen hemoglobineconcentratie of van de andere bevindingen.

Intraveneuze ijzersuppletie heeft inderdaad geen beter effect dan orale ijzersuppletie op het aantal patiënten met een hemoglobineconcentratie hoger dan >11 g/dl of het aantal patiënten bij wie een hogere dosis erythropoëtine of een bloedtransfusie vereist was.

De globale mortaliteit was gelijklopend in beide onderzoeksgroepen en op dit vlak is er dus geen bewijs dat intraveneuze ijzersuppletie een voordeel heeft. Hetzelfde geldt voor de resultaten van alle ongewenste effecten en van ernstige ongewenste effecten. De resultaten voor het aantal hospitalisaties en voor het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen zijn telkens maar in 1 studie beschikbaar, waardoor het niet mogelijk is om hieruit conclusies te trekken. De follow-up (over het algemeen 3 maanden, 52 maanden in 1 studie en 56 maanden in een andere studie) is veel te kort om het effect van beide vormen van ijzersuppletie correct te evalueren op klinische, harde uitkomstmaten.

## Resultaten in perspectief

De bevindingen over ijzersuppletie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en anemie komen overeen met wat is vastgesteld bij patiënten zonder nierinsufficiëntie. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2014 een systematische review over het effect van ijzersuppletie bij volwassenen met anemie zonder chronische nierinsufficiëntie.(3). Volgens deze review is er evidentie van zeer lage kwaliteit dat ijzersuppletie bij patiënten met ferripriev anemie (zonder nierinsufficiëntie) de nood aan bloedtransfusies vermindert (de proportie patiënten met nood aan een bloedtransfusie daalt) en is er geen voordeel aangetoond op het vlak van de mortaliteit. Andere studies moeten beter bewijs aanbrengen.

## Ongewenste effecten

De ongewenste effecten van de verschillende ijzerpreparaten werden vergeleken in verschillende publicaties. Avni et al. publiceerden in 2015 een meta-analyse met 103 studies (van 1965 tot 2013) over de veiligheid van intraveneuze ijzersuppletie versus orale suppletie, geen ijzersuppletie, placebo of intramusculaire ijzersuppletie (4). De auteurs stelden een tendens vast tot meer ernstige ongewenste effecten na intraveneuze ijzersuppletie (RR van 1,04 met 95% BI van 0,93 tot 1,17 en  $I^2=9\%$ ). Ernstige reacties tijdens de toediening kwamen meer voor bij intraveneuze ijzersuppletie (infusiereacties: RR van 2,47 met 95% BI van 1,43 tot 4,28 en  $I^2=0\%$ ). Het risico van infecties was niet toegenomen bij intraveneuze ijzersuppletie en het risico van gastro-intestinale ongewenste effecten was lager na intraveneuze toediening.

Tolkin et al. publiceerden in 2015 een systematische review met meta-analyse over de ongewenste effecten van ijzersuppletie (5). Oraal ijzersulfaat gaf frequenter aanleiding tot gastro-intestinale ongewenste effecten dan placebo (OR van 2,32; 95% BI van 1,74 tot 3,08;  $p<0,0001$ ;  $I^2=53,6\%$ ) en dan intraveneuze ijzersuppletie (OR van 3,05; 95% BI van 2,07 tot 4,48;  $p<0,0001$ ;  $I^2=41,6\%$ ).

Wang et al. publiceerden in 2015 een retrospectieve cohortstudie met de gegevens van 688 183 patiënten in de V.S. die intraveneuze ijzersuppletie toegediend kregen (6). Het risico van anafylaxis was groter voor ijzerdextraan (68 personen op 100 000 met 95% BI van 57,8 tot 78,7) dan voor andere intraveneuze ijzerpreparaten (24 personen op 100 000 met 95% BI van 20,0 tot 29,5), met een gecorrigeerde OR van 2,6 (95% BI van 2,0 tot 3,3;  $p<0,001$ ).

Een internationale expertengroep van nefrologen wees er in 2016 op dat het momenteel niet mogelijk is om op een betrouwbare basis conclusies te trekken over de mogelijke risico's van hoge doses intraveneuze ijzersuppletie en van een verhoogd ferritinegehalte op het vlak van mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen en infecties (2). In het Verenigd Koninkrijk is hierover een studie opgezet (PIVOTAL) (7).

## Besluit van Minerva

In deze systematische review met meta-analyses van studies met heterogene resultaten en over het algemeen van vrij korte duur, besluiten de auteurs dat bij patiënten met nierinsufficiëntie onder dialyse en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadia 3 tot 5, intraveneuze ijzersuppletie een gunstiger effect heeft op de stijging van de hemoglobineconcentratie (gemiddelde concentratie en percentage patiënten met een stijging van minstens 1 g/dl) dan orale ijzersuppletie. De klinische relevantie van deze verschillen staat niet vast en bovendien is er geen verschil vastgesteld tussen de 2 toedieningsvormen voor mortaliteit, noodzaak aan een hogere dosis erythropoëtine of aan bloedtransfusies, en evenmin voor kwaliteit van leven.

## Voor de praktijk

De NHG-Standaard Anemie beveelt toediening van orale ijzersuppletie aan bij anemie door gebrek aan ijzer (8). Volgens de Standaard kan een intraveneuze toediening overwogen worden bij slikproblemen of problemen met de therapietrouw, als orale toediening niet effectief is gebleken of ook in lagere doses niet verdragen wordt. De aanbeveling van NICE sluit hierbij aan en stelt intraveneuze ijzersuppletie voor bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie met een te laag

hemoglobinegehalte, maar dringt aan om de risico's en de voordelen te bespreken met de patiënt en rekening te houden met de voorkeur van de patiënt. Volgens NICE moet ook overlegd worden of het al dan niet relevant is om een behandeling met erythropoëetine te starten, een discussie die niet aan bod komt in deze bespreking (9).

De hier besproken systematische review gaat alleen over patiënten met anemie en chronische nierinsufficiëntie en brengt onvoldoende bewijs aan om bij deze populatie systematisch als eerste stap in de behandeling (vooraleer een orale suppletie te starten) intraveneuze ijzerpreparaten toe te dienen.

## Referenties

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
2. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckart KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89:28-39. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.002
3. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010640.pub2
4. Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:12-23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007
5. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383
6. Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA* 2015;314:2062-8. DOI: 10.1001/jama.2015.15572
7. Macdougall I. Proactive IV iron therapy for haemodialysis patients (PIVOTAL), UK – MHRA, Ongoing since 2013-07-17. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002267-25/GB>
8. Van Wijk MA, Mel M, Muller PA, et al. NHG-Standaard anemie (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:528-36.
9. National Clinical Guideline Centre. Anaemia management in people with chronic kidney disease. National Institute for Health and Care Excellence, Partial update 2015. NICE Guideline, No. 8.

# Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum?

## Referentie

Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X

## Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van een inhalator met de triple associatie van een inhalatiecorticosteroid (beclometason), een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol) en een langwerkend anticholinergicum (glycopyrronium) versus de associatie van een inhalatiecorticosteroid (beclometason) met een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol) bij patiënten met ernstig COPD en risico van exacerbaties?

## Achtergrond

De doelstelling van de medicamenteuze behandeling bij patiënten met COPD is zowel de symptomen als het risico van exacerbaties te verminderen. Voor de patiënten bij wie ondanks de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum (eerste stap) of een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroid, toch nog exacerbaties optreden, stelt de nieuwe richtlijn van GOLD (2017) een therapeutische step-up voor naar een triple therapie met een langwerkend bèta-2-mimeticum, een langwerkend anticholinergicum en een inhalatiecorticosteroid (1). Indien de exacerbaties verder blijven aanhouden, beveelt GOLD aan om ofwel roflumilast ofwel een macrolide (azithromycine) toe te voegen en de inhalatiecorticosteroiden stop te zetten om ongewenste effecten zoals pneumonieën te vermijden (2). Het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden is voor interpretatie vatbaar en heeft weinig impact op symptomen, exacerbaties en longfunctie (3-5). Het leek ons belangrijk om na te gaan wat de evidentie is van de triple therapie bij patiënten met ernstig COPD.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen van minstens 40 jaar oud; diagnose van COPD met een ESW post bronchodilatatie <50% en een ESW/FVC  $\leq 0,70$ ;  $\geq 1$  matige of ernstige exacerbatie in het jaar vóór inclusie; behandeling met een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend anticholinergicum + een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum of met alleen een langwerkend anticholinergicum gedurende minstens 2 maanden voorafgaand aan de screening voor deelname; CAT-score  $\geq 10$  en BDI focale score  $\leq 10$  zodat alleen symptomatische deelnemers geïncludeerd konden worden
- exclusiecriteria: triple therapie met een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum + een inhalatiecorticosteroid om een de-escalatie te vermijden bij de

patiënten die in de studiegroep met een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalaticorticosteroid terecht zouden komen; diagnose van astma, allergische rinitis of atopie; optreden van een exacerbatie van COPD tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening voor deelname aan de studie of tijdens de **inloophase**; ernstige cardiovasculaire aandoening; biologische abnormaliteiten die een ernstige aandoening doen vermoeden; onstabiele actieve aandoening met mogelijke invloed op de werkzaamheid en de veiligheid van de studiemedicatie

- inclusie van 1 368 volwassenen; gemiddelde leeftijd van 64 jaar; 76% mannen; 47% actieve rokers; meer dan 70% van de studipopulatie was in behandeling met de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalaticorticosteroid.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie, met een actieve controlegroep
- stratificatie van de randomisatie in functie van het land van de deelnemers en de ernst van de obstructie
- 1:1 toewijzing aan 2 parallele studiegroepen:
- interventie (n=687): triple therapie met een inhalaticorticosteroid (beclometason 100 µg) + een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol 6 µg) + een langwerkend anticholinergicum (glycopyrronium 12,5 µg); tweemaal per dag via doseeraerosol gedurende 52 weken
- actieve controle (n=681): associatie van een inhalaticorticosteroid (beclometason 100 µg) + een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol 6 µg) tweemaal per dag via doseeraerosol gedurende 52 weken
- toegelaten noodmedicatie: salbutamol 100 µg
- inloophase van 2 weken: alle patiënten kregen een duale therapie met een inhalaticorticosteroid (beclometason 100 µg) + een langwerkend bèta-2-mimeticum (formoterol 6 µg)
- rekrutering van maart 2014 tot januari 2016 in 14 landen en 159 centra (18 in de eerste lijn, 99 in de tweede lijn, 28 in de derde lijn en 14 centra gespecialiseerd in klinisch wetenschappelijk onderzoek).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: 3 coprimaire uitkomstmaten: gemiddelde verschil tussen de 2 onderzoeksgroepen in verandering na 26 weken ten opzichte van de aanvangsmeting voor: ESW vóór bronchodilatatie, ESW 2 uur na bronchodilatatie en **TDI (Transitional Dyspnea Index)**
- globale power van 85% om een vooraf vastgelegd gemiddeld verschil vast te stellen van 60 ml voor de ESW vóór bronchodilatatie, 70 ml voor de ESW 2 uur na bronchodilatatie en 0,6 punten voor de TDI in het voordeel van de triple therapie
- secundaire uitkomstmaten: evaluatie van de 3 coprimaire uitkomstmaten na 26 en 52 weken; St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ); frequentie van matige tot ernstige exacerbaties na 26 en na 52 weken; tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie
- uitkomstmaten voor veiligheid: ongewenste effecten (o.a. pneumonie) na 26 en na 52 weken
- intention-to-treat-analyse
- 86% van de patiënten beëindigde de studie.

### Resultaten

- coprimaire uitkomstmaten: *zie tabel*

Tabel. Gemiddeld gecorrigeerd verschil tussen aanvangswaarde en resultaten na 26 weken in de 2 onderzoeksgroepen met 95% BI, p-waarde en drempelwaarde voor een klinisch relevante verbetering.

	Inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum/langwerkend anticholinergicum versus inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum	p-waarde	Drempel voor klinisch relevante verbetering (6,7)
Verandering in ESW vóór bronchodilatatie	81 ml (95% BI van 52 tot 109 ml)	<0,001	>100-140
Verandering in ESW 2 uur na bronchodilatatie	117 ml (95% BI van 86 tot 147 ml)	<0,001	>100-140
TDI	0,21 punten (95% BI van 0,08 tot 0,51 punten)	0,160	≥1

- secundaire uitkomstmaten
  - resultaten van de coprimaire uitkomstmaten na 52 weken: gelijklopend met de resultaten na 26 weken
  - SGRQ-score: statistisch significant verschil tussen de 2 onderzoeksgroepen in het voordeel van de triple therapie na 52 weken ( $p=0,014$ ), maar het gemiddelde verschil (-1,69 met 95% BI van -3,20 tot -0,17 en  $p=0,029$ ) was onder de drempel voor klinisch relevante vermindering van 4 of meer eenheden; in de triple therapiegroep halen wel meer patiënten een daling van minstens 4 eenheden na 52 weken (RR 1,33; 95% BI van 1,06 tot 1,66;  $p=0,014$ )
  - aantal matige tot ernstige exacerbaties: statistisch significante reductie van 33% in de groep met de triple therapie (rate ratio 0,67; 95% BI van 0,48 tot 0,94;  $p=0,019$ ) voor de subgroep van patiënten met meer dan 1 exacerbatie in de voorgeschiedenis; de reductie was geringer bij de patiënten met 1 exacerbatie in de 12 maanden voorafgaand aan de inclusie in de studie; het op jaarbasis gecorrigeerde aantal matige tot ernstige exacerbaties verminderde met 23% in de triple therapiegroep; 31% van de patiënten in de triple therapiegroep en 35% van de patiënten in de controlegroep maakte minstens 1 matige tot ernstige exacerbatie door, met een statistisch niet-significant verschil in absoluut risico van 4% (95% BI van -0,99% tot 8,98%;  $p=0,12$ ); de tijd tot het optreden van de eerste matige tot ernstige exacerbatie is enigszins langer in de triple therapiegroep (HR 0,80; 95% BI van 0,67 tot 0,97)
- geen statistisch significante verschillen in ongewenste effecten tussen de beide onderzoeksgroepen; bij 2% van de patiënten in de triple therapiegroep en bij 1% van de patiënten in de controlegroep trad een pneumonie op.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de triple associatie van een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum gepaard gaat met een betere bronchodilatatie dan de associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkend bèta-2-mimeticum bij patiënten met ernstig COPD en risico van exacerbaties, maar geen effect heeft op dyspnoe (coprimaire uitkomstmaat). De triple therapie heeft een beter effect op de kwaliteit van leven en op de vermindering van het aantal matige tot ernstige exacerbaties. Dit is de eerste studie die een klinisch voordeel aantoonde van een meer intensieve behandeling door over te stappen van de associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkende bèta-2-mimeticum naar een triple behandeling.



### **Financiering van de studie**

Chiesi, de farmaceutische firma die de triple therapie commercialiseert, was verantwoordelijk voor de studie-opzet en de analyses, superviseerde de uitvoering en was verantwoordelijk voor de voorbereiding van het studierapport.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

5 van de 10 auteurs zijn tewerkgesteld bij Chiesi en 5 andere auteurs verklaren meerdere belangenconflicten te hebben met farmaceutische firma's.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De primaire uitkomstmaat van de hier besproken studie bestaat uit 3 coprimaire uitkomstmaten. Dat betekent dat elke coprimaire uitkomstmaat onderzocht wordt bij iedere patiënt. De evaluatie van deze coprimaire uitkomstmaten gebeurde op basis van een lineair mixed model dat een extensie is van het lineaire model en rekening houdt met de variabiliteit tussen de deelnemers en de variatie in de tijd. Een mixed effects model bestaat uit zowel fixed als random effects. Fixed effects zijn dezelfde voor alle patiënten en omvatten het effect van de populatie. Random effects zijn eigen aan iedere patiënt en houden rekening met de variabiliteit gerelateerd aan iedere patiënt (8). Om rekening te houden met multipliciteit evalueerden de auteurs de coprimaire uitkomstmaten volgens een vooraf vastgelegde hiërarchie. Ze voerden vooraf gespecificeerde subgroepanalyses uit voor de coprimaire uitkomstmaten. Het resultaat van 1 van de coprimaire uitkomstmaten is statistisch niet significant, waardoor de bevindingen voor de secundaire uitkomstmaten slechts een exploratief karakter hebben. Voor de secundaire uitkomstmaten is er bovendien bij de analyses geen rekening gehouden met multipliciteit en de subgroepanalyses in functie van het aantal exacerbaties werden post hoc uitgevoerd.

### **Interpretatie van de resultaten**

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we rekening houden met verschillende opmerkingen. De studie evalueert niet het effect van een step-up van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum naar een triple therapie. Alle patiënten kregen tijdens de inlooffase immers de associatie van een inhalatiecorticosteroid met een langwerkend bèta-2-mimeticum toegediend. We weten dus niet in hoeverre het nuttig is om een inhalatiecorticosteroid toe te voegen om tot een triple therapie te komen. We kennen evenmin de meerwaarde van een triple therapie boven de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum, de associatie die GOLD 2017 aanbeveelt als eerste stap voor de behandeling van aanhoudende exacerbaties bij COPD-patiënten die zich in groep D van de GOLD-classificatie bevinden (1).

In Minerva maakten we al dikwijls een algemene opmerking over de methodologie van klinische studies bij de behandeling van COPD en deze opmerking geldt ook voor de hier besproken studie. Het gaat hierbij om de presentatie van de resultaten in termen van matige tot ernstige exacerbaties: de frequentie van exacerbaties op jaarbasis wordt vermeld en het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie komt in de tweede plaats zonder statistische analyse (niet-significant volgens onze eigen berekening). In vorige artikels wezen we er op dat artsen beide resultaten nodig hebben en ook moeten weten welke subgroepen van patiënten waarschijnlijk baat zullen hebben van een bepaalde therapeutische aanpak. Een schatting van de exacerbaties op jaarbasis verdeelt immers de exacerbaties gelijkmatig over alle patiënten en wekt de indruk dat alle patiënten baat hebben van de behandeling (9). De verbetering van de longfunctietesten resulteerde niet in een vermindering van de dyspnoe, wat overeenkomt met de resultaten van klinische studies die eenvoudige bronchodilatatie vergelijken met een associatie (10). Dat kan te maken hebben met het feit dat de verschillen in ESW-waarden tussen de onderzoeksgroepen klinisch niet relevant zijn, of met het gebruik van meetinstrumenten die onvoldoende gevoelig zijn om dyspnoe te evalueren of met het multidimensionele aspect van dyspnoe

(11). Pneumonie komt zeer weinig voor in beide onderzoeksgroepen, waarschijnlijk door de geringe steekproefgrootte en de korte follow-up van de studie (2).

### **Resultaten in perspectief**

Magnussen et al. publiceerden in 2014 de WISDOM-studie over de non-inferioriteit van het stopzetten van inhalatiecorticosteroiden na een triple therapie bij patiënten met ernstig COPD (5). De auteurs toonden aan dat het risico van matige tot ernstige exacerbaties over 1 jaar gelijk was tussen patiënten die verder inhalatiecorticosteroiden kregen en patiënten die hun inhalatiecorticosteroid stopzetten. Het verschil in ESW vóór bronchodilatatie bedroeg 43 ml, wat klinisch zeker niet relevant is. Deze resultaten samen met de bevindingen van de hier besproken studie brengen weinig klinisch bewijs aan voor het gebruik van een triple therapie en nodigen uit tot verder onderzoek. We wachten op de resultaten van studies die een therapeutische step-up evalueren van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum (de eerste stap van GOLD 2017 voor COPD-patiënten in groep D) naar een triple therapie met toevoeging van een inhalatiecorticosteroid voor de patiënten met aanhoudende exacerbaties ondanks de dubbele behandeling.

## **Besluit van Minerva**

Deze studie evalueert het effect van een therapeutische step-up die vertrekt van de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroid, wat niet overeenstemt met de richtlijnen van GOLD 2017 die voor de COPD-patiënten in groep D de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum als eerste stap en, bij aanhoudende exacerbaties, de toevoeging van een inhalatiecorticosteroid aan de associatie aanbeveelt. De studie is volledig uitgevoerd onder de hoede van de producent van de triple therapie. De resultaten zijn ook hier weer uitgedrukt in aantal exacerbaties. Het verschil in aantal patiënten met minstens 1 matige tot ernstige exacerbatie is in de publicatie statistisch niet getoetst. Hiervoor hebben we zelf de berekening gemaakt. De studie maakt ook niet duidelijk voor welke subgroep(en) van patiënten de triple therapie werkzaam zou zijn. De resultaten zouden artsen dus kunnen aanzetten om een triple therapie te starten bij alle COPD-patiënten die overeenkomen met deze studiepopulatie. Bijkomend onderzoek is echter nodig om te bepalen of het nuttig is om bij COPD-patiënten in groep D een inhalatiecorticosteroid toe te voegen aan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum.

## **Voor de praktijk**

De richtlijn van GOLD 2017 stelt voor om bij COPD-patiënten van groep D met aanhoudende exacerbaties ondanks de behandeling met een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum, een therapeutische step-up te starten door een inhalatiecorticosteroid toe te voegen aan de associatie (1). De hier besproken studie laat niet toe om deze aanbeveling te onderbouwen, omdat gestart werd met de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalatiecorticosteroid om nadien over te stappen naar een triple therapie. Bovendien blijkt uit de WISDOM-studie die vertrekt van een triple therapie en nadien het inhalatiecorticosteroid stopzet, dat de dubbele therapie niet inferieur is aan de triple therapie.

In afwachting van bijkomend onderzoek kan de arts best de behandeling patiënt per patiënt evalueren, rekening houdend met het risico van pneumonie bij toediening van inhalatiecorticosteroiden.

**Referenties** zie website



### Garandeert het zeer grote effect van een behandeling dat er geen verder onderzoek meer nodig is? Of is dit te mooi om waar te zijn?

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Als de resultaten van gerandomiseerde, gecontroleerde studies een positief effect aantonen van een interventie in de gezondheidszorg, is het voordeel meestal maar matig. Toch komen in RCT's soms zeer sterke **effectgroottes** voor in vergelijking met bestaande of inactieve behandelingen. Dan is het verleidelijk om deze interventies in de praktijk toe te passen en zou men kunnen veronderstellen dat verder, kostbaar onderzoek niet meer nodig is. Vanuit het **equipoise-principe** (1) is het in deze omstandigheden soms moeilijk op ethisch vlak om verder onderzoek te verantwoorden. Equipoise veronderstelt dat er, bij het opzetten van RCT's met vergelijking van verschillende therapeutische opties en met een groep patiënten die de betrokken interventie niet zal toegewezen krijgen, voldoende onzekerheid moet bestaan over de werkzaamheid van een interventie. Het is zeker verdienenlijk om geen middelen te verspillen aan overbodig onderzoek (2,3) en de vraag vanaf welk moment men als clinicus een interventie zal toepassen, is fundamenteel.

Nagendran et al. publiceerden in de BMJ (2016) een artikel waarin ze onderzochten in hoeverre grootschalig onderzoek het zeer grote effect van een behandeling dat vroeger vastgesteld was in een RCT, nadien kan bevestigen (4). De auteurs includeerden alle forest plots van de Cochrane Database of Systematic Reviews met minstens 1 **index-RCT**. Ze definieerden de index-RCT als een RCT met een zeer groot effect (relatief risico  $\leq 0,2$  of  $\geq 5$ ) voor een binaire primaire uitkomstmaat en met een statistisch significant verschil ( $p < 0,05$ ), gevolgd door minstens 1 grootschalige validatiestudie (minstens 200 events en 200 non-events voor dezelfde uitkomstmaat). De auteurs excludeerden subgroep analyses of sensitiviteitsanalyses. Slechts 44 forest plots (van de 85 002) voldeden aan de inclusiecriteria, amper 0,05% dus. De auteurs besluiten dat het risico van bias in de index-RCT's zelden gering is. De index-RCT's bevatten ook weinig gebeurtenissen (mediaan 14). In 43% van de forest plots was er geen statistisch significant effect meer in dezelfde richting (95% BI van 29 tot 58) en in 43 van de 44 forest plots daalde het statistisch significante effect van de behandeling bijna systematisch in de verdere studies. Bij deze geselecteerde studies zien we dus dat verder grootschaliger onderzoek de indrukwekkende resultaten van index-RCT's over het algemeen minimaliseert.

Hoe gaan we als clinicus en als kritische lezer om met RCT's die een sterk effect aantonen van een interventie? Of wat zou kunnen wijzen op twijfels over de klinische relevantie van dergelijke resultaten? In de 'User's Guide to the Medical Literature' van de JAMA geeft Gordon Guyatt enkele redenen aan om alert te zijn tegenover goede studieresultaten, o.a. het risico van bias, vooral door selectieve rapportering van de resultaten, en het risico dat er later ernstige maar zeldzame ongewenste effecten optreden (5). Hij stelt voor om zeer kritisch te zijn tegenover resultaten van gerandomiseerde studies met een relatieve risicoreductie van meer dan 50%, vooral als het aantal gebeurtenissen gering is (bijvoorbeeld kleiner dan 100) en nog meer als de studie vroegtijdig werd beëindigd omwille van positieve resultaten zonder vooraf vastgelegde uitkomstmaat (geen valide p-waarde en 95% BI in dit geval). Eerder is al vastgesteld dat uitzonderlijk goede resultaten van studies (ook goed opgezette en intern valide studies) nadien lijken af te nemen door een regressie naar het gemiddelde (6). Volgens Nagendran et al. lijkt er in hun steekproef geen effectgrootte te zijn die voldoende groot is om zeker te zijn dat verder betrouwbaar onderzoek altijd zal leiden tot een significant effect. Terwijl deze bevindingen dus eerder aanzetten om het onderzoek van een klinische vraag niet te snel te stoppen, bestaat er ook een risico om te lang verder te gaan met onderzoek.

Klassiek onderzoek van Antman in de jaren '90 toont bij middel van gecumuleerde meta-analyses goed aan wat er speelt bij de beslissing om tijdig te stoppen (niet te vroeg, niet te laat) met een studie over een klinische vraag (7).

In een cumulatieve meta-analyse voegt men volgens publicatiedatum één na één nieuwe studies toe aan het model en berekent men opnieuw het globale effect. Op die manier kunnen we retrospectief de evolutie van het beschikbare bewijs over een interventie opvolgen. Historisch gezien onderstreept dit soort onderzoek het belang op zich om meta-analyses uit te voeren die op een systematische manier de beschikbare evidentie over een bepaalde vraag weergeven. Het onderzoek van Antman toont aan dat er vanaf de tiende studie (midden jaren '70) over het effect van trombolysie bij patiënten met acuut myocardinfarct een statistisch significant effect merkbaar was van trombolysie bij deze populatie. Pas 20 jaar en 60 studies verder stopt het onderzoek over deze klinische vraag en nemen richtlijnen de interventie op! Ook al betekent statistisch significant niet altijd klinisch relevant, en is het wachten om een interventie aan te passen begrijpelijk en soms aannemelijk, toch het is mogelijk dat een groot deel van de latere studies nutteloos was en dat het wachten met de toepassing van de interventie niet gunstig was voor deze patiënten.

De sterkte van een niveau van bewijskracht is niet onveranderlijk, maar kan evolueren naarmate er meer gegevens beschikbaar komen. Ook al wijst Antman op een zekere traagheid bij zorgverleners om soms nuttige interventies te implementeren, toch geeft de publicatie van Nagendran et al. in de BMJ enkele EBM-argumenten aan om open en kritisch te blijven tegenover zeer gunstige resultaten van nieuwe interventies.

## Referenties

1. Kurzrock R, Stewart DJ. Equipoise abandoned? Randomization and clinical trials. *Ann Oncol* 2013;24:2471-4. DOI: 10.1093/annonc/mdt358
2. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60329-9
3. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51. DOI: 10.1136/bmj.39070.527986.68
4. Nagendran M, Pereira TV, Kiew G, et al. Very large treatment effects in randomised trials as an empirical marker to indicate whether subsequent trials are necessary: meta-epidemiological assessment. *BMJ* 2016;355:i5432. DOI: 10.1136/bmj.i5432
5. Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
6. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012;308:1676-84. DOI: 10.1001/jama.2012.13444
7. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:240-8. DOI: 10.1001/jama.1992.03490020088036