



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud juni 2020 volume 19 nummer 5

Duiding

- Duale antiplaatjestherapie gedurende één maand na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent?
Louise Joly 52
- Zijn corticosteroidinjecties nuttig bij fasciitis plantaris?
Jean-Marc Feron 56

Bondig

- Kan azithromycine therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie voorkomen wanneer opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg?
Avinash Jayaswal 60

Duale antiplaatjetherapie gedurende één maand na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent?

Referentie

Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:2414-27. DOI: 10.1001/jama.2019.8145

Duiding

Louise Joly, médecin généraliste, ULiège

Klinische vraag

Kan de duur van een duale antiplaatjetherapie beperkt worden tot 1 maand na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent bij patiënten met stabiele angor?

Achtergrond

In Minerva hebben we reeds de vraag behandeld over de optimale duur van antiplaatjetherapie na percutane coronaire revascularisatie (1-6). Uit een meta-analyse in 2016 bleek langdurige toediening (12 tot 24 maanden) van een dubbele antiplaatjetherapie (DAPT) versus aspirine in monotherapie na revascularisatie voor myocardinfarct voordelig te zijn bij gestabiliseerde patiënten zonder verhoogd hemorragisch risico (1,2). In een RCT van 2014 werd na plaatsing van een drug eluting stent een vermindering van het risico op trombose (stenttrombose, beroerte, acuut coronair syndroom) waargenomen met een dubbele antiplaatjetherapie gedurende meer dan een jaar (3,4). Er was echter geen voordeel op vlak van sterfte en het risico op bloedingen was verhoogd. Na 33 maanden behandeling zag men zelfs een toename in overlijden. Tot slot gaven we nog commentaar op een andere meta-analyse uit 2015 die geen significant verschil in cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire mortaliteit aantoonde tussen een dubbele antiplaatjetherapie gedurende 12 tot 24 maanden versus minder dan 6 maanden (5,6). Het risico op bloedingen (met name darmbloedingen) was daarentegen hoger in de groep die gedurende meer dan 12 maanden behandeld werd. Er was echter een belangrijke heterogeniteit aanwezig. Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie werd daarom opgezet om de optimale duur van een dubbele antiplaatjetherapie te bepalen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 3 045 Japanse patiënten na plaatsing van een drug eluting stent (kobalt-chroom en everolimus)
- inclusiecriteria: geplande percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent; afwezigheid van onmiddellijke postoperatieve complicaties; vermogen om anti-aggregerende medicatie per os in te nemen
- exclusiecriteria: intolerantie voor clopidogrel, voorgeschiedenis van intracranieële bloedingen, nood aan antistolling of andere anti-aggregerende medicatie voor een andere reden dan deze onderzocht in de studie, aanwezigheid van een ander type drug eluting stent, bezwaar van een arts voor deelname van een patiënt aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Multicenter open label RCT met **non-inferioriteitsprotocol**

- in de interventiegroep werden 2 deelnemers ten onrechte uitgesloten na randomisatie; de overige 1 521 kregen een duale antiplaatjesbehandeling met volgend schema:

- aspirine 80 tot 200 mg/dag in combinatie met een P2Y12-antagonist (clopidogrel of prasugrel, naargelang de keuze van het centrum) tussen 30 en 60 dagen
- clopidogrel 75 mg/d in monotherapie tijdens de volgende 59 maanden
- in de controlegroep kregen de 1522 patiënten achtereenvolgens :
 - aspirine 80 tot 200 mg/d (dosis afhankelijk van rekruteringsplaats) in combinatie met een P2Y12-antagonist (clopidogrel of prasugrel, naargelang de keuze van het centrum) tijdens de 1ste maand
 - aspirine + clopidogrel gedurende 11 tot 13 maanden
 - aspirine alleen tijdens de volgende 48 maanden
- follow-up van 60 maanden
- hier worden de resultaten na 12 maanden follow-up weergegeven.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, stenttrombose, ischemische of hemorrhagische beroerte, mineure of majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten: voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen en risico op bloedingen; andere secundaire uitkomstmaten, waaronder elk van de hoger vermelde gebeurtenissen afzonderlijk of gecombineerd (cardiovasculaire mortaliteit en/of ischemische of hemorrhagische beroerte en/of myocardinfarct; cardiovasculaire, niet-cardiovasculaire en totale sterfte; mineure of majeure bloedingen volgens verschillende classificaties geëvalueerd; cardiale sterfte of myocardinfarct; majeure cardiovasculaire gebeurtenissen; coronaire revascularisatie)
- analyse van de resultaten volgens **modified intention to treat**, zonder rekening te houden met patiënten die tijdens de studie hun informed consent introkken
- subgroepanalyse om factoren te identificeren die het succes van duale anti-aggregatie op korte termijn verklaren
- non-inferioriteitsmarge vastgelegd op 50%.

Resultaten

- studie-uitval: 45 patiënten in de interventiegroep (waarvan 22 personen **lost to follow-up** en 23 personen die hun informed consent introkken); 26 patiënten in de controlegroep (waarvan 13 personen lost to follow-up en 13 personen die hun informed consent introkken)
- na 12 maanden follow-up zien we:
 - voor de primaire uitkomstmaat dat 1 maand duale antiplaatjetherapie (DAPT) niet inferieur en mogelijk superieur is ten opzichte van 12 maanden DAPT (interventie: 35 gebeurtenissen/1 521 of 2,36% versus controle: 55 gebeurtenissen/1 522 of 3,70%; absoluut verschil van -1,34% (met 95% BI van -2,57% tot -0,11%), HR 0,64 (met 95% BI van 0,42 tot 0,98); p=0,0001 voor non-inferioriteit en p=0,04 voor superioriteit
 - voor secundaire uitkomstmaten:
 - wat het risico op (alle) cardiovasculaire gebeurtenissen betreft is 1 maand DAPT niet inferieur maar ook niet superieur ten opzichte van 12 maanden DAPT (interventie: 29 gebeurtenissen (1,96%) versus controle: 37 gebeurtenissen (2,51%); HR 0,79 (met 95% BI van 0,49 tot 1,29); p=0,005 voor non-inferioriteit en p=0,34 voor superioriteit
 - met 1 maand DAPT is er een statistisch significante daling van het aantal bloedingen (interventie: 6 bloedingen (0,41%) versus controle: 23 bloedingen (1,54%); HR 0,26 met 95% BI van 0,11 tot 0,64 en p=0,004 voor superioriteit)
 - voor de andere secundaire uitkomstmaten is er geen significant verschil tussen beide groepen, behalve iets meer majeure bloedingen in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks de methodologische beperkingen van deze studie, 1 maand duale antiplaatjetherapie gevolgd door clopidogrel in monotherapie niet inferieur is aan 12 maanden duale antiplaatjetherapie gevolgd door aspirine in monotherapie op vlak van het voorkomen van trombotische gebeurtenissen en/of bloedingen, 1 jaar na geplande percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door Abott, een fabrikant van drug eluting stents, die evenwel geen materiaal voor de studie leverde.

Belangenconflict van de auteurs

Tien auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van Abbott en meerdere andere farmaceutische bedrijven. De andere auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT vertoont heel wat methodologische bias op verschillende domeinen. In de eerste plaats is er sprake van selectiebias, aangezien 3 459 van de 6 504 in aanmerking komende patiënten zijn uitgesloten, waarvan 1 731 op grond van een ‘medisch advies’ zonder duidelijke verantwoording. Deze selectie heeft een impact op de representativiteit van de steekproef want de auteurs erkennen zelf dat de kenmerken van de geëxcludeerde patiënten verschilden van die van de geïncludeerde patiënten. Zo hadden uitgesloten patiënten vaker een voorgeschiedenis van myocardinfarct en beroerte en vertoonden ze ernstigere coronaire en ventriculaire letsels. Het randomisatieproces werd uitgevoerd met behulp van computersoftware. Na randomisering waren de onderzoeksgroepen niet volledig gelijk en dat kan de resultaten beïnvloed hebben. Zo waren er in de controlegroep meer patiënten met neoplasie (7,6% versus 9,4%), met bloedarmoede (8,1% versus 9,4%) of met een voorgeschiedenis van chirurgische coronaire revascularisatie (33,1% versus 35,1%). Ook moet worden opgemerkt dat 7 patiënten in de interventie- en 6 in de controlegroep anticoagulantia hebben ingenomen na ontslag uit het ziekenhuis niettegenstaande dit een exclusiecriteria was. Het primaire eindpunt is samengesteld wat het risico op verdunning van de waargenomen effecten verhoogt. Er zijn zeer veel secundaire eindpunten waarbij de twee belangrijkste relevant zijn en de andere zodanig lijken samengesteld om de kans op ten minste één positief resultaat te vergroten. De combinatie van ‘mortaliteit of myocardinfarct’ of de evaluatie van bloedingen met verschillende classificaties zijn twee voorbeelden van secundaire uitkomstmaten met twijfelachtige relevantie. Wat beide studiegroepen betreft, is het verrassend dat elk centrum kon kiezen tussen clopidogrel en prasugrel, hoewel deze twee moleculen geen gelijkwaardige risico-batenverhouding hebben. Prasugrel is effectiever, maar heeft een aanzienlijk groter risico op bloedingen dan clopidogrel (7). Net zo verrassend is de keuze van de dosis aspirine tussen 80 en 200 mg. Het aantal patiënten dat prasugrel innam, was iets hoger in de 1 maand DAPT-groep (39,6%) dan in de 12 maanden DAPT-groep (37%). De auteurs geven geen details hoe de doses aspirine tussen de onderzoeksgroepen verdeeld waren. Een non-inferioriteitsmarge van 50% is in dit type studie weliswaar gebruikelijk maar weinig uitdagend (8). De studie is **open label** uitgevoerd met alleen blinding van beoordelaars en statistici.

Interpretatie van de resultaten

Twee andere studies, reeds geanalyseerd in de Folia van het BCFI (9), behandelden eveneens de vraag van duale antiplaatjetherapie gelimiteerd in de tijd (10,11). De DAPT-STEMI-studie vergeleek 6 maanden en 12 maanden DAPT bestaande uit een variabele dosis aspirine en een P2Y12-antagonist naar keuze (prasugrel, clopidogrel, ticagrelor). De primaire uitkomstmaat was dezelfde als in de huidige RCT. Na 24 maanden was voor de primaire uitkomstmaat 6 maanden DAPT niet inferieur aan 12 maanden DAPT. De GLOBAL LEADERS-studie (11) vergeleek 1 maand DAPT bestaande uit ticagrelor + aspirine gevolgd door ticagrelor in monotherapie gedurende 23 maanden

versus 12 maanden DAPT bestaande uit ticagrelor of clopidogrel + aspirine, gevolgd door aspirine in monotherapie gedurende 12 maanden. Het schema met 1 maand DAPT was niet superieur aan het schema met 12 maanden DAPT op vlak van sterfte en voorkomen van myocardinfarct. Evenmin was er een significant verschil tussen beide groepen op vlak van bloedingen. Beide studies kampen met dezelfde moeilijkheden als deze van de huidige RCT, namelijk heterogene antiplaatjesprotocollen, samengestelde primaire uitkomstmaten en een lage incidentie van gebeurtenissen.

Besluit van Minerva

Deze nieuwe RCT toont aan dat bij patiënten die een drug eluting stent kregen, duale antiplaatjetherapie (DAPT) bestaande uit aspirine (80 tot 200 mg/d) in combinatie met een P2Y₁₂-antagonist (clopidogrel of prasugrel) gedurende 1 maand, gevolgd door een antiplaatjetherapie met clopidogrel (75 mg/d), niet inferieur was aan een DAPT (aspirine + clopidogrel) gedurende 12 maanden op vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen en bloedingen. Verschillende vormen van methodologische bias maken deze conclusies echter twijfelachtig en laten niet toe om het debat over de optimale duur van DAPT na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent kort te sluiten.

Voor de praktijk

De in 2017 gepubliceerde aanbevelingen van de European Society of Cardiology blijven van toepassing, namelijk dat na plaatsing van een drug eluting stent duale anti-plaatjetherapie (DAPT) gedurende een periode van 6 maanden aanbevolen is, ongeacht het type stent (GRADE 1A). Een kortere behandeling kan worden overwogen als de patiënt een hoog risico op bloedingen heeft zoals beoordeeld door een PRECISE-DAPT-score ≥ 25 (12).

Referenties zie website

Zijn corticosteroidinjecties nuttig bij fasciitis plantaris?

Referentie

Whittaker GA, Munteanu SE, Menz HB, et al. Corticosteroid injection for plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:378. DOI: 10.1186/s12891-019-2749-z

Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit op vlak van pijnbestrijding en functionele verbetering en wat is de veiligheid van corticosteroidinjecties in vergelijking met andere behandelingen bij patiënten met fasciitis plantaris?

Achtergrond

Fasciitis plantaris is de meest voorkomende oorzaak van voets pijn bij volwassenen. Deze aandoening, meestal gelocaliseerd ter hoogte van de insertieplaats van de plantaire fascia op de talus, wordt uitgelokt door langdurig rechtstaan en/of overgewicht. De uitgelokte pijn van zodra men opstaat, bemoeilijkt het lopen en heeft een negatieve invloed op het vermogen om te werken. Een fysieke aanpak - rekoefeningen, orthopedische zolen, nachtsplanken en indien mogelijk gewichtsvermindering - wordt vaak als eerste stap voorgesteld (1). Een injectie met corticosteroiden in depotvorm wordt soms voorgesteld na het mislukken van de eerste maatregelen. Minerva analyseerde reeds de werkzaamheid van extracorporale schokgolven (2-5) en fascia stretching (6,7) bij de behandeling van fasciitis plantaris, maar het effect van injecties kwam nog nooit aan bod. Het doel van deze systematische review met meta-analyse is het evalueren van de effectiviteit van corticosteroidinjecties in vergelijking met andere behandelingen bij volwassenen met fasciitis plantaris. Deze vraag kwam reed aan bod in andere systematische reviews die de gegevens echter niet poolden in meta-analyses en die de niveaus van bewijs niet analyseerden met de **GRADE-methode** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Cinahl, Sportdiscus, Embase en Cochrane Library.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde klinische studies die corticosteroidinjecties vergeleken met elke andere interventie (placebo of actieve behandeling) voor de behandeling van fasciitis plantaris en die het effect op pijn of functioneren analyseerden
- exclusiecriteria: quasi-gerandomiseerde studies, studies die meerdere injectietechnieken onderzochten, studies met meerdere co-interventies ongelijk verdeeld tussen de onderzoeksgroepen
- uiteindelijk selecteerde men 47 studies waarvan het voor 39 studies mogelijk was om de resultaten te extraheren voor een meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- inclusie van een totaal van 2 989 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 46,5 jaar, met een gemiddelde BMI van 28,9 kg/m², waarvan 65,1% vrouwen
- de gemiddelde studiepoupopulatie bedroeg 28 deelnemers per groep.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** in pijn en functioneren tussen groepen op korte (0-6 weken), middellange (7-12 weken) en lange termijn (13-52 weken)
- secundaire uitkomstmaten: dikte van de plantaire fascia; ongewenste effecten
- een meta-analyse werd uitgevoerd wanneer meer dan 2 studies een corticosteroïdinjectie vergeleken met eenzelfde comparator voor hetzelfde eindpunt binnen hetzelfde tijdsbestek
- een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd wanneer de heterogeniteit tussen de studies te groot was.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaten zien we voor corticosteroïdinjecties versus andere comparatoren op korte, middellange en lange termijn:

Tabel: de resultaten worden gegeven in SMD (met 95% BI):

Corticosteroïd-injectie in vergelijking met	Korte termijn (0-6 weken)		Middenlange termijn (7-12 weken)		Lange termijn (13-52 weken)	
	Pijn	Functioneren	Pijn	Functioneren	Pijn	Functioneren
Placebo-injectie	-0,98 [-2,06, 0,11]		-0,86 [-1,9, 0,19]		Geen gegevens	
Injectie van autoloog bloed	-0,56 [-0,86, -0,26]		-0,31 [-0,83, 0,21]		-0,05 [-0,31, 0,21]	
Orthopedische binnenzool	-0,91 [-1,69, -0,13]	-0,78 [-1,81, 0,25]	-0,17 [-1,30, 0,97]	Niet berekenbaar	Niet berekenbaar	Geen gegevens
Fysiotherapie	-1,07 [-2,75, 0,60]	-0,69 [-1,31, -0,07]	-0,74 [-1,51, 0,03]	-0,55 [-1,14, 0,03]	-0,00 [-0,39, 0,38]	Niet berekenbaar
Droge naald	-0,86 [-3,70, 1,97]		Niet berekenbaar		1,45 [0,70, 2,19]	
Botulinetoxine A injectie	0,67 [-0,04, 1,38]	0,76 [-0,24, 1,76]	Niet berekenbaar	Niet berekenbaar	Niet berekenbaar	Niet berekenbaar
Plasma-injectie met bloedplaatjes	-0,16 [-0,70, 0,38]	-0,18 [-0,47, 0,10]	0,32 [-0,19, 0,83]	0,10 [-0,18, 0,39]	0,61 [0,16, 1,06]	0,21 [-0,08, 0,49]
Schokgolftherapie	-0,32 [-0,77, 0,12]	0,11 [-0,18, 0,41]	-0,05 [-0,60, 0,49]	0,21 [-0,08, 0,51]	0,45 [-0,09, 0,99]	Niet berekenbaar
Lasertherapie	-0,20 [-0,61, 0,20]		Niet berekenbaar		Niet berekenbaar	
Lokale verdovingsinjectie	-0,34 [-0,73, 0,04]		0,04 [-0,34, 0,42]		0,22 [-0,87, 1,31]	

- *statistisch significante verschillen (tabel, in vet)*
- de kwaliteit van het bewijs wordt als laag tot zeer laag beoordeeld voor alle items die verbonden zijn met pijn (behalve versus placebo: matig) en voor alle items die verbonden zijn met functioneren (zonder uitzondering)

- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - er is geen statistisch significant verschil in de dikte van de plantaire fascia tussen corticosteroidinjecties en gelijk welke comparator en ook de sensitiviteitsanalyses laten geen enkel significant verschil zien
 - wat de ongewenste effecten betreft wordt in slechts 5 studies meer pijn na injectie gerapporteerd zonder vermelding van statistische significantie.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze systematische review met meta-analyses besluiten dat corticosteroidinjecties in vergelijking met sommige andere therapieën alleen op korte termijn de pijn meer reduceren. Opmerkelijk is dat corticosteroidinjecties op korte en middellange termijn dezelfde werkzaamheid lijken te hebben dan injecties met placebo. Er is nood aan methodologisch correct opgezette studies om deze resultaten te bevestigen.

Financiering van de studie

Geen directe financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

5 auteurs van de systematische review zijn ook auteur van enkele van de opgenomen studies.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review wordt gerapporteerd met de **PRISMA-methode** (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Twee onafhankelijke auteurs (GAW en JMG) selecteerden de artikels op basis van titel en abstract. De gegevensextractie gebeurde op een gestandaardiseerde manier door één auteur. Bij een steekproef van 25% van de geïncludeerde studies werd nog een andere auteur betrokken om extractiefouten te voorkomen. Voor elke periode (korte, middellange en lange termijn) berekende men de steekproefgrootte, het gemiddelde, en de standaardafwijking voor de resultaten. Analyse van de gegevens gebeurde met ReVMan. Men groepeerde de studies volgens de comparator. Voor elke behandeling berekende men het relatieve effect door middel van het gemiddelde verschil. De statistische heterogeniteit werd berekend met de **Chi²-** en **I²-test**. Indien nodig voerde men een sensitiviteitsanalyse uit. De risico's van bias werden door twee onafhankelijke auteurs geanalyseerd. Wanneer één criterium een hoog risico op bias vertoonde, beschouwde men de volledige studie als hoog risico op bias. De overeenkomst tussen de auteurs werd berekend met een **kappa-gewogen coëfficiënt**. De kwaliteit van bewijs voor de verschillende uitkomstmaten werd beoordeeld met de GRADE-beoordelingscriteria. Op de methodologie van deze systematische review kan men dus weinig aanmerken.

Interpretatie van de resultaten

Aan de andere kant wordt de interpretatie van de resultaten sterk bemoeilijkt, ten eerste door de kwaliteit van de geïncludeerde studies - kleine steekproefgroottes, afwezigheid van blinding van deelnemers en beoordelaars (zeer vaak voorkomende bias) - en ten tweede door de grote heterogeniteit tussen de verschillende studies, vooral wat betreft het gebruikte type corticosteroid (er werden 8 verschillende types corticosteroiden gebruikt, waarvan methylprednisolonacetaat de meest voorkomende was (23/47 studies), de injectietechniek (meestal zonder ultrasone begeleiding (35/47 studies)) of de associatie (meestal) of niet met een lokaal anaestheticum (meestal lidocaïne). Ook ontbreekt een beschrijving van de verschillende comparatoren die in de studies zijn gebruikt waardoor we niet altijd correct kunnen inschatten wat ze inhouden (bijvoorbeeld 'dry needling') en waardoor we niet weten in hoeverre ze onderling goed vergelijkbaar zijn in de meta-analyses. Omdat de comparatoren niet precies beschreven zijn, is het voor de lezer ook moeilijk om de baten-risicobalans voor elke vergelijking te beoordelen. Meer bepaald wordt het risico op pijn dat met elke interventie gepaard gaat, nauwelijks vermeld en zelfs niet beoordeeld in 17 van de 47 studies. Het is

verrassend dat slechts 5 van de 30 studies pijn na injectie als het enige ongewenste effect rapporteren. Men mag echter aannemen dat een injectie in de voetzool bij het overgrote deel van de patiënten pijnlijk zal zijn. Daarnaast zijn er nog andere ongewenste effecten en risico's van lokale corticosteroïdinjecties bekend: risico op peesruptuur, infectie, vetnecrose, atrofie en/of pigmentatie van de huid (zie SKP van de producten). In deze systematische review worden deze risico's niet vermeld en het is dan ook zeer waarschijnlijk dat ze in de verschillende geïncludeerde studies onderbelicht werden.

Andere studies

De methode en de resultaten van de hier besproken systematische review zijn zeer vergelijkbaar met de systematische review van de Cochrane Collaboration (8): het hoge risico op bias in de meeste geïncludeerde studies maakt elke conclusie onzeker. De systematische review van de Cochrane Collaboration toonde op korte termijn een klein voordeel van corticosteroïdinjecties ten opzichte van placebo voor wat betreft pijn uitgedrukt op een visuele analoge schaal. Dit voordeel bleek echter marginaal te zijn wanneer men het minimaal klinisch relevant verschil berekende. De systematische review van de Cochrane Collaboration kent aan geen enkele andere interventie een meerwaarde toe door gebrek aan kwaliteit van het bewijs. In een verkennend onderzoek naar ongewenste effecten, uitgevoerd in 21 studies, worden 2 gevallen van fasciaruptuur en 3 gevallen van infectie na corticosteroïdinjecties gerapporteerd. De website van NICE beveelt autologe bloedinjectie en extracorporale schokgolfprocedures voor refractaire fasciitis plantaris niet aan (9). De website van SSMG geeft enkel een deskundig advies waarin men pleit voor schokgolven bij aanhoudende pijn (10). Een systematische review uit 2014 door de American Physical Therapy Association raadt corticosteroïdinjecties af omdat het kleine voordeel in pijnreductie op korte termijn niet opweegt tegen de risico's die de procedure met zich meebrengt (11).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses toont op korte termijn een superieure effectiviteit van corticosteroïdinjecties ten opzichte van sommige andere behandelingen, zoals orthopedische zolen en autologe bloedinjecties. Op middellange termijn is er geen noemenswaardig verschil vastgesteld. Op lange termijn is een corticosteroïdinjectie minder effectief dan 'dry needling' en injectie met bloedplaatjes verrijkt plasma. (Bijna) alle resultaten worden geassocieerd met een lage of zeer lage kwaliteit van het bewijs volgens GRADE. Opmerkelijk is dat de vergelijking met placebo-injecties geen voordelen op korte tot middellange termijn oplevert. Wanneer studies met een hoog risico op bias worden uitgesloten, is er geen enkel significant resultaat. De risico's en ongewenste effecten van corticosteroïdinjecties zijn hoogstwaarschijnlijk ondergerapporteerd.

Voor de praktijk

Voor patiënten met fasciitis plantaris raadt NICE rust, ijs, pijnstillers (inclusief NSAID's), rekoefeningen, inlegzolen en corticosteroïdinjecties aan (9). Voor refractaire fasciitis plantaris vermeldt NICE ook autologe bloedinjectie en extracorporale schokgolfprocedures zonder deze behandelingen aan te bevelen. Ebpracticenet vermeldt de mogelijkheid van lokale glucocorticoïde/anesthesie-injecties ter hoogte van de mediale zijde van de hiel tot een diepte van 2,5 tot 3 cm op de pijnlijke insertieplaats van de fascia plantaris (1). Indien nodig kunnen de injecties 3 weken na elkaar herhaald worden, met een maximum van 2 tot 3 keer. De behandeling van fasciitis plantaris moet dus vooral conservatief blijven. De resultaten van deze systematische review met meta-analyses veranderen niets aan deze aanbevelingen. Een behandeling met corticosteroïdinjectie kan niet routinematig aanbevolen worden. Indien men deze techniek toch wil aanbieden, moet men de patiënt correct informeren over de limieten en de risico's van deze behandeling. De individuele variabiliteit in reactie op de voorgestelde behandelingen kan voor sommige patiënten echter wel een verbetering van de symptomen opleveren.

Referenties zie website



Kan azithromycine therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie voorkomen wanneer opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg?

Referentie

Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68. DOI: 10.1164/rccm.201901-0094OC

Duiding

Avinash Jayaswal,
assistant au Département
de Médecine Générale,
ULiège

Acute COPD-exacerbaties verhogen de mortaliteit, versnellen de achteruitgang van de longfunctie en hebben een impact op de kwaliteit van leven (1). De effectiviteit van een langdurige toediening van antibiotica ter preventie van exacerbaties is reeds meermaals onderzocht. In Minerva bespraken we een studie (2,3) over het nut van azithromycine 250 mg/d gedurende 12 maanden in een zeer geselecteerde populatie van COPD-patiënten met recidiverende exacerbaties. De resultaten waren echter niet extrapolieerbaar naar de Belgische context en de impact van een dergelijke langdurige antibioticakuur op de selectie van resistente kiemen met alle klinische gevolgen vanden moest nog verder onderzocht worden.

De auteurs van een nieuwe Belgische studie (4) over het belang en de plaats van azithromycine bij COPD-patiënten, wijzen erop dat de reeds gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studies uitsluitend patiënten includeerden met een stabiele ziekte en een verhoogd risico op exacerbaties. Zij betreuren dat er momenteel weinig RCT's zijn die nieuwe acute interventies evalueren bij patiënten, opgenomen in het ziekenhuis voor een ernstige exacerbatie. Tijdens deze periode is het risico op verslechtering, herval (35% op 3 maanden) en overlijden (12% van de herval) nochtans het hoogst (5). Het doel van deze nieuwe studie was dan ook om na te gaan of een 3 maanden durende interventie met laaggedoseerd azithromycine het therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie kan verminderen wanneer opgestart bij opname in het ziekenhuis en toegevoegd aan de standaardzorg.

Het gaat om een multicenter, gerandomiseerd, **dubbelblind**, gecontroleerd onderzoek met patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen voor een acute COPD-exacerbatie. Het waren allemaal rokers met ≥ 10 pakjaren en ze hadden één of meer exacerbaties gehad in het voorbije jaar. De randomisatie (1:1) gebeurde binnen de 48 uur na ziekenhuisopname in een azithromycine- of placebo-arm. Azithromycine werd gegeven aan een dosis van 500 mg/dag gedurende 3 dagen, als aanvulling bij een gestandaardiseerde acute behandeling met systemische corticosteroiden en antibiotica. De behandeling met azithromycine werd daarna gedurende 3 maanden aan een dosis van 250 mg/2 dagen verdergezet. De follow-up bedroeg 6 maanden. De primaire uitkomstmaat - therapiefalen - was de tijd tot het optreden - binnen de 3 maanden - van een samengesteld eindpunt bestaande uit: 1) opdrijven van de behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica wegens ademhalingsmoeilijkheden, 2) opdrijven van de ziekenhuiszorg, inclusief overplaatsing naar intensieve zorgen of heropname wegens respiratoire problemen, of 3) totale sterfte. De analyses zijn uitgevoerd volgens intention to treat.

147 patiënten werden opgenomen in de azithromycine- en 154 in de placebogroep. Het risico op therapiefalen binnen de 3 maanden bedroeg 49% voor azithromycine en 60% voor placebo; HR 0,73, met 95% BI van 0,53 tot 1,01; $p=0,0526$). Het verschil is **statistisch niet significant** maar het brede betrouwbaarheidsinterval - waarschijnlijk als gevolg van een gebrek aan **power** - sluit de waarde 1 bijna uit. Dit gebrek aan power is volgens de auteurs te wijten aan financieringsproblemen en het trage rekruteringsproces, waardoor de inclusie ophield bij 301 patiënten, terwijl aanvankelijk een aantal van 500 patiënten als steekproefgrootte berekend was. Een vals-negatief resultaat kan dus niet uitgesloten worden. Het is belangrijk om op te merken dat de componenten van het samengestelde eindpunt, die als

secundaire eindpunten beschouwd werden, significant in het voordeel van de azithromycine-arm waren. Deze voordelen gingen echter verloren na 6 maanden follow-up.

Wat betreft de veiligheid van het gebruik van azithromycine stelden de auteurs geen significant verschil vast in de frequentie van ernstige ongewenste effecten of bijwerkingen die tot de stopzetting van de studiemedicatie leidden. Bovendien werden tijdens de follow-up tussen beide groepen geen significante verschillen gevonden voor positieve sputumculturen met nieuw verworven pathogenen, of voor de selectie van macrolide-resistente bacteriën.

In het licht van deze resultaten beweren de auteurs dat azithromycine zou kunnen helpen om de hospitalisatiecurve af te vlakken tijdens de meest epidemische periode van het jaar wanneer er veel heropnames zijn en zelfs nuttig zou kunnen zijn in het therapeutisch arsenaal voor ernstige en gedecompenseerde COPD-exacerbaties.

Het lezen van deze resultaten moedigt aan om een nieuwe studie op te zetten die mogelijk een statistisch significant en klinisch relevant resultaat kan aantonen, temeer dat de auteurs een zorgepisode van COPD belichten die mogelijk om meer aandacht van longartsen en huisartsen vraagt.

Besluit

De auteurs besluiten dat bij een geselecteerde groep van COPD-patiënten die voor een ernstige exacerbatie in het ziekenhuis zijn opgenomen, een kleine dosis azithromycine gedurende 3 maanden, het risico op therapiefalen kan verminderen. Deze studie was methodologisch correct maar kon geen statistisch significant resultaten aantonen. De werkhypothese die de auteurs wilden vooropstellen, voor patiënten die met een acute COPD-exacerbatie in het ziekenhuis opgenomen moeten worden, is nochtans klinisch belangrijk genoeg om een gelijkaardige studie met meer power in het vooruitzicht te plaatsen.

Voor de praktijk

GOLD 2020 vermeldt de regelmatige inname van azithromycine gedurende een jaar bij COPD-patiënten met terugkerende exacerbaties, terwijl men wijst op de verhoogde bacteriële resistentie, de verlenging van het QT-interval en de gehoorsdaling (1). Voor de behandeling van COPD-exacerbaties wordt azithromycine niet vermeld in de BAPCOC-gids (6). Ebpracticienet wijst erop dat het continue gebruik van macroliden (erythromycine, clarithromycine, azithromycine, roxithromycine) het aantal COPD-exacerbaties vermindert, maar dat het intensieve gebruik ervan beperkt blijft uit angst voor een verhoogde bacteriële resistentie tegen macroliden. Patiënten met recidiverende exacerbaties moeten worden geëvalueerd in gespecialiseerde zorg (7). De hoger geanalyseerde studie wou onderzoeken of een 3 maanden durende interventie met laaggedoseerd azithromycine het therapiefalen van een ernstige COPD-exacerbatie kan reduceren wanneer deze behandeling wordt gestart bij opname in het ziekenhuis en wordt toegevoegd aan de standaardzorg. Waarschijnlijk kon men door een tekort aan power geen statistisch significant verschil aantonen. Deze studie stelt de huidige aanbevelingen in België dus niet ter discussie. We hopen op nieuwe studies met meer power.

Referenties

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - 2020 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease November 2019.
2. Chevalier P. Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD? *Minerva* 2011;10(10):119-20.
3. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1104623
4. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE): a multicenter, randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:857-68.
DOI: 10.1164/rccm.201901-0094OC
5. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD audit. *Eur Respir J* 2016;47:113–21.
DOI: 10.1183/13993003.01391-2014
 6. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Infecties. Antibacteriële middelen. Macroliden. Neomacroliden. Azithromycine. BCFI mei 2020.
 7. Aanpak van acute exacerbaties van COPD. Ebpracticenet 1/10/2008. Laatste contextnazicht 6/02/2020.