



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud september 2019 volume 18 nummer 7

Duiding

- Cognitieve gedragstherapie voor chronische pijn: in groep en boodschap vereenvoudigen?
Gilles Henrard 77
- Postmenopauzale vulvovaginale klachten: welke lokale behandeling is het meest effectief?
Pierre Chevalier 81

Bondig

- COPD: Wat is de winst met een triple inhalatietherapie versus dubbele therapie op het aantal matige tot ernstige exacerbaties?
Alain Van Meerhaeghe 85

Cognitieve gedragstherapie voor chronische pijn: in groep en boodschap vereenvoudigen?

Referentie

Thorn BE, Eyer JC, Van Dyke BP, et al. Literacy-adapted cognitive behavioral therapy versus education for chronic pain at low-income clinics: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2018;168:471-80.
DOI: 10.7326/M17-0972

Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine générale, Université de Liège

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met chronische pijn en laag niveau van gezondheidsgeletterdheid de effectiviteit van sessies cognitieve gedragstherapie of eenvoudige educatie in groep en onder vereenvoudigde vorm, op vlak van pijnreductie in vergelijking met gewone zorg?

Achtergrond

De huidige aanbeveling voor de aanpak van chronische pijn in de eerste lijn legt het accent op een niet-medicamenteuze aanpak, vooral op cognitieve gedragstherapie (1). Jammer genoeg blijven deze behandelingen over het algemeen weinig toegankelijk, zowel in sé als contextueel, vooral voor economisch fragiele patiënten en/of patiënten met een lager niveau van gezondheidsgeletterdheid. Ter herinnering: gezondheidsgeletterdheid, een concept dat gerelateerd is aan alfabetisme, wordt gedefinieerd als de capaciteit om gezondheidsinformatie te vinden, te begrijpen en toe te passen (2). Het idee om bij een publiek met een laag niveau van gezondheidsgeletterdheid de effectiviteit van een vereenvoudigde versie ('pro-geletterd' genoemd) van cognitieve gedragstherapie, bovendien in groep aangeboden, te onderzoeken was dus welgekomen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- **open label** (behalve voor de effectbeoordelaars) gecontroleerde gerandomiseerde studie
- willekeurige spreiding over 3 groepen volgens een 1/1/1-verdeling: gewone zorg; sessies cognitieve gedragstherapie (bestaande uit motivationele versterking, educatie over pijn met inbegrip van schriftelijke en audio-CD-ondersteuning en ten slotte een praktische training van verschillende technieken voor relaxatie en zelfbehandeling van pijn) en educatieve sessies (dezelfde informatie en discussies als in de groep met cognitieve gedragstherapie maar zonder praktische training); voor beide laatste interventies gebeurden de sessies in groepen van 7 tot 9 deelnemers die 10 wekelijkse sessies van 90 minuten kregen, begeleid door 2 psychologen; zowel het protocol voor de begeleiding van de sessies als het materiaal dat de patiënten ter beschikking kregen, waren speciaal 'pro-geletterd' ontworpen voor deze studie, wat wil zeggen geschikt voor patiënten die zich op het 5^{de} niveau van de **WRAT4**-schaal voor geletterdheid bevinden (3).

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met chronische pijn (het grootste deel van de dag sinds meer dan 3 maanden), Engelstalig en in staat om te communiceren (*zie manier van rekrutering en opvolging hieronder*)
- exclusie van patiënten met kankerpijn, met een « klinisch significant » cognitief deficit, met een ernstige en niet gecontroleerde mentale ziekte, met een zelfgerapporteerd courant gebruik van illegale middelen, bij wie de pijnbehandeling en/of psychotrope behandeling gewijzigd werd in de voorbije maand of bij wie het niveau van geletterdheid zich onder het eerste niveau van de WRAT4-schaal bevond

- de rekrutering vond plaats in 4 private eerstelijnsgezondheidscentra zonder winstgevend doel ten dienste van kwetsbare populaties in de V.S.
- van de 485 patiënten die a priori aan de inclusiecriteria voldeden en op een actieve manier gecontacteerd werden, waren er 82 onbereikbaar en 96 weigerden deel te nemen; men includeerde uiteindelijk 290 patiënten (70,7% vrouwen, gemiddelde leeftijd van 50,6 jaar (SD 8,9 jaar), die gemiddeld sinds 16,6 jaar (SD 12,2 jaar) pijn leden waarvan 144 lagerugpijn, 191 waren onder behandeling met opioïden en 210 (72,4%) bevonden zich onder de armoedegrens); 66,9% behoorde bovendien tot een etnische minderheid en 35,8% bevond zich onder het 5^{de} niveau van de WRAT4-schaal voor geletterdheid.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: zelfgeëvalueerde pijnintensiteit op de **Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)** op 10 weken
- secundaire uitkomstmaten: lichamelijk functioneren, geëvalueerd met de BPI-SF Pain Interference subscale, en depressie, geëvalueerd met de **Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)**
- intention-to-treat-analyse, gecorrigeerd voor geslacht, behorend tot een minderheidsgroep, aantal jaren scholing en duur van de pijn
- de evaluatie vond plaats vóór de randomisatie, na 5 weken (halfweg behandeling), na 10 weken (na behandeling) en na 6 maanden tijdens lijfelijke contacten van 1 uur; om de effectgrootte te berekenen gebruikte men het mixed-effects-model
- deelnemers werden vergoed voor hun verplaatsingen en voor elk opvolgcontact.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: sterkere daling van zelfgeëvalueerde pijnintensiteit voor en na de interventie in de groepen met cognitieve gedragstherapie en educatie versus gewone zorg (cognitieve gedragstherapie: -0,80 (met 95% BI van -1,48 tot -0,11; p=0,022); educatie: -0,57 (met 95% BI van -1,04 tot -0,10; p=0,018); de gemiddelde pijn bij start van de studie bedroeg 6,5 in de 3 groepen; na 6 maanden behield alleen de educatiegroep een voordeel ten opzichte van de groep met gebruikelijke zorg
- secundaire uitkomstmaten: statistisch significante verbetering voor lichamelijk functioneren in de groepen met cognitieve gedragstherapie en educatie versus gebruikelijke zorg, met behoud na 6 maanden; geen verschil voor depressie in vergelijking met gewone zorg.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel sessies met cognitieve gedragstherapie als educatieve sessies in groep en onder vereenvoudigde vorm rekening houdend met het niveau van de gezondheidsgeletterdheid van de deelnemers, aangeboden in gezondheidscentra die patiënten met een laag inkomen behandelen, op een significante manier de pijn en het lichamelijk functioneren verbeteren in vergelijking met gebruikelijke zorg.

Financiering van de studie

Patient-Centered Outcomes Research Institute en University of Alabama (V.S.).

Belangenvermenging van de auteurs

De eerste auteur verklaart vergoedingen, gelinkt aan de studie, te hebben ontvangen van de Universiteit van Alabama.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie lijkt ons voldoende strikt en duidelijk gerapporteerd. De studiepopulatie wordt nauwkeurig beschreven en de flowchart illustreert op een duidelijke manier de studieuitval. Ook de randomisatie is goed gerapporteerd (36 groepen verdeeld over 4 rekruteringsites). Het gedeeltelijke open-label-protocol van de studie was onvermijdelijk gezien het type van de interventies. Een kwart van de groepssessies (willekeurig gekozen) werd gefilmd om de trouwheid van de begeleidende psychologen aan het begeleidingsprotocol te verifiëren. De auteurs merken op dat er tijdens de rekrutering een niet te vermijden risico van bias door autoselectie van de patiënten is opgetreden. Aangezien pijnintensiteit een subjectieve uitkomstmaat is, kan informatiebias niet uitgesloten worden. Het pragmatische karakter van de studie (4) valt op met naast een sterke verankering van de onderzoeksvraag en het onderzoeksterrein in de praktijk, brede inclusiecriteria en natuurlijk de ITT-analyse. Een reeks wijzigingen van het protocol (tussentijdse tussenkomsten tussen 2013 en 2014) wordt in een tabel van de supplementen kort gesignaleerd zonder dat we de onderliggende motivatie kunnen beoordelen.

Interpretatie van de resultaten

De klinische relevantie van de statistisch significante verschillen zijn redelijkerwijs bediscussieerbaar. Voor de primaire uitkomstmaat bijvoorbeeld is er met cognitieve gedragstherapie versus gebruikelijke zorg een vermindering van pijnintensiteit met 0,8 op een schaal van 0 tot 10, en is de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval slechts - 0,11. Maar gezien de veronderstelling van een grotere financiële en culturele toegankelijkheid van cognitieve gedragstherapie onder deze vereenvoudigde vorm in groep, zijn deze resultaten toch bemoedigend, niettegenstaande we enkel tot een equivalentie kunnen besluiten. Afzonderlijke analyses van cognitieve gedragstherapie onder individuele vorm of in groep, en vereenvoudigd of niet, zouden wetenschappelijk interessant kunnen zijn om het intrinsieke effect van deze twee variabelen te kunnen onderscheiden. Evenzo zou het mogelijk moeten zijn om de vereenvoudigde cognitieve gedragstherapie te toetsen in populaties met een verschillend niveau van geletterdheid. Hiermee zouden we kunnen bepalen of deze aanpak als specifiek voor een publiek met een laag niveau van geletterdheid beschouwd moet worden of als algemeen aanbevolen kan worden. De auteurs hebben geen analyse in functie van het type chronische pijn uitgevoerd. Het behoud van de gevonden effecten op langere termijn alsook de eventuele effectiviteit van herhaalsessies zou eveneens interessant kunnen zijn om te evalueren. De studie vond plaats in de eerstelijnsgezondheidszorg ook al is het moeilijk om te beoordelen of deze context vergelijkbaar is met onze Belgische eerstelijnsgezondheidszorg, vooral op het vlak van de intensiteit van de gebruikelijke zorg, de mogelijkheid om de interventie in de praktijk te organiseren en te financieren en de vorming van de zorgverleners. De auteurs rapporteren twee verwijzingen naar de spoedgevallendienst wegens suïcidale ideatie, in eerste instantie niet gerelateerd aan de interventies. De redenen van studieuitval worden onderverdeeld in «contactverlies» (n=107), «onmogelijkheid om de sessies te volgen ondanks een duidelijke interesse» (n=8) of «een gebrek aan interesse» (n=6). Het zou interessant geweest zijn om te trachten a posteriori de exacte redenen van deze talrijke «contactverliezen» te preciseren. Het nochtans zeer hoge percentage van blijvende deelname aan de studie (83,1% na behandeling) was mogelijk door de actieve betrokkenheid van de medewerkers van het gezondheidscentrum. Zij namen immers deel aan de rekrutering en telefoneerden op regelmatige basis de deelnemers, een betrokkenheid die mogelijk het pragmatische karakter van de interventie vermindert. In meer algemene zin zijn studies die de invloed van een verandering van format van een interventie op haar impact bestuderen (namelijk aangepast aan het niveau van gezondheidsgeletterdheid van de patiënt om de «onnodige complexiteit ervan te verminderen»), zeer zeldzaam (5) alhoewel ze soms veelbelovend zijn (6). De hier besproken studie beantwoordt aan dit objectief. De bekommernis van de auteurs om het vereenvoudigde materiaal dat in deze studie gebruikt werd, vrij toegankelijk te maken (zie de link <http://pmt.ua.edu/publications.html>), is waardevol. Het zou enerzijds kunnen gebruikt worden door actoren die op het terrein betrokken zijn bij de aanpak van chronische pijn en anderzijds zou het kunnen bijdragen aan een grotere sensibilisering over het belang van gezondheidsgeletterdheid in de praktijk (7).

Besluit van Minerva

Deze studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat de aanpak van chronische pijn door middel van sessies cognitieve gedragstherapie of educatie, uitgevoerd in groep en in vereenvoudigde vorm, aangeboden aan een economisch kwetsbaar publiek, haalbaar is en op zijn minst even effectief is als gebruikelijke zorg.

Voor de praktijk

De actuele Belgische praktijkrichtlijn voor chronische pijn beveelt aan om bij deze patiënten cognitieve gedragstherapie te overwegen (GRADE 2C) (1). Deze studie onderbouwt deze aanbeveling door de weg te openen voor haar implementatie onder vereenvoudigde vorm ('pro-geletterdheid' genoemd) en in groep.

Referenties

1. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Richtlijn Aanpak van chronische pijn in de eerste lijn. Herziening 2017.
2. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health* 2012;12:80. DOI: 10.1186/1471-2458-12-80
3. Wilkinson GS. WRAT4: Wide Range Achievement Test. Psychological Assessment Resources; 2006. 494 p. DOI: 10.1002/9780470479216.corpsy1038
4. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
5. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Health literacy interventions and outcomes: an updated systematic review. *Evid Rep Technol Assess* 2011;(199):1-941.
6. Barton JL, Trupin L, Schillinger D, et al. Use of low-literacy decision aid to enhance knowledge and reduce decisional conflict among a diverse population of adults with rheumatoid arthritis: results of a pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:889-98. DOI: 10.1002/acr.22801
7. Henrard G, Vanmeerbeek M, Belche JL, et al. En quoi la «littérature» en santé intéresse-t-elle le clinicien de terrain? Un cadre stimulant pour réfléchir à l'efficacité pratique des soins. *Rev Méd Liège* 2017;72:1-12. Beschikbaar op: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/219753>

Postmenopauzale vulvovaginale klachten: welke lokale behandeling is het meest effectief ?

Referentie

Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2018;178:681-90. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0116

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij een postmenopauzale vrouw de relatieve effectiviteit van vaginale tabletten met estradiol, van een hydraterende vaginale crème en corresponderende placebo's voor de behandeling van matige tot ernstige vulvovaginale symptomen?

Achtergrond

Een onderzoek uitgevoerd in de V.S. en Europa toonde aan dat 40 tot 55% (naargelang het land) van de postmenopauzale vrouwen, 40 tot 75 jaar oud (naargelang het land), klaagde over symptomen 'als gevolg van vulvovaginale atrofie'. De helft van deze vrouwen noemde deze symptomen matig tot ernstig, met in geval van 'ernstig' een vergelijkbare impact op hun levenskwaliteit als met ernstige chronische aandoeningen (artrose, COPD, astma, prikkelbare darm) (1). Het gebruik van de term 'genito-urinair syndroom' is zonder twijfel minder stigmatiserend voor de patiëntes (2), maar is moeilijker te hanteren voor een precieze evaluatie van de klachten en de effectiviteit van de behandelingen. Het lijkt ons dus meer opportuun om deze term te gebruiken in dialoog met een patiënte maar niet voor een wetenschappelijke beoordeling van een behandeling. De meest frequente vulvovaginale symptomen zijn een gevoel van droogte, dyspareunie en irritatie (3). Als behandeling wordt de toediening van estriol via vaginale weg aanbevolen (4). In de praktijk maakt slechts 7% van de menopauzale vrouwen in de V.S. met vaginale klachten gebruik van dit medicament, 25% onder hen zoekt zijn toevlucht tot een glijmiddel of een hydraterende vaginale crème, producten die vrij te koop zijn (5). Een vergelijking van de onderlinge effectiviteit (en versus placebo) van deze behandelingen was dus nuttig.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen met een leeftijd van 45 tot 70 jaar, gerekruteerd via mail of Facebook, zonder menstruaties sinds minstens 2 jaar, met minstens 1 matig tot ernstig vulvovaginaal symptoom (jeuk, pijn, irritatie, droogte) waarvan ze gedurende de laatste 30 dagen minstens eenmaal per week last hadden of met penetratiepijn minstens eenmaal per maand
- exclusiecriteria: bestaande vaginale infectie, hormonale behandeling in de voorbije twee maanden, gebruik van antibiotica of hydraterende vaginale crèmes in de voorbije maand, chronische vulvovaginale symptomen in de premenopauze
- belangrijkste karakteristieken van de geïncludeerde vrouwen (302): een meerderheid (78%) van de vrouwen was tussen 55 tot 64 jaar, de gemiddelde leeftijd was 61 jaar, van het blanke ras (88%), seksueel actief (81%); penetratiepijn was het meest storende symptoom (=Most Bothersome Symptom (MBS)) en werd het meest gesignaleerd (60%), vulvovaginale droogte werd als tweede vaakst gesignaleerd (21%).

Studieopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen in twee verschillende Amerikaanse centra

- interventie: vaginale tabletten met 10 µg estradiol (Vagifem®) + placebo vaginale gel (n=102), placebo vaginale tabletten + hydraterende vaginale crème (Replens®) (n=100), placebo vaginale tabletten + placebo vaginale gel (n=100) (hydroxyethylcellulose met minimaal effect op de vaginale flora en de ontsteking, met een verschillende kleverigheid en zuurtegraad (pH) als Replens®); de vaginale tabletten moesten dagelijks worden toegediend gedurende de eerste 2 weken ('s morgens in te brengen, de gel 's avonds aan te brengen) en daarna 2x/week gedurende de volgende 10 weken (alternerend dagen naargelang het aanbrengen van gel); de hydraterende crème moest om de 3 dagen worden aangebracht
- telefonisch contact op week 1, 3 en 11 (controle van de therapietrouw, verzamelen van ongewenste effecten); controlebezoeken op week 4 en 12 (vragenlijsten, gynecologisch onderzoek, controle van de gebruikte medicatie)
- studieduur: 12 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ernst van het meest storende vulvovaginaal symptoom (MBS) dat door de patiënte bij inclusie uit 5 mogelijkheden werd bepaald: jeuk, pijn, droogte, irritatie, penetratiepijn; score van 0 (afwezig), 1 (licht), 2 (matig) tot 3 (ernstig); een verschil van minstens 2 punten wordt als klinisch relevant beschouwd (zonder vermelding van referentie)
- secundaire uitkomstmaten: **Vaginale Symptoom Index** (gemiddelde score van ernst voor de 5 vastgelegde MBS-uitkomsten), tevredenheid met de therapie (op een Likert-schaal van 0 tot 10), significant voordeel van de behandeling (ja of nee), **Female Sexual Function Index (FSFI)** bestaande uit verlangen, opwinding, lubricatie, orgasme, tevredenheid, pijn en alle criteria samen, **Female Sexual Distress Scale Revised**, **Vaginale Maturatie Index (VMI)** (mate van rijping van de slijmcellen als gevolg van oestrogeen), pH, **Menopausal Quality of life**, **Generalized Anxiety Disorder**, **Patient Health Questionnaire-8**
- **gemodificeerde ITT-analyse**: alle gerandomiseerde patiënten met een initiële MBS-score en met een evaluatie van de ernst van deze score na 4 of 12 weken.

Resultaten

- er zijn resultaten beschikbaar voor 97% van de geïncludeerde vrouwen en 78 tot 82% van de vrouwen waren therapietrouw voor de ingestelde behandeling
- gemiddelde initiële MBS: 2,4 (met 95% BI van 2,3 tot 2,6) voor de estradiolgroep; 2,5 (met 95% BI van 2,3 tot 2,6) voor de groep met hydraterende crème; 2,5 (met 95% BI van 2,4 tot 2,6) voor de placebogroep
- evolutie van de gemiddelde MBS-score na 12 weken: -1,4 (met 95% BI van -1,6 tot -1,2) voor de estradiolgroep; -1,2 (met 95% BI van -1,4 tot -1,0) voor de groep met hydraterende crème; -1,3 (met 95% BI van -1,5 tot -1,1) voor de placebogroep; geen significant verschil versus placebo; geen verschil in het aantal vrouwen met een vermindering van de score met minstens 2 punten; gelijkaardige resultaten voor elke gekozen MBS
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil, o.a. voor de FSFI na 4 en 12 weken, behalve voor het percentage vrouwen met een vermindering van de vaginale pH in de estradiol-versus de placebogroep (maar niet met hydraterende crème versus placebo); er waren vergelijkbare resultaten voor het criterium toename van het aantal oppervlakkige cellen op de VMI
- ongewenste effecten: geen verschil tussen de twee groepen, behalve voor vaginale candidose: 5% met estradiol, 2% met vaginale crème en 2% met placebo.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten suggereren dat noch vaginale tabletten met estradiol op voorschrift noch vrij te verkrijgen vaginale crème een meerwaarde bieden versus placebo-tabletten en vaginale gel om postmenopauzale vulvovaginale symptomen te verminderen.

Financiering van de studie

National Institutes of Health/National Institute on Aging; de sponsor heeft zich op geen enkel ogenblik gemengd in de studie en de publicatie van de resultaten.

Belangenvermenging van de auteurs

3 auteurs (waarvan de eerste) verklaren een link te hebben met een farmaceutisch bedrijf.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie berust op een correcte studieopzet en het lijkt erop dat het protocol goed gerespecteerd werd. De randomisatie gebeurde in blokken van 9, gestratificeerd per site. Men respecteerde de dubbele blindering en gelijkaardige placebo's versus te evalueren producten. De deelnemers, het personeel en de betrokken klinici van de studie waren duidelijk geblinderd, maar er is geen duidelijke vermelding van de blindering van de onderzoekers die de resultaten analyseerden. Men corrigeerde de resultaten voor de correlatie tussen herhaalde uitkomstmetingen. De auteurs voerden talrijke secundaire analyses uit, rekening houdend met de leeftijd van de patiëntes, de duur van de menopauze, de initiële vaginale pH >5, een initiële VMI van maximaal 5%, een verbetering (vermindering van de ernst) van de MBS-score met minstens 2 punten. Er zijn 2 belangrijke tekortkomingen van deze studie te vermelden: de duur die beperkt was tot 12 weken en vooral de keuze van de placebo's die de interpretatie van de resultaten complexer maakt (*zie paragraaf betreffende de placebo's*).

Interpretatie van de resultaten

Deze RCT toont geen verschil in de evolutie van de gemiddelde MBS-score noch van het aantal vrouwen met een vermindering van deze score met minstens 2 punten - een vermindering die als klinisch relevant beschouwd wordt - net zomin met de vaginale tabletten als met de hydraterende crème versus placebo. Merken we op dat de dosis estradiol die in deze studie gebruikt wordt, hoger is dan de aanbevolen dosis in de bijsluiter. In deze studie is gedurende de eerste twee weken de toediening dagelijks en niet 2x/week (wat in deze studie na de eerste 2 weken wel het geval is maar door de bijsluiter wordt aanbevolen vanaf de start van een behandeling). Onderlijnen we ook dat de vaststelling van biologische effecten (significante veranderingen van de pH en van het percentage oppervlakkige cellen in VMI versus placebo) onder estradiol (maar niet onder hydraterende crème) zich niet vertaalt in een sterkere verbetering van de symptomen ten opzichte van placebo.

Keuze en effectiviteit van placebo, placebo-effect

De placebo's die in dit onderzoek gebruikt worden, zijn, zoals de auteurs zelf signaleren, verschillend van de placebo's in andere studies. Ze beantwoorden in meerdere opzichten aan de optimale vereisten voor hydraterende vaginale producten. De auteurs vermelden dat de vastgestelde effectiviteit met placebo suggereert dat de geclaimde muco-adhesieve eigenschappen voor hydraterende crème niet essentieel zijn om de symptomen te verbeteren. De gunstige respons die in deze studie met placebo bereikt wordt ('placebo-effect'), is vergelijkbaar (maar sterker) dan de respons op de ernst van vulvovaginale symptomen, vastgesteld in meerdere andere studies die de auteurs in hun discussie citeren. Het probleem van een placebo die er eigenlijk geen is omwille van een potentiële activiteit buiten het placebo-effect, hebben we reeds aangehaald in Minerva (6,7) wanneer we het hadden over placebo-oogdruppels met een hygiënisch en/of bevochtigend effect. Een ander belangrijk luik in deze discussie is het belangrijk placebo-effect, in deze studie net zoals in andere studies binnen dit domein, een effect dat niet toegeschreven kan worden aan een verandering van pH of VMI (niet vastgesteld!) maar dat te maken heeft met andere factoren, waarmee de lokale vulvovaginale verandering gepaard gaat. In deze studie is de penetratiepijn (een van de elementen van dyspareunie) het vaakst gesignaleerde (60%) MBS-symptoom. Het relationele en seksuele leven van de patiënte in overweging nemen, complementair met de anatomo-fysiologische beschouwingen, is noodzakelijk.

Andere studies

In Minerva kwam het nut van zilverkaars voor de behandeling van klachten te wijten aan vaginale atrofie reeds aan bod (8,9), echter zonder dat er een invloed was op de vaginale cytologie, de concentratie vrouwelijke hormonen, of op de atrofie van de vaginale mucosa, maar wel met een risico van hepatotoxiciteit (10,11). In Minerva vermeldde we ook een mogelijk belang van oestrogenen via intravaginale weg, bij postmenopauzale, urinaire incontinentie (12,13). Op basis van een literatuuronderzoek dat bijna exclusief bestond uit kleine, open studies, worden in consensus (14,2) verschillende glijmiddelen en hydraterende crèmes aanbevolen, samen met of ter vervanging van lokale oestrogenen.

Ospemifene, een selectieve modulator van de oestrogeenreceptoren, in orale vorm, en prasterone (een dehydroepiandrosterone) in vaginale crème worden binnenkort door het EMA geaccepteerd voor de behandeling van vulvovaginale atrofie, maar deze producten zijn wel duurder.

Ongewenste effecten van oestrogenen in vaginale toediening

Deze RCT toont over een korte observatieperiode (12 weken) geen ongewenst effect van estradiol versus placebo. Een systematische review van de Cochrane Collaboration van 2016 (15) besluit dat er bewijs van lage kwaliteit is dat de dikte van het endometrium toeneemt met een oestrogene crème versus oestrogene ring, mogelijk als gevolg van een hogere dosis in de crème. Men onderlijnt ook dat er geen enkel bewijs bestaat voor een toename van het risico van ongewenste effecten tussen de verschillende vormen van oestrogenen versus placebo.

Besluit van Minerva

Deze RCT met een correcte studieopzet bij een populatie van menopauzale vrouwen van 50 tot 70 jaar oud in een urbane regio in de V.S. met menopauzale vulvovaginale klachten, toont geen meerwaarde aan van een behandeling met vaginaal estradiol (in tabletten) aan een initiële dosis die hoger is dan wordt aanbevolen, noch met een hydraterende vaginale crème in vergelijking met placebo (die zeer waarschijnlijk actiever was dan een volledig neutraal placebo) voor de verbetering van vulvovaginale symptomen.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard gepubliceerd in 2012 beveelt op basis van een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2010 aan om een lokaal oestrogeen (estriol) te gebruiken bij klachten die te maken hebben met vaginale atrofie (4,16). De update van deze systematische review, gepubliceerd in 2016, onderlijnt de zwakte van het bewijs over het nut van deze intravaginale hormonale behandelingen versus placebo om de symptomen van vaginale atrofie te verlichten (5). De NICE-richtlijn van 2015 beveelt aan (op basis van bewijs van zeer zwakke of matige kwaliteit en expertopinie van de auteurs) om een vaginaal oestrogeen voor te stellen aan vrouwen die klagen over een genito-urinair syndroom tijdens de menopauze (17). Ze vragen ook om vrouwen die klagen van vaginale droogte te adviseren dat hydraterende crèmes en glijmiddelen nuttig kunnen zijn, alleen of in combinatie met vaginale oestrogenen (niet op basis van bewijs maar van expertopinie van de auteurs). De hier geanalyseerde RCT moedigt niet aan om een lokale hormonale behandeling als formele eerste keuze te beschouwen maar wel om de keuze van de behandeling te individualiseren in functie de verwachtingen, de bezorgdheden, de financiële mogelijkheden en de wens van de patiënte om over haar ervaringen te spreken.

Referenties zie website



COPD: Wat is de winst met een triple inhalatietherapie versus dubbele therapie op het aantal matige tot ernstige exacerbaties?

Referenties

Zheng Y, Zhu J, Yuyu Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4388. DOI: 10.1136/bmj.k4388

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

In Minerva hebben we al meerdere publicaties besproken over de beperkte winst van een triple inhalatietherapie versus bitherapie of monotherapie bij COPD (1-10). Bovendien zijn voor deze aandoening de bewijzen inzake de preventie van matige tot ernstige exacerbaties met tripletherapie onvoldoende gedocumenteerd voor de clinicus (11,12).

Zheng Y. et al. publiceerde in 2018 een systematische review met meta-analyses (13) die de tripletherapie LAMA+LABA+inhalatiecorticosteroiden vergelijkt met verschillende combinaties van bitherapie op matige tot ernstige exacerbaties (primaire uitkomstmaat). Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit includeert 21 gerandomiseerde onderzoeken. Hun resultaten, die gebruik maken van **rate ratio**'s, tonen aan dat de tripletherapie geassocieerd is met een daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties:

- versus monotherapie met LAMA of tiotropium: RR van 0,71 (met 95% BI van 0,60 tot 0,85)
- versus LAMA+LABA: RR van 0,78 (met 95% BI van 0,70 tot 0,88)
- versus LABA+inhalatiecorticosteroiden: RR van 0,77 (met 95% BI van 0,66 tot 0,91)

De auteurs merken op dat het aantal gevallen van pneumonie hoger was met tripletherapie dan met bitherapie LAMA+LABA: RR van 1,53 (met 95% BI van 1,25 tot 1,87). Telkens wanneer de heterogeniteit bepaald met de I^2 -test hoger was dan 50%, gebruikte men het random effects model. Merken we op dat voor de primaire uitkomstmaat (vergelijking in het aantal exacerbaties) I^2 hoger was dan 50% voor de vergelijkingen van tripletherapie met LAMA of LABA+inhalatiecorticosteroiden (*zie supplementen, pagina 12*).

De auteurs besluiten dat het gebruik van triple inhalatietherapie bij COPD resulteert in een daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties versus bitherapie of monotherapie (tiotropium). Op vlak van secundaire uitkomstmaten noteren ze een verbeterde longfunctie (einddosis ESW) en een betere levenskwaliteit (SGRQ). Merken we op dat geen enkele subgroep de klinische relevantie bereikte, dat er geen significant verschil gevonden werd op vlak van mortaliteit en dat met inhalatiecorticosteroiden een significante verhoging van het risico op pneumonie werd vastgesteld.

Toch willen we de clinici attent maken op enkele tekortkomingen van de geïncludeerde studies in deze systematische review.

- 1- COPD is een chronische ziekte en de klinische studies zijn van korte duur, gaande van 8 tot 52 weken ((N=9/21 voor deze maximale follow-up)
- 2- Er is een overvloed aan inhalatoren op de markt en hun effectiviteit kan variëren naargelang de patiënt en andere omgevingsfactoren (zoals bijvoorbeeld het bewaren van poederinhalatoren in een droge en niet in een vochtige omgeving want poeder kan gevoelig zijn voor vocht). De

vergelijkingen met eenzelfde inhalator zijn het minst onderhevig aan bias, maar dit element kon in deze systematische review niet geanalyseerd worden. De enige studies die hetzelfde type inhalator gebruikten in elk onderzoeksgroep, waren TRILOGY, KRONOS en IMPACT (8,14,15)

- 3- De inlooffase (run-in periode) is belangrijk in dergelijke studies. In TRIBUTE (16) was er een inlooperperiode van 15 dagen; de deelnemers die voordien onder inhalatiecorticosteroiden stonden (65% van de in aanmerking komende patiënten) en plots stopten, liepen een hoger risico op exacerbaties; patiënten met een dergelijke exacerbatie, werden niet gerandomiseerd. Het effect van het plots stoppen van inhalatiecorticosteroiden op exacerbaties werd hier getemperd door de eliminatie van patiënten die tijdens de inlooperperiode intolerant bleken te zijn. In de IMPACT-studie daarentegen (15) behielden de patiënten hun behandeling tijdens de inlooperperiode (eveneens 15 dagen) voor ze gerandomiseerd werden. Het dient opgemerkt te worden dat 38% een tritherapie gebruikte en >70% een inhalatiecorticosteroid. Het plots stoppen van inhalatiecorticosteroiden leidde tot vroegtijdige exacerbaties in de betrokken studiearm en bevoordeligde dus de tripletherapie (17).
- 4- De TRIBUTE-studie excludeerde patiënten met een voorgeschiedenis van astma (16) terwijl in de IMPACT-studie (15) 18% van de patiënten een reversibiliteit op de bronchodilatatie testen vertoonde. We weten dat het voordeel van inhalatiecorticosteroiden om evidente redenen groter is bij astma maar ook bij astma-COPD-overlapping waar er meer exacerbaties zijn dan bij COPD zonder reversibiliteit (18).
- 5- De uitdrukking van de resultaten in ‘aantal op jaarbasis’ verdeelt de exacerbaties op een uniforme manier voor alle patiënten en creëert zo bij de clinicus de indruk dat alle patiënten kunnen genieten van deze behandeling (19). Een studie gepubliceerd in 2018 (20) toont aan dat bij patiënten met COPD zonder exacerbatie in de voorbije 6 maanden de tripletherapie versus dubbele bronchodilaterende therapie geen enkele verandering veroorzaakte in het aantal exacerbaties of in levenskwaliteit (CAT-score).
- 6- Tot onze verbazing vinden we in deze meta-analyse geen enkel gegeven over de klasse van COPD terwijl de GOLD-richtlijnen momenteel het gebruik van de tripletherapie beperken tot patiënten in groep D.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyses van goede methodologische kwaliteit maar met beperkingen die gelinkt zijn aan ernstige tekortkomingen van de voorafgaande studies zelf, toont aan dat bij patiënten met COPD het gebruik van de tripletherapie met LABA+LAMA+inhalatiecorticosteroiden resulteert in een daling van het aantal matige tot ernstige exacerbaties versus bitherapie LABA+LAMA of monotherapie LAMA (tiotropium). Wij denken dat supplementaire gegevens, met name beter gedefinieerde populaties vooral inzake de frequentie van exacerbaties, noodzakelijk zijn. Op vlak van secundaire uitkomstmaten wordt er een verbetering in longfunctie (ESW einddiagnose) en een verbetering in levenskwaliteit (SGRQ) vastgesteld zonder dat deze de klinische relevantie bereikt, welke subgroep we ook in beschouwing nemen. Er wordt geen significant verschil gevonden op vlak van mortaliteit. Met inhalatiecorticosteroiden wordt een significante toename van het risico van pneumonie vastgesteld alhoewel de korte duur van de studies belet om het effect op lange termijn te meten alsook het reële aantal gevallen van pneumonie op jaarbasis.

Voor de praktijk

Deze systematische review levert voor de clinicus geen bewijzen op over het gebruik van triple inhalatietherapie bij COPD. Momenteel moet de arts zich houden aan de aanbevelingen voor klinische praktijk van GOLD 2019, namelijk, wanneer het noodzakelijk is, de dubbele inhalatietherapie LABA+LABA te verkiezen en het voorschrijven van de tripletherapie LABA+LAMA+inhalatiecorticosteroiden te beperken tot patiënten in GOLD D met exacerbaties

ondanks bitherapie. Herinneren we eraan dat in België tot 70% van de patiënten met COPD inhalatiecorticosteroïden krijgt, in vaste combinatie met LABA (21). De mogelijke rol van eosinofielen om het voorschrijven van inhalatiecorticosteroïden te begeleiden moet nog bevestigd worden aangezien er momenteel alleen post-hoc-studies over beschikbaar zijn (22).

Referenties: zie website