



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud februari 2019 volume 18 nummer 1

Duiding

- Zelfmanagement van COPD-exacerbaties?
Pierre Chevalier 2
- Welke geneesmiddelen zijn effectief voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie?
Pierre Chevalier 7

Bondig

- Statines en het risico van diabetes
Pierre Chevalier 11

Zelfmanagement van COPD-exacerbaties?

Referentie

Lenferink A, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011682.pub2

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met bevestigde COPD de effectiviteit van een interventie gericht op zelfmanagement met een actieplan in geval van COPD-exacerbatie versus gewone zorg op vlak van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, hospitalisatie voor een respiratoire aandoening en andere gezondheidscriteria?

Achtergrond

Chronisch obstructief longlijden (COPD) tast de levenskwaliteit van patiënten aan (1) en is op weg om de 3^{de} doodsoorzaak op wereldschaal te worden (2). Meer bepaald COPD-exacerbaties doen de functionele beperkingen en het risico van overlijden toenemen (3), alsook de kosten die met de ziekte verbonden zijn (4). Er bestaat een wereldwijde consensus om in de eerste plaats aan te dringen op het belang van de strijd tegen tabagisme als preventieve en therapeutische aanpak van deze pathologie. Daarnaast is er ook een professionele consensus die wijst op het belang van geïntegreerde zorg (5). Interventies die gericht zijn op het in eigen handen nemen van de behandeling door de patiënt zelf, vooral met een precies plan in geval van een exacerbatie, vertegenwoordigen een van de elementen van deze geïntegreerde zorg. De studies die een interventie gericht op zelfmanagement met een actieplan in geval van een exacerbatie evalueerden, leverden uiteenlopende resultaten op. Een (eerste) meta-analyse van deze studies was dus welkom.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- gegevensbanken: Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (van 1995 tot mei 2016) en referentielijsten van de geïncludeerde studies; dit register werd gevoed door talrijke bronnen: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Register of Studies Online, MEDLINE Ovid SP, Embase Ovid SP, PsycINFO Ovid SP, CINAHL, AMED EBSCO, aangevuld met een manuele zoektocht in de conferentierapporten over respiratoire aandoeningen
- geen taalrestrictie
- indien nodig contacteerde men de auteurs van de originele publicatie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die een interventie gericht op zelfmanagement bij COPD-patiënten evalueerden, gepubliceerd vanaf 1995; de interventie moest op zijn minst een geschreven actieplan in geval van een COPD-exacerbatie en een iteratief proces tussen patiënt en zorgverlener (met feedback) inhouden
- exclusiecriteria: om zoveel mogelijk overlapping met longrevalidatieprogramma's te voorkomen, sloot men behandelprogramma's zoals longrevalidatie, oefensessies uitgevoerd in

een hospitaal, in een revalidatiecentrum of in eerstelijnssetting uit; studies gepubliceerd voor 1995

- uiteindelijk includeerde men 22 RCT's met een studieduur van 2 tot 24 maanden; mediane follow-up: 12 maanden.

Bestudeerde populatie

- patiënten met COPD volgens de criteria van GOLD met een Tiffeneau-index <0,70 na bronchodilatatie
- exclusie van patiënten met primaire diagnose van astma
- totaal van 3 854 geïncludeerde patiënten
- slechts 5 van de 22 geïncludeerde RCT's rekruteerden patiënten uit de eerstelijnspraktijk of poliklinieken in de eerste lijn.

Uitkomstmeting

- mediane studieduur: 9 maanden
- primaire uitkomstmaten: gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (Health-Related Quality of Life, HRQoL) gemeten met de **SGRQ-scorelijst** en het aantal hospitalisaties voor een luchtwegaandoening
- secundaire uitkomstmaten: aantal hospitalisaties voor gelijk welke oorzaak, beroep doen op andere gezondheidszorgdiensten, gebruik van redmedicatie, gezondheidsstatus, dyspnoe op de Medical Research Council Dyspnea Scale (MRCDS), aantal COPD-exacerbaties, globale mortaliteit, zelfgeëvalueerde effectiviteit, absenteïsme op het werk.

Resultaten

- voor de twee primaire uitkomstmaten zag men een statistisch significante winst in het voordeel van zelfmanagement versus gewone zorg (*zie tabel 1*); opvolging van 12 maanden voor de SGRQ, opvolging van 6 tot 24 maanden voor het aandeel hospitalisaties; inzake levenskwaliteit bereikte het gemiddelde verschil op de SGRQ-score nochtans niet het algemeen aanvaarde minimale klinisch relevante verschil (dat 4 punten bedraagt)
- voor de secundaire uitkomstmaten: *zie tabel 2*.

Tabel 1. Resultaten van de meta-analyses voor de primaire uitkomstmaten van zelfmanagement versus gewone zorg voor COPD-patiënten.

Uitkomstmaat	Resultaat in absolute cijfers		OR (met 95% BI)	Aantal patiënten (n) en RCT's (N)	Kwaliteit van bewijs GRADE
	Gewone zorg	Zelfmanagement (met 95% BI)			
Levenskwaliteit met SGRQ-score	Gemiddelden van 37,7 tot 70,4	Gemiddeld verschil van -2,69 (-4,49 tot -0,90)		n=1582 N=10	verhoogd
Aantal patiënten met minstens 1 hospitalisatie voor een luchtwegaandoening	312/1000	238/1000 (188 tot 298)	0,69 (0,51 tot 0,94)	n=3157 N=14	gematigd

Tabel 2. Resultaten van de meta-analyses voor de secundaire uitkomstmaten van zelfmanagement versus gewone zorg bij COPD-patiënten.

Uitkomstmaat	Resultaat in absolute cijfers		OR (met 95% BI)	Aantal patiënten (n) en RCT's (N)	Kwaliteit van bewijs GRADE
	Gewone zorg	Zelfmanagement (met 95% BI)			
Aantal patiënten dat minstens eenmaal gehospitaliseerd werd (alle oorzaken)	427/1000	356/1000 (287 tot 434)	0,74 (0,54 tot 1,03)	n=2467 N=10	gematigd
Globale mortaliteit	102/1000	107/1000 (74 tot 153)	1,06 (0,71 tot 1,59)	n=3296 N=16	gematigd
Mortaliteit door luchtwegaandoening	48/1000	89/1000 (57 tot 136)	1,94 (1,20 tot 3,13)	n=1219 N=7	zeer zwak
Dyspnoe met MRCDS	Gemiddeld 2,4 tot 2,6	Gemiddeld verschil -0,63 (-1,44 tot + 0,18)	-	n=217 N=3	zwak
Aantal COPD-exacerbaties per patiënt	Gemiddeld 1,13 tot 4,3	Gemiddeld verschil + 0,01 (-0,28 tot +0,29)	-	n=740 N=4	gematigd
Aantal patiënten dat minstens eenmaal gebruik maakt van een oraal corticosteroid	497/1000	812/1000 (352 tot 972)	4,38 (0,55 tot 34,91)	n=963 N=4	zwak

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat interventies gericht op zelfmanagement met een actieplan in geval van COPD-exacerbatie geassocieerd zijn met een verbetering van de HRQoL gemeten met de SGRQ-scorelijst en met een lager risico van hospitalisatie voor een luchtwegaandoening. Een toename van het risico van globale mortaliteit werd niet waargenomen, maar een exploratieve analyse toonde wel een klein, maar significant hoger risico van respiratoir gerelateerde mortaliteit in geval van zelfmanagement versus gewone zorg.

Voor toekomstige studies dringen de auteurs erop aan om bij zelfmanagementinterventies alleen gebruik te maken van actieplannen die voldoen aan de criteria van de meest recente definitie voor zelfmanagement van COPD. Om de transparantie te verbeteren zouden de auteurs van toekomstige studies meer gedetailleerde informatie over de aangeboden interventies moeten geven. Daardoor zou men subgroepanalyses kunnen uitvoeren waardoor het mogelijk wordt om sterkere aanbevelingen te formuleren over effectieve zelfmanagementinterventies met actieplannen voor acute COPD-exacerbaties. Om veiligheidsredenen, zouden COPD-zelfmanagementactieplannen rekening moeten houden met comorbiditeit wanneer ze gebruikt worden voor de ruimere populatie van COPD-patiënten met een bijkomende aandoening. Alhoewel een evaluatie van deze strategie in deze review niet mogelijk was, kunnen we verwachten dat het de veiligheid van zelfmanagementinterventies verder zal verhogen. Ook adviseren de auteurs het gebruik van *data and safety monitoring boards* voor toekomstige studies over zelfmanagement van COPD.

Financiering van de studie

Financiering door het National Institute for Health Research (NIHR) in de groep Cochrane Airways.

Belangenconflict van de auteurs

De eerste auteur geeft aan in 2016 een beurs te hebben ontvangen van de Lung Foundation Australia/Cochrane Airways Australia; de anderen verklaren niets ontvangen te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor de systematische review en de meta-analyses zijn de auteurs vertrokken van een uitgebreide zoektocht in de literatuur die regelmatig werd geüpdatet door de Cochrane Airways Group. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de kwaliteit van de studies en extraheerden de gegevens. In geval van onenigheid, zochten ze naar consensus of raadpleegden een derde onderzoeker. Wanneer het nodig was, contacteerden ze de auteurs van de originele studie om extra informatie of ontbrekende gegevens te bekomen (*noot van de redactie: zonder deze te ontvangen*). De auteurs analyseerden het risico van bias in de verschillende studies volgens de Cochrane-methodologie (6): het genereren van de sequentie van de randomisatie, geheimhouding van de toewijzing, blinding van patiënten en onderzoekers, blinding van de effectbeoordelaars, vermelden van (on-)volledige resultaten, vermelden van het (niet) selecteren van resultaten, andere risico's van bias. Ook hebben de auteurs de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies geëvalueerd (interne en externe validiteit) volgens de GRADE-score. Indien mogelijk poolden ze de resultaten in meta-analyses volgens het **random effects model**. Naargelang de toegevoegde co-interventies (strijd tegen tabagisme, lichaamsbeweging, gedragstechnieken) werden er subgroepanalyses uitgevoerd. Door het kleine aantal studies en patiënten kon er echter geen enkel verschil tussen de twee belangrijkste interventies aangetoond worden (behalve voor het criterium van de levenskwaliteit die significant beter was in geval van het toevoegen van een rookstopprogramma).

Interpretatie van de resultaten

De auteurs van deze systematische review definiëren de interventies voor zelfmanagement als individuele, gestructureerde interventies, die gericht zijn op het verbeteren van het gedrag inzake de eigen gezondheid en de vaardigheden van zelfmanagement (7). Er moest ook plaats zijn voor opleiding (mét feedback) wat betreft de volgende competenties bij de patiënt: oplossing van problemen, nemen van beslissingen, gebruik van redmiddelen, vorming van een partnership tussen patiënt en zorgverlener, planning van acties en zelfaanpassing. Een internationaal panel van experts in het domein van COPD, onder wie 5 auteurs van de huidige systematische review, kwam tot een consensus over een conceptuele definitie van een zelfmanagementinterventie voor COPD (8). Dat panel kwam echter ook tot het besluit dat deze conceptuele definitie nog moet worden geoperationaliseerd. Alle geïncludeerde studies van deze systematische review dateren van voor deze conceptualisatie. Om in deze systematische review geïncludeerd te kunnen worden, moest de interventie bestaan uit een formele opleiding, in een iteratief proces tussen de patiënt en de zorgverlener, met feedback om de competenties van de patiënt in zelfmanagement te ontwikkelen. Maar er moesten ook nog andere componenten aanwezig zijn: houding tegenover tabagisme, lichaamsbeweging of fysieke activiteit, voeding, correct gebruik van de medicatie en inhalatietoestellen, *coping* met dyspnoe. De inhoud van de interventie kon verbaal, geschreven (op papier of digitaal) of op een audiovisuele manier aan de patiënt gecommuniceerd worden. De communicatie verliep individueel in 45% van de studies, in kleine groepen in 14%, zowel individueel als in groep in 41% van de studies. Elementen van de gedragsveranderingstechniek werden enkelvoudig of dubbel geïncludeerd in alle studies. Het actieplan in geval van een exacerbatie bestond uit verschillende componenten naargelang de studies waardoor subgroepanalyses niet mogelijk waren. Dat laat dus niet toe om de meest effectieve componenten (uitgezonderd rookstop) te preciseren. Zoals de auteurs zelf vermelden, is de gewone zorg waarmee vergeleken wordt, significant verschillend naargelang de regio en het gezondheidszorgsysteem en in enkele gevallen worden er enkele elementen van zelfmanagement geïncludeerd in de gewone zorg.

De studieduur varieerde sterk (van 2 tot 24 maanden) en was globaal genomen ook te kort voor deze chronische pathologie. Voor de enige primaire uitkomstmaat met een mogelijk klinisch relevante impact, zijnde het aantal patiënten met minstens 1 hospitalisatie minder voor een

luchtwegaandoening, vermelden de auteurs een NNT die naargelang de studie varieerde van 11 (met 95% BI van 7 tot 65) tot 71 (met 95% BI van 44 tot 367). Wanneer ze de 7 studies met het hoogste basisrisico voor hospitalisatie apart analyseerden, kwamen ze op een NNT van 12 (met 95% BI van 7 tot 69). Door het ontbreken van individuele studiegegevens worden de karakteristieken van de betrokken patiënten (in een verschillende context) niet weergegeven. De mooie pictogrammen die in de publicatie getoond worden, hebben dus geen enkel praktisch nut. De afwezigheid van elementen die toelaten te bepalen voor welk type COPD-patiënt de berekende resultaten toepasbaar kunnen zijn, is eveneens een belangrijke tekortkoming voor de practicus. Wanneer het gaat om het trekken van conclusies voor de praktijk onderlijnen we, nogmaals, de grenzen van een meta-analyse, zelfs wanneer ze methodologisch zeer goed is uitgevoerd, ten opzichte van de resultaten van een RCT van goede kwaliteit.

Andere studies

Een eerdere systematische review van de Cochrane Collaboration evalueerde het nut van interventies voor zelfmanagement in geval van COPD (23 RCT's) maar doelde niet op de interventies die een actieplan voor COPD-exacerbaties inhielden (9). De auteurs besloten dat deze interventies gepaard gingen met een betere gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit zoals gemeten werd met de SGRQ-vragenlijst (*noot van de redactie: net zoals in de hier geanalyseerde systematische review onder de drempel voor klinische relevantie*), een vermindering van de hospitalisatie voor zowel respiratoire als alle aandoeningen, alsook een verbetering van de dyspnoe (score (m)MRC). Een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens (3 282 patiënten uit 14 RCT's) voerde subgroepanalyses uit en toonde aan dat voor wat betreft de klinisch relevante uitkomstmaten de resultaten vergelijkbaar waren voor de verschillende patiëntkarakteristieken waarmee rekening gehouden werd (aantal/afwezigheid van comorbiditeiten, stadium van COPD, enzovoort) (10). De auteurs van de hier besproken systematische review geven aan dat er sinds het einde van hun literatuurzoektocht (mei 2016) voor deze publicatie, 12 studies gepubliceerd zijn waarmee ze in een volgende update rekening zullen houden. Laten we er ook aan herinneren dat we het belang (zonder hoog niveau van bewijskracht) van multidisciplinaire geïntegreerde zorg ook onderlijnd hebben bij patiënten met COPD (11,12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede kwaliteit met meta-analyses toont aan dat er een beperkte winst is van interventies gericht op zelfmanagement van COPD en vooral van COPD-exacerbaties: een kleinere kans op hospitalisatie voor een luchtwegaandoening en verbetering van de levenskwaliteit (maar onder een klinisch relevante drempel). De mortaliteit als gevolg van een luchtwegaandoening zou daarentegen verhoogd kunnen zijn. De diversiteit van de interventies laat echter niet toe om conclusies te trekken over de effectiviteit van de (variabele) componenten van deze interventies, met uitzondering van het belang van de strijd tegen tabagisme.

Voor de praktijk

De GOLD-richtlijn van 2017 herneemt de definitie bij consensus van 2016 over een interventie voor zelfmanagement in het domein van COPD (2,8). Ze beveelt deze interventies voor zelfmanagement waarbij wordt gecommuniceerd met een gezondheidswerker aan. Deze interventies verbeteren de gezondheidsstatus en verminderen de hospitalisaties en het gebruik van urgentiediensten (niveau van bewijskracht B). De auteurs onderlijnen de heterogeniteit van de studies en hopen dat studies die gebaseerd zijn op de nieuwe conceptuele definitie meer nauwkeurige antwoorden zullen bieden. De systematische review van Lenferink et al. bevestigt een (momenteel) beperkt belang van interventies voor zelfmanagement met een actieplan voor de aanpak van COPD-exacerbaties, zonder dat we het relatieve belang van de verschillende mogelijke componenten binnen deze interventies kunnen bepalen, met uitzondering van de strijd tegen tabagisme.

Referenties zie website

Welke geneesmiddelen zijn effectief voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectionfractie?

Referentie

Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407-15. [Epub 2017 Aug 5.] DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311652

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit op het vlak van globale mortaliteit van medicamenteuze behandelingen versus controle (placebo, controle of een referentiebehandeling) bij (hoog-)bejaarde patiënten met hartfalen met een linkerventrikel-ejectionfractie $\geq 40\%$ na 3 maanden tot 3 jaar opvolging?

Achtergrond

De huidige definitie van hartfalen beperkt zich tot symptomatische ziektestadia gebaseerd op de linkerventrikel-ejectionfractie. Deze ejectionfractie kan gedaald zijn ($< 40\%$), bewaard ($\geq 50\%$) of, volgens een nieuwe classificatie, een gemiddelde waarde hebben (40 tot 49%) (1).

Het aandeel patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfractie varieert van 22 tot 73% naargelang de klinische context (eerstelijns, tweedelijns, hospitalisatie), de leeftijd en het geslacht, de antecedenten (myocardinfarct) en de publicatiedatum (1). De aanbevolen medicamenteuze behandelingen voor hartfalen met gedaalde ejectionfractie zijn gebaseerd op bestaande bewijzen, wat niet het geval is voor hartfalen met bewaarde ejectionfractie (1,2). Volgens de praktijkrichtlijnen is in geval van hartfalen met bewaarde of matig gereduceerde ejectionfractie voor geen enkele behandeling op een overtuigende manier aangetoond dat ze de morbiditeit of de mortaliteit vermindert. Een systematische review gepubliceerd in 2017 herbekijkt de literatuur in dit domein.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- gegevensbanken : Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials tot 1 mei 2016, met hervatting op 1 april 2017 (zonder nieuwe publicatie)
- raadplegen van de referentielijsten van de geïnccludeerde studies en van gepubliceerde systematische reviews en meta-analyses.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's met patiënten met hartfalen en bewaarde linkerventrikel-ejectionfractie (drempel $\geq 40\%$), die een medicamenteuze behandeling vergelijken met placebo, geen behandeling, een diureticum of een referentiebehandeling, met een minimale follow-up van 12 weken, met vermelding van de resultaten voor vooraf gedefinieerde primaire en secundaire uitkomstmaten (*zie verder*)
- exclusiecriteria: niet in het Engels gepubliceerde studies
- inclusie van 27 publicaties met een totaal van 25 studies met 28 vergelijkingen.

Bestudeerde populatie

- studies: 6 met een bèta-blokker, 5 met een ACE-inhibitor, 6 met een sartaan, 5 met een aldosteronantagonist, 2 met een calciumantagonist en 1 met een ander geneesmiddel (digoxine, sildenafil, sitaxentan of doxazosine)
- drempel voor linkerventrieklejectiefractie: 7 studies met een drempel van 40%, 9 studies met een drempel van 45 en 50%
- 18 101 patiënten in totaal: 1 299 in de studies met een bèta-blokker, 1 305 met een ACE-inhibitor, 9 704 met een sartaan, 4 003 met spironolacton, 988 met digoxine, 242 met een calciumantagonist, 216 met sildenafil, 192 met sitaxentan, 145 met doxazosine
- karakteristieken van de geïncludeerde patiënten in de originele studies: niet beschreven in deze systematische review; de studies met evaluatie van bèta-blokkers includeerden patiënten van minstens 70 jaar (gemiddeld tussen 72 tot 81 jaar).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie voor hartfalen, inspanningscapaciteit (wandellafstand na 6 minuten, oefentijd, VO_2 max), levenskwaliteit gemeten met de Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), biologische markers (BNP, NT-proBNP)
- relatief risico (RR) voor de dichotome uitkomstmaten en gewogen gemiddeld verschil voor de continue uitkomstmaten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit (16 studies): statistisch significant resultaat uitsluitend voor de bèta-blokkers (3 studies (carvedilol, nebivolol, propranolol), 1 046 patiënten): RR 0,78 met 95% BI van 0,65 tot 0,94; $p=0,008$; $I^2=0\%$); resultaat niet statistisch significant voor de andere geneesmiddelen en voor alle geneesmiddelen samen
- secundaire uitkomstmaten:
 - cardiovasculaire mortaliteit (11 studies): statistisch significant resultaat alleen voor de bèta-blokkers (3 studies, 1 046 patiënten): RR 0,75 met 95% BI van 0,60 tot 0,94; $p=0,01$; $I^2=0\%$); resultaat niet statistisch significant voor de andere geneesmiddelen en voor alle geneesmiddelen samen
 - hospitalisatie voor hartfalen: statistisch significant resultaat voor de meta-analyse van alle studies samen: RR 0,88 met 95% BI van 0,81 tot 0,95; geen statistisch significant resultaat voor elke geneesmiddelenklasse apart en voor elke individuele studie
 - levenskwaliteit (9 studies, 3 510 patiënten): beter onder behandeling: gewogen gemiddeld verschil -1,63 met 95% BI van -2,94 tot -0,31.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de effectiviteit van geneesmiddelen bij patiënten met hartfalen met een ejectiefractie $\geq 40\%$ verschilt naargelang het type geneesmiddel waarbij de bèta-blokkers een daling geven van de globale en cardiovasculaire mortaliteit; verdere studies zijn nodig om de effectiviteit van bèta-blokkers voor deze groep van patiënten te bevestigen.

Financiering van de studie

British Heart Foundation, de laatste auteur (Dr. Ayis) heeft een beurs ontvangen van de Health Research Biomedical Research Centre.

Belangenvermenging van de auteurs

Geen enkele belangenvermenging vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review berust op een correct uitgewerkte methodologie maar vertoont belangrijke tekortkomingen. De auteurs voerden een uitgebreide literatuurzoektocht over het onderwerp uit in 3 databanken. De selectie van studies gebeurde op basis van vooraf gedefinieerde criteria door 2 van elkaar onafhankelijke auteurs. Ook de extractie van gegevens gebeurde door 2 onafhankelijke auteurs. De onderzoekers evalueerden het risico van bias volgens de criteria van de Cochrane Collaboration en onderzochten de aanwezigheid van publicatiebias (wanneer minstens 10 studies in rekening gebracht konden worden). Ze konden geen publicatiebias aantonen. De pooling van de gegevens gebeurde op een correcte manier met het random effects model. Ze stratificeerden de resultaten naargelang de geneesmiddelenklasse, de follow-up (3 tot 12 maanden versus meer dan 12 maanden), de initiële drempel van de ejectiefractie (40 tot 49% en $\geq 50\%$), de gemiddelde ejectiefractie ($< 60\%$ en $\geq 60\%$). Ook analyseerden ze de statistische heterogeniteit tussen de studies met de I^2 van Higgins. De grootste bias voor deze meta-analyse is de variabele duur van de studies waardoor er vooral resultaten in RR, en niet in HR verkregen worden.

Het poolen van de resultaten van studies met een variable duur is problematisch. Dat illustreren de auteurs in hun discussie: in de studie met perindopril (3) waren de resultaten na 2,1 jaar opvolging niet significant verschillend, maar na 1 jaar opvolging wel in het voordeel van perindopril. De andere, belangrijke beperking is de grote klinische heterogeniteit van de patiënten in de geïncludeerde studies van wie de karakteristieken in deze publicatie onvoldoende vermeld worden.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review met meta-analyses toont een (zeer) beperkt en weinig betrouwbaar voordeel aan van een medicamenteuze behandeling. Alleen voor bèta-blokkers is er een voordeel op het vlak van globale en cardiovasculaire mortaliteit. De meta-analyses voor deze criteria berusten op 3 studies: 2 ervan tonen geen significante resultaten, waarvan een eerste gepubliceerd in 2009 die nebivolol evalueerde (4), en een tweede, gepubliceerd in 2013, die carvedilol evalueerde (5). Alleen de studie van Aronow et al., gepubliceerd in 1997, toont een gunstig resultaat voor deze twee criteria (6). Deze kleine studie (158 patiënten, 111 vrouwen en 47 mannen, met een gemiddelde leeftijd van 81 (SD 8) jaar, een gemiddelde ejectiefractie van 56%), includeerde een specifieke studiegroep van patiënten die minstens 6 maanden voor inclusie een myocardinfarct (met pathologische Q-golf) hadden doorgemaakt. We moeten rekening houden met het specifieke belang van bèta-blokkers bij patiënten met hartfalen post-myocardinfarct. Het is dus niet correct om de resultaten van deze (kleine) meta-analyses te extrapoleren naar alle patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie. Op het vlak van hospitalisatie voor hartfalen zag men een gunstig resultaat na het poolen van de resultaten van alle studies samen, maar geen enkele RCT kon op zichzelf een statistisch significant resultaat aantonen. Het resultaat van deze meta-analyse blijft dus hypothetisch en moet met een correct uitgevoerde RCT bevestigd worden (7). Wat betreft de verbetering van de levenskwaliteit, lijkt een gewogen gemiddeld verschil van 1,63 op een score van 0 tot 105 (8) klinisch weinig relevant en dat wordt door de auteurs ook aangehaald in de discussie.

De te grote heterogeniteit van biomarkers tussen de studies ($I^2=84,4\%$) laat niet toe om hierover conclusies te trekken. Geen enkele studie includeerde uitsluitend patiënten met een ejectiefractie tussen 40 en 49% en geen enkele vermeldde een specifieke analyse van deze subgroep. In hun praktijkrichtlijn erkennen de experts van de European Society of Cardiology geen enkele behandeling waarvoor de effectiviteit op vlak van morbiditeit of mortaliteit in geval van hartfalen met bewaarde of matig gereduceerde ejectiefractie bewezen is (1).

Andere publicaties

Een meta-analyse van 2 RCT's en 10 observationele studies met een totaal van 21 206 patiënten toonde bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie voor bèta-blokkers een RR van 0,91 (met 95% BI van 0,87 tot 0,95) (9). Twee achteraf gepubliceerde observationele studies hadden eveneens gunstige resultaten. Een prospectieve observationele studie met regressie-analyse volgens

een propensity score toonde in een patiëntenpopulatie met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar (SD 12) met hartfalen met bewaarde ejectionfractie aan dat een behandeling met bèta-blokkers de globale mortaliteit reduceerde, zonder verschil in een samengestelde uitkomstmaat van globale mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen (10). Een prospectieve studie over 10 jaar met correctie volgens de propensity score toonde het belang van bisoprolol of carvedilol bij 2 704 patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfractie op vlak van globale en cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie (11). Dit voordeel dat aangetoond werd in observationele studies, moet nog bevestigd worden in RCT's met een correcte methodologie.

Enkele belangrijke bijkomende beschouwingen

Patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfractie zijn gemiddeld genomen ouder en hebben meer comorbiditeit dan patiënten met hartfalen met een verminderde ejectionfractie (longziekten, diabetes, anemie, obesitas (12), maar tegelijk is de prevalentie gelijk voor hypertensie, voorkamerfibrillatie). De noodzakelijke behandeling voor de comorbiditeit, vooral cardiovasculair, kan pleiten voor (ondersteunend bewijsmateriaal) het gebruik van bepaalde geneesmiddelen waarvan de effectiviteit niet bewezen is voor de aanpak van hartfalen alleen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses levert geen echt bewijsmateriaal op voor het belang van verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen met bewaarde linkerventrieklejectionfractie. Ze bevestigt wel het bewijs (beperkte bewijskracht: 1 kleine RCT) van het belang van bèta-blokkers post-myocardinfarct met een linkerventrieklejectionfractie van minstens 40%.

Voor de praktijk

Door een tekort aan bewijzen doen de huidige praktijkrichtlijnen (1,2,13) geen aanbevelingen over het gebruik van medicamenteuze behandelingen bij hartfalen met bewaarde linkerventrieklejectionfractie, behalve over het symptomatisch gebruik van diuretica bij vochtretentie. Nochtans insisteren ze op het belang van de aanpak van comorbiditeit die bij bewaarde ejectionfractie frequenter aanwezig is. Deze systematische review levert onvoldoende bewezen elementen op om deze aanbevelingen in vraag te stellen, maar ze onderlijnt (net zoals de observationele studies) het potentiële belang van bèta-blokkers bij sommige patiënten (fenotype nog te bepalen).

Referenties zie website



Statines en het risico van diabetes

Referentie

Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000438. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000438

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Het risico op diabetes onder behandeling met een statine werd vroeger reeds vermeld in Minerva (1,2). Meerdere meta-analyses van RCT's en een 10-tal cohortstudies hebben dit bevestigd (3). Het risico lijkt groter te zijn naargelang de sterkte van het statine (4) en des te groter wanneer de streefwaarde voor LDL-cholesterol in de studie lager is (5). Al lijkt dit risico klein te zijn (in de orde van 1 extra geval van diabetes voor +/-255 patiënten die gedurende 4 jaar aan een statine zijn blootgesteld in de belangrijkste dubbelblinde vergelijkende studies die statines met klinische uitkomstmaten evalueerden (3)). We moeten onderlijnen dat het ontstaan van diabetes nooit een primaire uitkomstmaat was en dat dit nooit op een systematische manier onderzocht werd.

Post-hoc analyse van een RCT

Crandall et al. publiceerden in 2017 een post-hoc analyse van een RCT, nl. het Diabetes Prevention Program (6). Deze RCT evalueerde op een vergelijkende manier 3 interventies die als doel hadden het ontstaan van diabetes te voorkomen of uit te stellen in een Amerikaanse cohort van 3 224 patiënten van minstens 25 jaar, met een hoog risico op het voorkomen van diabetes (BMI ≥ 24 kg/m², nuchtere glykemie tussen 95 en 125 mg/dl en glucose-intolerantie (glykemie tussen 140 en 199 mg/dl 2 uur na de inname van 75 g glucose)). Behalve informatie over gezonde voeding en fysieke activiteiten waren de behandelingen: intensieve levenswijzeaanpassingen, metformine of placebo. In hun hier genoemde publicatie analyseerden Crandall et al. onder andere het voorkomen van diabetes na het starten van een behandeling met statine tijdens de studie met een follow-up van 10 jaar. De percentages van patiënten die aan deze conditie (inname van een statine voor het ontstaan van diabetes) beantwoordden, waren 33 tot 37% naargelang de groep (geen significante verschillen tussen de groepen). Voor het volledige cohort samen is de hazard ratio die met de inname van een statine (versus niet-inname) geassocieerd is 1,36 met 95% BI van 1,17 tot 1,59, zonder significant verschil tussen de 3 interventies. Wat betreft de relatie tussen het ontstaan van diabetes en de duur van de blootstelling aan een statine (enkel rekening houdend met de patiënten die tijdens de studie met een statine begonnen), is een langere innameduur significant geassocieerd met een groter risico in de groep met levenswijzeaanpassingen, zonder significant verschil in de andere groepen. In deze cohort ziet men geen verschil naargelang de kracht van het statine (maar de dosis is niet bekend) noch naargelang de aanpassing van het LDL-cholesterolgehalte. De progressie naar diabetes lijkt vlugger te gebeuren in de placebogroep. Als belangrijkste tekortkomingen van deze analyse vermelden we het post-hoc design, het feit dat de patiënten zelf tijdens controlebezoeken het wel of niet nemen van een statine moesten rapporteren, het niet vermelden van de dosis van het statine (simvastatine en atorvastatine zijn het meest gebruikt) en de afwezigheid voor alle patiënten van de studie van gemeenschappelijke criteria voor het wel of niet voorschrijven van een statine (keuze overgelaten aan de behandelende arts).

Ook anti-PCSK9?

Voor een recentere klasse van hypolipemiërende middelen, waarover we reeds spraken in Minerva (7,8), toont een recente systematische review (9) van 20 RCT's (68 123 patiënten) aan dat PCSK9-inhibitoren gepaard gaan met een stijging van nuchtere glykemie (gestandaardiseerd gewogen gemiddeld verschil van 0,14 met 95% BI van 0,12 tot 0,16) en van HbA1c (gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,08 met 95% BI van 0,06 tot 0,10) versus placebo. De incidentie van diabetes is nochtans niet significant toegenomen (RR van 1,04 met 95% BI van 0,96 tot 1,13; $I^2=0\%$, $p=0,427$) maar dat moet nog worden geëvalueerd op lange termijn (mediane opvolging van 78 weken in de studies). Een exploratieve studie door dezelfde auteurs uitgevoerd toont een associatie tussen een toegenomen risico in het voorkomen van diabetes en de kracht en de duur van een behandeling met anti-PCSK9, zonder precieze evaluatie van het risico van de ontwikkeling van diabetes in deze populatie.

Besluit

Deze post-hoc analyse van een RCT toont een toename van het risico op diabetes bij risicopatiënten voor het ontwikkelen van diabetes (overgewicht, hoge nuchtere glykemie, glucose-intolerantie) die een statine innemen. Deze toename is in verhouding tot de duur van de behandeling. De criteria voor het voorschrijven van een statine worden niet gepreciseerd in deze publicatie (noch in het protocol van de originele studie).

Voor de praktijk

Het risico op het ontstaan van diabetes tijdens een behandeling met een statine wordt momenteel goed erkend in de aanbevelingen voor goede praktijkvoering. Dat risico mag nochtans niet botsen met het potentiële voordeel van een dergelijke behandeling wanneer ze geïndiceerd is (10) noch met het voordeel van dergelijke behandeling in geval van diabetes waarbij het cardiovasculaire risico hoger is (11,12). Laten we eraan herinneren dat bij de patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis de toediening van een statine op lange termijn alleen de vasculaire of totale mortaliteit statistisch significant doet dalen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Nochtans bestaan er geen gevalideerde en universeel aanvaarde drempelwaarden voor het risico (13). Tevens is het belangrijk om diabetes op te sporen (en te behandelen) bij patiënten die behandeld worden met een statine (13), meer in het bijzonder omdat de hier besproken publicatie aantoont dat het gaat over patiënten met een hoger risico op diabetes (toegenomen risico van 30% versus niet-inname).

Referenties zie website