



Inhoud april 2017 volume 16 nummer 3

Editoriaal

De klinisch apotheker als partner in de zorg voor een beter geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis en voor de continuïteit tussen ziekenhuis en eerste lijn: een pleidooi

Anne Spinewine 55

Minerva

- Acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten: welke geneesmiddelen?
Pierre Chevalier 57
- Antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis?
Jean-Paul Sculier 61
- Deprescribing: haalbaarheid en effect op gezondheid
Pierre Chevalier 65
- Volle graanproducten en de risico's van cardiovasculaire aandoeningen, kanker, globale en specifieke mortaliteit
André Crismer 69
- Preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiele COPD: superioriteit van de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum versus de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid?
Alain Van Meerhaeghe 73

EBM-begrippen

Van evidentie naar besluitvorming. GRADE stelt voor: Evidence to Decision-tabellen (EtD-tabellen)

Pierre Chevalier 79



De klinisch apotheker als partner in de zorg voor een beter geneesmiddelengebruik in het ziekenhuis en voor de continuïteit tussen ziekenhuis en eerste lijn: een pleidooi

Anne Spinewine, Université catholique de Louvain, (a) Louvain Drug Research Institute, Clinical Pharmacy Research Group, (b) CHU UCL Namur, site Godinne, service de pharmacie clinique

Klinische farmacie streeft naar een optimaal en veilig geneesmiddelengebruik om het welzijn van de patiënt en de zorgkwaliteit te verhogen. De optimalisatie geldt zowel voor het geneesmiddelengebruik tijdens een ziekenhuisopname als voor de transfer van thuissituatie naar ziekenhuis en omgekeerd. In 2006 voerde de Belgische overheid een forfaitaire geneesmiddelenfinanciering in voor de ziekenhuizen. Samen met enkele beloftevolle lokale Belgische experimenten was dit voor de overheid in 2007 de aanleiding om nationale pilootprojecten te lanceren. De pilootprojecten vonden in een eerste periode plaats in 28 ziekenhuizen en werden nadien uitgebreid tot 54 ziekenhuizen. De resultaten waren globaal gezien zeer gunstig (1). Sinds 2014 voorziet de Belgische overheid een structurele financiering van de klinische farmacie (0,25 voltijds equivalent ziekenhuisapotheker per begonnen schijf van 200 erkende bedden voor de acute ziekenhuizen) en in 2014 werd de beleidsnota 'Klinische farmacie in de Belgische ziekenhuizen' gepubliceerd (2).

Een van de pilootprojecten was het onderzoek van Heselmans et al. (3). In dit onderzoek maakten klinisch apothekers een medicatiehistoriek op bij de overdracht van patiënten van intensieve zorgen naar een internistische, chirurgische of geriatrie verpleegafdeling. Deze prospectieve, quasigerandomiseerde studie vond plaats in 3 Antwerpse ziekenhuizen van december 2010 tot januari 2012 en includeerde 600 patiënten. De klinisch apotheker maakte zowel voor de interventie- als voor de controlegroep een medicatiehistoriek op en formuleerde bij ieder geneesmiddelgerelateerd probleem aanbevelingen voor aanpassingen van de medicatie. Deze aanbevelingen werden onmiddellijk gecommuniceerd aan de afdelingsarts in de interventiegroep, maar waren niet zichtbaar voor de artsen in de controlegroep. Op basis van de medicatiehistoriek door een klinisch apotheker vonden de onderzoekers 743 geneesmiddelgerelateerde problemen bij 60% van de patiënten. De belangrijkste evaluatie van deze studie was de vergelijking in implementatie van de aanbevelingen voor medicatie-aanpassing tussen de interventie- en de controlegroep. In de interventiegroep werd 54,1% van de geneesmiddelgerelateerde problemen aangepast volgens de aanbevelingen van de klinisch apotheker versus 12,8% in de controlegroep (OR 10,1; 95% BI van 6,3 tot 16,1).

De pilootprojecten waren dus een zeer goede aanleiding om een gelijkaardige gecontroleerde studie uit te voeren, die multicenter was en relatief veel patiënten includeerde. De belangrijkste uitkomstmaat was de implementatie van de aanbevelingen van de klinisch apotheker, een intermediair eindpunt dat volledig afhankelijk is van de werkwijze van de klinisch apotheker. Dat is de belangrijkste beperking van de studie. Toch stellen we vast dat de interventie van de apotheker een meerwaarde heeft voor de optimalisatie van de medicamenteuze behandeling. Hieraan willen we nog enkele reflecties en vragen toevoegen.

Bij het lezen van het artikel kunnen we ons moeilijk een exact beeld vormen van de interventie door de apotheker. Daarom contacteerden we een van de auteurs. Uit deze supplementaire informatie blijkt dat de interventie vooral neerkwam op medicatiereconciliatie (opsporen van discrepanties tussen thuismedicatie, medicatie op intensieve zorgen en medicatie op een zorgafdeling, en voorstellen tot oplossing) en minder op medicatiebeoordeling (evaluatie of een voorgeschreven geneesmiddel wel aangewezen is). De interventie vond ook niet plaats in een reële interdisciplinaire context. Dat verklaart zeer waarschijnlijk waarom het aantal artsen dat de interventie aanvaardbaar vond, lager was (ongeveer 50%) dan in andere Belgische studies. En bovendien was dit

waarschijnlijk ook de reden waarom een groep internisten de meeste aanbevelingen bestempelde als mineur of zonder klinische impact, in tegenstelling tot andere Belgische studies (4-7).

De meeste geneesmiddelgerelateerde problemen betreffen de overgang van intraveneuze naar orale toediening. Andere tools zoals elektronische ondersteuning van reconciliatie et regelmatige sensibilisatie van artsen zouden hiervoor nuttig kunnen zijn. Voor klinisch apothekers zou er op die manier meer tijd vrijkomen voor klinische taken met een belangrijke toegevoegde waarde en dat in nauwe samenwerking met artsen, verpleegkundigen en patiënten.

Wat houdt een implementatie op ruime schaal tegen?

** Onderzoek*

Dit onderzoek is een van de vele wetenschappelijke studies over het effect van klinische farmacie in België (5-13). Er is al heel wat onderzoek verricht bij verschillende doelpopulaties zoals geriatrische patiënten, patiënten op een spoeddienst of op een intensieve zorgafdeling. De inhoud van de interventies behelzen verscheidene farmaceutische activiteiten waarvan sommige direct contact vereisen met de patiënt en de arts zoals bij medicatiebeoordeling, medicatiereconciliatie bij opname, transfer en ontslag, en communicatie met de eerste lijn. Deze gegevens zijn in lijn met de internationale literatuur en bevestigen dat klinisch apothekers de kwaliteit van het geneesmiddelengebruik in ziekenhuizen kunnen verbeteren, een adequater voorschrijfgedrag kunnen bevorderen, een veiliger transfer van de zorg kunnen verzekeren en in zekere mate een farmaco-economisch voordeel kunnen bieden voor de maatschappij (14). Het effect op harde uitkomstmaten zoals heropname moet nog bevestigd worden (14,15). Er is wel aangetoond dat het risico van incidenten met geneesmiddelen in ziekenhuizen onder meer verminderd kan worden door interventies van apothekers (16).

De overheid en ziekenhuisbeheerders vragen naar meer onderbouwd bewijs om beter de prioriteiten te kunnen bepalen en de activiteiten te kunnen standaardiseren. De teams moeten echter ook de nodige financiële middelen krijgen om dit soort onderzoek uit te voeren. We moeten vaststellen dat deze middelen vrij beperkt zijn in België. Op Europees niveau lopen er enkele onderzoeksprojecten waarbij klinisch apothekers betrokken zijn, onder andere het OPERAM-project (Optimising therapy to prevent avoidable hospital admissions in the multimorbid elderly) waaraan ook een Belgisch ziekenhuis meewerkt (17).

** Opleiding*

Sinds de aanvang van de pilootprojecten is de opleiding van de apotheker sterk veranderd. Momenteel hebben enkele apothekers met een zeer beperkte voorafgaande opleiding deze projecten opgestart. Sindsdien werd de masteropleiding in ziekenhuisfarmacie uitgebreid met 2 jaar en dat garandeert een belangrijke theoretische en praktische opleiding in klinische farmacie. Ook de verplichte continue navorming is een pluspunt voor het bijsturen van kennis en het ontwikkelen van competenties op het vlak van klinische farmacie.

** Financiering*

Ziekenhuisapothekers zijn hier klaar voor en de meeste ziekenhuisartsen en ook sommige huisartsen zijn zeer enthousiast. Er is een structurele financiering voorzien, maar deze volstaat momenteel zeker niet (ongeveer 20 maal lager dan de internationale standaarden). Ziekenhuizen moeten hun financieel evenwicht in stand houden en van hen kunnen we dus moeilijk een belangrijke investering verwachten. De overheid wil meer interdisciplinaire samenwerking, een betere zorgkwaliteit en continuïteit met de eerste lijn, en wil overconsumptie tegengaan. Daarom durven we, ongeacht de precieze modaliteiten, dromen van een betere erkenning en financiering van de klinische farmacie.

Referenties: zie website

Acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten: welke geneesmiddelen?

Referentie

Richer L, Billinghamurst L, Lindsell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD005220.pub2

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid, de veiligheid en de tolerantie van geneesmiddelen in eender welke toedieningsvorm versus placebo voor de acute behandeling van migraine bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten van 12 tot 17 jaar?

Achtergrond

Bij volwassenen is het effect van farmacologische interventies voor de acute behandeling en de preventie van migraine goed onderzocht en zijn de aanbevelingen duidelijk. Voor de behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten zijn de gegevens minder goed onderbouwd. De jury van de consensusconferentie over migraine van het RIZIV (2009) besloot dat ibuprofen en paracetamol werkzaam en veilig zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten en dat eventueel een triptaan kan worden toegediend bij adolescenten (>12 jaar) die niet reageren op de eerste stap (1). In de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration gaan de auteurs na welke geneesmiddelen nuttig zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), OvidSP Medline, Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations en EMBASE tot februari 2016; DARE (Data of Abstracts and Reviews of Effects), IPA (International Pharmaceutical Abstracts), PsychINFO en EBSCOhost CINAHL tot april 2013
- raadpleging van de referentielijsten van de geïncludeerde studies en van de abstracts van conferenties van wetenschappelijke verenigingen in het domein van hoofdpijn
- opzoeken van lopende, nieuwe of niet-gepubliceerde studies door navraag bij hoofdauteurs, experts in het domein, geneesmiddelenproducenten en door raadpleging van studieregisters (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials) en registers van de betrokken farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies die het effect onderzochten van een farmacologische interventie voor de symptomatische of acute behandeling van migraine in een ambulante setting; zonder onderscheid in toedieningsvorm van de geneesmiddelen, in type RCT (bv. parallelgroepen of crossover) of in publicatiestatus
- geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: studies zonder placebogroep of met vergelijking van cohorten of met een quasi- of niet-experimenteel onderzoeksopzet; exclusie van studies bij een gemengde populatie van volwassenen en kinderen zonder afzonderlijke analyse van de resultaten voor beide leeftijdsgroepen

- van de gevonden 15 811 unieke publicaties screenen de auteurs de volledige tekst van 379 artikels; 27 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria met gemiddeld 359 deelnemers per studie (range van 13 tot 888)
- 24 RCT's evalueerden het effect van triptanen (sumatriptan in meer de helft van de studies).

Bestudeerde populatie

- kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten van 12 tot 17 jaar
- inclusie van 9 158 kinderen en adolescenten in de 27 RCT's; 7 630 deelnemers kregen een geneesmiddel toegediend; gemiddelde leeftijd was 12,9 jaar (range van gemiddeld 8,2 tot 14,7 jaar); de minimale leeftijd voor inclusie was 4 jaar en de maximale leeftijd 18 jaar
- diagnostiek van migraine met of zonder aura volgens de criteria van verschillende versies van de International Classification of Headache Disorders.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: aantal patiënten zonder pijn na 2 uur, gedefinieerd als afwezigheid van pijn na 2 uur zonder gebruik van noodmedicatie
- secundaire uitkomstmaten: verminderde pijnintensiteit na 2 uur; inname van andere geneesmiddelen na 2 uur en binnen de 24 uur; recidiverende hoofdpijn binnen de 2 tot 48 uur; nausea na 2 uur; braken binnen de 2 uur na inname van het geneesmiddel
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: alle ongewenste effecten tijdens de behandeling; aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten
- resultaten voor werkzaamheid uitgedrukt in relatief risico met 95% betrouwbaarheidsinterval en in NNT om bij 1 extra persoon een gunstig effect te bekomen; resultaten voor ongewenste effecten uitgedrukt in (absoluut) risicoverschil met 95% betrouwbaarheidsinterval en in NNH om bij 1 extra persoon schade te berokkenen.

Resultaten

- de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was over het algemeen gering of matig
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (pijnvrij na 2 uur): *zie tabel voor de statistisch significante resultaten*
 - ibuprofen bij adolescenten (N=1, n=29): geen significant verschil versus placebo
 - paracetamol (N=1, n=80) en dihydro-ergotamine oraal (N=1, n=13) bij kinderen: geen significante verschillen versus placebo
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: ongewenste effecten: *zie tabel*

Tabel. Resultaten van verschillende geneesmiddelen versus placebo voor het verdwijnen van de pijn binnen de 2 uur: aantal studies (N), aantal patiënten (n), RR met 95% BI, niveau van bewijskracht en NNT; resultaten voor veiligheid: risicoverschil met 95% BI en NNH.

Geneesmiddel	Populatie	Pijnvrij binnen de 2 uur	Ongewenste effecten
ibuprofen	kinderen N=2 n=162	RR van 1,87 (1,15 tot 3,04) NNT=4 gering niveau van bewijskracht	geen verschil versus placebo in 1 studie; niet vermeld in de andere studie
triptaan	kinderen N=3 n=273	RR van 1,67 (1,06 tot 2,62) NNT=13 matig niveau van bewijskracht	niet significant
triptaan	adolescenten N=21 n=7 026	RR van 1,32 (1,19 tot 1,47) NNT=6 matig niveau van bewijskracht	risicoverschil van 0,13 (0,08 tot 0,18) NNH=8
sumatriptan + naproxen	adolescenten N=1 n=490	RR van 3,25 (1,78 tot 5,94) NNT=6 matig niveau van bewijskracht	geen verschil

- secundaire uitkomstmaten: pijnvermindering bij adolescenten die ibuprofen toegediend kregen (N=1, n=29; RR van 2,50 met 95% BI van 1,02 tot 6,10) of een triptaan (N=21, n=7 026; RR van 1,14 met 95% BI van 1,04 tot 1,24) met minder gebruik van noodmedicatie en minder recidiverende hoofdpijn
- **sensitiviteitsanalyse:** effectschatting van het aantal patiënten zonder pijn was aanzienlijk hoger in crossover studies.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ibuprofen voor de acute behandeling van kinderen met migraine het verdwijnen van de pijn lijkt te bevorderen, maar het niveau van bewijskracht is gering en dit resultaat is gebaseerd op 2 kleine studies. Gegevens over de ongewenste effecten van ibuprofen in de geïncludeerde studies van de systematische review zijn beperkt. De triptanen als klasse zijn ook effectief voor het verdwijnen van de pijn na 2 uur bij kinderen en adolescenten, maar het aantal mineure ongewenste effecten neemt toe. De associatie van sumatriptan met naproxen is ook werkzaam voor de behandeling van adolescenten met migraine.

Financiering van de studie

Department of Pediatrics, University of Alberta (Canada), Alberta Research Centre for Child Health Evidence (Canada), Stollery Children's Hospital Foundation (Canada), American Academy of Pediatrics Resident Research Grant (USA).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen relevante belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar uitgebreid in de literatuur. De extractie van de studiegegevens gebeurde door één auteur en een tweede auteur controleerde de verwerking. Als er in deze 2 fasen discrepanties opdoken, kwam er een derde auteur tussen. Twee auteurs evalueerden de risico's van bias in de studies volgens de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** (randomisatiemethode, geheimhouding van de toewijzing, blinding, attrition bias, rapporteringsbias en andere vormen van bias). Het risico van bias in de studies was niet hoog, behalve in beperkte mate voor 1 studie met een hoog risico van attrition bias. Voor iedere uitkomstmaat beoordeelden de auteurs de kwaliteit van de bewijskracht aan de hand van de **GRADE**-score. Ze pasten de I^2 van Higgins toe voor het opsporen van heterogeniteit en het random effects model voor het poolen van de studies. Mogelijke bronnen van heterogeniteit werden geïdentificeerd via vooraf vastgelegde sensitiviteitsanalyses (in functie van o.a. het risico van bias bij de geheimhouding van de toewijzing, crossover studie versus parallelgroepen studie, financieringsbron, ...). De auteurs dringen aan op meer studies met paracetamol en met een directe vergelijking tussen de verschillende geneesmiddelen, omdat dergelijke studies momenteel ontbreken.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

In 2002 gaf Minerva commentaar op een meta-analyse over het nut van triptanen voor de behandeling van migraineaanvallen (2,3), maar de doelpopulatie was ouder dan 18 jaar.

In een korte bespreking van een meta-analyse van de Cochrane Collaboration in 2010 besloten we dat we het mogelijke nut van aspirine 1 g niet uit het oog mogen verliezen bij de behandeling van migraineaanvallen (4,5), maar ook hier ging het alleen over volwassenen.

Voor de behandeling van migraineaanvallen toont het hier besproken literatuuroverzicht aan dat er geen bewijs is voor het nut van paracetamol bij kinderen (te weinig studies) en een gering bewijs voor het nut van ibuprofen bij kinderen en misschien ook bij adolescenten. De ongewenste effecten zijn onvoldoende geëvalueerd. In 2 crossover studies die het effect onderzochten van 3 geneesmiddelen was ibuprofen niet werkzamer dan zolmitriptan of paracetamol. De triptanen (vooral sumatriptan) zijn veel beter geëvalueerd, vooral bij adolescenten. Hun werkzaamheid is aangetoond, maar het risico van

mineure ongewenste effecten neemt toe (*zie verder*). In 1 studie bij adolescenten had de combinatie van naproxen met sumatriptan een beter effect op het verdwijnen van de pijn dan placebo. We kunnen de reële werkzaamheid van de hier onderzochte behandelingen beter beoordelen door deze te vergelijken met de resultaten van een grote RCT zoals de RCT van Derosier et al. (6), gepubliceerd in 2012. Deze auteurs vergeleken bij 589 adolescenten van 12 tot 17 jaar het effect van sumatriptan + naproxen in 3 verschillende doses (10/60 mg, 30/180 mg en 85/500 mg) met placebo, maar de randomisatie was niet evenwichtig (3/2/2/3!). Het aantal patiënten dat 2 uur na de behandeling geen pijn meer had, was ook hier de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid. Na 2 uur was 10% van de adolescenten in de placebogroep pijnvrij, 29% in de actieve groep met 10/60 mg, 27% met 30/180 mg en 24% met 85/500 mg. Dat betekent een respons van 1 op 10 in de placebogroep en van 1 op 4 bij de adolescenten die een hogere dosis van het actieve geneesmiddel kregen. 3 op 4 adolescenten hadden dus nog steeds pijn na 2 uur. De resultaten voor het aantal adolescenten dat tussen 2 en 24 uur na de behandeling nog steeds pijnvrij was, lagen in dezelfde lijn. Clinical Evidence (literatuuroverzicht tot juni 2014) (7) besluit dat nasale toediening van sumatriptan bij kinderen of adolescenten (12 tot 17 jaar) gunstig kan zijn voor de behandeling van acute migraineaanvallen. Voor de andere triptanen is de evidentie beperkter en NSAID's en paracetamol kunnen nuttig zijn voor deze indicatie.

Ongewenste effecten: onvoldoende geëvalueerd bij kinderen

De ongewenste effecten van de triptanen zijn maar in zeer beperkte mate geëvalueerd bij kinderen en adolescenten. In de hier besproken meta-analyse zijn de volgende ongewenste effecten van triptanen vastgesteld: vermoeidheid, evenwichtsstoornissen, asthenie, droge mond, nausea en braken bij orale toediening, smaakstoornissen, nasale symptomen en nausea bij nasale toediening. Er zijn nog veel andere ongewenste effecten en medicamenteuze interacties beschreven met de triptanen (8). Bij herhaald en/of chronisch gebruik moeten we rekening houden met het risico van tachyfylixie (9), misbruik (10) en medicatie-afhankelijke hoofdpijn (9,11).

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit onderzoekt het effect van geneesmiddelen voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten van 12 tot 17 jaar. De publicatie toont aan dat er geen bewijs is voor paracetamol (gebrek aan studies) en een gering bewijs voor ibuprofen. Er is matig bewijs voor de werkzaamheid van triptanen (meestal sumatriptan). De meeste studies met triptanen zijn gefinancierd door de farmaceutische firma's. Het nut van triptanen beperkt zich tot een groter aantal patiënten dat 2 uur na de behandeling pijnvrij is.

Voor de praktijk

De jury van de consensusconferentie over migraine van het RIZIV (2009) besloot dat ibuprofen en paracetamol nuttig zijn voor de behandeling van migraineaanvallen bij kinderen en adolescenten en dat eventueel een triptaan toegediend kan worden bij adolescenten (>12 jaar) die niet reageren op de eerste stap (1).

Uit de hier besproken systematische review van goede methodologische kwaliteit blijkt dat er geen bewijs is voor paracetamol (door gebrek aan evaluatie), gering bewijs in het voordeel van ibuprofen (geen evaluatie van andere NSAID's) en matig bewijs voor een beperkt effect van sumatriptan (minder voor de andere triptanen).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vermeldt dat het gebruik van triptanen bij kinderen en adolescenten niet opgenomen is in de SKP (samenvatting van de productkenmerken) van de triptanen, met uitzondering van een nasale toediening van sumatriptan vanaf 12 jaar (12).

Referenties: zie website

Antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis?

Referentie

Head K, Chong LY, Piroomchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD011994.pub2

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB), Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een systemische of lokale toediening van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis?

Achtergrond

In een korte bespreking over de medicamenteuze behandeling van chronische sinusitis besloten we dat antibiotica (macroliden) alleen aangeraden zijn bij exacerbaties van chronische sinusitis zonder neuspoliepen en dat lokale toediening niet aangewezen is (1,2). Wat is de plaats van antibiotica bij chronische rhinosinusitis, een chronische ontsteking van de neusbijholten met invaliderende symptomen sedert meer dan 12 weken (verstopte neus, neusloop, pijn of drukkend gevoel in het gezicht, vermindering of verlies van reukvermogen)? Een onderzoeksgroep uit Thailand voerde in 2011 een systematische review uit voor de Cochrane Collaboration over het effect van een systemische toediening van antibiotica (3). De auteurs vonden slechts 1 gerandomiseerde studie die voldeed aan hun strenge inclusiecriteria. Sindsdien zijn er nieuwe studies verschenen en dat was voor de Cochrane Collaboration de aanleiding voor een nieuwe systematische review die we hier bespreken. In 2016 is de eerdere versie van 2011 verwijderd uit de Cochrane Library (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Studies ENT Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations), PubMed, Ovid EMBASE, ClinicalTrials.gov (via Cochrane Register of Studies), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform en Google Scholar (tot september 2015)
- referentielijsten van de gevonden publicaties en van relevante systematische reviews; raadpleging van de auteurs van oorspronkelijke studies indien nodig
- geen restricties voor taal, publicatiejaar of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die een systemische of topische toediening van antibiotica vergeleken met placebo, geen behandeling, een andere antibioticumklasse of een andere farmacologische behandeling met een minimale follow-up van 3 maanden
- exclusiecriteria: studies die een behandeling per neusgat vergeleken (het ene neusgat met en het andere zonder antibioticum) en peri-operatieve studies; studies die een groot aantal patiënten includeerden met mucoviscidose, allergische, mycotische of eosinofiele chronische rhinosinusitis, een aspirine-geïnduceerde respiratoire aandoening, antrochoanale poliepen, maligne poliepen of primaire ciliaire dyskinesie
- inclusie van 5 RCT's op 63 gevonden publicaties: 3 RCT's in China, Australië en Nederland en 2 multicenter RCT's
- geen enkele studie met topische toediening van antibiotica voldeed aan de inclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- 293 patiënten met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen; volwassenen van 20 tot 70 jaar (N=4) en kinderen van 2 tot 12 jaar (N=1); 1 RCT met 3 studiearmen; evenveel mannen als vrouwen
- patiënten met chronische rhinosinusitis met (N=1) of zonder (N=3) neuspoliepen, of gemengde populatie (N=1)
- 4 RCT's (n=236) vergeleken een systemisch antibioticum met placebo en in 1 van deze RCT's (n=60) kon supplementair lokaal fysiologisch serum of een lokaal corticosteroid toegediend worden
- 1 RCT (n=43) vergeleek een systemisch antibioticum met lokale corticosteroiden
- 1 RCT (n=28) vergeleek een systemisch antibioticum met een systemisch corticosteroid.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van scores voor ziektespecifieke kwaliteit van leven zoals de SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) (N=2) of de SNOT-20 (N=1)
 - ernst van de aandoening op basis van symptomen gerapporteerd door de patiënt (anterieure of posterieure nasale drip, neusverstopping, verlies van reukvermogen, druk of pijn in het gezicht, hoofdpijn)
 - ongewenste effecten: de belangrijkste gastro-intestinale klachten (nausea, braken, diarree en buikpijn)
- secundaire uitkomstmaten: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van algemene scores voor kwaliteit van leven, bijvoorbeeld de SF-36 (N=1) of de EQ-5D; ongewenste effecten (allergische reacties, anafylaxie of andere ernstige ongewenste effecten); endoscopische score (N=4); CT-scan.

Resultaten

- de heterogeniteit in onderzoeksopzet en beschikbare gegevens was zo groot dat het niet mogelijk was om de resultaten te poolen; onderstaande tabel geeft een samenvatting van de resultaten voor de primaire uitkomstmaten

Referentie	n (aantal patiënten) (antibioticum)	Resultaten voor de primaire uitkomstmaat		
		ziektespecifieke kwaliteit van leven	symptomen	gastro-intestinale ongewenste effecten
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus placebo</i>				
Wallwork 2006 (5)	64 volwassenen zonder neuspoliepen (roxithromycine)	SNOT-20 na 3 maanden: gemiddeld verschil van - 0,54 punten op een schaal van 0 tot 5 punten (95% BI van - 0,98 tot -0,10); matig niveau van bewijskracht	niet vermeld	niet vermeld
Van Zele 2010 (6)	33 volwassenen met neuspoliepen (doxycycline)	niet vermeld	niet interpreteerbaar	geen statistisch significant verschil; zeer gering niveau van bewijskracht

Otten 1994 (7)	79 kinderen zonder neuspoliepen (cefaclor)	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus placebo met supplementaire lokale toediening van fysiologisch serum en corticosteroiden</i>				
Videler 2011 (8)	60 volwassenen met of zonder neuspoliepen (azithromycine)	SNOT-22: geen effect	geen duidelijk effect	geen verschil
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus lokale behandeling met corticosteroiden</i>				
Zeng 2011 (9)	43 volwassenen zonder neuspoliepen (clarithromycine)	niet vermeld	geen duidelijk effect	niet vermeld
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus systemische behandeling met corticosteroiden</i>				
Van Zele 2010 (6)	28 volwassenen met neuspoliepen (doxycycline)	niet vermeld	niet interpreteerbaar	geen verschil

- voor de geëvalueerde secundaire uitkomstmaten zijn er geen statistisch significante verschillen vastgesteld.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er zeer weinig bewijs is voor de werkzaamheid van antibiotica bij patiënten met chronische rhinosinusitis. Er is een matige verbetering vastgesteld op het vlak van ziektespecifieke kwaliteit van leven bij volwassenen met chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen die gedurende 3 maanden een macrolide toegediend kregen (matige kwaliteit van bewijskracht). De verbetering was matig (0,5 punt op een schaal van 0 tot 5) en was alleen merkbaar op het einde van de 3 maanden behandeling. Drie maanden na de behandeling was er geen verschil meer. Algemeen is geweten dat antibiotica gepaard gaan met ongewenste effecten o.a. gastro-intestinale klachten, maar de resultaten in de review zijn zeer onzeker omdat de studies klein waren en er weinig ongewenste effecten gerapporteerd werden. Geen enkele RCT met lokale toediening van antibiotica voldeed aan de inclusiecriteria. Meer onderzoek is nodig over dit onderwerp, vooral voor de evaluatie van de uitkomstmaten op langere termijn en van de ongewenste effecten.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (UK).

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs verklaren persoonlijk of voor hun instituut vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische firma's of firma's die medisch materiaal vervaardigen; 3 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is uitgewerkt volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. De extractie van de gegevens gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar en bij discrepantie raadpleegden ze een derde. De auteurs zochten in de belangrijkste databanken.

Na het screenen van titels en abstracts hielden de auteurs 63 publicaties over waarvan ze de volledige tekst beoordeelden volgens criteria die vóór de selectie van de artikels waren vastgelegd. 47 RCT's (52 publicaties) voldeden niet aan de inclusiecriteria, 5 RCT's waren niet opgenomen omdat ze nog niet beoordeeld konden worden en 1 studie was nog lopende. De auteurs konden dus slechts 5 RCT's opnemen in hun systematische review. De belangrijkste redenen voor exclusie van studies waren een te korte onderzoeksduur (N=32), peri-operatieve context (N=9) en vergelijking van verschillende antibiotica (N=3).

Voor de evaluatie van de kwaliteit van de studies onderzochten de auteurs de risico's van bias aan de hand van de **Collaboration's tool for assessing risk of bias**: randomiseringsmethode, **concealment**

of allocation, performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige gegevens), rapporteringsbias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias. In 2 van de 5 RCT's was het risico van attrition bias hoog. De auteurs vonden over het algemeen geen studies met een laag risico van bias. Voor veel items was het risico van bias moeilijk te beoordelen, wat wijst op de geringe methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies.

De uitkomstmaten zijn duidelijk beschreven en geëvalueerd, en zijn klinisch relevant. Er was echter een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies op het vlak van gebruikte uitkomstmaten, meetinstrumenten, in- en exclusiecriteria, populatie, enzovoort, waardoor het niet mogelijk was om de resultaten samen te voegen. Omdat veel gegevens ontbraken, moesten de auteurs vaak de oorspronkelijke onderzoekers contacteren.

Drie auteurs hadden belangenconflicten met farmaceutische firma's.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

De hier besproken review van de Cochrane Collaboration over de rol van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis is een update van een vroegere review die slechts 1 RCT kon includeren en die in 2016 uit de Cochrane-bibliotheek verwijderd werd na het verschijnen van de update (4).

De huidige beschikbare evidentie wijst niet op een voordeel van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis. Slechts in 1 RCT (5) van de hier besproken systematische review kon een kleine verbetering vastgesteld worden op het einde van de 3 maanden behandeling, maar niet meer op langere termijn (bij follow-up na 3 maanden).

De auteurs vermelden zelf dat de kwaliteit van studies over dit onderwerp sterk moet verbeteren: een gestandaardiseerde methodologie en grotere onderzoekspopulaties. Alleen op die manier kunnen we correct de werkzaamheid en de ongewenste effecten van deze therapeutische aanpak beoordelen. Vijf RCT's zijn niet opgenomen in deze systematische review omdat de auteurs over onvoldoende informatie beschikten voor de evaluatie. Als deze informatie beschikbaar is, zal er een nieuwe update nodig zijn.

Besluit van Minerva

De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration is goed opgezet maar includeert zeer heterogene studies met geringe tot matige methodologische kwaliteit. De resultaten van deze review brengen geen bewijs aan voor de therapeutische werkzaamheid van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen.

Voor de praktijk

De aanbevelingen die we eerder formuleerden in Minerva voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, namelijk het gebruik van lokale corticosteroiden, blijven dus geldig (10). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op een recent herwerkte systematische review van de Cochrane Collaboration, uitgevoerd door dezelfde auteurs als deze van de hier besproken review (11). Minerva gaf in 2016 commentaar op een veeleer narratieve review van 2 Amerikaanse auteurs. Alhoewel het niveau van bewijskracht voor antibiotica gering is, sluiten deze auteurs het effect van een systemische behandeling met antibiotica (doxycycline gedurende 3 weken) bij patiënten met neuspoliepen en met macroliden gedurende 3 maanden bij patiënten zonder neuspoliepen niet volledig uit (1,2). De hier besproken recentere en methodologisch correcter opgezette systematische review van de Cochrane Collaboration besluit dat er geen bewijs is voor een gunstig effect van antibiotica bij patiënten met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen. Momenteel houden we ons best aan deze besluiten.

Referenties: zie website

Deprescribing: haalbaarheid en effect op gezondheid

Referentie

Page AT, Clifford RM, Potter K, et al. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:583-623. DOI: 10.1111/bcp.12975

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Is deprescribing haalbaar bij ouderen en wat is het effect van deprescribing op gezondheid en mortaliteit bij deze populatie?

Achtergrond

Polyfarmacie leidt tot medicamenteuze interacties, ongewenste effecten (1) en kan het risico van vallen, afhankelijkheid, mortaliteit, verminderde cognitie (2) en hospitalisatie (3) doen toenemen. Bij ouderen is het onzorgvuldige en overmatige voorschrijven belangrijker dan het aantal voorgeschreven geneesmiddelen op zich (4,5). Meer en meer wordt de term ‘deprescribing’ (6) gehanteerd. Er bestaat echter nog geen consensus over de definitie van deprescribing, maar de term verwijst naar het proces van afbouw van niet-aangewezen medicatie met als doel polymedicatie onder controle te houden en de klinische toestand van de patiënt te verbeteren (7). De hier besproken systematische review gaat na in hoeverre deprescribing haalbaar en veilig is bij ouderen en in welke mate het stoppen van bepaalde geneesmiddelen invloed heeft op mortaliteit, fysieke en mentale gezondheid, en cognitieve functies.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- EbscoHost (CINAHL Plus, Health Source: Nursing/Academic Edition, Academic Search Premier), Ovid (Medline, DARE), Scopus, Web of Science, Embase en ProQuest voor het opzoeken van gepubliceerde studies en grijze literatuur
- opsporen van lopende studies via het National Institutes of Health Trials Register, het Australian New Zealand Clinical Trials Registry en het European Union Clinical Trials Register
- raadpleging van de oorspronkelijke auteurs als er gegevens ontbraken of als deze onduidelijk waren
- restrictie tot Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die het effect van deprescribing van één of meerdere geneesmiddelen door een professionele zorgverlener bij ouderen onderzochten met als doelstelling het verminderen van medicatie; studies met geneesmiddelen die in 2015 beschikbaar waren in Australië, Nieuw-Zeeland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten
- inclusie van experimentele en observationele onderzoeken: RCT's (N=56), quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde studies of niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies (N=22), prospectieve of retrospectieve observationele studies, **case-control onderzoeken**, observationele studies zonder controlegroep (historische cohortstudies, 2 of meer studiearmen, **pre-post studies**) (N=37)
- exclusie van studies die alleen ernstig zieke, terminale of palliatieve patiënten includeerden

- geen exclusie op basis van de setting
- rangschikking van de studies naargelang de inhoud van de interventie:
 - educatieve interventies bij gezondheidswerkers: vermindering van het aantal medicamenteuze behandelingen via gedragsverandering
 - patiëntspecifieke interventies: onderzoekers identificeerden de af te bouwen geneesmiddelen en voerden zelf de interventie uit of gaven het overzicht van af te bouwen geneesmiddelen door aan de behandelende arts
- inclusie van 132 publicaties; gewogen gemiddelde duur van de opvolging: 15,5 maanden (SD 17,4); de meeste studies pasten deprescribing toe op een specifiek geneesmiddel, een farmacologische groep of een therapeutische groep (bijvoorbeeld antihypertensiva); in 18 studies werd het effect van patiëntspecifieke interventies onderzocht (onder supervisie van artsen, apothekers, verpleegkundigen of een multidisciplinair team).

Bestudeerde populatie

- 65-plussers die bij aanvang van de studie regelmatig minstens 1 geneesmiddel innamen en bij wie minstens 1 geneesmiddel afgebouwd werd
- inclusie van 34 143 ouderen; gemiddelde leeftijd van 73,8 jaar (SD 5,4); gemiddeld >80 jaar in 38 studies; 51,8% mannen; 33 studies includeerden ouderen met dementie
- setting: ziekenhuis, residentieel, niet-geïstitutionaliseerd of gemengde setting.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten door het stopzetten van medicatie, fysieke en psychologische gezondheid, kwaliteit van leven, cognitieve functie, geneesmiddelengebruik (succes van deprescribing, aantal voorgeschreven geneesmiddelen, gebruik van mogelijk niet-aangewezen geneesmiddelen).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit:
 - resultaten van RCT's (N=10, n=3 151): niet-significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 0,82 (95% BI van 0,61 tot 1,11; $I^2=23\%$)
 - resultaten van niet-gerandomiseerde studies (N=2, n=257): statistisch significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 0,32 (95% BI van 0,17 tot 0,60)
 - subgroepanalyses:
 - patiëntspecifieke interventies (N=8, n=1 906): statistisch significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 0,62 (95% BI van 0,43 tot 0,88; $I^2=0\%$)
 - educatieve programma's (N=2, n=1 245): geen statistisch significante vermindering van de mortaliteit met een OR van 1,21 (95% BI van 0,86 tot 1,69)
 - geen statistisch significante vermindering van de mortaliteit voor 80-plussers, ouderen met dementie of ouderen met verminderde cognitieve functies
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen significante toename van ongewenste effecten bij het stopzetten van medicatie; geen significante vermindering van het aantal personen dat valt, maar wel een vermindering van het aantal valpartijen bij ouderen die vroeger al gevallen waren (gemiddeld verschil van -0,11; 95% BI van -0,21 tot -0,02; n=844; N=3); geen significante verandering in cognitieve capaciteiten of kwaliteit van leven
 - vermindering van het aantal ingenomen geneesmiddelen en van het aantal mogelijk niet-aangewezen ingenomen geneesmiddelen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deprescribing geen effect heeft op mortaliteit in gerandomiseerde studies, ook al doen niet-gerandomiseerde studies vermoeden dat deprescribing de mortaliteit vermindert. In gerandomiseerde studies vermindert de mortaliteit significant bij toepassing van deprescribing via patiëntspecifieke interventies.

Financiering van de studie

Niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur ontving een universitaire beurs (West-Australië), een tweede auteur kreeg een tegemoetkoming van het National Health and Medical Research Council (NHMRC Australië) en de twee overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar de gevonden publicaties en beslisten over de inclusie. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit door de risico's van bias op te sporen aan de hand van de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** en voor niet-RCT's in combinatie met de Newcastle-Ottawa tool. Ook de verwerking van de studiegegevens gebeurde door 2 onderzoekers. Als er heterogeniteit werd vastgesteld in RCT's, kozen de onderzoekers voor het random effects model en als er ook clustergerandomiseerde studies geïnccludeerd waren, opteerden ze voor andere statistische toetsen. De inclusiecriteria voor deze systematische review waren zeer ruim. Toch konden de auteurs maar weinig studies opnemen en dat is de grootste beperking van deze publicatie. Het gunstige effect van deprescribing op mortaliteit in niet-gerandomiseerde studies is gebaseerd op 2 kleine studies met in het totaal 257 ouderen. Het gunstige effect van patiëntspecifieke interventies (identificatie van de af te bouwen geneesmiddelen bij de patiënt en aanbeveling aan de behandelende arts om deze niet meer voor te schrijven) in RCT's is gebaseerd op 8 studies met 1 906 ouderen. Het betrouwbaarheidsinterval is ruim en in geen enkele van de 8 RCT's is het resultaat statistisch significant. De methodologische kwaliteit van de RCT's is vaak gering en de risico's van bias soms aanzienlijk (vooral voor de aspecten die te maken hebben met blinding). De auteurs beperkten zich in hun zoekstrategie tot Engelstalige publicaties. Ze wijzen op de klinische heterogeniteit van de geïnccludeerde populaties op het vlak van leeftijd en gezondheidsstatus en op de heterogene studiecontext en de variabele follow-up in de studies.

Interpretatie van de resultaten

Momenteel bestaat er nog geen consensus over de definitie van deprescribing. Reeve et al. zochten systematisch naar deze term in de literatuur en vonden 37 verschillende definities in 231 artikels (7). Deze auteurs stellen voor om het stopzetten van niet-aangewezen medicatie om polyfarmacie onder controle te houden en klinische uitkomsten te verbeteren, zeker op te nemen in de definitie. In de hier besproken systematische review vinden we de belangrijkste elementen terug van deze omschrijving van deprescribing.

De auteurs besluiten dat deprescribing een haalbare interventie lijkt... zonder echter argumenten aan te geven, behalve dat de originele studies meer bedoeld waren om de haalbaarheid te testen van deprescribing dan om het effect te onderzoeken van deprescribing op mortaliteit.

De resultaten van deze systematische review zijn ontgoochelend of veelbelovend, en dat afhankelijk van hoe je het bekijkt.

Het is interessant om vast te stellen dat het aantal geneesmiddelen vermindert, dat er minder niet-aangewezen geneesmiddelen voorgeschreven worden en dat het aantal valpartijen daalt, maar daarnaast zou ook moeten bewezen worden dat deprescribing leidt tot een vermindering van de morbiditeit en de mortaliteit.

Uit de resultaten blijkt dat patiëntspecifieke interventies een gunstig effect zouden hebben op mortaliteit. Bij patiëntspecifieke interventies worden de af te bouwen geneesmiddelen geïdentificeerd en de voorschrijver herbekijkt de geneesmiddelenlijst. Meer studies blijven nodig om de werkzaamheid van duidelijk omschreven interventies te evalueren bij goed gedefinieerde populaties en over een voldoende lange periode.

We kunnen het ook anders bekijken en ons afvragen of het niet volstaat dat deprescribing de mortaliteit niet verhoogt. De klinische heterogeniteit van de ouderen in de studies is echter een belangrijke hinderpaal om zinvol te kunnen antwoorden op deze vraag (*zie vorige paragraaf*).

Resultaten in perspectief

Allred et al. publiceerden in 2016 een systematische review voor de Cochrane Collaboration over het effect van interventies om het voorschrijven aan ouderen in woon- en zorgcentra te verbeteren (8).

Hun besluiten gaan in dezelfde richting: de variabiliteit in studie-opzet, interventies, uitkomstmaten en resultaten is te groot om conclusies te kunnen trekken. Deze auteurs vinden evenmin bewijs voor een consistent effect op klinische uitkomsten bij de bewoners.

Momenteel is alleen aangetoond dat deprescribing nuttig kan zijn voor het verminderen van geneesmiddelen die mogelijk niet aangewezen zijn bij 65-plussers (9). Ook bij thuiswonende ouderen zijn interventies voor het verminderen van niet-aangewezen geneesmiddelen effectief, maar de effectgrootte is gering (10).

Op hetzelfde tijdstip als de hier besproken studie publiceerden Johansson et al. een systematische review met meta-analyse over de impact van deprescribing op klinisch relevante uitkomstmaten (11). De auteurs includeerden 21 RCT's en 4 niet-gerandomiseerde studies (10 980 deelnemers) die de kwaliteit van het voorschrift wilden verbeteren door het afbouwen van niet-aangewezen geneesmiddelen. Ook in deze publicatie hadden de interventies om polyfarmacie tegen te gaan geen effect op klinisch relevante uitkomsten.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht groepeerde de resultaten van studies met een (zeer) variabel niveau van bewijskracht en toont aan dat deprescribing bij ouderen geen invloed heeft op mortaliteit. De resultaten wijzen op het mogelijke nut van patiëntspecifieke interventies.

Voor de praktijk

Bij ouderen leidt niet-aangewezen polymedicatie tot een toename van de morbiditeit en de mortaliteit. Deprescribing is een onderdeel van een klinische aanpak op basis van EBM-elementen (6). Momenteel bestaan er nog geen richtlijnen over deprescribing. Voor alle interventies die polyfarmacie willen terugdringen en medicamenteuze behandelingen willen afbouwen bij ouderen, is er tot op heden geen bewijs dat ze een effect hebben op de vermindering van de morbiditeit en mortaliteit. De hier besproken systematische review bevestigt dit, maar toont wel aan dat deprescribing de mortaliteit niet verhoogt. Patiëntspecifieke interventies kunnen effectief zijn, maar de resultaten moeten nog verduidelijkt en bevestigd worden.

Referenties: zie website

Volle graanproducten en de risico's van cardiovasculaire aandoeningen, kanker, globale en specifieke mortaliteit

Referentie

Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:i2716. DOI: 10.1136/bmj.i2716

Duiding

André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Klinische vraag

Welke is de dosis-respons relatie tussen de consumptie van volle graanproducten en specifieke graansoorten en het risico van cardiovasculaire aandoeningen, kanker en globale en specifieke mortaliteit?

Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen en kanker blijven 2 belangrijke doodsoorzaken (1). In verschillende prospectieve studies is er een verband aangetoond tussen een hoge consumptie van volle granen en een verminderd risico van type 2-diabetes (2), coronairlijden (3) en obesitas (4). Richtlijnen geven dus de voorkeur aan volle graanproducten zoals volkorenbrood, bruin brood, volle rijst, enzovoort (5). De aanbevelingen over de hoeveelheid en over de specifieke graansoort zijn echter onduidelijk. De hier besproken systematische review met meta-analyse probeert een antwoord te geven op deze vragen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en Embase (tot april 2016)
- raadpleging van de referentielijsten van de gevonden publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - **prospectieve** studies over de consumptie van graanproducten en de incidentie van mortaliteit door coronaire hartziekte, CVA, cardiovasculair lijden, kanker en globale en specifieke mortaliteit; die de gecorrigeerde relatieve risico's en de 95% betrouwbaarheidsintervallen vermelden en informatie bevatten over de specifieke graansoort
 - voor de evaluatie van de dosis-respons relatie: studies die de inname van minstens 3 graanproducten kwantificeerden of die de inname van graanproducten rapporteerden op een continue schaal
- exclusiecriteria: de exclusiecriteria waren niet vooraf vastgelegd, maar de auteurs vermelden in een tabel de exclusie van 82 studies met als redenen: o.a. studies met onvolledige of onbruikbare gegevens, case-control en cross-sectionele onderzoeken, meta-analyses, studies bij patiënten met een specifieke aandoening
- 48 380 artikels gevonden; uiteindelijke inclusie van 45 cohortstudies (20 in Europa, 16 in de V.S. en 9 in Azië).

Bestudeerde populatie

- volwassenen van 16 tot 89 jaar
- het aantal deelnemers per studie varieerde naargelang de uitkomstmaat: o.a. 245 012 voor CVA en 705 253 voor globale mortaliteit.

Uitkomstmeting

- gepoolde relatieve risico's voor cardiovasculair lijden, kanker, globale en specifieke mortaliteit bij de hoogste inname van volle graanproducten versus de laagste inname
- gepoolde relatieve risico's bij verhoging van de inname met 90 gram (=3 porties, bijvoorbeeld 2 sneden bruin brood en 1 kop granen) per dag
- analyse met het random effects model
- berekening van de 95% betrouwbaarheidsintervallen
- evaluatie van de heterogeniteit tussen de studies aan de hand van de **Q-test** en de I^2 -test
- evaluatie van publicatiebias op basis van de **Egger-test** en van funnel plots
- evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies met de Newcastle-Ottawa-criteria.

Resultaten

- samenvatting van de belangrijkste resultaten: *zie tabel*

Tabel. Inname van volle graanproducten en effect op verschillende aandoeningen (incidentie en mortaliteit) bij vergelijking van hoge innames versus lage innames en bij analyse van de dosis-respons relatie.

		Hoge doses volle granen versus lage doses		Dosis-respons relatie (verhoging met 90 gram per dag)	
		aantal studies	RR (95% BI)	aantal studies	RR (95% BI)
Incidentie	coronaire hartziekte	5	0,80 (0,74 tot 0,87)	5	0,84 (0,77 tot 0,92)
	CVA	3	0,86 (0,60 tot 1,20)	3	0,84 (0,59 tot 1,20)
	cardiovasculaire aandoening	2	0,89 (0,81 tot 0,99)	2	0,87 (0,78 tot 0,97)
Mortaliteit	coronaire hartziekte	2	0,65 (0,52 tot 0,83)	3	0,81 (0,75 tot 0,87)
	CVA	2	0,85 (0,64 tot 1,13)	3	0,86 (0,74 tot 0,99)
	cardiovasculaire aandoening	7	0,81 (0,75 tot 0,87)	8	0,71 (0,61 tot 0,82)
	kanker	6	0,89 (0,82 tot 0,96)	6	0,85 (0,80 tot 0,91)
	globale mortaliteit	9	0,82 (0,77 tot 0,88)	11	0,83 (0,77 tot 0,90)
	respiratoire aandoening	4	0,81 (0,69-0,94)	4	0,78 (0,70 tot 0,87)
	diabetes	4	0,64 (0,42-0,98)	4	0,49 (0,23 tot 1,05)

- voor de meeste resultaten is er een daling van het risico vastgesteld bij een inname van 210 tot 225 gram per dag (7 tot 7,5 porties per dag), behalve voor het risico van CVA dat niet meer daalde bij een inname van meer dan 120 tot 150 gram per dag
- de inname van volkorenbrood, van alle vormen van ontbijtgranen en van zemelen was omgekeerd evenredig met het risico van cardiovasculaire aandoeningen en globale mortaliteit, maar dat was niet het geval voor kiemen, geraffineerde granen, witte rijst, het totaal van geraffineerde en volle granen en het totaal van witte rijst en volle rijst.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review met meta-analyse verder bewijs aanbrengt dat de inname van volle graanproducten gepaard gaat met een verminderd risico van coronaire hartziekte, cardiovasculair lijden, kanker en globale mortaliteit of mortaliteit door respiratoire en infectieuze aandoeningen, diabetes of door oorzaken die niet gerelateerd zijn aan kanker of cardiovasculaire

aandoeningen. Deze bevindingen bevestigen de voedingsrichtlijnen die een hogere inname van volle graanproducten aanraden om het risico van chronische aandoeningen en van vroegtijdige sterfte te verminderen.

Financiering van de studie

Olav og Gerd Meidel Raagholt's Stiftelse for Medisinsk Forskning (the liaison committee between the Central Norway Regional Health Authority (RHA) and the Norwegian University of Science and Technology (NTNU)); Imperial College National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre (BRC); beide instituten zijn in geen enkele fase van het onderzoek of van het publicatieproces tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze groots opgezette systematische review includeert een groot aantal deelnemers, onderzoekt een thema dat relevant is voor de hele bevolking en probeert een antwoord te geven op veel vragen. Het onderzoeksprotocol is echter vrij complex omdat de auteurs het verband wilden onderzoeken tussen een reeks gezondheidsuitkomstmaten en de dosis volle granen en de graansoort. Zowel voor de consumptie als voor de resultaten gebruikten ze tal van indicatoren. In tegenstelling tot veel andere publicaties over het nut van volle graanproducten, hebben de auteurs van de hier besproken studie geen belangenconflicten met de voedingsindustrie.

Ze onderzochten de heterogeniteit tussen de studies aan de hand van de Q- en de I²-test. Publicatiebias werd nagegaan op basis van de Egger-test en van funnel plots. De auteurs gebruikten de **PRISMA-aanbevelingen** (6) voor de rapportering van de meta-analyse. De samenvatting van alle geïncludeerde studies is beschikbaar als appendix bij hun publicatie.

Eén auteur verwerkte de studiegegevens en een tweede auteur controleerde de resultaten. Dat is een minder strikte werkwijze dan wanneer 2 auteurs onafhankelijk van elkaar de gegevens extraheren en nadien de resultaten samenleggen. In een bijlage publiceren de auteurs een tabel met de zoekstrategie. Deze tabel bevat een lijst van ongeveer 100 zoektermen, maar zonder veel extra informatie waardoor de zoektocht moeilijk te reproduceren is. Met deze ruime zoekstrategie vonden de auteurs 48 380 artikels. Op basis van niet duidelijk omschreven in- en exclusiecriteria werden 45 studies opgenomen in de systematische review.

De auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van de Newcastle-Ottawa-criteria. Slechts in 1 studie was de methodologische kwaliteit matig. Ze betrokken geen patiënten bij het formuleren van de onderzoeksvragen, bij de studie-opzet of bij het verloop van de studie.

De selectieprocedure van de studies is weergegeven in de vorm van een stroomdiagram. De zoekprocedure was gebaseerd op slechts 2 databanken. Blijkbaar konden de auteurs geen bijkomende referenties vinden door de referentielijsten van gevonden artikels te raadplegen (*zie geraadpleegde bronnen*).

Het gaat hier om een niet-geselecteerde populatie en sommige indicatoren zijn slecht gedefinieerd. De auteurs evalueerden talrijke uitkomstmaten, maar stelden geen primaire of secundaire uitkomstmaten voorop. Voor sommige resultaten werden de uitkomstmaten incidentie en mortaliteit samengevoegd, wat niet vermeld was in het studieprotocol.

De meta-analyse includeert alleen cohortstudies, met alle beperkingen van dien. Die beperkingen zijn echter wel belangrijk in het kader van voedingsconsumptie en kunnen een bron zijn van bias. Het is bijvoorbeeld moeilijk om bij een dagelijkse gevarieerde voeding exact het aandeel van de inname van volle graanproducten te meten. Het is ook mogelijk dat deelnemers met een hogere economische status, of deelnemers die bezorgd zijn over hun gezondheid en beter geïnformeerd zijn, meer volle graanproducten eten. En ten slotte kunnen deelnemers die weten dat volle graanproducten goed zijn

voor hun gezondheid, de neiging hebben om bij de rapportering van hun gegevens de consumptie te overschatten.

Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde nog geen besprekingen over het nut van volle graanproducten. We gaven in 2009 wel commentaar op een studie over het effect van een mediterraan dieet (7,8). We besloten dat een voedingspatroon gebaseerd op het mediterrane dieet een belangrijk voordeel kan hebben op het vlak van de primaire preventie van globale en cardiovasculaire mortaliteit en op het vlak van preventie van kanker, ziekte van Alzheimer en ziekte van Parkinson.

Verskillende studies wezen al op een verband tussen de consumptie van volle granen en een verminderd risico van cardiovasculaire aandoeningen (3), diabetes (2) en globale mortaliteit (9). Kelly et al. publiceerden in 2007 een meta-analyse voor de Cochrane Collaboration over het effect van volle granen op de risicofactoren voor coronaire aandoeningen (10). De auteurs besloten dat we, hoewel het positieve effect consistent was in alle studies, zeer voorzichtig moeten zijn bij de interpretatie van deze resultaten. Veel studies waren van korte duur, hadden een geringe methodologische kwaliteit en onvoldoende power. De meeste studies waren gefinancierd door firma's met commerciële belangen. De auteurs wezen op de nood aan goed opgezette, langer durende RCT's met een voldoende aantal deelnemers.

In een andere systematische review van de Cochrane Collaboration zochten de auteurs naar het effect van de consumptie van volle granen op de incidentie van type 2-diabetes (11). Deze auteurs besloten dat ze geen definitieve conclusies konden trekken omdat de resultaten alleen gebaseerd waren op prospectieve cohortstudies. Ook zij dringen aan op methodologisch goed opgezette RCT's over een lange termijn.

Besluit van Minerva

Deze systematische review brengt geen bewijs aan voor het nut van hoge doses (210 tot 225 gram per dag) versus lage doses volle graanproducten voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit, maar de resultaten zijn voor discussie vatbaar. De dagelijkse aanbevolen dosis dient nog bevestigd te worden in verder onderzoek. Volkorenbrood, volle granen, alle ontbijtgranen en zemelen zijn het meest effectief voor de vermindering van het cardiovasculaire risico en van het risico van vroegtijdige globale mortaliteit.

Voor de praktijk

De NICE-richtlijn over cardiovasculaire aandoeningen beveelt volle graanproducten aan voor personen met een hoog cardiovasculair risico of met een cardiovasculaire aandoening (12). Een andere NICE-richtlijn over de preventie bij personen met hoog risico van type 2-diabetes raadt aan om de inname van volle graanproducten, groenten en andere vezelrijke producten te verhogen (13). En een derde NICE-richtlijn over de preventie van type 2-diabetes adviseert volwassenen om zoveel mogelijk te kiezen voor volle granen (14). De Hoge Gezondheidsraad in België stelt in haar aanbevelingen van 2016 dat de promotie van voedingsmiddelen op basis van volle graanproducten onderbouwd is door onderzoeksresultaten die een duidelijk gunstig effect aantonen op dyslipidemie, type 2-diabetes, arteriële hypertensie en coronaire hartziekten (5,15). De hier besproken systematische review met meta-analyses is van goede methodologische kwaliteit, maar de resultaten zijn soms moeilijk interpreteerbaar. De resultaten vragen geen aanpassing van de huidige aanbevelingen. Inname van volle graanproducten (bruin brood, volkorenbrood, volkorenpasta, volle rijst, enzovoort) kan verder aanbevolen worden (5,12-14), maar we moeten voor ogen houden dat de argumenten pro voor discussie vatbaar zijn en dat er nog twijfels bestaan. Daarom is verder methodologisch goed opgezet, gerandomiseerd onderzoek nodig.

Referenties: zie website

Preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiele COPD: superioriteit van de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum versus de associatie langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid?

Referentie

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

Duiding

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

Klinische vraag

Is de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum (indacaterol) met een langwerkend anticholinergicum (glycopyrronium) superieur aan de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum (salmeterol) met een inhalatiecorticosteroid (fluticason) voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met stabiel COPD?

Achtergrond

Bij COPD-patiënten met frequente exacerbaties en met een hoog risico van exacerbaties bevelen de meeste richtlijnen als eerste keuze een associatie aan van een langwerkend bèta-2-mimeticum (LABA) met een inhalatiecorticosteroid of een langwerkend anticholinergicum (LAMA) (1). De rol van de vaste combinatie van een LABA met een LAMA is momenteel nog onduidelijk (2,3). In 2008 publiceerde Minerva de bespreking van een studie bij COPD-patiënten met een voorgeschiedenis van exacerbaties (4,5). We besloten dat er geen verschil is in aantal exacerbaties tussen de vaste combinatie van een LABA met inhalatiecorticosteroiden (salmeterol/fluticason) en een LAMA (tiotropium). Bij langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden verhoogt het risico van ongewenste effecten zoals pneumonie (6,7). Als alternatief voor het langdurige gebruik van inhalatiecorticosteroiden en de hieraan verbonden potentiële ongewenste effecten onderzoeken de auteurs van de hier besproken FLAME-studie de non-inferioriteit van de associatie van een LABA met een LAMA (indacaterol/glycopyrronium) eenmaal per dag versus de associatie van een LABA met een inhalatiecorticosteroid (salmeterol/fluticason) tweemaal per dag voor de preventie van COPD-exacerbaties.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: COPD-patiënten ouder dan 40 jaar met een **mMRC-score** ≥ 2 , een ESW post bronchodilatatie van 25 tot 59% van de voorspelde waarde en een ESW/VC $< 70\%$; rokers of ex-rokers met een voorgeschiedenis van minstens 10 pakjaren, patiënten met minstens 1 COPD-exacerbatie die behandeld werd met systemische corticosteroiden en/of antibiotica tijdens het jaar vóór de inclusie
- exclusiecriteria: 33 items: o.a. patiënten met type 1-diabetes of ongecontroleerde type 2-diabetes, astma, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, zuurstoftherapie meer dan 12 uur per dag, voorgeschiedenis van lange-QT-syndroom, paroxysmale voorkamerfibrillatie, geslotenhoekglaucoom, urineretentie, matige tot ernstige nierinsufficiëntie, stabiele symptomatische benigne prostaathypertrofie, patiënten die antipsychotica gebruikten, zwangere vrouwen

- inclusie van 3 362 patiënten; 3 354 patiënten opgenomen in de **modified-intention-to-treat-analyse** en 3 084 in de per protocolanalyse
- gemiddelde leeftijd van 64,6 jaar (SD 7,8); 76,1% mannen; 39,6% actieve rokers; ESW post bronchodilatatie 44,1% van de voorspelde waarde; ESW/VC 41,6%; totale score op de St George's Respiratory Questionnaire voor COPD van 47,3 (SD 15,8); tijdens het jaar vóór de inclusie had 80,6% van de patiënten 1 en 19,3% 2 of meer exacerbaties doorgemaakt
- ernst van COPD (volgens de classificatie van GOLD 2015): 0,1% patiënten behoorde tot groep A, 24,4% tot groep B, 0,1% tot groep C en 74,8% tot groep D
- 56,3% van de patiënten gebruikte een inhalatiecorticosteroid bij aanvang van de studie, 60,6% een LAMA en 67% een LABA.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, dubbel placebo, multicenter (356 centra), internationale (43 landen), parallelgroepen **non-inferioriteitsstudie**, met een **inlooffase** van 4 weken waarin bij alle patiënten de medicatie werd stopgezet en alleen tiotropium 18 µg eenmaal per dag werd toegediend
- inclusie van juli 2013 tot september 2015
- na de inlooffase werd tiotropium stopgezet en werden de patiënten gerandomiseerd in een 1:1 verhouding over indacaterol (110 µg) plus glycopyrronium (50 µg) eenmaal per dag (n=1 680) of salmeterol (50 µg) plus fluticason (500 µg) tweemaal per dag (n=1 682) gedurende 52 weken; de randomisatie gebeurde met stratificatie in functie van tabagisme, ernst van de obstructie en gebruik van inhalatiecorticosteroiden
- opvolging van de patiënten tot 30 dagen na de stopzetting van de studiemedicatie
- salbutamol (100 µg) was toegelaten als noodmedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: non-inferioriteit van indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticason voor de reductie van het aantal exacerbaties (milde, matige of ernstige) per jaar
- bij vaststelling van non-inferioriteit werd nagegaan of indacaterol/glycopyrronium superieur was aan salmeterol/fluticason voor de reductie van het globale aantal exacerbaties per jaar
- secundaire uitkomstmaten: het studieprotocol vermeldt 27 secundaire uitkomstmaten; 19 hiervan zijn gerapporteerd in de publicatie of in de bijlagen en de andere moeten opgezocht worden via ClinicalTrials.gov.
 - jaarlijks aantal milde, matige en ernstige exacerbaties; jaarlijks aantal matige en ernstige exacerbaties samen; tijd tot de eerste COPD-exacerbatie onafgezien van de ernst; tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie; tijd tot de eerste ernstige exacerbatie
 - gezondheidsstatus op basis van de St George's Respiratory Questionnaire voor COPD (SGRQ-C)
 - verschillen in ESW aan het einde van het dosisinterval
 - toediening van salbutamol
 - globale of cardiovasculaire mortaliteit
 - ongewenste effecten: incidentie van pneumonie, influenza en orale candidiasis
- per protocolanalyse voor de primaire uitkomstmaat en gemodificeerde intention to treat-analyse voor de berekening van de superioriteit
- geen correctie voor herhaaldelijk testen bij de andere uitkomstmaten.

Resultaten

- LABA + LAMA: 1 675 patiënten opgenomen in de gemodificeerde intention to treat-analyse en 1 528 in de per protocolanalyse; LABA + inhalatiecorticosteroiden: 1 679 patiënten opgenomen in de gemodificeerde intention to treat-analyse en 1 556 in de per protocolanalyse

Tabel. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten, uitgedrukt in hazard ratio's of (gemiddeld) verschil met 95% BI en p-waarde, absoluut verschil en NNT of NNH.

	Indacaterol/ glycopyrron ium N=1 680	Salmeterol/ fluticason N=1 682	HR of (gemiddeld) verschil (95% BI; p-waarde)	Absoluut verschil in aantal/jaar; NNT of NNH	Opmerkingen
Primaire uitkomstmaten					
aantal exacerbaties/patiënt/ jaar (per protocolanalyse)	3,59	4,03	HR van 0,89 (0,83 tot 0,96; p=0,003)	absolute daling van 0,44	non- inferioriteitscriterium
aantal exacerbaties/patiënt/ jaar (gemodificeerde intention to treat- analyse)	3,59	4,09	HR van 0,88 (0,82 tot 0,94; p<0,001)	absolute daling van 0,50	superioriteitscriterium
Secundaire uitkomstmaten	77% van de patiënten in de LABA/LAMA-groep had minstens 1 exacerbatie (ongeacht de ernst) versus 82% in de LABA/inhalatiecorticosteroïdgroep: NNT van 20 (95% BI van 12,9 tot 44) over 1 jaar				
aantal milde exacerbaties/jaar	2,46	2,72	HR van 0,91 (0,83 tot 0,99; p=0,03)	absolute daling van 0,26	
aantal matige exacerbaties/jaar	0,81	0,98	HR van 0,83 (0,74 tot 0,92; p<0,001)	absolute daling van 0,17	
aantal ernstige exacerbaties/jaar	0,15	0,17	HR van 0,87 (0,69 tot 1,09; p=0,231)		
aantal matige of ernstige exacerbaties/jaar	0,98	1,19	HR van 0,83 (0,75 tot 0,91; p<0,001)	absolute daling van 0,21	
tijd tot de eerste exacerbatie (dagen)	71	551	HR van 0,84 (0,78 tot 0,91; p<0,001)		
tijd tot de eerste matige of ernstige exacerbatie (dagen)	127	87	HR van 0,78 (0,70 tot 0,86; p<0,001)		
tijd tot de eerste ernstige exacerbatie (dagen)	niet gerapporteerd	niet gerapporteerd	HR van 0,81 (0,66 tot 1,00; p=0,046)		
gemiddelde SGRQ- C-score na 1 jaar	-3,1	-1,9			globaal gezien niet klinisch relevant
aantal patiënten met een minimaal klinisch relevant verschil op de SGRQ-C (%)	49,2	43,7		NNT van 18 (11,3 tot 47,5)	
noodmedicatie (aantal puffen per dag)	-1,01	-0,76	verschil van -0,25 (-0,38 tot -0,12; p<0,001)		niet klinisch relevant
verandering in ESW aan het einde van het dosisinterval na 1 jaar (liter)	0,015	-0,048	gecorrigeerd gemiddeld verschil van 0,062 (0,048 tot 0,077; p<0,001)		minimaal klinisch relevante verschil niet bereikt (100-140 ml)
pneumonie (%)	3,2	4,8		NNH van 63 (34,2 tot 363,1)	
influenza (%)	2,1	3,3		NNH van 84 (43,6 tot 875,7)	
orale candidiase (%)	1,2	4,2		NNH van 34 (24,3 tot 51,6)	
mortaliteit (%)	1,4	1,4	niet gerapporteerd	niet gerapporteerd	

Noot: de NNT's en de NNH's zijn berekend door de duider met GraphPad. Voor sommige uitkomstmaten konden de NNT's en de NNH's niet berekend worden omdat de auteurs in hun publicatie en in de bijlagen het aantal exacerbaties vermeldde en niet het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie.

- uit vooraf vastgelegde subgroepanalyses van het aantal ernstige exacerbaties in functie van het aantal eosinofielen bij aanvang (<2% versus ≥2%) bleek dat deze variabele geen invloed had; het verschil in aantal exacerbaties tussen beide onderzoeksgroepen was gelijklopend in beide subgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de associatie van indacaterol met glycopyrronium effectiever is dan de associatie van salmeterol met fluticason voor de preventie van exacerbaties bij COPD-patiënten met minstens 1 exacerbatie in het jaar vóór inclusie in de studie.

Financiering van de studie

Novartis (producent van de associatie van salmeterol met glycopyrronium) ontwikkelde het protocol en financierde een professionele medische redacteur voor het schrijven van het rapport.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier auteurs zijn werknemer van Novartis; de overige auteurs vermelden verschillende belangenconflicten met farmaceutische firma's, o.a. met Novartis.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is in verschillende opzichten methodologisch goed opgezet: correcte randomisatie met stratificatie in functie van cruciale variabelen, voldoende statistische power, onafhankelijke beoordeling van de gegevens over veiligheid. Het is de eerste grote studie die de werkzaamheid evalueert van een LABA + een LAMA versus een LABA + een inhalatiecorticosteroid bij patiënten met ernstig COPD (gemiddelde ESW na bronchodilatatie 44,1%; 75% van de patiënten behoorde tot groep D). Het aantal exacerbaties per jaar is een klinisch relevante primaire uitkomstmaat. De auteurs legden de non-inferioriteitsmarge vast op 1,15 (15%) op basis van een rate ratio van 0,75 (95% BI van 0,69 tot 0,81) bekomen in de TORCH-studie voor het effect van de associatie salmeterol/fluticason versus placebo (8). Met deze berekening zou bij behandeling met indacaterol/glycopyrronium het jaarlijkse aantal exacerbaties hoogstens 0,8625 bedragen in vergelijking met placebo. Een ander pluspunt van deze RCT is de analyse van de exacerbaties. De auteurs gebruikten hiervoor het negatief binomiaal model omwille van de grote variabiliteit tussen patiënten op het vlak van exacerbaties (9). Dit model houdt rekening met het aantal individuele exacerbaties los van het gemiddelde van de totale populatie. De studie-uitval was gelijklopend in beide onderzoeksgroepen: 16,6% voor indacaterol/glycopyrronium (waarvan 46% wegens ongewenste effecten) versus 19% voor salmeterol/fluticason (waarvan 45% wegens ongewenste effecten).

De RCT heeft ook enkele beperkingen. Voor de superioriteitsanalyse pasten de auteurs een gemodificeerde-intention-to-treat-analyse toe in de plaats van een intention-to-treat-analyse. Hier lijkt dat echter weinig belang te hebben, omdat meer dan 99% van de gerandomiseerde patiënten opgenomen was in de gemodificeerde-intention-to-treat-analyse.

Tijdens de inloophase van 4 weken kregen alle patiënten tiotropium toegediend. Na deze 4 weken werd 32% van de deelnemers niet opgenomen voor randomisatie. De exclusie van deze patiënten beperkt de externe validiteit van de studie. Slechts 4,2% van de patiënten stopte wegens ongewenste effecten.

Niet alle secundaire uitkomstmaten zijn gerapporteerd. Op het ogenblik dat er meer pneumonieën werden vastgesteld met salmeterol/fluticason is het mogelijk dat de dubbele blindering in het gedrang kwam waardoor de interne validiteit van de studie afneemt. Ten slotte heeft de producent van de vaste combinatie van salmeterol met glycopyrronium een grote rol gespeeld in deze studie.

Interpretatie van de resultaten

Zijn deze resultaten werkelijk klinisch relevant? In de groep met indacaterol/glycopyrronium is er per jaar gemiddeld 1 exacerbatie minder per twee patiënten vastgesteld. Het gaat daarbij om het geheel van alle exacerbaties: zowel milde, matige als ernstige. Het aantal ernstige exacerbaties verschilt bijna niet (0,15 per jaar voor indacaterol/glycopyrronium versus 0,17 per jaar voor salmeterol/fluticason). Ook de mortaliteit verschilt niet in beide groepen. In een methodologische bijdrage in 2013 wezen we al op een belangrijke valkuil (10). Bij de evaluatie van het effect van een behandeling op COPD-exacerbaties hebben we ook het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie nodig, en niet alleen de jaarincidentie. De jaarincidentie is immers afhankelijk van het aantal patiënten dat frequent exacerbaties doormaakt. Door alleen rekening te houden met de jaarincidentie is het mogelijk dat de behandeling veralgemeend wordt naar alle COPD-patiënten terwijl misschien alleen maar een fractie baat zal hebben bij die behandeling. Op basis van de bijlagen aan de hier besproken studie konden we een NNT berekenen van 20 (95% BI van 12,9 tot 44) over 20 jaar om 1 exacerbatie (milde, matige of ernstige) te vermijden. Voor de evaluatie van de globale gezondheidstoestand bij COPD-patiënten gebruikten de auteurs de SGRQ-C die een verschil van 4 punten vereist om een minimaal klinisch relevant verschil (11) aan te tonen. Met het aantal patiënten dat hieraan beantwoordde, berekenden we een NNT van 18 (95% van 11,3 tot 47,5) in het voordeel van een LABA + een LAMA. Voor de evaluatie van een LABA + een LAMA als behandeling van COPD is een onderzoeksduur van 52 weken beperkt. De langste onderzoeksduur voor de evaluatie van een LABA + een LAMA was 64 weken (3). Dat stelt problemen want van de huidige geneesmiddelen voor de behandeling van COPD is niet duidelijk aangetoond of ze een effect hebben op de onderliggende inflammatie en ze hebben geen invloed op de ziekteprogressie (12).

Resultaten in perspectief

Het nut van de vaste associatie indacaterol/glycopyrronium is goed samengevat in een bespreking van 2015 (2,3). De superioriteit van een langwerkend bèta-2-mimeticum plus een langwerkend anticholinergicum versus een langwerkend anticholinergicum is op het vlak van vermindering van het aantal ernstige exacerbaties nog altijd niet aangetoond (3,13). Overigens zullen binnenkort de resultaten beschikbaar komen van studies met de associatie van 3 geneesmiddelen.

Besluit van Minerva

Deze RCT onder strakke controle van de producent van indacaterol/glycopyrronium heeft een onderzoeksduur van 52 weken en toont aan dat deze associatie klinisch weinig belangrijke voordelen aanbrengt versus salmeterol/fluticason bij patiënten met stabiele COPD (Groep B en D volgens GRADE 2015). Op ernstige exacerbaties en op mortaliteit heeft indacaterol/glycopyrronium geen effect.

Op basis van de resultaten van deze RCT moet men minstens 20 patiënten (95% BI van 13 tot 44) gedurende 1 jaar behandelen met een LABA plus een LAMA om 1 exacerbatie (zowel milde, matige als ernstige) te vermijden. Met dezelfde combinatie moet men gedurende 1 jaar 18 patiënten (95% BI van 11,3 tot 47,5) behandelen om bij 1 patiënt de minimale klinisch relevante verbetering van 4 punten te bekomen op de St George's Respiratory Questionnaire voor COPD.

Voor de praktijk

De richtlijn van GOLD 2017 stelt voor om de aanpak van COPD individueel te bekijken op basis van de symptomen en van het risico van exacerbaties (1). De therapeutische aanpak is aangepast naargelang patiënten tot de groepen A, B, C of D behoren, een indeling gebaseerd op de intensiteit van de symptomen en het risico van exacerbaties. In groep D (75% van de populatie in de hier besproken studie) bevinden zich de meest symptomatische patiënten (mMRC ≥ 2 en COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10) met een voorgeschiedenis van minstens 2 exacerbaties of met minstens 1 exacerbatie die hospitalisatie vereiste in het voorafgaande jaar. Voor de patiënten in groep D beveelt GOLD 2017 als therapeutische optie eerder de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum aan dan een monotherapie om het aantal exacerbaties te verminderen,

maar het niveau van bewijskracht is B. In vergelijking met de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum en een inhalatiecorticosteroïd lijkt de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum het aantal exacerbaties te verminderen (niveau van bewijskracht B) en bij patiënten in groep D neemt het risico van pneumonie toe bij gebruik van inhalatiecorticosteroïden (niveau van bewijskracht A). Studies met de combinatie van 3 geneesmiddelen (langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum + inhalatiecorticosteroïd) en met een voldoende lange onderzoeksduur zijn momenteel lopende. De richtlijn van NICE is bij ons weten niet herwerkt sinds 2010 (14). De resultaten van de hier besproken RCT liggen in dezelfde lijn van de GOLD-richtlijnen, maar hebben een gering tot matig niveau van bewijskracht. De externe validiteit van de studie is beperkt door de uitval van 32% van de patiënten na de inloophase en door de talrijke exclusiecriteria (33 items). De effectgrootte is weinig relevant, maar de veiligheid op het vlak van de incidentie van pneumonieën is beter bij de associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum. De incidentie van dit ongewenste effect kan bij sommige onderzoekers het vermoeden hebben doen rijzen tot welke onderzoeksgroep de patiënt behoorde en dat kan de interne validiteit beïnvloed hebben in negatieve zin. Een onderzoeksduur van 52 weken voor een pathologie als COPD is veel te kort en kan aan clinici geen betrouwbare aanwijzingen geven voor de daaropvolgende periode.

Merkmamen

- indacaterol/glycopyrronium: Ultibro®
- salmeterol/fluticason: Salmeterol/Fluticasone Cipla®, Seretide®

Referenties

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org/> (website geraadpleegd op 17/01/2017).
2. Chevalier P. COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium *Minerva* 2015;14(1):6-7.
3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3
4. Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiecorticosteroïden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(3):36-7.
5. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-973OC
6. Van Meerhaeghe A. Stopzetten van inhalatiecorticosteroïden bij COPD-patiënten: vermindert het risico van pneumonie? *Minerva bondig* 15/11/2016.
7. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of inhaled corticosteroids in COPD and the risk reduction of pneumonia. *Chest* 2015;148:1177-83. DOI: 10.1378/chest.15-0627
8. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. DOI: 10.1056/NEJMoa063070
9. Keene ON, Calverley PM, Jones PW, et al. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* 2008;32:17-24. DOI:10.1183/09031936.00161507
10. Chevalier P. Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat). *Minerva* 2013;12(9):116.
11. Chevalier P. Het minimaal klinisch relevante verschil. *Minerva* 2015;14(3):37.
12. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071575.pdf> (accessed 22/01/2017).
13. Van Meerhaeghe A, Vanhaeverbeek M. QVA149 versus glycopyrronium for COPD. *Lancet Respir Med* 2013;1:e22-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70115-2
14. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG101]. Published date: June 2010.



Van evidentie naar besluitvorming. GRADE stelt voor: Evidence to Decision-tabellen (EtD-tabellen)

Pierre Chevalier, médecin généraliste

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) werkte eerder al een benadering uit die toelaat om de kwaliteit van de evidentie over therapeutische opties en het niveau van bewijskracht van aanbevelingen te beoordelen. Talrijke organisaties passen deze benadering toe, o.a. de WGO, de Cochrane Collaboration, NICE en ook CEBAM voor de beoordeling van Belgische aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

De Europese Unie financierde de laatste jaren een project waarbij de GRADE-werkgroep 'Evidence to Decision'-tabellen ontwikkelde, kortom EtD-tabellen. Met EtD-tabellen wil de GRADE-werkgroep een systematisch en transparant proces van evidentie naar besluitvorming ondersteunen voor richtlijnontwikkelaars en voor gebruikers van richtlijnen. De GRADE-werkgroep publiceerde in 2016 twee artikels in de BMJ over EtD-tabellen (1,2). Het eerste artikel van Alonso-Coello et al. willen we hier kort toelichten (1). Het is een introductie en beschrijft de doelstelling, de ontwikkeling en de structuur van EtD-tabellen. Het artikel geeft ook aan hoe verschillende organisaties EtD-tabellen kunnen aanpassen aan een specifieke context. Het tweede artikel zal in een volgende methodologische bijdrage aan bod komen.

EtD-tabellen willen een groep mensen (panelleden) helpen om de evidentie op een gestructureerde en transparante manier te gebruiken zodat weloverwogen beslissingen genomen kunnen worden op verschillende terreinen: ontwikkeling van klinische richtlijnen, besluitvorming over screening en diagnostiek, vergoedingsbeslissingen en aanbevelingen en beslissingen over de organisatie van de gezondheidszorg of over de volksgezondheid.

Structuur van de EtD-tabellen

EtD-tabellen bestaan uit 3 belangrijke items.

* *Formuleren van de vraag*

Informatieverzameling over de vraag gebeurt op basis van het PICO-formaat: welke patiënt, welke interventie, welke vergelijking of controle en welke uitkomstmaten. In dit gedeelte moeten ook de perspectieven van de panelleden verduidelijkt worden omdat deze een impact hebben op de keuze van de uitkomstmaten (kwaliteit van de zorg, economische perspectieven...). Ook de belangenconflicten van de panelleden moeten hier vermeld worden.

* *Beoordeling van relevante criteria*

Relevante criteria worden beoordeeld op basis van een gevalideerde EBM-methodologie (en gevalideerde, adequate meetinstrumenten); naargelang de vooropgestelde perspectieven van een panel zijn er specifieke criteria ontwikkeld voor aanbevelingen over screening, diagnostiek, aanbevelingen voor een betere zorg vanuit het perspectief van een individuele patiënt of vanuit het perspectief van een specifieke populatie, aanbevelingen voor de organisatie van de zorg, voor de volksgezondheid, enzovoort.

* *Formuleren van conclusies*

Op basis van de beoordeling van de criteria formuleren panelleden hun conclusies over de sterkte en de richting van de aanbeveling of beslissing; de aanbevelingen of beslissingen worden duidelijk geformuleerd en geargumenteed en bevatten ook relevante overwegingen over subgroepen, implementatie, opvolging en evaluatie, en researchagenda's.

EtD-tabellen verschillen dus naargelang het soort besluitvorming.

Supplementaire tools

EtD-tabellen bevatten voor panelleden of gebruikers van aanbevelingen informatie over het proces van besluitvorming en over de evidentie waarop de besluitvorming is gebaseerd. De basis van de besluitvorming wordt hierdoor transparant voor het doelpubliek. EtD-tabellen voorzien ook modaliteiten voor de verspreiding van de informatie naar specifieke doelgroepen, onder meer presentaties aangepast voor klinici, patiënten, groot publiek of beleidsmakers. Verschillende tools zijn hiervoor beschikbaar.

Aan de hand van EtD-tabellen kunnen beleidsmakers beslissen of ze aanbevelingen al dan niet zullen toepassen in een specifieke context. Clinici en gebruikers van aanbevelingen kunnen de EtD-tabellen gebruiken om te beslissen of de aanbevelingen toepasbaar zijn in een bepaalde context of voor bepaalde patiënten.

EtD-tabellen versus GRADE-score

Bij de bespreking van artikels in Minerva vermelden we vaak de GRADE-score. Het GRADE-scoresysteem kan onder meer gebruikt worden voor de evaluatie van richtlijnen. Een cijfer 1 wordt toegekend aan een aanbeveling als de voordelen groter zijn dan de nadelen of de risico's en dat betekent een sterk niveau van aanbeveling. Wanneer er twijfel bestaat over de balans tussen de voor- en nadelen of risico's van een kernboodschap, is het niveau van aanbeveling gering en wordt het cijfer 2 toegekend. In functie van de kwaliteit en de kenmerken van de studies die de aanbeveling onderbouwen, gebruikt men de rangorde A voor het meest overtuigende bewijs en B en C voor het minst overtuigende bewijs.

Alonso-Coello et al. geven aan in welke mate de EtD-tabellen verschillen van het GRADE-scoresysteem. EtD-tabellen:

- integreren nieuwe beoordelingscriteria en vereisen meer expliciete en gestructureerde overzichten van de evidentie om ieder criterium te kunnen beoordelen; dit gaat dus verder dan overzichten van de resultaten over het effect van een interventie
- bevatten zowel beslissingen over aanpak, organisatie van de gezondheidszorg en volksgezondheid als aanbevelingen
- bevorderen een besluitvormingsproces dat gebaseerd is op aanbevelingen
- vereisen dat panels hun perspectieven verduidelijken
- bieden een meer gedetailleerde structuur die de discussie binnen een panel vergemakkelijkt, het panel efficiënter laat werken en de evidentie uit de literatuur klaar en duidelijk op een rijtje zet
- garanderen dat aanbevelingen en beslissingen gebaseerd zijn op de beoordeling van relevante criteria
- maken de basis van aanbevelingen transparanter.

Ten slotte geven de GRADE-auteurs toe dat hun EtD-tabellen ingewikkelder zijn dan hun GRADE-score, maar beslissingen in de gezondheidszorg zijn dan ook niet eenvoudig.

Referenties

1. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353:i2016. DOI: 10.1136/bmj.i2016
2. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089