



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud mei 2021 volume 20 nummer 4

Duiding

- Herstarten van antiplaatjetherapie na een intracerebrale bloeding?
Lauranne Scheldeman, Jelle Demeester 40
- Progesteronreceptormodulatoren als behandeling voor endometriose?
Emilie Vandevoorde, Tjalina Hamerlynck 45

Bondig

- Wittejashypertensie niet zo onschuldig?
Paul De Cort 49

Herstarten van antiplaatjetherapie na een intracerebrale bloeding?

Referentie

RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2

Duiding

Lauranne Scheldeman, Jelle Demeestere, Dienst Neurologie, UZ Leuven; Experimentele Neurologie, Departement Neurowetenschappen, KU Leuven; Laboratorium Neurobiologie, Centrum voor hersenonderzoek, Vlaams Instituut voor Biotechnologie; Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

Klinische vraag

Wat is bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten het risico van een recidief intracerebrale bloeding in verhouding tot het optreden van tromboembolie na herstarten in vergelijking met niet herstarten van antiplaatjetherapie?

Achtergrond

Minstens een derde van alle patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen wegens een intracerebrale bloeding staan onder antitrombotica ter preventie van ischemisch vaatlijden of tromboembolie (1). Bij slechts een vijfde van de patiënten die een intracerebrale bloeding overleven, worden de antitrombotica herstart (2). Hierbij dient bescherming tegen occlusief vaatlijden afgewogen te worden tegenover het risico van een recidief intracerebrale bloeding. Een systematische review van observationele studies toonde een lager risico van ischemisch vaatlijden zonder verschil in incidentie van hemorragische gebeurtenissen wanneer men na een intracerebrale bloeding antiplaatjetherapie herstartte in plaats van niet herstartte (3). Het ontbreken van RCT's belet ons echter om duidelijke aanbevelingen over dit onderwerp te formuleren.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- in 104 ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk includeerde men 537 patiënten, ouder dan 18 jaar (gemiddeld 76 jaar), twee derde mannen, 92% Kaukasisch, waarbij een bestaande behandeling met antitrombotica ter preventie van occlusief vaatlijden onderbroken werd wegens een spontane intracerebrale bloeding (in 62% van de gevallen lobair); de helft nam aspirine, een vierde clopidogrel en een vijfde orale anticoagulantia; 88% had een voorgeschiedenis van occlusief vaatlijden (meestal ischemisch hartlijden, ischemisch CVA of TIA); drie vierde had hypertensie; een kwart had diabetes; een kwart had voorkamerfibrillatie
- exclusie van patiënten met een intracerebrale bloeding na hoofdtrauma, een hemorragische transformatie van een ischemisch CVA, een intracranieële bloeding zonder intracerebrale component, onder behandeling met antitrombotica op het moment van randomisatie (dus na de intracerebrale bloeding); ook vrouwen die zwanger waren, borstvoeding gaven, in de vruchtbare leeftijd geen contraceptie gebruikten of patiënten die geen Engels konden spreken of schrijven werden uitgesloten

Onderzoeksoepzet

Pragmatische multicenter open-label (met geblindeerde effectbeoordelaars) gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle onderzoekarmen:

- interventiegroep (n=268): binnen de 24 uur na randomisatie werd gestart met antiaggregantia (oraal aspirine en/of dipyridamol en/of clopidogrel); keuze van product en dosering werd overgelaten aan de behandelende arts
- controlegroep (n=269): antiplaatjetherapie werd niet opgestart na randomisatie
- randomisatie gebeurde mediaan 76 dagen (IQR 29 tot 146) na de start van de intracerebrale bloeding
- follow-up gebeurde via vragenlijsten die peilden naar het optreden van primaire en secundaire uitkomsten, medicatiegebruik en de **Modified Rankin Scale**; ze werden na 6 maanden tot 1 jaar, na 2, 3, 4 en 5 jaar per post opgestuurd naar zowel de patiënten als hun huisartsen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van fatale of niet-fatale radiografisch of anatomopathologisch bewezen symptomatische intracerebrale bloeding
- secundaire uitkomstmaten:
 - samengesteld eindpunt van alle majeure bloedingen (recidief symptomatische intracerebrale bloeding, andere symptomatische spontane of traumatische intracranieële bloeding, symptomatische majeure extracranieële bloeding waarvoor transfusie, endoscopie of chirurgie nodig is of overlijden volgt binnen de 30 dagen)
 - samengesteld eindpunt van alle majeure occlusieve vasculaire gebeurtenissen (ischemisch CVA, myocardinfarct, darmischemie, perifere arterieel vaatlijden, diepe veneuze trombose, longembool, carotis-, coronaire of perifere revascularisatie)
 - samengesteld eindpunt van alle majeure bloedingen of occlusieve vasculaire gebeurtenissen
 - samengesteld eindpunt van alle majeure vasculaire gebeurtenissen zoals gedefinieerd door de Antithrombotic Trialists' Collaboration (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal ischemisch en hemorragisch CVA, dood door vasculaire oorzaak) (4)
- twee neurologen die blind waren voor de randomisatie, beoordeelden de gerapporteerde uitkomsten op basis van de beschikbare informatie (uit medische dossiers, overlijdensattesten, autopsieverslagen, radiologieverslagen, hospitaalverslagen)
- vergelijking tussen beide groepen gebeurde met een **Kaplan-Meier-overlevingscurve** en een **Cox-regressieanalyse** die rekening hield met 5 covariabelen (lobaire versus niet-lobaire bloeding; symptomen begonnen 1 tot 6 dagen versus 7 tot 30 dagen versus >30 dagen voor randomisatie; alleen aspirine versus andere antiplaatjetherapie; <70 jaar versus ≥70 jaar bij randomisatie; <15% versus ≥15% voorspelde kans op onafhankelijk leven na 6 maanden) en leidde tot een aangepaste hazard ratio (adjusted hazard ratio, aHR).

Resultaten

- patiënten werden mediaan 2 jaar (IQR 1 tot 3) opgevolgd; slechts 1 patiënt (in de controlegroep) viel uit de studie; zowel therapietrouw (tot 82% na 4 jaar) als follow-up (globaal 99,3%) waren zeer hoog tijdens het studieverloop
- van de primaire uitkomstmaat: 12 deelnemers (4%) in de interventiegroep versus 23 deelnemers (9%) in de controlegroep maakten een recidief symptomatische cerebrale bloeding door; het verschil was statistisch niet significant (aHR 0,51 met 95% BI van 0,25 tot 1,03; p=0,06)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in samengesteld eindpunt van alle majeure bloedingen (aHR 0,71 met 95% BI van 0,39 tot 1,30, p=0,27), majeure occlusieve vasculaire gebeurtenissen (aHR 1,02 met 95% BI van 0,65 tot 1,60), p=0,92) en majeure bloedingen of occlusieve vasculaire gebeurtenissen (aHR 0,86 met 95% BI van 0,60 tot 1,24, p=0,43)

- minder majeure vasculaire gebeurtenissen zoals gedefinieerd door de Antithrombotic Trialists' Collaboration in de interventiegroep (17%) versus de controlegroep (24%) (aHR 0,65 met 95% BI van 0,44 tot 0,95, p=0,025).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een zeer minimale toename van recidief intracerebrale bloedingen niet uitgesloten is na herstarten van antiplaatjesterapie bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten onder een antitrombotische behandeling ter preventie van occlusief vaatlijden. Het risico van recidief intracerebrale bloeding is waarschijnlijk te klein om de bekende voordelen van antiplaatjesterapie in secundaire preventie uit balans te brengen.

Financiering van de studie

British Heart Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

Zeven auteurs hebben subsidies van overheidsinstanties of van organisaties ontvangen, vier auteurs kregen honoraria van meerdere farmaceutische bedrijven in het kader van deze studie of daarbuiten; drie auteurs ten slotte verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is op een methodologisch correcte manier pragmatisch opgezet (5). De randomisatie gebeurde met een centraal computeralgoritme waarbij gestratificeerd werd op basis van relevante parameters. Er was ook **concealment of allocation**. Naar analogie met een pragmatische studie koos men voor een **open-label** design waarbij behandelende artsen in de interventiegroep zelf het type en de dosering van het antiplaatjesmiddel mochten kiezen. Neurologen die de eindpunten moesten beoordelen waren echter wel geblindeerd voor de randomisatie, waardoor de kans op **allocation bias** geminimaliseerd kon worden.

Niettemin staande de correcte randomisering en concealment of allocation is selectiebias echter wel mogelijk. Ondanks de minder strikte inclusiecriteria, wat gebruikelijk is bij een pragmatische studie, kon men immers slechts 1 op de 12 gescreende patiënten includeren. Van alle niet-gerandomiseerde patiënten was in 28% van de gevallen de patiënt in te slechte klinische toestand, in 26% van de gevallen had de behandelende arts een uitgesproken mening over het al dan niet opstarten van antiplaatjesterapie, 9% van de patiënten weigerden deelname, bij 7% werd een oraal anticoagulans opgestart en in 30% van de gevallen waren er andere redenen om niet te includeren (6). Deze moeizame rekrutering resulteerde in het feit dat slechts 562 (75%) van de volgens de powerberekening beoogde 720 patiënten uiteindelijk in aanmerking kwamen voor randomisatie. Ter compensatie voor het te lage aantal geïncludeerde patiënten werd besloten de duur van opvolging te verlengen met 1 jaar. Maar, omdat er geen nieuwe primaire gebeurtenissen tijdens de laatste twee jaar van opvolging optraden, blijft de power van deze studie te laag om de nulhypothese te verwerpen. Wel sterk is dat de studie-uitval zo goed als nihil was en dat de opvolging via vragenlijsten zeer volledig was. Dat maakt de kans op attrition bias klein. De analyse gebeurde volgens intention to treat.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie suggereert dat het herstarten van antiplaatjesterapie na een intracerebrale bloeding die optrad onder behandeling met antiplaatjes- of anticoagulatietherapie vermoedelijk veilig kan gebeuren. Het protectief voordeel tegen occlusief vaatlijden lijkt op te wegen tegen het risico van recidief intracerebrale bloeding, meer nog, behandeling met antiplaatjesterapie leek in deze studie zelfs het aantal intracerebrale bloedingen te verlagen. Op het eerste zicht lijkt dit contra-intuïtief, maar de auteurs halen enkele mogelijke pathofysiologische verklaringen aan, zoals de suggestie dat

een deel van deze veronderstelde intracerebrale bloedingen toch hemorragisch getransformeerde herseninfarcten zouden kunnen zijn. Daarnaast spelen ook trombotische en inflammatoire fenomenen vermoedelijk een rol in het ontstaan van cerebrale bloedingen (7). Deze fenomenen zouden ook kunnen verklaren waarom in een recente observationele studie het gebruik van antitrombotica bij patiënten met cavernoma's geassocieerd was met een lagere kans op bloeding (8). Naast deze mogelijke pathofysiologische verklaringen moet men echter ook in het achterhoofd houden dat deze studie niet voldoende power had om de dalende trend van het aantal recidief intracerebrale bloedingen na herstarten van antiplaatjesterapie aan te tonen of te verwerpen.

Een andere vraag die we ons moeten stellen is: kunnen we deze resultaten extrapoleren naar alle patiënten met een intracerebrale bloeding die nood hebben aan antiplaatjesterapie? Vermoedelijk niet. Ten eerste lijkt uit de exploratieve subgroepanalyse dat de reductie in recidief intracerebrale bloedingen in de interventiegroep (behandeld met antiplaatjesterapie) vooral gedreven wordt door patiënten met niet-lobaire bloedingen. Pathofysiologisch verschillen deze van lobaire bloedingen, waarbij eerstgenoemde vaker geassocieerd zijn aan wittestofafwijkingen en hypertensie terwijl laatste genoemde vaak geassocieerd zijn aan onderliggende cerebrale amyloïde angiopathie. Daarvan is geweten dat het risico van recidief bloedingen hoger is (9,10). De vraag stelt zich dus of de gunstige resultaten van deze studie ook opgaan voor patiënten met een lobaire bloeding, en dus een hoger risico van recidief intracerebrale bloedingen. In een post-hoc analyse van deze studie vond men echter geen verhoogd risico van intracerebrale bloedingen bij patiënten met cerebrale microbloedingen of superficiële siderose (allebei tekenen van onderliggende cerebrale amyloïde angiopathie) op MRI, maar mogelijk had deze analyse onvoldoende power (11). Ten tweede verschillen de karakteristieken van intracerebrale bloedingen die optreden onder antiplaatjes- of anticoagulerende therapie mogelijk van intracerebrale bloedingen bij patiënten die niet onder deze therapie staan (12). Het is dus onduidelijk in welke mate de resultaten van deze studie veralgemeend kunnen worden naar een antiplaatjes-naïeve populatie. Ten derde was in vergelijking met voorgaande cohortstudies het risico van recidief bloedingen in deze studie eerder aan de lage kant (13), maar wel vergelijkbaar met de PICASSO studie (14). Dit zou er mogelijk op kunnen wijzen dat deze studie patiënten met een lager risico includeerde. Zoals we hoger reeds zagen, was er een groot risico van selectiebias in deze studie. Als laatste werden patiënten met secundaire oorzaken van hersenbloedingen uit deze studie geëxcludeerd en blijft het dus onduidelijk of deze patiënten ook voordeel zullen hebben van antiplaatjesterapie na een intracerebrale bloeding.

Bij ongeveer een vijfde van de gerandomiseerde patiënten trad de eerste intracerebrale bloeding op onder behandeling met anticoagulatietherapie, terwijl 7% van de patiënten niet gerandomiseerd werd omdat een behandeling met orale anticoagulatie in plaats van antiplaatjesterapie aangewezen was volgens de behandelende arts. Hierdoor werd mogelijk **indicatiebias** geïntroduceerd. Daarnaast is antiplaatjesterapie voor preventie van voorkamerfibrillatie minder effectief dan anticoagulatie (15). Of het herstarten van anticoagulatie na een primaire hersenbloeding meer risicovol is dan herstarten van antiplaatjesterapie is niet duidelijk, al lijken verschillende retrospectieve studies te suggereren dat ook dit veilig zou zijn (16,17). Ook over het risico van recidief hersenbloeding na herstarten van directe orale anticoagulantia na een hersenbloeding is momenteel weinig geweten, gezien de meeste observationele studies populaties onderzochten waarin vooral vitamine K-antagonisten werden gebruikt.

Nog andere relevante vragen blijven na deze studie onbeantwoord. Zo blijft het onduidelijk wat de optimale timing is voor het herstarten van antiplaatjesterapie na een intracerebrale bloeding. De mediane duur tussen het optreden van de eerste intracerebrale bloeding en randomisatie in deze studie bedroeg 76 dagen, dus ruime tijd na de acute fase. In een subgroepanalyse zag men geen verschil in effectiviteit van antiplaatjesterapie bij patiënten die vroeger dan 76 dagen versus later dan 76 dagen na de intracerebrale bloeding de behandeling aanvatten. Andere (vroegere) tijdsvensters werden echter niet onderzocht. Het blijft verder ook onduidelijk wat de beste keuze is: aspirine, clopidogrel of een combinatie?

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De huidige Duodecimrichtlijn blijft vaag over het gebruik van antitrombotica na het doormaken van een intracerebrale bloeding. Er wordt alleen aanbevolen om anticoagulatie en andere bloedingsneigingen om te keren wanneer er kans is op herstel (18). Dit wordt bevestigd door DynaMed wanneer het gaat om patiënten met een hoge INR onder vitamine K-antagonisten (19). DynaMed geeft voorts ook aan dat het nog onduidelijk is wat de optimale timing is om anticoagulantia of antiplaatjetherapie te herstarten (19). Ook in andere richtlijnen ontbreken duidelijke aanbevelingen over de heropstart van antitrombotica na het doormaken van een intracerebrale bloeding (20,21).

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde pragmatische multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars suggereert dat het herstarten van antiplaatjetherapie bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten onder behandeling met antiplaatjetherapie of anticoagulatie veilig kan gebeuren na de acute fase. Wegens het hoge risico van selectiebias en een tekort aan power vragen de resultaten van deze studie om bevestiging in nieuwe RCT's.

Referenties zie website.

Progesteronreceptormodulatoren als behandeling voor endometriose?

Referentie

Fu J, Song H, Zhou M, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD009881.pub2

Duiding

Emilie Vandevoorde, Tjalina Hamerlynck, Vrouwenkliniek UZ Gent

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen met endometriose in de reproductieve leeftijd het pijnstillend effect en de veiligheid van een behandeling met progesteronreceptormodulatoren (PRM's) in vergelijking met andere behandelingen, placebo of geen behandeling?

Achtergrond

Endometriose is een ziekte waarbij er zich endometriumweefsel bevindt op locaties buiten de baarmoederholte (1,2). Aangezien de aandoening oestrogeenafhankelijk is, wordt ze bijna uitsluitend gezien tijdens de reproductieve jaren (1,2), en dit met een prevalentie van 6 tot 10% (3). Endometriose gaat gepaard met een daling van de levenskwaliteit wegens abdominale pijn, vaak tijdens de menstruatie en/of bij betrekkingen (1,2). Progesteronreceptormodulatoren (PRM's) komen als hormonale behandeling voor endometriose in aanmerking omdat ze op een selectieve manier de proliferatie van het endometrium inhiberen. In tegenstelling tot gonadereline-analogen of -antagonisten hebben ze weinig effect op de serumoestradiol- en androgeenspiegels waardoor systemische effecten als gevolg van oestrogeenverlaging zouden uitblijven. Op klinisch vlak is de balans tussen het pijnstillend effect en de ongewenste effecten van PRM's echter nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register, Central Register of Studies (CRS Online), Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO, clinicaltrials.gov, World Health Organization International Trials Registry Platform, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Web of Knowledge, OpenGrey, LILACS, PubMed, Google (tot november 2016)
- referentielijsten van (overzichts-)artikels
- geen restrictie op taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die progesteronreceptormodulatoren (PRM's) vergelijken met een andere medicamenteuze behandeling, met placebo of geen behandeling, met een andere dosis PRM
- exclusiecriteria: **quasi-RCT's**, cross-overstudies
- van de 314 gevonden artikels werden uiteindelijk 10 RCT's geïncludeerd met mifepriston versus placebo of verschillende doseringen van mifepriston (N=3), asoprisnil versus placebo (N=1), ulipristal versus leuprolide acetaat (GnRH-analoog) (N=1), gestrinon versus danazol, leuprolide acetaat of een verschillende dosering van gestrinon (N=5).

Bestudeerde populatie

- 960 vrouwen van vruchtbare leeftijd met symptomatische heelkundig bevestigde endometriose
- studies met asymptomatische vrouwen of met vrouwen die alleen lijden aan infertiliteit werden uitgesloten, alsook studies waarbij vrouwen een chirurgische resectie van bekkenorganen ondergingen of waarbij een hormonale behandeling werd opgestart in combinatie met therapeutische chirurgie of andere medicamenteuze behandelingen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - vermindering van endometriosegerelateerde pijn op het einde van de behandeling (vermindering in pijnscore, dysmenorroe en dyspareunie) of andere pijngerelateerde uitkomsten zoals gerapporteerd in de verschillende studies
 - ongewenste effecten tijdens de behandeling
- secundaire uitkomstmaten:
 - kwaliteit van leven
 - verandering in grootte en uitbreiding van endometriomata
 - verandering in cancer antigen 125 (CA125)
 - recidiefpercentage
 - ongewenste effecten na behandeling.

Resultaten

- in vergelijking met placebo zag men na drie maanden met mifepriston minder dysmenorroe (OR 0,08 met 95% BI van 0,04 tot 0,17; N=1 studie; n=352) en minder dyspareunie (OR 0,23 met 95% BI van 0,11 tot 0,51; N=1 studie; n=223), maar ook meer ongewenste effecten zoals amenorroe en opvliegers (respectievelijk 88% en 24% versus 1% in de placebogroep) (N=1 studie; n=360); er kon geen verschil aangetoond worden in dysmenorroe, dyspareunie en ongewenste effecten tussen 2,5 mg en 5 mg, tussen 5 mg en 10 mg (N=1 studie), en tussen 5 mg en 25 mg mifepriston (N=1 studie)
- tussen gestrinon en danazol was er geen verschil in bekkenpijn, dysmenorroe en dyspareunie maar gestrinon ging wel gepaard met meer hirsutisme (OR 2,73 met 95% BI van 1,67 tot 4,46) en minder reductie van borstklierweefsel (OR 0,62 met 95% BI 0,38 tot 0,98) (N=2 studies); de resultaten op vlak van endometriosegerelateerde pijnvermindering waren tegenstrijdig tussen gestrinon en leuprolide maar men zag wel minder amenorroe (OR 0,04 met 95% BI 0,01 tot 0,38) en opvliegers (OR 0,20 met 95% BI 0,06 tot 0,63) en meer spotting of bloedingen (OR 22,92 met 95% BI 2,64 tot 198,66) met gestrinon (N=1 studie; n=55); er kon geen verschil aangetoond worden tussen verschillende doseringen van gestrinon met betrekking tot pijnvermindering of ongewenste effecten
- asoprisnil versus placebo zou op een dosisafhankelijke manier bekkenpijn en dysmenorree verminderen en amenorroe induceren (N=1 studie; n=130); 50 mg ulipristal zou gerelateerd zijn met minder pijn in vergelijking met lagere dosissen en zou ook even effectief zijn als leuprolide (N=1 studie; n=38).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mifepriston dysmenorroe (matige kwaliteit van bewijs) en dyspareunie (lage kwaliteit van bewijs) vermindert bij vrouwen met endometriose. Amenorroe en opvliegers zijn echter vaak voorkomende ongewenste effecten. Een dosis van 2,5 mg is mogelijk minder effectief dan hogere doseringen. Er is onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over de veiligheid en de effectiviteit van andere progesteronreceptormodulatoren.

Financiering van de studie

De auteurs bedanken de Cochrane groep voor Gynaecologie en Fertiliteit voor zijn ondersteuning. Er wordt geen externe financiering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration beantwoordt aan alle eisen van een goede methodologie. De zoektocht in de literatuur was zeer uitgebreid waarbij men ook zocht naar (nog) niet gepubliceerde studies en trachtte om ontbrekende gegevens op te vragen bij de originele onderzoekers. De selectie van artikels gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar op basis van vooraf bepaalde in- en exclusiecriteria. Bij discussie werd er een derde auteur bij betrokken. Twee auteurs onderzochten onafhankelijk van elkaar het risico van bias van elke studie volgens de richtlijnen van het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (4). Vier studies beschreven op een transparante manier het randomisatieproces en hadden bijgevolg een laag risico van selectiebias. Voor de andere studies is het onduidelijk in hoeverre de randomisatie op een correcte manier verlopen is. Concealment of allocation was met zekerheid aanwezig voor slechts drie studies. Een laag risico van **performance bias** werd gezien bij 6 studies, een laag risico van **detectiebias** bij 2 studies. Voor één studie bleek dat ze niet dubbelblind was uitgevoerd en dat de effectbeoordelaars evenmin geblindeerd waren. Derhalve had deze studie een hoog risico zowel van performance als van detectiebias. In 3 studies was er meer dan 10% **lost to follow-up** en dus een hoog risico van **attrition bias**. Slechts vijf studies rapporteerden over de primaire uitkomstmaten van de systematische review. De andere studies vertonen mogelijk een risico van **rapporteringsbias**.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene studies kon aantonen dat mifepriston ten opzichte van placebo de klachten van dysmenorroe en dyspareunie statistisch significant verlicht bij vrouwen met endometriose. Dit resultaat is echter gebaseerd op slechts één studie (5) met een laag risico van bias voor selectie-, performance, attrition en rapporteringsbias en een onduidelijk risico van detectiebias. Ondanks deze goede methodologische kwaliteit wordt de kwaliteit van het bewijs voor vermindering van dysmenorroe en dyspareunie respectievelijk als matig tot laag ingeschat. Dat is het gevolg van de onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval) van het resultaat voor beide uitkomstmaten. Wat betreft dyspareunie, beschouwde men het bewijs ook als indirect omdat slechts 60% van de gerandomiseerde vrouwen dyspareunie had bij de start van de studie. Daarnaast bleek met hoge bewijskracht deze behandeling gepaard te gaan met meer amenorroe en opvliegers. De balans tussen het pijnstillend effect en de ongewenste effecten van mifepriston is dus momenteel nog moeilijk in te schatten. Bovendien weten we op basis van deze placebogecontroleerde studie niet of mifepriston superieur is aan andere behandeling voor endometriose.

Alhoewel er aanwijzingen zijn dat andere progesteronreceptormodulatoren endometriosegerelateerde pijn verlichten, kunnen we niets besluiten over hun effectiviteit en veiligheid. Het huidige bewijs vertoont meestal een hoog risico van bias, is onnauwkeurig door de kleine steekproefgrootte, het lage aantal gerapporteerde gevallen en de brede betrouwbaarheidsintervallen, en is vaak indirect. De systematische review toont ook aan dat er een gebrek aan consistentie bestaat bij de keuze van de verschillende uitkomstmaten. Daardoor was het onmogelijk om de gegevens van verschillende RCT's te poolen in een meta-analyse en hieruit vervolgens klinisch relevante besluiten te trekken voor de praktijk. Er is dringend nood aan methodologisch correct opgezette grote RCT's met meer uniforme en specifieke uitkomstmaten, waaronder zeker ook de levenskwaliteit, die verschillende PRM's, waaronder mifepriston, op lange termijn onderling en ten opzichte van andere behandelingen vergelijken.

Belangrijk is nog te vermelden dat endometriose tot op heden geen indicatie is voor het gebruik van PRM's. Mifepriston wordt heden in België uitsluitend gebruikt voor een zwangerschapsafbreking of inductie van de arbeid bij een *mors in utero* en is hiervoor alleen beschikbaar in tabletten van 200 mg. De aflevering van mifepriston kan alleen gebeuren in een ziekenhuisapotheek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Ulipristal was geregistreerd

voor de behandeling van myomen, maar werd onlangs van de markt gehaald. Het is wel nog op de markt als noodantinconceptie (inname van 1 tablet van 30 mg). Leuprorelina of leuprolide acetaat wordt gebruikt bij een prostaatacarcinoom. De andere medicatie is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor asymptomatische endometriose is geen behandeling vereist (2). Bij milde gevallen van pijn als gevolg van endometriose kunnen pijnstillers gebruikt worden. NSAID's vormen hierbij de eerstekeuzebehandeling (2). Daarnaast worden ook hormonale behandelingen ingezet om de pijn te bestrijden. Deze worden niet aanbevolen bij patiënten met fertiliteitsproblemen als gevolg van endometriose (2). Het continue gebruik van oestroprogestagene of progestagene anticonceptie kan de menstruatiecycclus onderbreken, hierdoor het bloeden van de endometrioseletsels voorkomen en bijgevolg de pijn doen verdwijnen (2,6,7). Men kan ook gonadereline-analogen of -antagonisten toedienen waarmee men de patiënte in een toestand van kunstmatige menopauze brengt. Om menopauzale klachten zoals opvliegers, vaginale droogheid en gewichtstoename te voorkomen wordt vaak een substitutie met oestroprogestagenen toegevoegd (2).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene studies toont aan dat mifepriston ten opzichte van placebo de klachten van dysmenorroe en dyspareunie statistisch significant verlicht bij vrouwen met endometriose. De balans tussen het pijnstillende effect en de ongewenste effecten is echter nog onduidelijk. Er is momenteel geen bewijs over het effect van andere progesteronreceptormodulatoren. De plaats van progesteronreceptormodulatoren ten opzichte van de huidige aanbevolen behandelingen is bijgevolg nog onduidelijk.

Referenties

1. Depypere H, De Sutter P, Jacquemyn Y, Vergote I. Handboek Gynaecologie. Leuven, 2017.
2. Endometriose. Duodecim Medical Publications. Ebpracticenet. Laatste update: 10/08/2017. Laatste contextnazicht: 16/11/2019.
3. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:11-22; discussion 34-6,396-406. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x
4. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.2 (updated February 2021). Cochrane Collaboration, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook
5. Carbonell JL, Riveron AM, Leonard Y, et al. Mifepristone 2.5, 5, 10 mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Health Med* 2016;2:17-25. DOI: 10.1016/j.jrh.2015.09.001
6. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3
7. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2



Wittejashypertensie niet zo onschuldig?

Referentie

Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:853-62. DOI: 10.7326/M19-0223

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Wittejashypertensie wordt gedefinieerd als een tijdelijke verhoging van de bloeddruk in aanwezigheid van een arts (1). Er wordt aanbevolen om de diagnose van hypertensie op basis van een conventionele bloeddrukmeting te bevestigen met een thuisbloeddrukmeting en omgekeerd (1). De combinatie van beide methoden is immers nuttig om zowel wittejashypertensie als gemaskeerde hypertensie op te sporen (1). We hebben deze aanbeveling reeds meermaals bevestigd in *Minerva* (2-13). In sommige besproken studies kon ook aangetoond worden dat thuisbloedmeting zorgt voor een efficiënter gebruik van antihypertensiva, onder andere omdat men hierdoor een ‘nutteloze’ behandeling van wittejashypertensie kan vermijden (4-7,12-13). Sinds onze laatste bespreking over dit thema worden we echter geconfronteerd met systematische reviews en meta-analyses die op basis van inconsistente studiegegevens suggereren dat onbehandelde wittejashypertensie wel gepaard kan gaan met een hoger cardiovasculair risico (14-16).

Een recente systematische review en meta-analyse (17) werd opgezet om de correlatie tussen wel of niet behandelde wittejashypertensie enerzijds en fatale/niet-fatale cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit anderzijds te vergelijken met de correlatie tussen normotensie en gecontroleerde hypertensie enerzijds en fatale/niet-fatale cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit anderzijds. Men zocht onder andere in PubMed en Embase tot 2018 naar alle observationele studies die deze correlaties vergeleken bij volwassenen gedurende een follow-up van minstens 3 jaar. Uiteindelijk werden door twee onafhankelijke onderzoekers 27 artikels geselecteerd met 29 cohorten met een totaal van 25 786 patiënten met wittejashypertensie en behandelde wittejashypertensie en 38 487 patiënten met normotensie en gecontroleerde hypertensie. Het ging om 6 bevolkingsonderzoeken, in 11 studies rekruteerde men in poliklinieken en in 10 studies vertrok men van verwijzingen voor ambulante bloeddrukmeting in de tweede lijn. Voor de evaluatie van de thuisbloeddruk gebruikten 18 studies een ambulante bloeddrukmeting, 7 thuisbloeddrukmetingen door de patiënt zelf uitgevoerd en in 2 studies werden beide methoden gecombineerd. De drempel voor hypertensie op basis van thuismetingen was in 15 studies 135/85 mmHg, in 7 studies 130/80 mmHg en 5 andere studies gebruiken nog andere streefwaarden (zoals 125/80 mmHg). De mediane leeftijd van de deelnemers bedroeg mediaan 56 jaar (IQR 43 tot 72) en de mediane follow-up was 8 jaar (IQR 3 tot 19). Drie studies werden uitgesloten omdat de cohortgegevens uit dezelfde databank kwamen. Twee onderzoekers evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies met een aangepast **QUADAS-2**-instrument. Alle studies hadden een laag risico van bias voor minstens 5 van de 7 onderzochte domeinen. Maar!, in de helft van de studies (13/27) was er een hoog risico van selectiebias en in ongeveer de helft van de studies (12/27) hield men onvoldoende rekening met relevante confounders bij de analyse van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit. Anderzijds corrigeerden alle studies voor leeftijd, geslacht en cardiovasculaire voorgeschiedenis en 25 van de 27 studies ook voor hypertensiebehandeling. Om rekening te kunnen houden met belangrijke klinische heterogeniteit tussen de studies op vlak van patiëntkarakteristieken en studieopzet, maakte men voor alle analyses gebruik van het random effects model.

In vergelijking met normotensie was onbehandelde wittejashypertensie statistisch significant gecorreleerd met een verhoogd fataal en niet-fataal cardiovasculair risico (HR 1,36 met 95% BI van 1,03 tot 2,00; N=8 studies; $I^2=0,0\%$). Bij patiënten met behandelde wittejashypertensie was de correlatie

niet langer statistisch significant (HR 1,12 met 95% BI van 0,91 tot 1,39; N=6 studies; I²=0,0%). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor totale sterfte: statistisch significant meer sterfte bij onbehandelde wittejashypertensie (HR 1,33 met 95% BI van 1,07 tot 1,67; N=5 studies; I²=41,1%) maar niet bij behandelde wittejashypertensie (HR 1,11 met 95% BI van 0,89 tot 1,46; N=3 studies; I²=0,0%). Merk hierbij op dat het resultaat van deze meta-analyse vooral gestuurd wordt door een zeer grote Spaanse studie (n=63 910) (18) waarbij de proefpersonen verwezen zijn naar de tweede lijn voor ambulante bloeddrukmeting en een hoog aantal diabetici (20% terwijl mediaan 11% voor de hele studiebevolking van de systematische review) includeerde. Deze studie werd later ingetrokken wegens onnauwkeurigheden in de gegevensanalyse. Wat de invloed hiervan is op het resultaat van de huidige meta-analyse is onduidelijk.

Een sensitiviteitsanalyse, die echter niet in het oorspronkelijke protocol beschreven staat, toonde meer cardiovasculaire sterfte met onbehandelde wittejashypertensie (HR 2,09 met 95% BI van 1,23 tot 4,48; N=3 studies; I²=0) maar niet met behandelde wittejashypertensie (HR 1,04 met 95% BI van 0,65 tot 1,66; N=1 studie), wat de resultaten van de primaire analyse bevestigt. Opvallend is dat in een andere post-hoc sensitiviteitsanalyse bleek dat de correlatie tussen onbehandelde wittejashypertensie en cardiovasculaire gebeurtenissen afnam wanneer men wel versus geen rekening hield met CVA (resp. N=5 studies en N=3 studies). Hetzelfde kon men vaststellen voor hartfalen. Nog een andere post-hoc sensitiviteitsanalyse toonde aan dat de statistisch significante associatie tussen onbehandelde wittejashypertensie en cardiovasculaire gebeurtenissen verdween in één studie waar men geen gebruik maakte van een gevalideerde ambulante bloeddrukmeter, in studies met verwezen patiënten, in kleinere studies met minder dan 2 000 deelnemers, als er minder dan 5 jaar follow-up plaatsvond, in studies die gepubliceerd zijn voor of in 2012, bij gebruik van thuisbloeddrukmeting, met een drempel voor 24 uursbloeddruk <130/80 mmHg, als de gemiddelde leeftijd van de onderzoekspersonen lager was dan 55 jaar en als personen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis waren uitgesloten. Dit zijn interessante bevindingen in kleine subgroepen die in verder onderzoek bevestigd of ontkracht moeten worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn van Domus Medica (1), bevestigt in het opvolgrapport van 2013, adviseert thuisbloeddrukmetingen door de patiënt complementair met conventionele bloeddrukmetingen door de arts uit te voeren alvorens een behandeling met antihypertensiva op te starten. Bij patiënten met wittejashypertensie moet het globale cardiovasculaire risicoprofiel nauwkeurig bepaald en opgevolgd worden (19). Het nut van antihypertensiva bij wittejashypertensie is nog onduidelijk (19).

Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene observationele studies waarvan de grootste studie wegens onnauwkeurige gegevensanalyse ingetrokken werd, suggereert dat niet behandelde wittejashypertensie gecorreleerd is met fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen en globale mortaliteit. Met deze studie mogen we een mogelijk cardiovasculair risico van wittejashypertensie dus niet negeren. Meer specifieke risicogroepen zullen gedurende langere tijd opgevolgd moeten worden om hierover echter definitieve conclusies te trekken. Deze studie zegt absoluut niets over het nut van een medicamenteuze antihypertensiebehandeling bij patiënten met wittejashypertensie. Hiervoor zijn correct opgezette RCT's noodzakelijk.

Referenties

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herzienne aanbeveling. Domus Medica 2009. Huisarts Nu 2009;38:340-61. Opvolgrapport 2013. Of: Hypertensie. Ebpracticenet 1/11/2009.
2. De Cort P. Hoe het best de bloeddruk meten? Minerva 2004;3(6):87-9.

3. Little P, Barnett J, Barnsley L, et al. Comparison of agreement between different measures of blood pressure in primary care and daytime ambulatory blood pressure. *BMJ* 2002;325:254-9. DOI: 10.1136/bmj.325.7358.254
4. De Cort P. Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting? *Minerva* 2005;4(5):80-2.
5. Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. *JAMA* 2004;291:955-64. DOI: 10.1001/jama.291.8.955
6. De Cort P. Prognostische waarde van thuis gemeten bloeddruk. *Minerva* 2005;4(5):83-4.
7. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of 'masked hypertension' detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-9. DOI: 10.1001/jama.291.11.1342
8. De Cort P. Diagnose van hypertensie op basis van conventionele, thuis- of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting? *Minerva* 2012;11(2):17-8.
9. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621. DOI: 10.1136/bmj.d3621
10. De Cort P. Effect van thuisbloeddrukmeting op de bloeddruk. *Minerva* 2006;5(3):48-50.
11. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329:145-51. DOI: 10.1136/bmj.38121.684410.AE
12. De Cort P. Moet wittejashypertensie bij ouderen worden behandeld? *Minerva* 2001;30(7):331-2.
13. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139-44. DOI: 10.1161/01.cir.102.10.1139
14. Piper MA, Evans CV, Burda BU, et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192-204. DOI: 10.7326/M14-1539
15. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M et al. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34:593-9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000832
16. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;35:677-88. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001226
17. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:853-62. DOI: 10.7326/M19-0223
18. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1712231 (retracted)
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339