



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud september 2018 volume 17 nummer 7

Editoriaal

EBM-aanpak: de tunnelvisie doorbreken door de actoren in het veld te betrekken bij onderzoek?
Gilles Henrard

87

Duiding

- Nut van antibioticumprofylaxe bij patiënten met recidiverende cellulitis?

Pierre Chevalier

89

- Nut van drievoudige cardiovasculaire screening: abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie

Pierre Chevalier

93

Bondig

- Heeft een tritherapie in 1 inhalatiesysteem meer effect dan alleen tiotropium bij patiënten met COPD?

Alain Van Meerhaeghe

99



EBM-aanpak: de tunnelvisie doorbreken door de actoren in het veld te betrekken bij onderzoek?

Gilles Henrard, Département de Médecine générale, ULiège

's Nachts zoekt iemand zijn autosleutels onder een straatlantaarn ver weg van de plaats waar hij ze zou kunnen verloren hebben. Op de vraag waarom hij op die plaats zoekt, antwoordt hij dat dit de enige plaats is waar hij kan zien....

Speelt hetzelfde soms ook niet bij al wie betrokken is bij EBM? Krijgen werkterreinen en interventies waarvoor duidelijk bewijs beschikbaar is, dat dikwijls alleen gebaseerd is op resultaten van biomedisch onderzoek, ook niet min of meer bewust prioriteit? Bij een strikte EBM-aanpak moeten we nochtans eerst samen met de patiënt een prioritair probleem bepalen en een klinische vraag formuleren die het meest aansluit bij de situatie. Vervolgens kunnen we nagaan of wetenschappelijke resultaten in de ruime zin van het woord kunnen helpen om beslissingen te nemen, om uiteindelijk te moeten vaststellen dat het scala aan 'best beschikbare bewijs' dat ons kan helpen in de praktijk zeer klein is. De interesse van de onderzoekswereld is immers niet altijd dezelfde als die van de zorgverleners in het veld. Barbara Starfield, een boegbeeld van de eerstelijnsgezondheidszorg, had in de late jaren 90 al kritiek op biomedisch onderzoek. Zij vindt dat de "interne elegantie" van studies zoals ze dit noemt, volgens haar vaak belangrijker is dan de "externe relevantie" (1).

Handelen studies over wat werkelijk telt?

Als onderzoek fundamenteel en vernieuwend moet zijn, zou het pragmatischer gezien ook concrete antwoorden moeten geven op de problemen in de dagelijkse praktijk. Wie beslist er in werkelijkheid tussen alle commerciële, institutionele en academische belangen door, welke onderzoeksdomeinen prioritair zijn? En nog belangrijker: over de manier waarop problemen benoemd en gemeten worden? In een editoriaal van de BMJ buigt Angela Coulter zich over deze vragen (2). Zij nodigt onderzoekers uit om hun cultuur te veranderen en veel meer te kiezen voor uitkomstmaten die rekening houden met het perspectief van de patiënt. Dat kan door gebruik te maken van 'PROMs', wat staat voor Patient Reported Outcome Measures. Patiënten rapporteren hierbij zelf over de uitkomstmaten (van een behandeling) die betrekking hebben op hun gezondheid. Men kan ook gebruik maken van PREM's (Patient Reported Experience Measures). In dit geval rapporteert de patiënt zijn ervaringen met de zorg. Als we de lijn doortrekken en patiënten werkelijk zien als partners in de zorg, moeten we dan geen rekening houden met hun expertise op het vlak van ziektebeleving en hen betrekken bij het bepalen van de onderzoeksuitkomstmaten zodat het wetenschappelijke bewijs in hun ogen veel zinvoller is? Deze aanpak komt zelden voor (3). Maar als we dit toepassen op chronische aandoeningen (4), dan stellen we vast dat patiënten de voorkeur geven aan uitkomstmaten zoals behoud van autonomie ondanks ziekte, een behandeling die zo weinig mogelijk belastend is en een vermindering van het gevoel van eenzaamheid boven criteria die eerder naar de fysieke capaciteiten kijken. Als onderzoekers dergelijke uitkomstmaten willen gebruiken, zal dat misschien een bredere en meer functionele omschrijving vereisen van wat 'gezondheid' betekent (5). Uit een bevraging van de actoren in het veld (patiënten, mantelzorgers en professionele zorgverleners) blijkt dat hun prioriteiten voor onderzoek aanzienlijk verschillen van de prioriteiten van onderzoekers. Patiënten en zorgverleners verkiezen eerder een evaluatie van niet-medicamenteuze interventies, terwijl onderzoekers de voorkeur geven aan medicamenteuze behandelingen. Dat was al vastgesteld door Tallon et al. in 2000 (5) en is in 2015 nogmaals bevestigd door Crowe et al. (6).

Kritisch lezen is meer dan de methodologische validiteit van een publicatie evalueren

We zouden EBM gewoon verder kunnen toepassen met een tunnelvisie, zonder enige toelichting van de aspecten die belangrijk zijn voor de actoren in het veld. Het werk van Minerva biedt fundamenteel geen bescherming tegen dit risico. Om de meest recente EBM-informatie ter beschikking te stellen, volgen we systematisch de wetenschappelijke literatuur op. We selecteren de studies die we zullen bespreken op basis van hun relevantie voor de eerstelijnsgezondheidszorg. Het is echter de onderzoekswereld die globaal bepaalt welke onderwerpen aan bod

komen en op welke manier dat gebeurt. Wat u leest in Minerva is alleen maar een weerspiegeling - ook al is die kritisch - van de aandachtspunten van de onderzoekswereld. Het lijkt ons belangrijk om nog eens te benadrukken dat geen enkel onderzoek werkelijk neutraal is (7). Ook al zijn studies strikt wetenschappelijk uitgevoerd, toch is het bewijs dat eruit voortvloeit het resultaat van de tijdsgeest, waarden en belangenconflicten. Waarom werd in een onderzoek voor de ene klinische vraag gekozen en niet voor een andere? Waarom vertrekken van de ene hypothese en niet van een andere? Waarom kiezen voor de ene methodologie en niet voor een andere? Waarom kiezen voor de ene uitkomstmaat en niet voor een andere? Zoveel vragen waarop de antwoorden niet louter technisch zijn en waarvan een analyse nadien waarschijnlijk evenveel energie zou kosten als de analyse van de methodologische validiteit waarop Minerva zich concentreert. Het antwoord op al deze vragen en de realisatie van studies waarbij de uiteindelijke EBM-gebruikers, patiënten en zorgverleners, betrokken zijn, zou zeker de relevantie en de diversiteit van het beschikbare bewijs ten goede komen. Op die manier krijgt de EBM-aanpak voor zorgverstrekkers een andere dimensie.

Referenties

1. Starfield B. Quality-of-care research: internal elegance and external relevance. *JAMA* 1998;280:1006-8. DOI: 10.1001/jama.280.11.1006
2. Coulter A. Measuring what matters to patients. *BMJ* 2017;356:j816. DOI: 10.1136/bmj.j816
3. Wiering B, de Boer D, Delnoij D. Patient involvement in the development of patient-reported outcome measures: a scoping review. *Health Expect* 2017;20:11-23. DOI: 10.1111/hex.12442
4. Kelly L, Potter CM, Hunter C, et al. Refinement of the Long-Term Conditions Questionnaire (LTCQ): patient and expert stakeholder opinion. *Patient Relat Outcome Meas* 2016;7:183-93. DOI: 10.2147/PROM.S116987
5. Huber M, Knottnerus JA, Green L, et al. How should we define health? *BMJ* 2011;343:d4163. DOI: 10.1136/bmj.d4163
6. Crowe S, Fenton M, Hall M, et al. Patients', clinicians' and the research communities' priorities for treatment research: there is an important mismatch. *Res Involv Engagem* 2015;1:2. DOI: 10.1186/s40900-015-0003-x
7. Jouquan J. L'influence de l'industrie pharmaceutique sur la formation des étudiants en médecine : une situation paradigmatique de l'exigence d'une formation plus radicale à la pensée critique. *Pédagogie Médicale* 2016;17:141-6. DOI: 10.1051/pmed/2017007

Nut van antibioticumprofylaxe bij patiënten met recidiverende cellulitis?

Referentie

Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD009758.pub2

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Is een profylactische behandeling (antibiotica of een andere behandeling) van recidiverende cellulitis (erysipelas of cellulitis) bij volwassenen nuttig in vergelijking met placebo of geen profylaxe op het vlak van werkzaamheid, veiligheid en antibioticumresistentie (bij behandeling met antibiotica)?

Achtergrond

Erysipelas is een oppervlakkige huidinfectie (met lymfangitis). Cellulitis is een meer diepe huidinfectie. De differentiatie tussen beide huidziekten is zowel in de praktijk als in klinische studies echter niet altijd evident. Hier gebruiken we de term cellulitis voor zowel cellulitis als erysipelas (1). In retrospectieve studies bij patiënten gehospitaliseerd voor erysipelas bedroeg de frequentie van recidief 22% (2) en 35% (3). In een case-control onderzoek (2017) is bij patiënten met niet-purulente cellulitis voor een vroegere cellulitisepisode een odds ratio van 40,3 (95% BI van 22,6 tot 72,0) vastgesteld (4). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) onderzoekt de werkzaamheid van interventies voor de preventie van recidieven.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, LILACS
- 5 registratiedatabanken
- raadpleging van de referentielijsten van de geïncludeerde studies en van reviews, proceedings van dermatologieconferenties, en van BIOPSIS Previews (voor de grijze literatuur)
- contact met de auteurs van de geïncludeerde studies indien noodzakelijk (bij ontbrekende gegevens).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het effect van eender welke behandeling evalueren voor de preventie van recidiverende cellulitis
- exclusiecriteria: RCT's bij patiënten met cellulitis als gevolg van lymfatische filariasis
- inclusie van 6 RCT's; interventieduur van 15 weken tot 18 maanden.

Bestudeerde populatie

- 573 deelnemers in de 6 geïncludeerde RCT's; 32 tot 274 per studie
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd van 50 tot 70 jaar; meer vrouwen dan mannen (373/200); weinig episodes van cellulitis in de voorgeschiedenis (1 tot 4 per studie; meestal 2).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidiverende cellulitis tijdens de preventieve behandeling en na de beëindiging van de profylaxe
- secundaire uitkomstmaten: frequentie van recidiverende cellulitis, tijd tot de volgende episode van cellulitis, hospitalisatie, kwaliteit van leven, ontwikkeling van antibioticumresistentie, ongewenste effecten, mortaliteit.

Resultaten

* preventieve behandeling van cellulitis van de onderste ledematen met antibiotica (5 RCT's): 1 RCT (n=32) met erythromycine en 4 (n=481) met penicilline; 3 RCT's vonden plaats in 1 centrum en 2 waren multicenter; patiënten werden gerekruteerd in het V.K., Zweden, Tunesië, Israël en Oostenrijk; preventieve behandeling met antibiotica gedurende 6 tot 18 maanden (met follow-up na de beëindiging van de preventieve behandeling in 2 RCT's)

- primaire uitkomstmaat voor antibioticumbehandeling versus geen behandeling of placebo:
 - risico van recidief: **RR** van 0,31 met 95% BI van 0,13 tot 0,72; $I^2=43%$ (matige heterogeniteit); **NNT** van 6 (95% BI van 5 tot 15); matige kwaliteit van de bewijskracht volgens **GRADE**
- secundaire uitkomstmaten voor antibioticumbehandeling versus geen behandeling of placebo:
 - frequentie van recidiverende cellulitis (aantal episoden per persoonsmaanden follow-up in de studie): RR van 0,44 met 95% BI van 0,22 tot 0,89; $I^2=54%$; matige kwaliteit van de bewijskracht volgens GRADE
 - tijd tot de volgende episode van cellulitis (2 RCT's): HR van 0,51 met 95% BI van 0,34 tot 0,78; $I^2=0%$; matige kwaliteit van de bewijskracht volgens GRADE
 - hospitalisatie en ongewenste effecten: geen statistisch significante verschillen; beperkte kwaliteit van de bewijskracht volgens GRADE
 - de aanvankelijke gunstige resultaten blijven niet behouden na de beëindiging van de preventieve behandeling
 - de resultaten zijn vooral gunstig voor patiënten met minstens 2 episoden van cellulitis van de onderste ledematen over een periode van 3 jaar
 - geen gegevens beschikbaar over antibioticaresistentie en kwaliteit van leven.

* preventieve behandeling van cellulitis van de bovenste ledematen met selenium (1 RCT); interventieduur van 15 weken (n=60); de studie is uitgevoerd door 1 onderzoeker, heeft hoge of onduidelijke risico's van bias en de **externe validiteit** kan niet onderzocht worden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een preventieve behandeling met antibiotica mogelijk effectief is voor recidiverende cellulitis van de onderste ledematen, in vergelijking met placebo of geen behandeling (matige kwaliteit van bewijskracht). Het preventieve effect van antibiotica lijkt echter te verdwijnen na de beëindiging van de behandeling (beperkte kwaliteit van bewijskracht). De antibioticumbehandeling gaat niet gepaard met ernstige ongewenste effecten en de ongewenste effecten gerelateerd aan de antibiotica zoals nausea en rash zijn van mineure aard (beperkte kwaliteit van bewijskracht). De evidentie is beperkt tot personen met minstens 2 episoden van cellulitis van de onderste ledematen over een periode van 3 jaar en geen enkele studie onderzocht andere gebruikelijke interventies zoals lymfoedeemreductie of aangepaste huidzorg. Er is nood aan meer grootschalige studies van goede methodologische kwaliteit met een lange follow-up en andere preventieve interventies.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (NIHR), UK.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, verwerkten de gegevens, evalueerden de risico's van bias en analyseerden de resultaten. Voor de evaluatie van de risico's van bias gebruikten ze de criteria die vermeld zijn in het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (5): selectiebias (randomiseringsmethode, concealment of allocation), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten), dezelfde patiëntkenmerken in de studie-armen, vroegtijdige stopzetting van de studie en andere vormen van bias (die niet in de andere domeinen aan bod komen). In 2 studies was het risico van bias gering en in 3 studies hoog omdat er geen sprake was van blinding. De auteurs vermelden dat ze bias door het niet publiceren van studies met een negatief resultaat, niet konden uitsluiten.

Interpretatie van de resultaten

In de geïncludeerde studies stelden ervaren specialisten de diagnose van cellulitis. In de 2 studies (6,7) met 77% van de deelnemers opgenomen in de meta-analyse over het effect van antibiotica (penicilline V 2 maal 250 mg per dag), was de diagnose gebaseerd op duidelijk gedefinieerde criteria. Vier studies vonden plaats in een ziekenhuis, 1 in een tweedelijnscentrum en 1 in een particulier ziekenhuis. Door al deze elementen is de externe validiteit van de studie voor de huisartsenpraktijk en voor het effect van andere, al dan niet actueel aanbevolen antibiotica met een breder spectrum niet duidelijk.

De studiepopulatie met risicofactoren voor recidiverende cellulitis van de onderste ledematen is representatief voor de Europese bevolking. Talrijke studies wezen al op het belang van algemene (diabetes, obesitas, ...) of lokale (oedeem, ulcusexcoriatie) risicofactoren bij cellulitis, vooral bij cellulitis van de onderste ledematen (4).

Bij de beslissing om preventief antibiotica toe te dienen is het aantal recidieven waarschijnlijk belangrijk. De werkzaamheid van antibiotica is alleen aangetoond in 2 RCT's met patiënten die minstens 2 eerdere episodes van cellulitis hadden (7,8). We weten niets over het effect van een preventieve antibioticumbehandeling bij patiënten met meerdere recidieven of over het effect van een behandeling die langer duurt dan 18 maanden.

De antibiotica die gebruikt werden in de geïncludeerde studies komen niet overeen met de actuele aanbevelingen in onze regio's (1,9). Deze aanbevelingen houden enerzijds rekening met de moeilijkheid om op klinische basis een onderscheid te maken tussen een infectie door streptokokken of stafylokokken als etiologie, en anderzijds het risico van MRSA. De risico-batenverhouding (met inbegrip van antibioticaresistentie) van de breedspectrumantibiotica moet nog aangetoond worden.

In 2014 publiceerden Oh et al. een systematische review van dezelfde 5 RCT's die het effect van een preventieve antibioticumbehandeling onderzochten (10). Deze auteurs kwamen tot dezelfde besluiten als de hier besproken studie.

Ongewenste effecten

Gastro-intestinale symptomen (nausea en diarree), huidrupties en buccale candidose komen in deze systematische review niet frequenter voor in de antibioticagroep dan in de placebogroep of de groep zonder interventie. Bij 77% van de populatie met een preventieve antibioticumbehandeling gaat het echter over penicilline V (oraal fenoxymethylpenicilline) aan een geringe dosis (2 x 400 000 IE per dag). In de studie met erythromycine stopten 3 patiënten met de behandeling wegens buikpijn en nausea. Het aandeel van de ongewenste effecten in de risico-batenverhouding moet nog onderzocht worden voor de andere antibiotica, rekening houdend met het risico van antibioticaresistentie.

Antibioticaresistentie

Minerva wees bij de bespreking van een vroegere studie al op het belang van een vermindering in antibioticavoorschriften voor alle indicaties (11,12). Deze studie toonde aan dat minder antibiotica voorschrijven op het niveau van een huisartspraktijk leidde tot een vermindering van het aantal resistente E. coli en andere urinaire coliformen bij de betrokken populatie. Dit gunstige effect moeten we

vergelijken met de resistentietoename bij een frequenter gebruik van antibiotica op nationaal niveau (13,14).

De toename van antibioticaresistentie is niet onderzocht in de studies geïncorporeerd in de hier besproken systematische review en komt dus niet aan bod in deze analyse.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont het nut aan van een profylactische antibioticumbehandeling (vooral penicilline V aan een geringe dosis van 2 x 400 000 IE per dag) gedurende hoogstens 18 maanden voor de preventie van recidiverende cellulitis van de onderste ledematen bij volwassenen met minstens 2 episodes van recidiverende cellulitis. Het voordeel verdwijnt bij de stopzetting van de preventieve behandeling. Verder onderzoek is nodig in studies in de ambulante praktijk, met een langere interventieduur en met specifieke aandacht voor antibioticaresistentie.

Voor de praktijk

Als niet-medicamenteuze behandeling voor de preventie van recidiverende cellulitis raadt de NHG-Standaard 'Bacteriële huidinfecties' aan om de onderliggende risicofactoren te behandelen (1). Als medicamenteuze behandeling geeft de NHG-Standaard de volgende aanbevelingen die gebaseerd zijn op de meta-analyse van Oh et al. (2014) (10):

- overweeg bij recidiverende cellulitis (2 of meer infecties per jaar) bij volwassenen een behandeling met penicilline V 500 mg 1 maal per dag (of penicilline G 1 200 000 IE intramusculair 1 maal per 3 tot 4 weken) gedurende ten minste 6 maanden
- overweeg als alternatief flucloxacilline 500 mg 4 maal per dag gedurende 10 dagen bij de eerste tekenen van een recidief (bij penicilline-overgevoeligheid: clindamycine 600 mg 3 maal per dag) (Nvdr: deze keuze komt overeen met de aanbeveling van BAPCOC voor de behandeling van cellulitis (9))
- overweeg screening op dragerschap van (eventueel resistente) *Staphylococcus aureus* en overweeg behandeling bij bewezen dragerschap.

De analyse van de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat deze keuzes eerder gebaseerd zijn op consensus dan op valide studies.

Referenties zie website

Nut van drievoudige cardiovasculaire screening: abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie

Referentie

Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32250-X

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is het effect op globale mortaliteit na 5 jaar van systematische screening van 3 factoren (abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie) bij mannen van 65 tot 74 jaar?

Achtergrond

Minerva publiceerde al verschillende besprekingen over het effect van screening van abdominaal aorta-aneurysma, de enige cardiovasculaire aandoening die momenteel in aanmerking komt voor systematische screening (1-10). In een Deense studie volgden Lindholt et al. gedurende 13 jaar een cohorte mannen op tussen 64 en 73 jaar die gerandomiseerd waren over screening van abdominaal aorta-aneurysma door ultrasonografie en een controlegroep (8). Bij de bespreking van deze studie besloot Minerva dat systematische screening wel de mortaliteit door abdominaal aorta-aneurysma vermindert, maar niet significant de globale mortaliteit (7). Minerva gaf in 2017 commentaar op een systematische review van 4 RCT's, 3 grote cohortonderzoeken en 3 observationele onderzoeken over het effect van eenmalige screening met abdominale echografie van abdominaal aorta-aneurysma op ziektespecifieke en globale mortaliteit bij asymptomatische mannen boven de 65 jaar (9,10). Ook hier werd aangetoond dat deze screening zowel op korte als op lange termijn de ziektespecifieke mortaliteit vermindert. De auteurs van de hoger vermelde Deense studie (8) evalueerden bij dezelfde populatie in het kader van een RCT het effect van een meer complexe cardiovasculaire screening (met inbegrip van screening van abdominaal aorta-aneurysma).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen van 65 tot 74 jaar die in de centrale regio van Denemarken wonen (23% van de totale Deense populatie)
- geen exclusiecriteria
- 50 156 mannen evenredig gerandomiseerd over 2 groepen
- 74,7% van de gerekruteerde mannen nam deel aan de screening (18 748 mannen)
- basiskenmerken van de geïncludeerde mannen: mediane leeftijd van 69 jaar, ongeveer 30% nam een antitromboticum, 35% een hypolipemiërend middel, 22% een antihypertensivum en een bèta-blokker, 10% een antidiabeticum.

Onderzoeksopzet

- Viborg Vascular (VIVA) trial: RCT
- 1:1 randomisatie over screening (niet geblindeerd voor de deelnemers of voor de screeningsteams) en geen screening (waarbij de mannen niet op de hoogte waren van hun aandeel in de studie en dus volledig geblindeerd waren); 25 078 mannen per onderzoeksgroep

- screening door teams van 2 specifiek opgeleide verpleegkundigen op een centrale plaats in 19 gemeenten; uitnodiging voor deelname per brief met informatie over de studie, de betreffende aandoeningen; informed consent van de deelnemers was vereist
- diagnostische criteria: abdominaal aorta-aneurysma met een diameter van minstens 30 mm, enkelarmindex (EAI) lager dan 0,9 of hoger dan minstens 1,4, systolische bloeddruk van meer dan 160 mmHg of diastolische bloeddruk van meer dan 100 mmHg
- bij mannen met een positief screeningsresultaat:
 - bevestiging van de diagnose van abdominaal aorta-aneurysma of perifeer vaatlijden door een tweede screening binnen de week; bij bevestiging van de diagnose werd het totale cholesterolgehalte gemeten
 - leefstijladviezen: fysieke oefeningen, rookstop, voeding met een laag vetgehalte
 - jaarlijkse follow-up door het screeningsteam (ultrasonografie of EAI-meting)
 - mannen met een abdominaal aorta-aneurysma van minstens 5 cm werden onmiddellijk doorverwezen naar een vaatchirurg
 - mannen met hypertensie werden doorverwezen naar hun behandelende arts voor bevestiging van de diagnose, opstarten van profylaxe en/of controle van de huidige antihypertensieve behandeling
 - bij mannen met een totaal cholesterolgehalte van meer dan 4,0 mmol/l (154 mg/dl) werd simvastatine (40 mg per dag) en aspirine (75 mg per dag) voorgeschreven
- alle bevindingen en behandelingen werden doorgegeven aan de behandelende arts.

Uitkomstmeting

- alle gegevens zijn gebaseerd op nationale registratiebanken; de evaluatie gebeurde blind voor de studiegegevens
- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit (tijd tot een gebeurtenis) na 5 jaar
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit of mortaliteit door abdominaal aorta-aneurysma (tijd tot gebeurtenis); hospitalisatie voor een cardiovasculaire aandoening (tijd tot de gebeurtenis en aantal hospitalisatiedagen); kwaliteit van leven op basis van de **EuroQol-vragenlijst** (ingevuld door de deelnemers in de wachtzaal vóór de initiële screening en vóór de follow-up na 1 jaar bij de mannen met een positieve screeningstest; eveneens geëvalueerd bij een at-randomsteekproef van 1 000 mannen in de niet-gescreende groep), progressie van abdominaal aorta-aneurysma, ongewenste effecten (diabetes, intracerebrale hemorragie, nierinsufficiëntie, kanker, postoperatieve mortaliteit).

Resultaten

- bij 4 mannen (0,02%) geen gegevens beschikbaar voor de evaluatie na 5 jaar
- 22% had een positief screeningsresultaat: 3,3% (n=619) met abdominaal aorta-aneurysma (waarvan 61 of 0,3% met een aneurysma van 5,5 cm of meer), 10,9% met perifeer vaatlijden, 10,5% met mogelijke tot dan toe onbekende hypertensie; bij herhaalde test werden alle diagnoses van abdominaal aorta-aneurysma bevestigd en was 11,1% van de diagnoses van perifeer vaatlijden vals-positief
- 33,9% van de rokers (1 336/3 943) had minstens 1 positieve screeningstest versus 22% in de volledige onderzoeksgroep
- 49,6% van de mannen met een positieve en bevestigde screening voor abdominaal aorta-aneurysma werd geopereerd binnen de 5 jaar
- primaire uitkomstmaat over mediaan 4,4 jaar (**IQR** 3,9 tot 4,8): in de screeningsgroep overleed 10,2% van de mannen en in de groep zonder screening 10,8%; **HR** voor het effect van screening en interventie op globale mortaliteit van 0,93 (95% BI van 0,88 tot 0,98, p=0,01) en **absolute risicoreductie** van 0,006 (95% BI van 0,001 tot 0,011); **NNS** van 169 (95% BI van 89 tot 1 811)
- geen significant verschil voor mortaliteit gerelateerd aan abdominaal aorta-aneurysma, cardiovasculair lijden of kanker; geen verschil voor aantal hospitalisaties

- kwaliteit van leven: beter na 1 jaar in de groep met positieve screeningstest dan in de groep zonder screening, maar geen verschil voor angst (behalve meer angst bij 6% van de mannen met abdominaal aorta-aneurysma) en voor depressie
- ongewenste effecten: geen verschil voor de incidentie van diabetes en intracerebrale hemorrhagie (mogelijk gerelateerd aan de toegediende medicatie), nierinsufficiëntie, kanker en mortaliteit binnen de 30 dagen na een cardiovasculaire interventie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat reductie van het mortaliteitsrisico voor abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie nooit eerder is vastgesteld in de literatuur bij bevolkingscreening en dat de risicoreductie in de eerste plaats kan te maken hebben met het opstarten van een farmacologische behandeling. Beleidsmakers op het vlak van gezondheidszorg zouden de implementatie van een drievoudige screening moeten overwegen. Momenteel wordt geen screening of alleen screening van abdominaal aorta-aneurysma aangeboden.

Financiering van de studie

7th European Framework Programme, Central Denmark Region, Viborg Hospital en Danish Council for Independent research die in geen enkel stadium van de studie en van het publicatieproces zijn tussen gekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT onderzoekt het effect van systematische screening bij een geselecteerde populatie (mannen van 65 tot 74 jaar) en is correct opgezet. De deelnemers lijken op toevallige wijze gerandomiseerd met geheimhouding van de toewijzing (via pc), in blokken van 1 067 tot 4 392 mannen. De auteurs stratificeerden de populatie in functie van de geografische regio (19 gemeenten) omdat ze naargelang de regio verschillen verwachtten op het sociodemografische vlak, in participatie en in prevalentie van de pathologie. Ze vermelden in hun publicatie echter geen gedetailleerde resultaten die deze verschillen bevestigen.

De steekproefgrootte is voor een studiepowaer van 90% berekend op een prevalentie van 4% voor abdominaal aorta-aneurysma en 8% voor perifeer vaatlijden. De auteurs verwachtten een mortaliteitsrisico over 5 jaar van 28% voor mannen met abdominaal aorta-aneurysma of perifeer vaatlijden versus 15% voor mannen zonder deze pathologieën. Dus veronderstelden ze door de screening 5% reductie in globale mortaliteit te bekomen.

De keuze voor globale mortaliteit als primaire uitkomstmaat laat toe om meer betrouwbare gegevens te bekomen dan de gegevens geregistreerd op basis van ziektespecifieke mortaliteit zoals cardiovasculair lijden of abdominaal aorta-aneurysma (10% van de levens gered in de hier besproken studie).

Interpretatie van de resultaten

Dit onderzoek toont aan dat een drievoudige screening (op abdominaal aorta-aneurysma, perifeer vaatlijden en hypertensie) nuttig is bij mannen van 65 tot 74 jaar. Na de screening werd de opgespoorde aandoening onmiddellijk behandeld, zowel medisch als chirurgisch. In de screeningsgroep werden significant meer antitrombotica, hypolipemiërende middelen, antihypertensiva en bèta-blokkers opgestart dan in de groep zonder screening. De HR voor het opstarten van een antitromboticum bedroeg 2,30 (95% BI van 2,07 tot 2,54), voor een hypolipemiërend middel 2,10 (95% van 1,90 tot 2,32) en voor een antihypertensivum 1,57 (95% BI van 1,42 tot 1,74). Deze verschillen werden vastgesteld in de eerste 6 maanden van de randomisatie. In de hier besproken studie gaat het dus wel degelijk om de evaluatie van screening gevolgd door een effectieve aanpak met een geplande follow-up.

De participatiegraad aan de screening bedroeg 74,7% en was dus hoog.

Deze studie toont ook nog eens het belang aan van roken voor de incidentie van cardiovasculaire morbi-mortaliteit. Het aantal rokers in de hier besproken studie was hoog (21% van alle deelnemers). Dit is meer dan in verschillende andere Europese landen (11). De frequentie van minstens 1 positief screeningsresultaat was hoger bij rokers (33,9%) dan bij de globale studiebevolking (22%). Het vastgestelde voordeel van screening lijkt echter geen verband te houden met het grote aantal rokers. Dat blijkt uit een post-hoc sensitiviteitsanalyse waarbij de auteurs de rokers excludeerden en slechts een beperkte toename van de HR vaststelden.

In hun discussiegedeelte wijzen de auteurs erop dat het globale nut van screening op de preventie van mortaliteit door abdominaal aorta-aneurysma en op het vaststellen van hypertensie beperkt is. Volgens hen is het vastgestelde voordeel van screening waarschijnlijk vooral te verklaren door algemene preventieve cardiovasculaire maatregelen bij mannen met abdominaal aorta-aneurysma of perifeer vaatlijden (met inbegrip van start met statines of aspirine).

Bij screening moet men rekening houden met de risico's van overdiagnose en overbehandeling (*zie quaternaire preventie in bijlage**). Volgens de auteurs lijken de risico's van hun screening veel geringer dan de risico's die algemeen aanvaard zijn voor bijvoorbeeld kankerscreening (over borstkankerscreening publiceerde het KCE in 2005 een goed rapport (12)). In de rand van hun studie evalueerden de auteurs de kosteneffectiviteit van hun screeningsmethode. Deze gegevens zijn niet gepubliceerd en de auteurs vermelden ook geen cijfers, maar ze geven in hun discussiegedeelte wel aan dat de evaluatie van de kosteneffectiviteit een zeer competitieve verhouding laat zien tussen extra kosten en extra gewonnen levensjaren.

De hier besproken studie vond plaats in Denemarken, een land met vrije toegang tot de gezondheidszorg en garantie van behandeling binnen de 30 dagen.

Extrapolerbaarheid van de resultaten en voorkeuren

Wilson en Jungner legden voor de WGO de criteria vast die mogelijk nuttig kunnen zijn voor systematische screening (*zie bijlage*** (13)). De (mogelijke) ernst van de pathologie en de beschikbaarheid van en de toegang tot een preventieve behandeling zijn belangrijke elementen bij het opsporen van een pathologie in een vroegtijdig stadium (secundaire preventie) met een aanvaardbare kosten-batenverhouding. Zoals vermeld in de inleiding gaf Minerva in 2011 kort commentaar op een eerdere RCT van dezelfde auteurs over het nut van systematische screening van abdominaal aneurysma (7,8). Net zoals we toen besloten, moeten we nu ook voor deze drievoudige cardiovasculaire screening het mogelijke nut afwegen tegen de kosten in de context van de Belgische nationale en/of regionale preventieprogramma's en rekening houden met de Belgische epidemiologische context.

Vooraleer een keuze te maken of beslissingen te nemen moeten we, indien mogelijk, het effect van verschillende screeningsopties op hetzelfde vlak (bijvoorbeeld cardiologie) kunnen vergelijken, met alle hieraan verbonden therapeutische aspecten (preventieve en curatieve). De auteurs van de hier besproken studie vermelden een andere Deense RCT over het effect van screening en leefstijladvies op de incidentie van ischemisch hartlijden bij mannen en vrouwen van 30 tot 60 jaar (14). In deze RCT is geen voordeel vastgesteld van de opsporing van de klassieke cardiovasculaire risicofactoren (opgenomen in de Framinghamstudie) in combinatie met leefstijladviezen (rookstop, voeding, fysieke activiteiten). Hierbij was er geen medicamenteuze aanpak gepland. De vergelijking die de auteurs maakten in deze RCT loopt echter mank want ze vergelijken verschillende niveaus van preventie (*primaire en secundaire preventie: zie tabel in bijlage**).

De Belgische wetenschappelijke huisartsenverenigingen Domus Medica en SSMG publiceerden aanbevelingen over de aanpak van het globale cardiovasculaire risico in primaire preventie (15,16).

Het KCE publiceerde in 2007 een rapport over cardiovasculaire primaire preventie in de Belgische huisartspraktijk (17). Het KCE besluit dat het cardiovasculaire risico afhankelijk is van een reeks factoren. Daarom moet het risico globaal geëvalueerd worden en niet factor per factor. Een geslaagde rookstop is de meest doeltreffende maatregel en is zelfs kostenbesparend. Bij niet-rokers met een verhoogd risico is een lage dosis aspirine kosteneffectiever dan statines die bedoeld zijn om de cholesterol te verlagen. Een vetarm dieet is aanbevolen. Het nut van voedingssupplementen is echter niet aangetoond (17).

Besluit van Minerva

Deze RCT is gerealiseerd in Denemarken en toont aan dat een drievoudige screening (abdominaal aortaneurysma, perifere vaatlijden en hypertensie) in secundaire preventie bij mannen tussen 65 en 74 jaar en in combinatie met een medicamenteuze en een niet-medicamenteuze interventie, de globale mortaliteit vermindert. Er zijn geen ongewenste effecten vastgesteld (kwaliteit van leven, pathologische gebeurtenissen). Het aantal te screenen personen (NNS) komt op 169 (95% BI van 89 tot 1 811).

Voor de praktijk

De aanbevelingen in België over cardiovasculaire preventie in de huisartspraktijk gaan over primaire preventie (15-17). Het belangrijkste element in deze aanbevelingen is de noodzaak om het globale cardiovasculaire risico te onderzoeken. Rookstop is de meest kosteneffectieve maatregel in cardiovasculaire preventie. De aanbevelingen wijzen ook op het nut van een vetarm dieet.

In de hier besproken RCT toetsen de auteurs het effect van een interventie (screening en specifieke aanpak, o.a. medicamenteuze) in secundaire cardiovasculaire screening. De resultaten zijn gunstig in de Deense context. Het blijft nog te onderzoeken of deze interventie ook nuttig is in primaire preventie en op het vlak van kosten-baten in de Belgische context.

Referenties zie website

Bijlagen

* Niveaus van preventie (met details voor cardiovasculaire preventie)		
	Arts ziekte afwezig	Arts ziekte aanwezig
Patiënt ziekte afwezig	Primaire preventie Interventies die de oorzaak van het gezondheidsprobleem bij een individu of in een populatie vermijden of wegnemen vooraleer het probleem zich voordoet. De bedoeling van primaire preventie is de incidentie te verminderen. Geen opgespoorde (opspoorbare) cardiovasculaire pathologie. Cardiovasculaire risicofactoren aanwezig.	Secundaire preventie Interventies om in een vroegtijdig stadium van een gezondheidsprobleem de verdere ontwikkeling tegen te gaan bij een individu of in een populatie, door een verbetering van de evolutie (morbiditeit) en van de duur (mortaliteit). De bedoeling van secundaire preventie is de prevalentie te verminderen. Cardiovasculaire risicofactoren en beginnende pathologie opspoorbaar.
Patiënt ziekte aanwezig	Quaternaire preventie Interventie om patiënten of een populatie te identificeren met risico van overmedicalisering, hen te beschermen tegen invasieve medische procedures en hen wetenschappelijke en ethisch verantwoorde procedures voor te stellen.	Tertiaire preventie Interventies om de incidentie en de prevalentie van de gevolgen van een chronisch gezondheidsprobleem bij een individu of een populatie, door de acute of chronische complicaties te minimaliseren. Preventie van een CVA bij patiënten die eerder een CVA doormaakten. Preventie van een recidiverend myocardinfarct. Soms (ten onrechte) cardiovasculaire secundaire preventie genoemd.

Bron: Michel Roland en Marc Jamouille (persoonlijke communicatie)

** De criteria van Wilson & Jungner (WGO, 1968)	
1	Relevantie: de op te sporen ziekte moet behoren tot de belangrijke gezondheidsproblemen
2	Behandelbaarheid: de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode
3	Beschikbaarheid van de middelen: er moeten voldoende middelen beschikbaar zijn om de diagnose te stellen
4	Identificatie: er moet een herkenbaar latent stadium aanwezig zijn om de opsporing te verantwoorden
5	Natuurlijke evolutie: de natuurlijke evolutie van de op te sporen ziekte moet bekend zijn
6	Wie is ziek? Er moet een consensus bestaan over de criteria van de ziekte
7	Opsporingsmethode: er moet een goede opsporingsmethode bestaan
8	Aanvaardbaarheid: de opsporingsmethode moet aanvaardbaar zijn voor de populatie
9	Kosten-baten: de kosten moeten evenredig zijn aan de baten
10	Continuïteit: de opsporing moet een continu proces zijn

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva : WHO, 1968.



Heeft een tritherapie in 1 inhalatiesysteem meer effect dan alleen tiotropium bij patiënten met COPD?

Referentie

Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5

Duiding

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

De richtlijn van GOLD 2017 (1) stelt voor om bij COPD-patiënten van groep D (patiënten met minstens 1 ernstige exacerbatie die hospitalisatie vereiste en/of ≥ 2 matige tot ernstige exacerbaties in het voorbije jaar en zeer symptomatisch COPD (CAT ≥ 10 of mMRC ≥ 2)) een therapeutisch step-up-schema op te starten bij de patiënten met aanhoudende exacerbaties: van een langwerkend anticholinergicum naar de associatie van een langwerkend anticholinergicum + een langwerkend bèta-2-mimeticum of een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalaticorticosteroïd, en van daaruit naar de associatie van een langwerkend anticholinergicum + een langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalaticorticosteroïd. De auteurs wijzen er echter op dat er momenteel geen bewijs is om een tritherapie op te starten bij patiënten uit groep D.

In 2017 gaf Minerva in een bondige bespreking commentaar op een systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van een tritherapie (langwerkend bèta-2-mimeticum + een inhalaticorticosteroïd + tiotropium) versus tiotropium in monotherapie bij COPD-patiënten (2,3). De auteurs besloten dat er matige bewijskracht is voor de meerwaarde van een tritherapie versus alleen tiotropium op het vlak van aantal hospitalisaties, geringe bewijskracht voor ziektespecifieke kwaliteit van leven (op basis van de SGRQ) en onvoldoende bewijs voor een gunstig effect op mortaliteit en exacerbaties. Minerva haalde 2 belangrijke beperkingen aan van de geïncludeerde studies: de zeer korte duur (slechts 1 studie met een behandeling/follow-up van 1 jaar) en geen bepaling van één of meerdere subgroepen van COPD-patiënten bij wie de behandeling effectief zou kunnen zijn, namelijk patiënten uit groep D volgens de GOLD-classificatie. Dit laatste punt is des te belangrijker omdat inhalaticorticosteroïden een verhoogd risico inhouden van pneumonie, orofaryngeale candida, heesheid en ecchymose. Doelgericht behandelen zou eventueel toelaten om een gunstige risico-batenverhouding te bekomen (4).

In 2017 publiceerden Vestbo et al. de TRINITY-studie, een dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde RCT over het effect van een tritherapie in 1 inhalatiesysteem versus tiotropium (5). De auteurs onderzochten het klinische nut (vermindering van het aantal matige tot ernstige exacerbaties) van een vaste combinatie met een inhalaticorticosteroïd + een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum (respectievelijk extrafijne partikels beclometason, formoterol en glycopyrronium) versus alleen tiotropium. Ze includeerden 2 691 COPD-patiënten met een ESW na bronchodilatatie van minder dan 50% (stadia 3 en 4), een ESW/FVC-verhouding na bronchodilatatie van minder dan 70%, met minstens 1 matige tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar en met een CAT-score ≥ 10 (groep B of D). De gemiddelde leeftijd bedroeg 63 jaar en 76% was man. In de 2 belangrijkste onderzoeksgroepen was bij aanvang de exacerbatiegraad in het voorbije jaar gelijk aan 1,3 en bedroeg de gemiddelde CAT-score 21,5 tot 21,6. Ongeveer 50% van de populatie was actieve roker. Patiënten die al een tritherapie kregen, werden uitgesloten. De andere exclusiecriteria komen overeen met de klassieke exclusiecriteria in dit soort studies: belangrijke cardiovasculaire aandoeningen en/of

COPD-exacerbatie in de 4 weken voor de screening of tijdens de inloophase. Na een inloophase van 2 weken met tiotropium werden de patiënten voor 52 weken gerandomiseerd over 3 groepen: tiotropium (n=1 075), vaste tritherapie in 1 inhalatiesysteem (beclometason, formoterol en glycopyrronium (inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum/langwerkend anticholinergicum)) (n=1 078) en tritherapie in 2 inhalatiesystemen (inhalatiecorticosteroid/langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum) (n=538).

Als primaire uitkomstmaat hanteerden de auteurs het aantal matige tot ernstige exacerbaties. De 2 belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren gebaseerd op de verandering in ESW voor bronchodilatatie tussen de aanvangswaarde en de waarde na 52 weken. Voor dit functionele eindpunt vergeleken de auteurs de vaste tritherapie met tiotropium op basis van een **superioriteitsanalyse**. Ze vergeleken de vaste tritherapie met de tritherapie in 2 inhalatiesystemen op basis van een **non-inferioriteitsanalyse**.

Na 52 weken behandeling was de incidentie van matige tot ernstige exacerbaties 0,46 per patiëntjaar (95% BI van 0,41 tot 0,51) met de vaste tritherapie, 0,57 (95% BI van 0,52 tot 0,63) met tiotropium en 0,45 (95% BI van 0,39 tot 0,52) met de tritherapie in 2 inhalatiesystemen. De vaste tritherapie is superieur aan tiotropium in monotherapie (RR van 0,80; 95% BI van 0,69 tot 0,92; p=0,0025). Voor de gemiddelde, gecorrigeerde verandering in ESW voor bronchodilatatie was de vaste tritherapie na 52 weken superieur aan tiotropium in monotherapie (gemiddelde gecorrigeerd verschil van 0,061 L; 95% BI van 0,037 tot 0,086; p<0,0001) en niet-inferieur aan de tritherapie in 2 inhalatiesystemen (-0,003 L; 95% BI van -0,033 tot 0,027; p=0,85). De studie had onvoldoende power om het verschil in incidentie van pneumonie te evalueren.

Het zou interessanter geweest zijn om de tritherapie te vergelijken met de combinatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum + een langwerkend anticholinergicum, omdat deze optie meer overeenkomt met de therapeutische step-up die de GOLD-richtlijn voorstelt (1). Fabbri et al. gaven in een bijbehorend editoriaal commentaar op de TRINITY-studie (6). Als belangrijke beperking wijzen zij op de inclusie van slechts ongeveer 20% COPD-patiënten in stadium D, de overige patiënten werden geklasseerd als GOLD B. Deze informatie vinden we terug op pagina 6 van de bijlagen van de studie. Uit de bijlagen blijkt ook dat de vaste tritherapie in groep D het aantal matige tot ernstige exacerbaties niet vermindert (onvoldoende power?), terwijl dat wel het geval is in groep B.

Besluit

De TRINITY-studie is van goede methodologische kwaliteit en onderzoekt het effect van een vaste tritherapie (beclometason, formoterol en glycopyrronium) bij COPD-patiënten in stadium 3 of 4 en groep B of D. De vermindering van aantal exacerbaties met de vaste tritherapie versus tiotropium in monotherapie is zeer gering (0,2 exacerbaties per patiëntjaar). Het onderzoeksprotocol komt echter niet overeen met de therapeutische step-up die de GOLD-richtlijn voorstelt en dat wijst er nogmaals op hoe moeilijk het is voor zorgverstrekkers om het therapeutische effect te evalueren zoals Minerva al aanhaalde bij de bespreking van de TRILOGY-studie (7,8).

Voor de praktijk

Op basis van expertadvies stelt de richtlijn van GOLD 2017 voor om bij COPD-patiënten in groep D met aanhoudende exacerbaties een therapeutisch step-up-schema op te starten (1). De hier besproken TRINITY-studie en in mindere mate de eerder besproken TRILOGY-studie (8) laten niet toe om deze aanbeveling te onderbouwen. In de TRILOGY-studie waren matige tot ernstige exacerbaties een secundair eindpunt. De auteurs van een bijbehorend editoriaal in de Lancet (6) wijzen op de noodzaak van nieuwe gerandomiseerde studies met meer patiënten in groep D zodat de statistische power voldoende is. Ook bij patiënten in groep B is nieuw onderzoek nodig op lange termijn met de huidige beschikbare medicamenteuze behandelingen (9-11). Hierbij moet men relevante uitkomstmaten hanteren zoals mortaliteit waarvoor tot op heden het bewijs van een effect ontbreekt, en/of aantal hospitalisaties waarvoor de kwaliteit van de bewijskracht matig is en de resultaten tegenstrijdig.

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 6/08/2018).
2. Chevalier P. COPD: triple therapie (tiotropium + langwerkend bèta-2-mimeticum + inhalatiecorticosteroid) versus tiotropium in monotherapie? *Minerva* bondig 15/09/2017.
3. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub3
4. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3
5. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5
6. Fabbri L, Roversi S, Beghé B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017;389:1864-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30567-6
7. Van Meerhaeghe A. Ernstig COPD: wat is de meerwaarde van een triple therapie met een inhalatiecorticosteroid, een langwerkend bèta-2-mimeticum en een langwerkend anticholinergicum? *Minerva* 2017;16(5):128-32.
8. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800
10. 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
11. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al; Summit investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1