



# Minerva

3

april 2014 | volume 13

onafhankelijk tijdschrift

**Evidence**

**Based**

**Medicine**

voor de eerste lijn

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus P 309115 ~  
Afgiftekantoor Kortijk

## EDITORIAAL

- Geneesmiddeleninformatie via medische  
vertegenwoordigers versus veiligheid  
voor de patiënt** 27  
Pierre Chevalier

## MINERVA

- Effect van een antihypertensieve  
behandeling bij 65-plussers** 28  
Paul De Cort

- Chronische rhinosinusitis met  
neuspoliepen: behandelen met  
lokale corticosteroïden?** 30  
Corentin Duyver

- Nut van een algoritme bij kinderen  
met chronische hoest** 32  
Sophie Leconte

- Open-hoekglaucoom: werkzaamheid  
en veiligheid van de verschillende  
behandelingen** 34  
Pierre Chevalier

- Een ACE-inhibitor of een sartaan  
voor patiënten met hoog cardio-  
vasculair risico zonder hartfalen?** 36  
Michel De Jonghe

## EBM-BEGRIPPEN

- Observatiebias:  
het belang van driedubbele blindering** 38  
Pierre Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST** 39



## Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

### Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

### Redactie

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

### Medewerkers aan dit nummer

- Medewerkers aan dit nummer  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier  
Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard

### Belangenconflicten

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

### Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~  
[anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be) of [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be))

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

### Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



### Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

### Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

### Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Pierre Chevalier  
Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Bijna 10 jaar geleden maakten we onze lezers in een editoriaal attent op het rapport van de Britse 'House of Commons' over de invloed van de farmaceutische industrie op het geneesmiddelenonderzoek, op de geneesmiddeleninformatie aan arts en patiënt en op de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen<sup>1,2</sup>. We wezen onder meer op de rol van medische vertegenwoordigers in het informatieproces naar artsen toe en op de noodzaak aan artsen training om kritisch te kunnen omgaan met deze informatie.

In een later editoriaal refereerden we naar de resultaten van een systematische review over het effect van industrie-afhankelijke informatie op de kwaliteit van voorschrijven<sup>3,4</sup>. De auteurs van deze review stelden in 66% van de geïncludeerde studies een negatief verband vast tussen informatie door de farmaceutische industrie en verandering in kwaliteit, frequentie en kost van het voorschrijfgedrag.

## De informatie over veiligheid voldoet niet

Een internationaal vergelijkend onderzoek evalueerde nieuwe en meer gedetailleerde elementen van de informatie door medische vertegenwoordigers en bekeek dit vanuit het oogpunt van veiligheid voor de patiënt<sup>5</sup>.

255 huisartsen, willekeurig gerekruteerd aan de hand van huisartsenlijsten uit Montréal en Vancouver (Canada), Sacramento (VSA) en Toulouse (Frankrijk) verzamelden 1692 specifieke geneesmiddelenpromoties. Als primaire uitkomstmaat hadden de auteurs 'minimaal adequate veiligheidsinformatie' vooropgesteld. Concreet onderzochten ze de geneesmiddelenpromoties op de volgende elementen: vermelding van minstens één geregistreerde indicatie, één ongewenst effect, één veel voorkomend ongewenst effect en minstens één contra-indicatie, en geen vermelding van niet-onderbouwde veiligheidsclaims of claims voor niet-geregistreerde indicaties. De informatie-overdracht gebeurde in de meeste gevallen via een persoonlijk contact tussen arts en medisch vertegenwoordiger en 55% van deze contacten duurde langer dan 5 minuten. Een beperkt aantal geneesmiddelenpromoties voldeed aan de voorwaarden voor 'minimaal adequate veiligheidsinformatie': 1,2% in Vancouver, 1,7% in Montreal, 0,9% in Sacramento en 3,0% in Toulouse. De auteurs melden dat de informatie in Toulouse significant beter was ( $p=0,03$ ) dan in Sacramento, een significant verschil dat evenwel vrij klein is. Er was geen mondelinge noch geschreven informatie beschikbaar over ongewenste effecten bij 11% van de geneesmiddelenpromoties in Toulouse, bij 36% in Sacramento en bij 40% in Canada. Specifieke informatie over ernstige ongewenste effecten werd zelden gegeven: 6% in Toulouse, 6% in Sacramento en 5% in Canada. De geneesmiddelenpromoties bevatten claims voor niet-geregistreerde indicaties in resp. 16%, 10% en 13% van de gevallen en niet-onderbouwde veiligheidsclaims in resp. 15%, 5% en 7% van de gevallen.

In het totaal (voor de 4 regio's) vermeldde 80% van de promoties één of meerdere gunstige effecten en 41% enig ongewenst effect. Het komt er dus op neer dat informatie over gunstige effecten dubbel zoveel aan bod kwam als informatie over ongewenste effecten, die maar in minder dan de helft van de contacten ter sprake kwam. Informatie over ernstige ongewenste effecten kwam zelden aan bod, zelfs als het ging over geneesmiddelen die in de Samenvatting van de Productkenmerken een black box waarschuwing hebben of waarover waarschuwingen bestaan via de geneesmiddelenbewaking.

## Geen correcte inschatting van de ontvangen informatie

De beoordeling van de kwaliteit van de informatie door de artsen is het meest verontrustende element in dit onderzoek. Meer dan de helft van de artsen vond de informatie 'goed' tot 'uitstekend' en ongeveer 2 op 3 artsen was bereid om het geneesmiddel (opnieuw) voor te schrijven. De auteurs opperen hierbij zelf een ernstige bedenking: veronderstelt het inschatten van het effect van een geneesmiddel niet dat men bij het voorschrijven kennis heeft zowel over de gunstige als over de ongunstige effecten?

In de 3 betrokken regio's zijn de wettelijke bepalingen inzake de aflevering van informatie door de farmaceutische industrie aan artsen nochtans expliciet. Voor geneesmiddelenpromotie is het bv. in Canada en de V.S. verplicht om veiligheidsgegevens te vermelden naast de gegevens over werkzaamheid en is het in Frankrijk verplicht om ongewenste effecten, voorzorgen en contra-indicaties te vermelden. Aan deze voorwaarden is volgens dit onderzoek amper voldaan.

## Belang van volledige en onafhankelijke informatie

Voor toekomstige artsen is het uitermate belangrijk om inzicht te verwerven in het werkingsmechanisme van geneesmiddelenpromotie. Barbara Mintzes is hoofd-auteur van de bovenvermelde studie en eveneens medewerker van een interessant samenwerkingsinitiatief over dit onderwerp<sup>6</sup>. In België verstrekken verschillende organisaties onafhankelijke farmacotherapeutische informatie: het BCFI, Minerva en Farmaka vzw (WZC formularium, Geneesmiddelenbrief, onafhankelijke artsenbezoekers) zijn lid van de International Society of Drugs Bulletins (voor Frankrijk is dit La Revue Prescrire). Deze organisaties brengen zo volledig mogelijke geneesmiddeleninformatie, zodat zorgverstrekkers beter het potentiële nut van een (nieuw) geneesmiddel kunnen inschatten om aan de patiënt een optimale zorg te kunnen bieden.

### Achtergrond

Het antihypertensieve effect bij 65-plussers en zeer oude personen met hypertensie is een interessant en modern item, omdat hypertensie in deze doelgroep een hoog prevalentie aandoening is en er weinig specifieke literatuur over bestaat. Voor 80-plussers zijn de wetenschappelijke gegevens nog schaarser. Alleen de RCT van de HYVET Study Group<sup>1</sup> is bekend en deze is ook besproken in Minerva<sup>2</sup>. Deze studie moest om ethische redenen vroegtijdig worden gestopt, nog vóór men een significante vermindering op beroerte kon aantonen, omdat er reeds na 2 jaar een significante vermindering van de algemene en de cardiovasculaire sterfte optrad bij de patiënten met een initiële indapamidebehandeling (eventueel versterkt met perindopril) versus placebo. In deze studie kozen de auteurs voor een streefbloeddruk van 150/80 mmHg. De huidige studie wil meer bewijs genereren voor de behandeling van hypertensie bij 65-plussers door het samenvoegen van de resultaten van alle RCT's bij deze populatie. Ze wil tevens een uitspraak doen over eventuele streefwaarden voor behandeling in deze leeftijdscategorie.

Wat is het effect van een medicamenteuze antihypertensieve behandeling van 65-plussers met hypertensie op totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, CVA en hartfalen?

## Samenvatting

### Duiding

Paul De Cort,  
Academisch  
Centrum voor  
Huisartsgeneeskunde,  
KU Leuven

### Referentie

Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart* 2014;100:317-23.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (PubMed), EMBASE en CRCT (Cochrane Collaboration) (1970 tot december-2012)
- screening van de referentielijsten van de gevonden artikelen en van overzichtsartikelen over statines.

### Geselecteerde studies

- RCT's die een antihypertensieve behandeling vergelijken met placebo of met een andere behandeling bij 65-plussers op het vlak van globale of cardiovasculaire mortaliteit, CVA of hartfalen
- Engelstalige publicaties verschenen in peer-revieuw tijdschriften
- exclusie van studies die geen informatie geven over: aantal gebeurtenissen in de 2 onderzoeksgroepen, studieduur, gemiddeld aantal relevante gebeurtenissen bij de onderzoekspopulatie, geslacht, leeftijd, status hypertensie, co-behandelingen, wijziging van de bloeddrukwaarden versus de aanvangswaarden
- inclusie van 18 RCT's.

### Bestudeerde populatie

- 55 569 hypertensiepatiënten en 59 285 controlepatiënten, gemiddelde leeftijd van 71 jaar
- gemiddelde follow-up duur van 3,44 jaar
- afzonderlijke analyses van 2 groepen studies: placebogecontroleerde studies en studies die de werkzaamheid van verschillende antihypertensiva onderling vergelijken.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, CVA, hartfalen
- secundaire uitkomstmaten: geen gedefinieerd.

## Resultaten

- placebogecontroleerde studies: actieve behandeling significant werkzamer voor de 4 primaire uitkomstmaten met een **OR** voor globale mortaliteit van 0,85 (95% BI van 0,78 tot 0,92), een OR voor cardiovasculaire sterfte van 0,78 (95% BI van 0,70 tot 0,88), een OR voor CVA van 0,85 (95% BI van 0,78 tot 0,92) en een OR voor hartfalen van 0,54 (95% BI van 0,44 tot 0,66); de bekomen bloed-

drukdaling bedraagt 27/11 mmHg voor de actief behandelde en 14/5 mmHg voor de controle-groep

- vergelijkende studies van verschillende antihypertensiva: geen significant verschil voor de verschillende uitkomstmaten ondanks het significante verschil in bloeddrukdaling tussen de twee studie-armen: verschil in systolische bloeddruk van -2,37 mmHg (95% BI van -0,42 tot -4,31; p=0,02) en verschil in diastolische bloeddruk van -0,73 mmHg (95% BI van -0,05 tot -1,45; p=0,05); de risicoreductie is evenredig met de bloeddrukdaling
- metaregressie-analyse: risicoreductie voor de 4 primaire uitkomstmaten is evenredig en lineair gecorreleerd met een daling van de systolische bloeddruk, maar niet gecorreleerd met de leeftijd: bijvoorbeeld r=0,017 voor cardiovasculaire sterfte (95% BI van 0,008 tot 0,027; p=0,0001).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een bloeddrukreductie onder de drempel van 150/80 mmHg bij 65-plussers met hypertensie geassocieerd is aan een belangrijke winst op het vlak van CVA, hartfalen, cardiovasculaire en globale mortaliteit, onafhankelijk van het gebruikte medicatieschema. In deze onderzoekspopulatie is de systolische eerder dan de diastolische bloeddrukdaling geassocieerd aan een vermindering van het cardiovasculaire risico.

Financiering van de studie geen externe financieringsbron.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

De pluspunten van deze meta-analyse zijn een grondig literatuuronderzoek, data-extractie door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar, nagaan van recruiteringsbias voor elke studie afzonderlijk, nagaan van publicatiebias (negatief op de **funnel plot**), opzoeken van bias volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration (14 studies met laag risico en 4 met hoog risico) en het niet aanvaarden van eender welke extramurale financiering.

Er zijn ook een aantal minpunten. De auteurs baseren zich op de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de geïncludeerde studies (>65 jaar). Ze hadden ouderen jonger dan 65 jaar kunnen excluderen door de individuele patiëntgegevens te raadplegen, maar van deze (grote) inspanning hebben ze afgezien. Trouwens, behalve leeftijd en geslacht bevat de publicatie geen details over de karakteristieken van de deelnemers. Het aantal geïncludeerden in de meta-analyses van elk van de 4 uitkomstmaten varieert, wat aantoont dat deze 4 eindpunten niet altijd opgenomen waren in de geïncludeerde studies. Dat is een van de mogelijke verklaringen voor de matige tot substantiële heterogeniteit die is vastgesteld met de **I<sup>2</sup>-toets** in de meta-analyses die verschillende antihypertensiva vergelijken en voor de matige heterogeniteit in de placebogecontroleerde studies. We willen erop wijzen dat de resultaten van studies met hoog risico van bias volgens de auteurs, opgenomen zijn in de meta-analyses.

## Interpretatie van de resultaten

Het is opmerkelijk dat een studie die uitspraken wil doen over de behandeling en de streefwaarden van hypertensie bij 65-plussers, zich hiervoor beroept op studies die initieel niet opgezet zijn voor deze doelgroep en dat de auteurs ook geen moeite doen om de onderzoekspopulatie in die zin aan te passen. Alle studies includeerden ook jongere patiënten (vanaf 50 of 55 jaar), met uitzondering van de HYVET-studie die focust op 80-plussers. De inclusie van deze duizenden jongere patiënten heeft de resultaten beïnvloed. Alle studies hadden als streefwaarde voor behandeling 140/80 of 90 mmHg, behalve de HYVET-studie (150/80 mmHg). De analyse van deze studies laat dus niet toe om een uitspraak te doen over een

ideale bloeddrukstreefwaarde. De auteurs kunnen alleen aantonen dat een toename van het behandelingseffect op de systolische bloeddruk omgekeerd gecorreleerd is met een daling van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit. Dat is een al langer gekend gegeven. Voor de diastolische bloeddruk kon alleen een verband worden aangetoond voor cardiovasculaire mortaliteit en CVA.

In het geheel bekeken verrassen de resultaten niet: het is al lang bekend dat een verlaging van de bloeddruk een gunstig effect heeft op mortaliteit en morbiditeit bij mensen met hypertensie, welk antihypertensivum men ook gebruikt. De HYVET-studie bevestigde dit voor 80-plussers. We verwachten dat dit ook het geval is voor 65-plussers.

## Andere studies

De open opvolgstudies van de CHEP- en SystEur-studies<sup>3</sup>, de HYVET-studie en de open opvolgstudie ervan tonen allen eenzelfde gunstig effect aan van een antihypertensieve behandeling bij ouderen. Deze studies onderzochten alleen specifieke populaties (geïsoleerde systolische hypertensie, uitzonderlijk bij gezonde hoogbejaarden).

Het observationele prospectieve cohortonderzoek van de Nederlandse Leiden studie<sup>4</sup> is in dit perspectief interessant. Deze studie volgt tussen 1997 en 1999 alle 85-plussers (n=572; 67% vrouwen) van Leiden op gedurende 3,2 jaar. Hun gemiddelde bloeddruk bedraagt bij de start 155/77 mmHg, polsdruk 78 mmHg. Het blijkt dat ouderen met een hogere bloeddruk het minst achteruitgaan op het cognitieve en het fysieke vlak. Dit zijn weliswaar secundaire uitkomstmaten, maar het zijn waarschijnlijk de meest klinisch relevante voor deze leeftijds-categorie.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2009<sup>5</sup> een systematisch overzicht van studies bij 60-plussers (15 studies en 24 055 personen, 4,5 jaar follow up) en komt tot dezelfde resultaten als de hier besproken meta-analyse: een reductie van mortaliteit en morbiditeit door behandeling van hypertensie (thiazidediureticum vaak eerste keuze) met een RR van 0,72 (95% BI van 0,68 tot 0,72). Wat de ideale streefbloeddruk is op deze leeftijd blijft een belangrijke onderzoeksvraag die alleen kan beantwoord worden aan de hand van studies die verschillende streefwaarden vergelijken. Hierover bestaan voorlopig alleen 2 Japanse studies<sup>6,7</sup> bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie en met laag tot matig cardiovasculair risico. Deze studies tonen geen beter effect aan met een streefwaarde voor de systolische bloeddruk van <140 mmHg versus een streefwaarde tussen 140 en 149 mmHg. Deze Aziatische bevindingen moeten bevestigd worden in Westerse doelpopulaties wil er voldoende bewijs zijn dat de normaalwaarden moeten worden aangepast.

Referenties zie [website](#)

## Besluit van Minerva

Ondanks de belangrijke beperkingen bevestigt deze meta-analyse dat vermindering van de bloeddruk door een antihypertensieve behandeling bij 65-plussers met hypertensie, een gunstig effect heeft op harde eindpunten: globale en cardiovasculaire mortaliteit, CVA en hartfalen. Deze daling van het risico is evenredig aan de grootte van de daling van de systolische bloeddruk en in mindere mate van de diastolische bloeddruk. Deze studie laat niet toe om een uitspraak te doen over ideale streefwaarden van bloeddrukbehandeling bij deze doelgroep.

## Voor de praktijk

Ook 65-plussers profiteren van het gekende gunstige effect van een antihypertensieve behandeling, dat in deze studies bekomen wordt met meestal een thiazidediureticum als eerstekeuze-product<sup>8</sup>. De streefwaarden voor de behandeling zijn beschreven in de herziene Aanbeveling van Domus Medica<sup>8</sup> in 2009 en in een consensus van de ACC/AHA in de V.S.<sup>9</sup>, namelijk 140/90 mmHg. De hier besproken meta-analyse geeft geen aanleiding om deze cijfers in vraag te stellen. Bij 80-plussers wint de evidentie voor hogere waarden (150/80-90 mmHg) meer en meer veld.



# Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: behandelen met lokale corticosteroiden?

## Klinische vraag

### Achtergrond

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRmNP) is een inflammatoire aandoening die een zwelling en toename van de neus- en sinusmucosa veroorzaakt en die vooral optreedt bij volwassenen. De prevalentie van chronische sinusitis bij de algemene bevolking bedraagt in Denemarken gemiddeld 9% en de prevalentie van neuspoliepen 4%<sup>1</sup>. De bevestiging van de diagnostiek van CRmNP berust op de aanwezigheid van poliepen bij anterieure rhinoscopie, endoscopie en CT-scan<sup>2</sup>. Buiten de chirurgische ingrepen of complementair eraan, zijn lokale corticosteroiden een klassieke behandeling. De studies hierover zijn zeer divers (andere therapeutische schema's, andere context en andere doelstellingen<sup>3,4</sup>), en in die zin is een systematische review die de werkzaamheid van deze behandeling evalueert aan de hand van de verschillende uitkomstmaten welkom.

Wat is de werkzaamheid van lokale corticosteroiden voor de behandeling van volwassenen met chronische rhinosinusitis en neuspoliepen?

### Samenvatting

#### Duiding

Corentin Duyver, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

#### Referentie

Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, KoreaMed, IndMed, PakMediNet, CAB abstracts, Web of Science, BIOSIS Previews, ISRCTN, ClinicalTrials.gov, ICTRP en Google tot april 2012
- referentielijsten van de gevonden studies (RCT's en gecontroleerde studies); referentielijsten van mogelijk relevante systematische reviews tot april 2012.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij patiënten met endoscopisch of radiologisch bevestigde CRmNP
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met antrochoanale poliepen van de maxillaire sinus, kwaadaardige poliepen, mucoviscidose en primaire ciliaire dyskinesie
- 40 RCT's geselecteerd op 953 gevonden referenties: 36 studies evalueerden lokale corticosteroiden versus placebo, waarvan 9 studies een hoge dosis vergeleken met een lage dosis en 3 studies 2 verschillende corticosteroiden (fluticason en beclomethason); de 4 overige studies onderzochten lokale corticosteroiden versus geen interventie.

#### Bestudeerde populatie

- 3 624 volwassenen (25 tot 1 360 per studie); gemiddelde leeftijd van 48,2 jaar; 64,3% mannen
- in 65% van de studies hadden ofwel alle patiënten ofwel de meerderheid een sinusoperatie ondergaan.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering van de symptomen, poliepgrootte en aantal patiënten met verbetering (vermindering) van deze uitkomstmaten; proportie patiënten met recidief van poliepen na chirurgie
- secundaire uitkomstmaten: verandering van de nasale inspiratoire flow, verandering van het radiologische beeld, verandering in reuk, kwaliteit van leven, stoppen van de behandeling, ongewenste effecten.

### Resultaten

#### Lokale corticosteroiden versus placebo

- primaire uitkomstmaten
  - ~ verandering van de symptomen (N=7, n=445): significante verbetering in het voordeel van lokale corticosteroiden met een **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** van -0,46 (95% BI van -0,65 tot -0,27 en p<0,00001, maar I<sup>2</sup> van 74%); subgroup-analyses toonden geen verschil aan in resultaten in

het geval van anterieure chirurgie en een beter effect bij patiënten met grotere poliepen; subgroup-analyses in functie van de methodologische kwaliteit van de studies gaven ook geen verschil in resultaten; de resultaten voor de proportie patiënten met verbetering van de symptomen toonden een voordeel aan voor lokale corticosteroiden (RR 1,71; 95% BI van 1,29 tot 2,26; p<0,0002; I<sup>2</sup> 0%)

- ~ poliepscore: significante vermindering van de poliepgrootte in het voordeel van lokale corticosteroiden (gemiddeld gestandaardiseerd verschil -0,49; 95% BI van -0,77 tot -0,21; p=0,0007; I<sup>2</sup> 59%); voor de proportie patiënten met een vermindering van de poliepgrootte was er een significant verschil in het voordeel van lokale corticosteroiden (RR 2,09; 95% BI van 1,65 tot 2,64; p<0,00001; I<sup>2</sup> 91%); voor poliepgrootte geen meta-analyse mogelijk
- ~ minder recidieven van poliepen bij gebruik van lokale corticosteroiden (RR 0,59; 95% van 0,45 tot 0,79; p=0,0004)

#### • secundaire uitkomstmaten

- ~ nasale inspiratoire flow: voordeel voor lokale corticosteroiden (gemiddeld gestandaardiseerd verschil 22,04; 95% BI van 13,29 tot 30,80; I<sup>2</sup> 49%)
- ~ ongewenste effecten (vermeld in 26 van de 36 studies): de meeste studies stellen geen verschil vast tussen corticosteroiden en placebo.

#### Lokale corticosteroiden versus geen interventie

- geen meta-analyse mogelijk
- significante verbetering na de interventie in het voordeel van lokale corticosteroiden voor verandering in symptomen en recidieven van poliepen; voor de andere uitkomstmaten geen verschil en voor poliepgrootte tegenstrijdige resultaten.

*Uitgebreide resultaten op de website.*

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat lokale corticosteroiden een gunstig effect hebben bij de behandeling van chronische rhinosinusitis met poliepen, dat de ongewenste effecten van mineure aard zijn en dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Lokale corticosteroiden leiden tot een verbetering van de symptomen, verminderen de poliepgrootte en hebben een preventief effect op recidieven na chirurgie. Bij patiënten die sinuschirurgie ondergingen kan de respons op lokale corticosteroiden groter zijn, maar verder onderzoek is noodzakelijk.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs geen bekend.

## Methodologische beschouwingen

De onderzoeksvraag is duidelijk omschreven en de auteurs focussen alleen op patiënten met chronische rhinosinusitis met poliepen. Ze evalueren hierbij het effect van lokale corticosteroiden, een vrij courante eerste optie voor deze pathologie.

Voor het literatuuronderzoek zochten de auteurs in 12 verschillende databanken, zonder restrictie voor taal of jaar. De criteria voor de selectie van de studies waren vooraf duidelijk vastgelegd en de selectie gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Vier auteurs extraheerden de gegevens op een gestandaardiseerde manier. De auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de risico's van bias met de Cochrane 'risk of bias' tool in RevMan 5. De meeste studies gaven onvoldoende informatie over de toevallige toewijzing van de behandelingen, maar hadden wel een laag risico voor blinding (behalve uiteraard voor de vergelijking van lokale corticosteroiden versus geen interventie). Ook het risico van bias door onvolledige uitkomstgegevens (**attrition bias**) was laag. In bijna tweederde van de studies was het risico van selectieve rapportering van de resultaten laag, maar sommige resultaten van vooraf vastgelegde uitkomstmaten zijn niet volledig vermeld. Iets meer dan de helft van de studies was gefinancierd door farmaceutische firma's.

Tussen de studies waarvan de resultaten voor de verschillende uitkomstmaten samengevoegd zijn in meta-analyses, is er dikwijls heterogeniteit vastgesteld ( $I^2$  testen variëren bv. tussen 74%, 53% en 25%). De 36 geïncludeerde studies verschilden onderling op een aantal punten, o.m. al dan niet voorafgaandelijke sinusoperatie, waardoor de auteurs kozen om hiervoor subgroepenanalyses uit te voeren. Over het geheel van deze studies waren de resultaten gunstiger voor patiënten die vóór de start van een behandeling met lokale corticosteroiden een sinusoperatie ondergingen. Bij evaluatie van de heterogeniteit binnen de subgroepen van patiënten met of zonder voorafgaandelijke sinusoperatie, stelde men voor de uitkomstmaten poliepscore, verandering in poliepscore en percentage responders vast dat de heterogeniteit verdwenen of sterk verminderd was. De heterogeniteit in de primaire analyse zou dus kunnen verklaard worden door de operatiestatus van de patiënt. Aërosol en turbohaler gaven meer verbe-

tering van de symptomen dan een neusspray, maar het aantal studies voor deze analyse was zeer klein en de resultaten heterogeen.

## Resultaten in perspectief

Lokale corticosteroiden lijken een werkzame behandeling te zijn voor patiënten met chronische rhinosinusitis met poliepen (de hier besproken review excludeerde patiënten met kwaadaardige poliepen of antrochoanale poliepen en patiënten met mucoviscidose en primaire ciliaire dyskinesie).

Het gaat om een gemakkelijk uitvoerbare behandeling. In België zijn alleen mometason furoaat en budesonide geïndiceerd voor de behandeling van neuspoliepen. De ongewenste effecten verschillen niet significant tussen lokale corticosteroiden en placebo; ongewenste effecten zijn hier soms moeilijk te onderscheiden van de symptomen van chronische rhinosinusitis. Toch moet men alert blijven, niet alleen voor eventuele lokale ongewenste effecten (irritatie en epistaxis)<sup>5</sup>, maar naargelang het gebruikte geneesmiddel ook voor algemene ongewenste effecten. Door de systemische resorptie van lokale corticosteroiden kan langdurig gebruik ervan in monotherapie of in associatie met andere geneesmiddelen bijniersuppressie veroorzaken. Bij kinderen is de resorptie groter. Ten slotte zijn (lokale) corticosteroiden opgenomen in de dopinglijst<sup>5</sup>.

Er bestaan andere behandelingswijzen. Isotone zoutoplossing is erkend als een basisbehandeling van chronische rhinosinusitis. Het is een goedkoop alternatief en veroorzaakt praktisch geen ongewenste effecten<sup>6,7</sup>. Het gebruik van antibiotica en lokale antimycotica is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd bij patiënten met rhinosinusitis<sup>8,9</sup>. De auteurs van een Cochrane review vonden 3 RCT's (weliswaar van matige tot geringe kwaliteit) die suggereren dat orale corticosteroiden op korte termijn een gunstig effect kunnen hebben bij patiënten met meerdere neuspoliepen<sup>10</sup>.

## Referenties

1. Lange B, Holst R, Thilging T, et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population. *Clin Otolaryngol* 2013 Oct 16. doi: 10.1111/coa.12189. [Epub ahead of print].
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. *Rhinology* 2007;45:1-137.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
4. Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:146-57.
5. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.
6. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding C. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
7. Achilles N, Mösges R. Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:229-35.
8. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, et al. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 8.
9. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123:2347-59.
10. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7.
11. Desrosiers M, Evans CA, Keith PK et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:2.

## Productnamen

~ mometason furoaat: Flixonase Aqua®, Mometasone Sandoz®, Nasonex® (neussprays)  
~ budesonide: Rhinocort® (neusspray)

## Besluit van Minerva

De methodologie van deze meta-analyse is correct. De resultaten tonen aan dat lokale corticosteroiden werkzamer zijn dan placebo voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. Lokale corticosteroiden verbeteren de symptomen (neusobstructie), verminderen de poliepgrootte en hebben een preventief effect op recidieven na een operatie. Op basis van deze meta-analyse kunnen we niet bepalen welke dosis het meest adequaat is en welke verstuivingsmethode het meest werkzaam is, omdat het aantal studies ontoereikend was voor deze evaluatie.

## Voor de praktijk

In 2012 is de recentste Europese 'position paper' gepubliceerd over chronische rhinosinusitis en neuspoliepen<sup>2</sup>. Hierin zijn voor deze indicatie lokale of orale corticosteroiden sterk aanbevolen (hoog niveau van bewijskracht) bij patiënten zonder of na sinusoperatie. Een Canadese richtlijn raadt lokale corticosteroiden aan als eerste stap bij de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen<sup>11</sup>. De hier besproken meta-analyse stelt deze aanbevelingen niet in vraag, maar noopt tot verder onderzoek naar de juiste dosering, de beste verstuivingsmethode en het nut van voorafgaande chirurgie.

# Nut van een algoritme bij kinderen met chronische hoest

## Klinische vragen

Welke is bij kinderen met chronische hoest de werkzaamheid van een klinische, gestandaardiseerde aanpak volgens een algoritme op de klinische resultaten na 6 weken versus standaardzorg? Welke zijn de betrouwbaarheid (respecteren van de verschillende stappen) en de validiteit (klinisch falen, finale diagnose) van het algoritme?

## Achtergrond

Chronische hoest is een frequent probleem bij kinderen en zorgt voor veel ongemak, zowel op het persoonlijke vlak (kwaliteit van leven, frequente artsbezoeken) als op het sociale vlak (schoolverzuim, medische kosten). Er zijn verschillende richtlijnen beschikbaar met beslissingsondersteunende algoritmes over chronische hoest<sup>1-3</sup>, maar zonder nauwkeurige klinische evaluatie.

## Samenvatting

### Duiding

Sophie Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Referentie

Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. *Pediatrics* 2013;131:e1576-e1583.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Bestudeerde populatie

- 272 kinderen jonger dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 4,5 jaar (SD 3,7) die reeds meer dan 4 weken hoesten (mediaan 16 weken (IQR 8-32)); op een totaal van 346 kinderen tussen januari 2008 en februari 2011 doorverwezen naar pediatrie pneumologische centra van 5 steden in Australië
- exclusiecriteria: kinderen met bekende chronische respiratoire aandoeningen waarvan de diagnose bevestigd is door een pneumoloog.

## Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie
- 1:1 toewijzing aan een groep kinderen (n=140) die vrij snel (binnen de 3 weken, gemiddeld 1,94 +/- 1 week na inclusie) een afspraak krijgen voor een gestandaardiseerde aanpak en een groep kinderen (n=132) die binnen de normale wachttijd van 6 tot 8 weken (gemiddeld 5,1 +/- 1,8 weken) een afspraak krijgen voor dezelfde aanpak; de aanpak is in beide groepen gebaseerd op dezelfde klinische beslissboom
- stratificatie van de kinderen volgens leeftijd ( $\leq 6$  en  $> 6$  jaar); de gewone zorg door huisarts of pediater bleef tijdens de wachtperiode in beide groepen ongewijzigd
- de klinische beslissboom (ontwikkeld in de V.S.<sup>1</sup>) bevat volgende stappen: aanwezigheid van alarmtekens of kenmerken van hoest die wijzen op een bepaalde pathologie (diagnose te bevestigen), al of niet aanwezigheid van abnormale radiologie en/of spirometrie, productieve hoest of droge hoest (zie figuur 1).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ proportie kinderen die niet meer hoesten na 6 weken; 'hoestvrij' is gedefinieerd als een verbetering van minstens 75% op een hoestscore gedurende minstens 3 opeenvolgende dagen
  - ~ kwaliteit van leven bij de ouders: score op de parent-proxy cough-specific quality of life (**PC-QoL**) na 6 weken
- secundaire uitkomstmaten: score op de PC-QoL en op de pediatric quality of life (**PedsQL**) na 10, 14, 26 en 52 weken
- evaluatie van de betrouwbaarheid op basis van een heranalyse van een random steekproef van medische dossiers op overeenkomst tussen de keuzes van de clinicus en de verschillende stappen van het algoritme (kappawaarde  $> 0,6$ )
- evaluatie van de validiteit op basis van klinisch falen, diagnosestelling na 12 maanden en aantal verkeerde diagnoses
- **intention to treat analyse** en per protocolanalyse.

## Resultaten

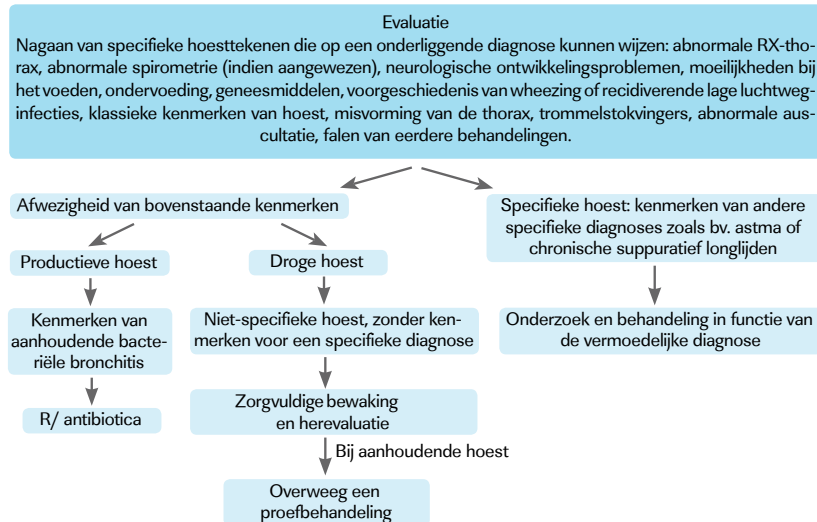
- studie-uitval: 7 %
- primaire uitkomstmaten
  - ~ aantal kinderen dat hoestvrij is na 6 weken: 54,3% in de snelle interventiegroep versus 29,5% in de uitgestelde interventiegroep ( $p \leq 0,0001$ ); **ARR** van 24,7% (95% BI van 13 tot 35); **NNT** van 4 (95% van 3 tot 8)
  - ~ PC-QoL: gemiddelde verschil van 0,6 (95% BI van 0,29 tot 1,0)
- secundaire uitkomstmaten: Peds-QL: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen
- betrouwbaarheid van het algoritme: alle ondernomen stappen in de steekproef van medische dossiers waren conform aan de verschillende stappen van het algoritme
- validiteit: klinisch falen (primaire diagnose niet bereikt) bij 0,4% van de kinderen; geen verkeerde diagnoses vastgesteld tijdens de follow-up van 6 maanden.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de aanpak van chronische hoest bij kinderen volgens een gestandaardiseerd algoritme de klinische uitkomsten verbetert, onafgezien van het tijdstip van de implementatie ervan. Een verdere evaluatie van dit gestandaardiseerd klinisch algoritme in verschillende settings is aanbevolen.

Financiering van de studie Australian National Health and Medical Research Council, NHMRC Centre for Research Excellence in Lung Health of Aboriginal and Torres Strait Islander Children.

Figuur 1. Vereenvoudigde versie van het algoritme voor de initiële evaluatie en de therapeutische aanpak van chronische hoest bij kinderen (Chang 2013).





## Methodologische beschouwingen

In de eerste lijn gebeurt er zeer weinig onderzoek naar aanhoudende hoest bij kinderen. De hier voorgestelde beslisboom<sup>1</sup> is gebaseerd op studies bij patiënten in de derde lijn en expertopinions, voornamelijk van pneumologen/pediateren. De pathologie van de kinderen in de hier besproken studie wijkt dus mogelijk sterk af van de dagelijkse praktijk in de eerste lijn; bv. bovenste luchtweg- of NKO-pathologieën komen in de hier besproken studie weinig voor, net zoals in de vroegere studies waarop het algoritme gebaseerd is; productieve hoest is een sleutelement in dit algoritme, maar kan bij een NKO-pathologie een andere betekenis krijgen. De toepassing van het algoritme heeft ook tot gevolg dat er regelmatig een antibioticum zal voorgeschreven worden: in de hier besproken studie had 41,6% van de kinderen tekenen van een aanhoudende bacteriële bronchitis (gedefinieerd als aanhoudende productieve hoest die verdwijnt na 2 weken behandeling met antibiotica). De definitie van aanhoudende bacteriële bronchitis en de behandeling hiervan met antibiotica wordt best nog geëvalueerd in de eerste lijn. We weten immers dat in de eerste lijn het nut van antibiotica bv. in het geval van rhinosinusitis bij kinderen maar matig is.

Zoals reeds hoger vermeld komen lage luchtweginfecties, NKO-infecties of infecties van digestieve oorsprong weinig voor in de hier besproken studie. Er zou sprake kunnen zijn van bias gerelateerd aan het referentiespectrum en aan het feit dat de geïncludeerde diagnoses niet representatief zijn voor de eerste lijn.

De tijd tot de eerste afspraak is het essentiële verschil tussen de beide onderzoeksgroepen. De toewijzing gebeurde dan wel op toevallige wijze, maar blinding was niet mogelijk noch voor de arts, noch voor de patiënt. Vermits de controle van hoest gebeurt op het niveau van het centrale zenuwstelsel en vermits placebo ook werkzaam blijkt te zijn bij hoest<sup>6</sup>, lijkt het aannemelijk dat weten tot welke interventiegroep men behoort, naast het gevoel te genieten van een snelle en optimale aanpak, een invloed gehad heeft op de hoest en op de perceptie ervan.

Het aantal kinderen dat niet meer hoest op week 6 na de inclusie (of ten minste waarvan de beschrijvende, subjectieve hoestscores met minstens 75% verbeterd zijn) is één van de primaire uitkomstmaten. De eerste auteur van de hier besproken studie had reeds vastgesteld dat een dergelijke beschrijvende score niet goed gecorreleerd is met een objectieve meting van de hoest en ook niet met de kwaliteit van leven van de kinderen of hun ouders<sup>4</sup>; de

validiteit van dit meetinstrument staat dus ter discussie<sup>4-5</sup>. Is deze uitkomstmaat klinisch relevant? Gaat het hier om de subjectieve perceptie van het belang van een symptoom, een perceptie die mogelijk kan beïnvloed worden door op de hoogte te zijn van de onderzoeksgroep waartoe men behoort?

## Interpretatie van de resultaten

De kinderen uit deze studie zijn gerekruteerd in een specialistische setting op basis van chronische hoest, gedefinieerd als hoest die langer duurt dan 4 weken. De duur van de hoest bij inclusie bedraagt gemiddeld 16 weken, wat dus ruim boven de gestelde minimumgrens ligt. Is het wel relevant om als inclusie criterium te kiezen voor 4 weken als minimale duur van hoest terwijl de Britse aanbevelingen spreken over 'chronische hoest' wanneer deze 8 weken duurt<sup>2</sup>? We hebben in de hier besproken studie dus te maken met een zeer geselecteerde populatie die weinig representatief is voor de groep kinderen met hoest die we in de huisartspraktijk zien.

Het aantal kinderen waarbij de hoest verdwenen is op week 6, is statistisch superieur in de snelle interventiegroep (NNT van 4). De duur van de hoest vanaf de toepassing van het algoritme was in beide groepen dezelfde. Het gemiddelde verschil in de PC-QoL bedroeg 6 weken na de inclusie 0,6 (95% BI van 0,29 tot 1,0). De eerste auteur publiceerde in 2011 een studie waarbij ze een minimaal relevant verschil van 0,9 vooropstelt<sup>7</sup>. Voor de Peds-QL op lange termijn was er evenmin een verschil. Op basis van de cijfers in het artikel blijkt er geen significant verschil te zijn in het aantal artsbezoeken (10 bezoeken vermeld bij 51 kinderen in de snelle interventiegroep en bij 48 kinderen in de uitgestelde interventiegroep).

Een vroegtijdige implementatie van dit algoritme lijkt na 6 weken weinig en op langere termijn geen effect te hebben op de kwaliteit van leven van kinderen en hun ouders en op het aantal consultaties, maar wel op een snellere verlichting van de hoest. De mogelijke gevolgen van de uitgestelde interventie op lange termijn zijn niet onderzocht.

Het ware ook nuttig geweest om de ongewenste effecten te vermelden van de geneesmiddelen die gebruikt werden als gevolg van de toepassing van de beslisboom (ongewenste effecten van antibiotica bv.)

## Klinische aanpak

Dit is de eerste klinische studie die het algoritme evalueert van de ACCP-richtlijn<sup>1</sup>. De basisevaluatie bestaat uit het nagaan van klinische tekenen als aanwijzing en uit een RX-thorax en/of spirometrie (van 3 tot 6 jaar).

Hoekstenen voor de aanpak van chronische hoest bij kinderen in de eerste lijn zijn een evaluatie van alarmtekens of tekens die wijzen op een behandelbare aandoening, opsporen van omgevingsfactoren die de hoest kunnen bevorderen en rekening houden met de bezorgdheden, de ervaringen en de verwachtingen van het gezin aangaande dit frequent voorkomend symptoom. Technisch onderzoek gebeurt op basis van klinische vermoedens, en RX-thorax of spirometrie kunnen uitgevoerd worden wanneer de hoest niet verdwijnt<sup>8</sup>.

Referenties zie website

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor hun instituut vanwege 1 of 2 farmaceutische firma's die niet betrokken waren bij de hier besproken studie; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor de hier besproken publicatie.

## Besluit van Minerva

Deze RCT is uitgevoerd bij een groep geselecteerde kinderen in een (zeer) specialistische context. Bij de vroegtijdige implementatie (binnen de 2 weken) van een klinisch algoritme bij kinderen met chronische hoest, kan het aantal kinderen met een verbeterde hoest score sneller toenemen.

## Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede praktijkvoering over aanhoudende hoest beveelt als basisevaluatie aan om de klinische tekens te onderzoeken en om andere onderzoeken uit te voeren naargelang de evolutie en de klinische tekens<sup>8</sup>. De Britse richtlijn beveelt deze onderzoeken aan bij hoest die langer duurt dan 8 weken, met een aandachtige bewaking bij hoest van 3 tot 8 weken<sup>2</sup>. Omwille van de context van de hier besproken RCT, kunnen we de besluiten niet extrapoleren naar de algemene populatie van kinderen en zijn er geen argumenten om de huidige aanbevelingen in vraag te stellen.

# Open-hoekglaucoom: werkzaamheid en veiligheid van de verschillende behandelingen

## Achtergrond

Glaucoom is een optische neuropathie en is in de Westerse landen de meest frequente oorzaak van blindheid. Voor de preventie en de behandeling van glaucoom worden zowel geneesmiddelen, laserbehandeling als een operatieve ingreep op ruime schaal toegepast om de oogdruk te verlagen. De wetenschappelijke onderbouwing voor de werkzaamheid van deze verschillende behandelingen ontbreekt soms of is tegenstrijdig. Bij de bespreking van een meta-analyse in 2006 besloot Minerva dat de behandeling van intra-oculaire hypertensie ( $\geq 24$  mm Hg) met oogdruppels die een bèta-blokker bevatten, glaucoom kan voorkomen; en dat recentere producten (prostaglandine- en prostamide-analogen en koolzuuranhydrase-inhibitoren) nog niet hetzelfde niveau van bewijskracht halen<sup>1,2</sup>. Acht jaar na de publicatie van deze meta-analyse is er veel geëvolueerd in dit domein. De hier besproken publicatie is een nieuwe systematische review die de verschillende behandelingen vergelijkt, waarbij we vooral de nadruk leggen op de behandelingen die de huisarts kan voorschrijven of opvolgen.

## Klinische vraag

Wat is de vergelijkende werkzaamheid van de verschillende opties (geneesmiddelen, laserbehandeling, operatieve ingreep) voor de behandeling van open-hoekglaucoom bij volwassenen, op het vlak van vermindering van de intra-oculaire druk en van preventie van oogzenuwletsels en van gezichtsverlies, en wat is de relatieve veiligheid van deze behandelingen?

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Referentie

Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:271-9.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Methodologie

Systematische narratieve review

### Geraadpleegde bronnen

- systematische reviews tot 2011 via MEDLINE, Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) en een databank met systematische reviews over oog en zicht (John Hopkins Universiteit, Baltimore)
- primaire studies (zonder taal- of andere restricties) tot 30 juli 2012 via MEDLINE, EMBASE, LILACCS en CENTRAL.

### Geselecteerde studies

- systematische reviews, RCT's en quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde studies met uitkomsten voor de behandeling van open-hoekglaucoom en observationele studies met vermelding van kwaliteit van leven of ongewenste effecten
- exclusie: behandelingen die niet zijn goedgekeurd door de FDA of niet meer gebruikelijk zijn, populaties met andere condities dan de hieronder beschreven onderzoekspopulatie behalve wanneer gestratificeerd werd voor de verschillende condities
- inclusie van 23 systematische reviews en 379 andere publicaties (waarvan er 86 reeds opgenomen zijn in de systematische reviews).

### Bestudeerde populatie

- patiënten van minstens 40 jaar met primair open-hoekglaucoom of vermoeden van open-hoekglaucoom.

## Uitkomstmeting

- slechtheid en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten
- intra-oculaire druk
- beschadiging van de oogzenuw en uitval van het gezichtsveld
- ongewenste effecten.

## Resultaten

- intra-oculaire druk: vermindert door een behandeling met geneesmiddelen, laserbehandeling (trabeculoplastie) en een operatieve ingreep (trabeculectomie) die effectiever is in associatie aan

mitomycine C (een lokale antimetabooliet) (hoog niveau van bewijskracht)

- risico van beschadiging van de oogzenuw en van uitval van het gezichtsveld: risicovermindering voor de behandeling met geneesmiddelen en met trabeculectomie versus geen behandeling (hoog niveau van bewijskracht)
- slechtheid en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten: onvoldoende evidentie om besluiten te kunnen formuleren
- onderlinge vergelijking van de werkzaamheid van verschillende behandelingen: niet duidelijk; de prostaglandine-analogen zijn effectiever dan andere geneesmiddelen om de intra-oculaire oogdruk te doen dalen
- ongewenste effecten: vooral lokaal (rood oog, irritatie); risico van meer ernstige complicaties iets groter bij heelkundige ingreep.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat medische en heelkundige behandelingen van open-hoekglaucoom de intra-oculaire druk verlagen en het risico van beschadiging van de oogzenuw verminderen op korte tot middellange termijn. Het is niet duidelijk welke behandeling het meest effectief is voor de preventie van slechtheid en welke behandeling de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten verbetert.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, V.S.A.) dat alleen een rol speelde bij de supervisie van het project en de revisie van de samenvatting van de evidentie.

Belangenconflicten van de auteurs vijf auteurs verklaren via hun instituut vergoedingen te hebben ontvangen van het AHRQ; 3 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische firma's, waarbij 1 auteur verklaart ook aandelen te hebben bij een farmaceutische firma; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten voor hun systematische review uitgebreid in de literatuur. Ze gebruikten hiervoor de aanbevolen databanken en zochten ook naar verschillende soorten studies. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies baseerden ze zich op de gevalideerde standaardcores, o.a. **PRISMA** voor systematische reviews. Systematische reviews van onvoldoende methodologische kwaliteit werden geëxcludeerd. De auteurs kenden een niveau van bewijskracht toe in functie van het risico van bias, consistentie, directe vergelijking en precisie van de resultaten (**GRADE**-methode). De auteurs spitsten zich eerder toe op een kwalitatieve dan op een kwantitatieve analyse: ze voerden geen meta-analyse uit en beperkten zich tot een narratieve systematische review. Ze vermelden dat de definities voor de eindpunten en de uitkomstmeting heterogeen zijn in de verschillende studies en dat ze veel studies over de behandeling moesten uitsluiten omdat ze deelnemers met verschillende diagnoses includeerden maar bij de analyse niet stratificeerden in functie van het type glaucoom.

## Interpretatie van de resultaten

Dit uitgebreid literatuuroverzicht bevestigt dat behandeling van glaucoom met geneesmiddelen (oogdruppels) de intra-oculaire druk vermindert en beschermt tegen verdere uitval van het gezichtsveld. Een directe vergelijking van de verschillende geneesmiddelen qua preventie van oogzenuwbeschadiging of uitval van het gezichtsveld, was niet mogelijk. Op basis van systematische reviews en de bijkomende primaire studies is hier aangetoond dat een medicamenteuze behandeling en trabeculectomie de incidentie van uitval van het gezichtsveld of de verergering ervan kunnen verminderen, waarbij initiële trabeculectomie vermoedelijk meer effect heeft. Prostaglandine-analogen zijn de meest werkzame lokale geneesmiddelen om de intra-oculaire druk te verminderen, maar veroorzaken mogelijk meer conjunctivale hyperemie dan timolol.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review zonder meta-analyse toont aan dat verschillende therapeutische opties (oogdruppels, laser trabeculoplastie en chirurgische trabeculectomie (samen met een orale antimetaboliet)) nuttig kunnen zijn voor de reductie van een te hoge intra-oculaire druk die kan leiden tot beschadiging van de oogzenuw. Prostaglandine-analogen zijn het meest effectief voor de vermindering van de intra-oculaire druk, maar toch is er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing om een specifieke behandeling aan te bevelen voor de preventie van gezichtsstoornissen.

## Voor de praktijk

NICE beveelt een medicamenteuze behandeling aan voor open-hoekglaucoom bij volwassenen, met als eerste stap een bèta-blokker of een prostaglandine-analoog naargelang het niveau van de intra-oculaire druk en de dikte van het centrale hoornvlies<sup>4</sup>. Bij intolerantie of therapiefalen (niettegenstaande controle voor een correcte toepassing) met een geneesmiddel, kan een alternatief geneesmiddel aangeboden worden. Bij aanhoudend falen zijn laser trabeculoplastie of chirurgische trabeculectomie samen met een lokale antimetaboliet te overwegen. Bij deze aanbevelingen is geen niveau van bewijskracht vermeld. De hier besproken systematische narratieve review toont aan dat er geen meerwaarde is van het ene geneesmiddel boven het andere voor de preventie van gezichtsstoornissen bij patiënten met glaucoom. Voor de prostaglandine-analogen zijn in België specifieke terugbetalingsvoorwaarden voorzien (behalve voor latanoprost in generische vorm).

Laser trabeculoplastie leidt tot een daling van de intra-oculaire druk, maar de studies laten niet toe om besluiten te formuleren over het beste type laser of het aantal aanbevolen applicaties.

De actueel beschikbare studies laten niet toe om een keuze te maken tussen de verschillende behandelingen op het vlak van effect op slechtiendheid of andere door de patiënt gerapporteerde eindpunten.

## Ongewenste effecten

Alle lokale medische behandelingen kunnen irritatie en roodheid van het oog en verkleuring van de iris veroorzaken. In tegenstelling tot bèta-blokkers, lijken prostaglandine-analogen geen systemische ongewenste effecten te hebben of interacties te veroorzaken met andere systemische geneesmiddelen.

De ongewenste effecten van bèta-blokkers zijn dezelfde bij lokale toediening als bij toediening via algemene weg. Het zijn vooral cardiovasculaire ongewenste effecten (hartfalen, bradycardie, hypotensie) maar ook bronchospasmen, een opstoot van het fenomeen van Raynaud, of neuropsychische en gastro-intestinale stoornissen. Bèta-blokkers kunnen interageren met andere geneesmiddelen met dezelfde cardiovasculaire effecten en met hypoglykemiërende middelen<sup>3</sup>.

Trabeculectomie veroorzaakte in enkele studies van de hier besproken review meer ongewenste effecten dan de minder invasieve technieken, o.m. meer cataract (RR voor andere chirurgische techniek versus trabeculectomie van 0,31 met 95% BI van 0,15 tot 0,64).

## Referenties

1. Chevalier P. Behandeling van oculaire hypertensie en glaucoom. *Minerva* 2006;5(3):46-8.
2. Maier PC, Funk J, Schwarzer G et al. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;331:134-6.
3. Glaucome chronique à angle ouvert. *La Revue Prescrire. Idées –Forces* 2012;350.
4. Glaucoma. Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. National Collaborating Centre for Acute Care, 22 april 2009.

# Een ACE-inhibitor of een sartaan voor patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder hartfalen?

## Klinische vraag

### Achtergrond

In de HOPE<sup>1</sup>-, PROGRESS<sup>2</sup>- en EUROPA<sup>3</sup>-studies is bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen het nut aangetoond van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-I) op eindpunten zoals vermindering van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA). De werkzaamheid van sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten) is minder goed aangetoond bij deze patiëntengroep. De hier besproken meta-analyse gaat de werkzaamheid en de veiligheid na van ACE-I bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen en het potentiële voordeel van sartanen bij dezelfde indicatie.

Wat is de werkzaamheid van ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) bij patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder hartfalen?

### Samenvatting

#### Duiding

Michel De Jonghe,  
Centre Académique de  
Médecine Générale,  
Université Catholique de

#### Referentie

Savarese G, Costanzo P, Cleveland J. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patient without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:131-42.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Database, ISI Web of Sciences en SCOPUS, tot juni 2012
- referentielijsten van de gevonden artikels en raadpleging van collega's voor bijkomende studies.

#### Geselecteerde studies

- RCT's die de werkzaamheid van ACE-I of sartanen vergelijken met placebo bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen en die klinische gebeurtenissen vermelden (incl. globale en cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte en nieuw ontstaan hartfalen en diabetes)
- exclusiecriteria: patiënten met systolisch of diastolisch hartfalen
- geen taalrestrictie
- inclusie van 26 RCT's: 13 met ACE-I versus placebo en 13 met sartanen versus placebo.

#### Bestudeerde populatie

- 108 212 patiënten in het totaal: 53 791 patiënten in de studies met ACE-I en 54 421 patiënten in de studies met sartanen
- ACE-I: gemiddelde leeftijd van 58,3 jaar (SD 8,3); 26% vrouwen
- sartanen: gemiddelde leeftijd van 57,7 jaar (SD 13,1); 44% vrouwen
- studieduur gelijklopend in beide groepen: 2 tot 6,5 jaar (gemiddeld 3,68 jaar; SD 1,11).

### Uitkomstmeting

- samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA
- afzonderlijke eindpunten van de samengestelde uitkomstmaat, globale mortaliteit, nieuwe gevallen van hartfalen en diabetes
- intention to treat analyse en analyse volgens het random effects model.

### Resultaten

- zie tabel
- geen statistisch significante vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen, ACE-I en sartanen het risico van de samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA) doen dalen. ACE-I reduceren ook het risico van globale mortaliteit en van recent ontstaan hartfalen en diabetes. Voor patiënten bij wie een ACE-I niet aangewezen is, zijn sartanen dus een valabele therapeutische optie om het mortaliteits- en morbiditeitsrisico te doen dalen.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur verklaart onderzoeksgelden en sprekersvergoedingen te hebben ontvangen van 3 farmaceutische firma's en maakte deel uit van studiestuurgroepen van Amgen; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Tabel. Resultaten van de verschillende uitkomstmaten voor de werkzaamheid van ACE-I en sartanen versus placebo, uitgedrukt in OR (met 95% betrouwbaarheidsinterval), p-waarde en RRR.

	ACE-inhibitoren			Sartanen		
	OR (95% BI)	p-waarde	RRR	OR (95% BI)	p-waarde	RRR
Samengestelde uitkomstmaat	0,830 (0,744 - 0,927)	0,001	14,9%	0,920 (0,869 - 0,945)	0,005	7%
Myocardinfarct	0,811 (0,748 - 0,879)	< 0,001	17,7%	NS	NS	NS
CVA	0,796 (0,682 - 0,928)	0,004	19,6%	0,900 (0,830 - 0,977)	0,011	9,1%
Globale mortaliteit	0,908 (0,845 - 0,975)	0,008	8,3%	NS	NS	NS
Recent ontwikkeld hartfalen	0,789 (0,686 - 0,908)	0,001	20,5%	NS	NS	NS
Recent ontwikkelde diabetes	0,851 (0,749 - 0,965)	0,012	13,7%	0,855 (0,798 - 0,915)	0,001	10,6%

NS = niet significant



## Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is opgezet volgens de **PRISMA**-richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)<sup>4</sup>. De selectie van de studies en de extractie van de gegevens gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar, met overleg en consensus in het geval van discrepanties. De verschillende stappen van de meta-analyse zijn duidelijk beschreven. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit gebruikten de auteurs de Detsky-methode<sup>5</sup>. Deze methode is niet gratis beschikbaar en wordt niet vaak gebruikt (451 maal geciteerd in Google Scholar van 1993 tot 2013)<sup>6</sup>. De auteurs evalueerden de heterogeniteit met de Q- en de I<sup>2</sup>-testen, maar de resultaten zijn slecht leesbaar. Ze vergeleken de patiëntkenmerken in beide onderzoeksgroepen. In een metaregressie-analyse gingen ze het effect na van factoren die mogelijk de uitkomstmaat kunnen beïnvloeden: demografische kenmerken, BMI, aantal patiënten met coronaire pathologie, diabetes en hypertensie, bloeddrukwaarden en verschillen in bloeddruk tussen aanvang en einde van de studie, huidige behandeling, duur van de follow-up en kwaliteit van de studies. De auteurs vonden geen aanwijzingen dat er sprake was van publicatiebias. Ze vermelden niet of ze de klassieke risico's van bias onderzochten en kennen ook nergens een niveau van bewijskracht toe. Behalve voor recente ontwikkeling van hartfalen en diabetes onderzochten de auteurs geen andere ongewenste effecten.

## Resultaten in perspectief

Om een idee te krijgen van het begrip 'majeur cardiovasculair risico' in deze meta-analyse, moeten we kijken naar de patiëntkenmerken van de studies: hypertensie, hypertensie + type 2-diabetes + micro-albuminurie, antecedenten van CVA of TIA, diabetische nefropathie, coronaropathie, ongecompliceerde type 1-diabetes, diabetische retinopathie, glucose-intolerantie én cardiovasculair lijden

of cardiovasculair risico, nierinsufficiëntie, en andere occlusieve arteriële pathologie dan de coronaire. In 8 van de 13 studies met sartanen zijn alle patiënten diabetici, terwijl dit slechts in 1 studie met ACE-I het geval is. Zeven van de 13 studies met sartanen includeren meer dan 74% patiënten met hypertensie in tegenstelling tot slechts 2 in de ACE-I-studies. In de ACE-I-studies zijn vooral patiënten met coronaropathie opgenomen (in 7 van de 13 studies gaat het over alle patiënten). De patiëntkenmerken verschillen dus erg in beide onderzoeksgroepen. Bij de ACE-I was de heterogeniteit alleen significant ( $p=0,002$ ) voor de samengestelde uitkomstmaat en bij de sartanen alleen voor cardiovasculaire mortaliteit ( $p=0,012$ ).

De auteurs gebruikten de geaggregeerde resultaten van de studies en niet de individuele patiëntgegevens. De interpretatie van de resultaten is dus bijzonder moeilijk.

Deze systematische review met meta-analyses bevat geen directe vergelijking tussen ACE-I en sartanen. Voorzichtigheid is dus geboden bij de veralgemening van de resultaten.

Dit is de enige meta-analyse die de werkzaamheid van ACE-I en sartanen evalueert in functie van een globaal verhoogd cardiovasculair risico. Alle andere meta-analyses includeren patiënten met een specifiek cardiovasculair risico en geven dus alleen maar antwoord voor deze specifieke context. In de meta-analyse van Kunz et al.<sup>7</sup> gaat het bv. om patiënten met nefropathie in het stadium van micro-albuminurie of van proteïnurie. In deze meta-analyse hebben sartanen en ACE-I eenzelfde proteïnurieverlagend effect<sup>8</sup>. Het BCFI raadt de associatie van een ACE-I met een sartaan af<sup>9</sup>. In 2014 besprak Minerva de meta-analyse van Lv et al. bij patiënten met diabetes en al dan niet met hypertensie<sup>10,11</sup>. Bij deze populatie zijn ACE-I nuttig voor de preventie van micro-albuminurie en voor de vermindering van de globale mortaliteit. De EUROPA-studie onderzocht het effect van perindopril bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte en normale bloeddrukwaarden<sup>3</sup>: 8 mg per dag vermindert het aantal coronaire revascularisaties en het aantal hospitalisaties voor angor<sup>12</sup>. Volgens de Belgische richtlijn over hypertensie is een bèta-blokker de eerste optie bij hypertensiepatiënten met coronair lijden en kan in het geval van angor hieraan een calciumantagonist toegevoegd worden<sup>13</sup>. Scarietta et al. publiceerden in 2011 een netwerk meta-analyse over de preventie van hartfalen bij patiënten met gecompliceerde hypertensie<sup>14</sup>. Deze meta-analyse toonde aan dat thiazidediuretica in vergelijking met placebo een goede eerstekeuzebehandeling zijn, zelfs aan lage doses, net zoals ACE-I en sartanen<sup>15</sup>. Deze resultaten sluiten aan bij de besluiten van de meta-analyse van Bangalore et al.<sup>16</sup>. Bij de bespreking van deze meta-analyse in Minerva, maanden we aan tot voorzichtigheid bij het gebruik van bèta-blokkers als eerste keuze voor de preventie van hartfalen bij (zeer) oude hypertensiepatiënten, omwille van het verhoogde risico van CVA<sup>17</sup>.

Referenties zie website

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses heeft enkele methodologische beperkingen en toont aan dat ACE-I bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten zonder hartfalen leiden tot een daling in het risico van globale mortaliteit en van nieuwe episodes van hartfalen en diabetes. ACE-I en sartanen doen het risico van een samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct en CVA) verminderen.

## Voor de praktijk

De Belgische hypertensierichtlijn vermeldt dat bij het niet bereiken van de streefwaarde, het vaak nodig is om 2 of meer antihypertensiva met een verschillend werkingsmechanisme te combineren<sup>13</sup>. Men verkrijgt immers een additief bloeddrukverlagend effect door geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren (GRADE 1B). De keuze voor een bepaalde associatie hangt af van welke co-morbiditeit aanwezig is. Bij hypertensiepatiënten met coronair lijden wordt gestart met een bèta-blokker, waaraan bij angor een calciumantagonist kan worden toegevoegd (GRADE 1B). De Belgische richtlijn over type 2-diabetes<sup>18</sup> stelt dat het nuttig is om de bloeddruk te controleren bij diabetes, zonder een voorkeur te geven aan een bepaald antihypertensivum. De richtlijn wijst op het nut van ACE-I om een strikte bloeddrukcontrole te bekomen in het geval van micro-albuminurie, omdat ACE-I de enige antihypertensiva zijn waarvan is aangetoond dat ze de mortaliteit verlagen. De hier besproken meta-analyse stelt de huidige aanbevelingen, die therapeutische opties voorstellen in functie van goed omschreven patiëntengroepen, niet in vraag.

## Observatiebias: het belang van driedubbele blindering

Pierre Chevalier  
Centre Académique de Médecine  
Générale, Université Catholique de  
Louvain

Tekst onder de  
verantwoordelijkheid van de Frans-  
talige redactie

We spreken over blindering in een RCT wanneer de werkelijk toegediende behandeling niet gekend is. Blindering kan op verschillende niveaus gebeuren: de deelnemers, de behandelaars, de personen die de resultaten beoordelen of analyseren, of de personen die het artikel schrijven (Cochrane Handbook<sup>1</sup>). Bij dubbelblinde studies zijn noch de deelnemers noch de behandelaars op de hoogte van de behandeling. Het niet respecteren van de dubbele blindering kan aanleiding geven tot vertekening van de studieresultaten<sup>2,3</sup>. Als dubbele blindering niet mogelijk is, rest er de mogelijkheid om de evaluatie blind uit te voeren. Dat betekent dat de persoon die de resultaten beoordeelt niet weet tot welke groep de patiënt die hij beoordeelt behoort. Bij driedubbele blindering (*Eng: triple blind*) zijn noch de deelnemers, noch de onderzoekers, noch de evaluatoren op de hoogte van de werkelijk toegediende behandeling<sup>2,3</sup>.

### Risico van observatiebias

Observatiebias betekent dat de vooringenomenheid van de evaluatoren door wat ze hopen of verwachten te bekomen van de behandeling, hun interpretatie van de resultaten kan vertekenen, vooral als het om subjectieve uitkomstmaten gaat.

#### Voorbeelden:

Poolman et al. stelden in een systematische review vast dat 90% van de evaluaties in RCT's over orthopedische chirurgie niet geblindeerd was<sup>4</sup>, wat aanleiding kan geven tot observatiebias.

Een ander voorbeeld geciteerd in het Cochrane Handbook<sup>1</sup>: in een studie over het nut van een chirurgische interventie versus geen interventie is de kwaliteit van leven geëvalueerd door personen die op de hoogte waren van de behandeling (chirurgie of niet), terwijl de evaluatie van de fysieke capaciteiten geblindeerd was voor de evaluatoren.

### Effect van observatiebias

Kan het al dan niet respecteren van blindering van de effectmeting de resultaten veranderen, dus vertekenen voor bepaalde uitkomstmaten? Voor welke uitkomstmaten wel en voor welke niet? En indien ja, hoe groot is dan de vertekening?

Savovic et al. voegden de resultaten van 7 meta-epidemiologische studies samen en konden op die manier de gegevens analyseren van 234 unieke meta-analyses. Ze stelden observatiebias vast in studies met subjectieve uitkomstmaten, en niet in studies met objectieve eindpunten<sup>5</sup>.

Hróbjartsson et al. publiceerden in de BMJ een meta-analyse van 21 RCT's, waarbij ze een geblindeerde effectmeting van dezelfde binaire, meestal subjectieve, uitkomstmaten vergeleken met een niet-geblindeerde effectmeting<sup>6</sup>. Ze stelden een gemiddelde té gunstige beoordeling vast van 36% (OR) van de niet-geblindeerde evaluatoren. Dezelfde auteursgroep publiceerde in 2013 een gelijkaardig onderzoek maar includeerde deze keer studies met subjectieve meetschalen

#### Observatiebias

- Synoniemen: detectiebias, interpretatiebias
- Engels: observer bias, ascertainment bias, detection bias, interviewer bias

(scores) in de plaats van binaire uitkomstmaten<sup>7</sup>. Ze zochten uitgebreid in de literatuur, contacteerden indien nodig de oorspronkelijke auteurs en zochten op de FDA-website naar studieresultaten. Uiteindelijk includeerden ze 16 studies (2854 patiënten) waarmee ze geblindeerde en niet-geblindeerde effectevaluaties met elkaar vergeleken. Ze excludeerden studies zonder duidelijk onderscheid tussen interventie- en controlegroep, studies met geblindeerde en niet-geblindeerde beoordeling van alleen een subgroep van patiënten (tenzij at random geselecteerd), studies waarin geblindeerde en niet-geblindeerde evaluatoren toegang hadden tot elkaars resultaten en studies waarin oorspronkelijk geblindeerde evaluatoren in de loop van de studie niet meer blind evalueerden. Voor elke studie kozen de auteurs één enkele meetschaal, bij voorkeur de primaire uitkomstmaat van de studie. Ze evalueerden 5 vooraf vastgelegde potentiële confounders: te lange periode tussen blinde en niet-blinde evaluatie, evaluatoren met verschillende achtergrond (bv. verpleegkundigen versus artsen), andere evaluatiemethode (bv. visueel versus fotografisch), groot risico dat de blindering niet effectief was en ten slotte evaluatie van verschillende patiënten. De auteurs berekenden voor iedere studie de verschillen in effectgrootte tussen de 2 groepen en voerden een meta-analyse uit met het random effects model en met de inverse van de variantie als wegingsfactor.

In 10 van de 16 studies (63%) was de effectschatting optimistischer bij een niet-geblindeerde evaluatie. Het gepoolde verschil in effectgrootte tussen de blinde en de niet-blinde evaluatie bedroeg -0,23 met 95% BI van -0,40 tot -0,06,  $p=0,02$  en  $I^2$  46,3% (matige heterogeniteit). De niet-geblindeerde evaluatoren overschatten dus de effectgrootte met gemiddeld 68%, maar met een 95% BI van 14% tot 230%. Bij univariate meta-regressie-analyse vonden de auteurs geen significant verband tussen het verschil in effectgrootte en verschillende vooraf vastgelegde studiekekenmerken (hoge score voor subjectiviteit van de uitkomstmaten, mate waarin niet-geblindeerde evaluatoren betrokken waren bij de studie, gevoeligheid van uitkomstmaten voor niet-blindering van de patiënt).

We mogen observatiebias niet verwarren met inter-observerovereenstemming. Het grootste effectverschil tussen blinde en niet-blinde evaluatie bv. in de bovenvermelde meta-analyse bedroeg -1,10 met 95% BI van -1,54 tot -0,66, wat overeenkomt met een overschatting van het effect van 230%. In deze studie is de correlatiecoëfficiënt tussen de observatoren evenwel 0,87 (1=perfecte correlatie). De correlatie tussen de verschillende observatoren is dus excellent, maar de observatiebias door niet-blindering van de evaluatie is zeer groot.

### Besluit

Dit onderzoek met een complexe maar uitstekende methodologie, toont het grote risico aan van bias door een niet-geblindeerde evaluatie van subjectieve uitkomstmaten in RCT's en berekent hiervoor ook de grootte-orde.

### ARR – absolute risicoreductie

[Eng: ARR - absolute risk reduction]

Het absolute risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (ARR - 'absolute risk reduction'), bij toename absolute risicotename (ARI - 'absolute risk increase').

### Attrition bias

Een systematische fout die kan optreden wanneer selectief personen uitvallen of worden geëxcludeerd of uitvallen na randomisatie. Bijvoorbeeld, het selectief uitvallen van patiënten wegens ongewenste effecten (dropout), onvolledige gegevens of om onbekende redenen (lost to follow-up).

### Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (E: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

### Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

[Eng: Standardised Mean Difference – SMD]

Een gestandaardiseerd gemiddeld verschil is het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen de 2 groepen. In een meta-analyse wordt een gestandaardiseerd effect berekend voor elke studie door het vastgestelde verschil tussen de 2 behandelingsgroepen te delen door de variantie van de resultaten. De gevonden waarde heeft geen dimensie en kan over het algemeen vergeleken worden met deze van andere studies.

### GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

De GRADE-score is een classificatiesysteem dat gebruikt wordt bij het opstellen van richtlijnen. Een cijfer 1 wordt toegekend aan een aanbeveling als de voordelen groter zijn dan de nadelen of de risico's. Wanneer er een evenwicht is of twijfel hierover bestaat tussen de voor- en nadelen van een aanbeveling, is deze zwak en wordt het cijfer 2 toegekend. In functie van de kwaliteit en de kenmerken van de studies die de aanbeveling onderbouwen, gebruikt men de alfabetische rangorde: A (meest overtuigende bewijs), B en C (zwakste bewijs).

Zie: <http://www.gradeworkinggroup.org>

### I<sup>2</sup> van Higgins

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een I<sup>2</sup> van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk,

van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

### Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

### Odds Ratio - OR

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

### PC-QoL

[Parent Cough-specific Quality of Life]

Deze vragenlijst bevat 27 items die de frequentie meten van de gevoelens (15 items) en bezorgdheden (12 items) van de ouders over de hoest van hun kind. De vragenlijst gebruikt een soort 7-punten Likertschaal. Hogere scores komen overeen met een geringere frequentie en minder zorgen (dus met een betere kwaliteit van leven).

### Peds QL

[Pediatric QOL Inventory]

Met deze multidimensionele vragenlijst evalueren de ouders de kwaliteit van leven van hun kind. Voor iedere leeftijdsgroep bestaan afzonderlijke versies. De kwaliteit van leven wordt geëvalueerd in functie van specifieke aandoeningen en specifieke symptomen. De ouders antwoorden op een 5-punten Likertschaal. De scores worden gehegroepeerd in 3 totaalscores (psychosociale, fysieke en globale gezondheid).

### PRISMA

[Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses]

De PRISMA-groep (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) gebruikte het eerdere werk van de QUORUM-groep (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) om auteurs te helpen bij het rapporteren van systematische reviews en meta-analyses. De aanbevelingen bevatten een lijst van 27 items met aanwijzingen over titel, samenvatting, introductie, beschrijving van de methodologie, rapportering van de resultaten, discussie en financiering. De PRISMA-aanbevelingen worden soms gebruikt om gepubliceerde systematische reviews te evalueren, maar deze aanbevelingen zijn niet ontwikkeld om de methodologische kwaliteit van een systematische review te evalueren.

### Standaarddeviatie - SD

[Eng: standard deviation – SD]

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een verdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.





• **Streefbloeddruk bij chronische nierinsufficiëntie**

Kovesdy CF, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in V.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:233-42.

Duiding: Paul De Cort

**Besluit**

Deze retrospectieve cohortstudie bevestigt het risico (verhoogde mortaliteit) van lagere bloeddrukwaarden bij 70-plussers met hypertensie en chronische nierinsufficiëntie. Bij chronische nierinsufficiëntie benaderen de streefwaarden het best de streefwaarden voor de algemene hypertensiepatiënt (140/90 mmHg).

• **Lage-dosis-CT-scan voor screening van longkanker**

~ Church TR, Black WC, Aberle DR, et al; National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1980-91.

~ Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med* 2013;159:411-20.

Duiding: Alain Van Meerhaeghe, Pierre Chevalier

**Besluit**

De NLST-studie blijft de enige studie van goede methodologische kwaliteit die bij een laagrisicopopulatie een gunstig effect aantoont van longkankerscreening met een lage-dosis-CT-scan versus thoraxradiografie. Dat gaat echter gepaard met talrijke vals-positieve resultaten, overdiagnose en niet in te schatten risico's door herhaaldelijke bestraling. Bovendien vond de NLST-studie grotendeels plaats in academische centra.

• **Trombolysen binnen de 6 uur na het ontstaan van een acuut CVA**

The IST-3 collaborative group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on long-term outcomes (the third international Stroke Trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:768-76.

**Besluit**

Deze studie toont aan dat een snelle start (binnen de 6 uur na het ontstaan van de symptomen van een CVA) van intraveneuze trombolysen bij een gedeeltelijk zeer oude populatie (>80 jaar) potentieel nuttig kan zijn. Op het vlak van functionele uitkomsten is er een mogelijk gunstig voordeel, terwijl de resultaten voor de verschillende domeinen van kwaliteit van leven niet eenduidig zijn en er op 18 maanden na de trombolysen geen bewezen gunstig effect is op de overleving.

• **Bronchiëctasieën: continu behandelen met azitromycine?**

Altenburg J, de Craaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251-9.

**Besluit**

Deze RCT met een beperkt aantal patiënten toont aan dat de dagelijkse toediening van azitromycine in vergelijking met placebo nuttig kan zijn bij volwassenen met bronchiëctasieën (niet gerelateerd aan mucoviscidose) en recidiverende respiratoire infecties. Deze behandeling vermindert het aantal infecties, maar de klinische relevantie van de gunstige resultaten op de longfunctie is niet aangetoond en de microbiële resistentie neemt sterk toe.

• **Leeftijdsafhankelijke afkapwaarde D-dimeer bij ouderen: betrouwbaar?**

Schouten HJ, Geersing CJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.

**Besluit**

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het nuttig is om bij de

D-dimeerbepaling voor het uitsluiten van longembolus bij patiënten met een lage voorkans, leeftijdsafhankelijke afkapwaarden te hanteren (leeftijd x 10 µg/L).

• **Patiëntgerichte besluitvorming: betere gezondheidsuitkomsten?**

Weiner SJ, Schwartz A, Sharma C, et al. Patient-centered decision making and health care outcomes: an observational study. *Ann Intern Med* 2013;158:573-9.

**Besluit**

Dit observationeel onderzoek in de V.S. bevestigt het mogelijk gunstige effect van een patiëntgerichte besluitvorming op verschillende objectieve zorguitkomstmaten (geen harde klinische, maar intermediaire eindpunten). Dit proces bestaat uit het opsporen van contextuele waarschuwingssignalen (of 'rode vlaggen') die toelaten om verder een individueel zorgplan uit te werken voor de patiënt.

• **Depressie bij kinderen en adolescenten: psychotherapie, antidepressiva of beiden?**

Cox GR, Callahan P, Churchill R, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.

**Besluit**

Deze meta-analyse brengt niet echt nieuwe elementen aan. Voor de behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten is de werkzaamheid van antidepressiva, van psychotherapie of van de associatie van beiden, onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Bij het gebruik van antidepressiva lijkt het risico van zelfmoordgedachten toe te nemen.

• **Een performantere score om vrouwen met fractuurrisico te identificeren?**

Rubin KH, Abrahamson B, Friis-Holmberg T, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone* 2013;56:16-22.

**Besluit**

Deze prospectieve studie volgt meer dan 3000 Deense vrouwen op tussen 40 en 90 jaar zonder diagnose van of behandeling voor osteoporose. Het FRAX-model zonder BMD is niet performanter voor het voorspellen van het fractuurrisico dan andere, meer eenvoudige modellen of dan eenvoudigweg de leeftijd.

• **Ziekte van Alzheimer: memantine effectief voor agitatie en agressie?**

Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM; 10158 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2013;25:919-27.

**Besluit**

Uit deze vroegtijdig beëindigde RCT blijkt dat het niet nuttig is om memantine toe te voegen aan cholinesterase-inhibitoren voor de vermindering van agitatie en agressie en voor de verbetering van cognitieve capaciteiten bij personen met een matige tot ernstige vorm van Alzheimer en met een hoge aanvangsscore voor agitatie en agressie.

• **De ongewenste musculoskeletaire effecten van statines**

Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1-10.

**Besluit**

Verschillende observationele onderzoeken stellen vast dat het risico van musculoskeletale pijn bij statinegebruik geen zeldzaam fenomeen is. Deze pijn kan een negatief effect hebben op de therapietrouw. Twee studies stellen verschillen vast tussen de statines onderling. De spiertoxiciteit lijkt evenredig te zijn aan de potentie van het statine om het LDL-cholesterol te doen dalen.