



Inhoud december 2016 volume 15 nummer 10

Editoriaal

Prognostiek

Marc Lemiengre

244

Minerva

- Bèta-blokkers na myocardinfarct?
Thierry Christiaens, Tom Poelman 246
- Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes
Paul De Cort 250
- Topische behandelingen voor psoriasis van de hoofdhuid
Jo Lambert 254
- Ibuprofen als alternatief voor antibiotica bij urineweginfecties?
Stefan Heytens, Thierry Christiaens 258
- Nut van multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap?
Gert Laekeman 262

EBM-begrippen

Wat is het 'gewicht' van een studie in een meta-analyse?

Barbara Michiels

266



Prognostiek

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

De dood is niet alleen een feit dat de mens op het einde van zijn aardse leven te wachten staat, maar bovenal is ze ook een structuur die de dagelijkse existentie van het begin tot het einde tekent. Zodra een mens geboren wordt, is hij terstond oud genoeg om te sterven (1). Patiënten verwachten van hun behandelende arts dat ze zicht krijgen op de tijd die hen nog rest, maar een gesprek hierover blijft voor beide partijen een opgave.

De decompressie van de morbiditeit zorgt er niet alleen voor dat mensen langer leven maar dat ze ook langer ziek zijn. Dit langer ziek zijn is echter zeer ongelijk verdeeld. We zien dat mensen van dezelfde leeftijd zeer verschillend gezond of ziek kunnen zijn en dat schattingen van de prognose veeleer bepaald worden door de morbiditeit van de patiënt en minder door zijn kalenderleeftijd. De prognose in rekening brengen bij het nemen van beslissingen wordt hierdoor een inschatting die zeer patiëntgebonden en dus zeer particulier is. Haaks hierop huilt de geneeskunde als wetenschap juist voor dit particuliere bij de patiënt omdat zij net op zoek is naar het universele of het uitwisselbare bij de patiënt. EBM en aanbevelingen zijn hierbij de vuurtorens die universeel ziekte- en niet-ziekte-gerelateerde beslissingen van artsen sturen.

Een Amerikaans kwalitatief onderzoek naar de manier waarop huisartsen rekening hielden met de prognose op lange of korte termijn bij het nemen van beslissingen voor de zorg van oudere patiënten bracht nog maar eens aan het licht hoe lastig artsen en patiënten het hebben om rekening te houden met en het bespreekbaar maken van een door ziekte beperkte levensduur (2). Dit is zeker invoelbaar want arts en patiënt sluiten hoe dan ook impliciet een contract af om het lijden te beperken, de levenskwaliteit maximaal te ondersteunen en de dood zolang mogelijk uit te stellen.

Moeten we rekening houden met de prognose van de patiënt op 5 of 10 jaar wanneer we preventieve zorg (cardiovasculaire risicocontrole, vermijden van diabetes mellitus type 2 of osteoporose, kankerscreening) of curatieve zorg (nierdialyse, cataractchirurgie, prothesen, enzovoort) aanbieden of is het inschatten van prognose op langere termijn zo moeilijk dat men er best geen rekening mee houdt. Deze onzekerheid was voor sommige ondervraagden een belangrijke hinderpaal om rekening te houden met prognose. Hoewel de ondervraagden aangaven dat ze weinig vertrouwd waren met prognostische tools (behalve de leeftijd) en ze in belangrijke mate vertrouwden op hun intuïtie, was het toch duidelijk dat prognose duidelijker meespeelde bij het nemen van beslissingen naarmate de patiënt zieker en zijn functionele status slechter werd. Dat wil echter nog niet zeggen dat men de prognose met de patiënt daadwerkelijk besprak. Men noemde dit laatste trouwens een belangrijke hinderpaal: 'spreken over de prognose bij een patiënt is moeilijk', 'ik ben bang dat de patiënt het gevoel zal hebben dat ik hem opgeef of dat ik niet alles zal doen wat ik kan om hem te helpen'. Andere artsen gaven aan dat het informeren van de patiënt over zijn prognose zo tijdsintensief is dat het werkschema hiermee in de war raakt. Het is ook zeer lastig spreken over een beperkte levensverwachting omdat dit haaks staat op de gangbare medische en maatschappelijke cultuur. Sommigen gaven zelfs toe dat het loslaten van strenge behandelingscriteria (zoals HbA1c < 7) een kwaliteitsbonus kan kosten. Dit laatste heeft uiteraard enkel betekenis binnen de lokale gezondheidszorgcultuur.

Deze kwalitatieve studie brengt geen grote, nieuwe, verhelderende inzichten. Integendeel, ze maakt alleen duidelijk hoe moeilijk artsen het hebben om om te gaan met 'prognostiek'. De tools zijn ontoereikend en het blijft buitengewoon moeilijk omdat de prognose bij ouderen individueel zeer verschillend kan zijn. Schalen zoals de

frailty scale en de palliatieve-zorgindicator PICT (3,4) zijn meestal onbekend en dus ongebruikt. Verder is het duidelijk dat richtlijnen meer gedifferentieerd kunnen worden door met leeftijd en bestaande morbiditeit rekening te houden. Het wetenschappelijk klinisch onderzoek bestudeert als fundament van EBM op basis van een strikte methodologie vrij vergelijkbare groepen maar gaat voorbij aan de complexiteit van de problematiek van de oudere met een belangrijke comorbiditeit. Het verzamelen van toetsbare gegevens over prognose wordt hierdoor zeer moeilijk. Beschrijvend en kwalitatief onderzoek kan hierbij wel enige ondersteuning bieden. De paradigmashift van *cure* naar *care* of van ziektegericht naar doelgericht handelen bij de zorg voor ouderen is werkzaam in de praktijk ondanks een beperkte wetenschappelijke onderbouwing. Deze paradigmashift heeft gevolgen voor de relatie tussen arts en patiënt. De beslissingen die men neemt in samenspraak met de patiënt, kan men namelijk veel beter afstemmen op de verwachtingen en de bezorgdheden over levenskwaliteit die door de patiënt zelf worden verwoord.

Besluit

Voor artsen en patiënten blijft het gesprek over de levensverwachting moeilijk omdat dit onlosmakelijk verbonden is met een expliciet of impliciet gesprek over het levenseinde. Dit gesprek blijft voor arts en patiënt een confrontatie met de dood die voor beiden de dagelijkse existentie van het begin tot het einde tekent.

Referenties

1. Heidegger M. Zijn en tijd. Nijmegen: Sun, 2013.
2. Schoenborn NL., Bowman TL, Cayea D, et al. Primary care practitioners' views on incorporating long-term prognosis in the care of older adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:671-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.0670
3. URL: www.palliatief.be/pict
4. URL: http://www.cfpc.ca/uploadedFiles/Directories/Committees_List/2015-04%20The%20Clinical%20Frailty%20Scale.pdf

Bèta-blokkers na myocardinfarct?

Referentie

Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032

Duiding

Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Heymans Instituut voor Farmacologie, UGent, Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van bèta-blokkers op mortaliteit en morbiditeit bij patiënten die een acuut myocardinfarct doormaken in de huidige medische zorgcontext (met reperfusie therapie en behandeling met aspirine en statine)?

Achtergrond

Een systematische review op basis van (oudere) gerandomiseerde klinische studies besloot dat het gebruik van bèta-blokkers na een acuut myocardinfarct effectief is op vlak van morbiditeit en mortaliteit (1). Het is de vraag of deze behandeling in het huidige cardiologische tijdperk met reperfusie therapie via revascularisatieprocedure of toediening van trombolytica en met gebruik van antiaggregantia en hypolipemiërende middelen nog relevant is.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Google Scholar (tot februari 2013)
- zonder taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 60 gerandomiseerde klinische studies die bèta-blokkers vergelijken met placebo, geen behandeling of een andere behandeling bij minstens 100 patiënten met een acuut myocardinfarct; 40 'acuut myocardinfarct'-studies (gestart binnen de eerste 48 uur na de start van de symptomen) en 20 'post-myocardinfarct'-studies (gestart >48 uur na de start van de symptomen); 12 studies (n=48 806 patiënten) in het 'reperfusie'-tijdperk (>50% van de patiënten krijgen reperfusie therapie met coronaire revascularisatie of trombolytica of aspirine/statine) en 48 studies (n=31 479 patiënten) in het 'pre-reperfusie'-tijdperk; studies duurden gemiddeld 10 maanden (van enkele dagen tot 4 jaar), 14 studies (n=20 418 patiënten) duurden langer dan 1 jaar
- exclusiecriteria: studies die twee verschillende bèta-blokkers vergelijken, patiënten met systolisch hartfalen.

Bestudeerde populatie

- in totaal 102 003 patiënten met een acuut myocardinfarct.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire sterfte, plotse dood, recidief myocardinfarct, recidief angor, hartfalen, cardiogene shock, CVA, medicatiestop
- intention to treat analyse
- subgroepanalyses naargelang 'reperfusie'- versus 'pre-reperfusie'-tijdperk; vroege initiële intraveneuze versus geen initiële intraveneuze dosis bèta-blokker; effect na 30 dagen, tussen 30 dagen en 1 jaar en >1 jaar post-myocardinfarct.

Resultaten

- binnen de 48 uur na een acuut myocardinfarct zag men met bèta-blokkers een statistisch significante daling van de globale mortaliteit in 'pre-reperfusie'-studies (**rate ratio (RR)** 0,86 met 95% BI van 0,79 tot 0,94) maar niet in 'reperfusie'-studies (RR 0,98 met 95% BI van 0,92 tot 1,05); ook post-myocardinfarct zag men met bèta-blokkers een statistisch significante daling van de globale mortaliteit in 'pre-reperfusie'-studies (RR 0,79 met 95% BI van 0,70 tot 0,89) maar niet in 'reperfusie'-studies (RR 1,43 met 95% BI van 0,54 tot 3,76)
- binnen de 48 uur na een acuut myocardinfarct zag men een statistisch significante daling van 13% in cardiovasculaire mortaliteit, van 22% in recidief myocardinfarct en van 12% in recidief angor voor 'pre-reperfusie'-studies en een daling van 28% in recidief myocardinfarct en van 20% in recidief angor maar tegelijk een toename van 10% in hartfalen en van 29% in cardiogene shock in de 'reperfusie'-studies; postmyocardinfarct was de daling in myocardinfarct niet langer statistisch significant voor de 'reperfusie'-studies en zag men een statistisch significante toename van 16% in hartfalen voor de 'pre-reperfusie'-studies
- in 'pre-reperfusie'-studies was er alleen winst in globale mortaliteit wanneer men bèta-blokkers intraveneus in de acute fase toediende; vroege initiële toediening van bèta-blokkers had geen invloed op de globale mortaliteit in 'post-reperfusie'-studies
- voor 'pre-reperfusie'-studies gaf toediening van bèta-blokkers zowel op dag 30, tussen dag 30 en 1 jaar en >1 jaar een daling van globale mortaliteit; in de 'reperfusie'-studies zag men op dag 30 een statistisch significante daling van recidief acuut myocardinfarct en angor maar ook een toename van hartfalen en cardiogene shock terwijl tussen dag 30 en 1 jaar de incidentie van hartfalen toenam.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat binnen de huidige therapeutische aanpak van acuut myocardinfarct bèta-blokkers geen voordeel bieden op vlak van globale mortaliteit maar wel leiden tot een daling van recidief myocardinfarct en angor op korte termijn ten koste van een hogere kans op hartfalen en cardiogene shock. Volgens hen moet de sterkte van de aanbeveling om bèta-blokkers post-myocardinfarct te gebruiken herzien worden.

Financiering van de studie

Geen externe financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs had banden met meerdere medische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De selectie van studies en het opsporen van bias volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration (2) in de verschillende studies gebeurde door twee onafhankelijke auteurs. Drie vierde van de 'pre-reperfusie'-studies en de helft van de 'reperfusie'-studies had een hoog risico op **bias**. Dankzij de ruime in- en exclusiecriteria slaagde men erin om een groot aantal studies met een groot aantal geïncludeerde patiënten te selecteren ten koste van een zeer belangrijke klinische heterogeniteit. Zo is

er een hoge diversiteit in studieopzet (uiteenlopende eindpunten), populatiegrootte (n=100 tot n=46 000), setting (coronaire unit tot thuis), duur (5 dagen tot 3 jaar) en medicatiegebruik (13 verschillende bèta-blokkers aan diverse doses en zowel intraveneus als oraal). De subgroepanalyse naargelang de (veronderstelde) aanpak (reperfusie versus geen reperfusie) is eigenlijk meer een veredelde 'historische vergelijking'. De sterke verschillen in effect tussen de twee groepen lijken deze tweedeling te onderbouwen maar zouden ook perfect aan het toeval te wijten kunnen zijn. De meta-analyses zijn uitgevoerd volgens **intention to treat**. Men voerde ook **sensitiviteitsanalyses** uit die nooit een verschil in resultaten opleverden.

Interpretatie van de resultaten

De vraag of het gebruik van bèta-blokkers post-myocardinfarct winst in mortaliteit en morbiditeit oplevert in het huidige cardiologische zorgbeleid, is zeer relevant. Slechts 12 studies vonden plaats in het 'reperfusie'-tijdperk tegenover 48 studies in het 'pre-reperfusie'-tijdperk. Eén studie, de COMMIT-studie, nam hierbij 94% van de 'reperfusie'-populatie voor haar rekening en had dus een groot gewicht in de meta-analyse (64 op een totaal van circa 66) (3,4). In deze studie kregen meer dan 45 000 Chinese patiënten tijdens de acute fase van een myocardinfarct intraveneus en vervolgens oraal metoprolol toegediend. Na 30 dagen zag men geen winst in globale mortaliteit, noch in een samengestelde uitkomstmaat van mortaliteit, myocardinfarct en hartstilstand. Er waren wel minder recidieven van hartinfarct ten koste van meer gevallen van cardiogene shock, vooral tijdens de allereerste dag. Alle patiënten kregen aspirine, 50% kreeg een dubbele antiplaatjetherapie, twee derde kreeg een ACE-inhibitor en 54% fibrinolyse. Het is de vraag of we deze resultaten kunnen extrapoleren naar een Westerse populatie (met andere genetische kenmerken en omgevingsfactoren). Zeker is wel dat een sensitiviteitsanalyse met exclusie van deze studie evenmin winst in mortaliteit met bèta-blokkers kon aantonen. Nochtans was er met een totale studiepopulatie van 48 806 patiënten van alle 'reperfusie'-studies samen voldoende power om een verschil in mortaliteit aan te tonen. De auteurs verklaren de afwezigheid van effect op mortaliteit met het feit dat reperfusie de vorming van littekenweefsel in de infarctzone voorkomt, waardoor de kans op ritmestoornissen verkleint en de potentieel beschermende rol van bèta-blokkers overbodig wordt. Ook kan het zijn dat de winst in de preventie van recidief myocardinfarct (NNT 209) geneutraliseerd wordt door een groter risico op hartfalen (NNH 79) en cardiogene shock (NNH 90) als gevolg van het negatieve inotrope effect van bèta-blokkers.

Naast de vraag over het nut van een acute toediening is voor de huisarts de vraag naar het nut van bèta-blokkers tijdens de eerste jaren na het myocardinfarct meer relevant, zeker voor een populatie van patiënten met een vaak belangrijke polyfarmacie (zoals aspirine, statine, strikte controle van de bloeddruk als secundaire preventie). De gebruikelijke praktijk om bèta-blokkers gedurende minstens één jaar na het myocardinfarct voor te schrijven steunt onder andere op een studie uit het pre-reperfusietijdperk waarin een verlaging van het risico op plotse dood werd aangetoond (5). Het effect van bèta-blokkers post-myocardinfarct op lange termijn bij patiënten die reperfusie kregen, blijft na de hier besproken systematische review onduidelijk. Ook een recent cohortonderzoek stelt het effect van langdurig systematisch gebruik van bèta-blokkers postmyocardinfarct in vraag (6). Maar, voor dergelijke belangrijke beleidsvraag kan alleen een goed opgezette RCT die onderzoekt welke extra winst een bèta-blokker één tot drie jaar na een intensieve acute aanpak van een myocardinfarct (met reperfusie) oplevert, een antwoord bieden.

Besluit van Minerva

Op basis van deze systematische review en meta-analyse blijken bèta-blokkers in het huidige tijdperk van reperfusiotherapie en secundaire preventie met antiaggregantia en hypolipemiërende middelen niet nuttig te zijn tijdens de acute fase en de eerste weken na een myocardinfarct. Verder onderzoek is echter noodzakelijk naar het effect van een langdurige behandeling met bèta-blokkers.

Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn acuut myocardinfarct beveelt in de initiële behandelingsfase een bèta-blokker (metoprolol 2-5 mg i.v.) aan wanneer tachycardie, aritmie of hypertensie optreedt (7). In de Belgische zorgcontext is deze aanbeveling weinig relevant voor de huisarts. Daarnaast moet het starten van een bèta-blokker overwogen worden bij alle patiënten met een acuut myocardinfarct na hemodynamische stabilisatie en in afwezigheid van contra-indicaties (7,8). Een levenslange toediening van bèta-blokkers is noodzakelijk bij patiënten met systolisch hartfalen. Bij patiënten zonder systolisch hartfalen zou de behandeling minstens 12 maanden voortgezet moeten worden (8). De huidige systematische review en meta-analyse stelt het systematisch gebruik van bèta-blokkers in de (sub-) acute fase van een myocardinfarct in vraag bij patiënten die reperfusetherapie en secundaire preventie met antiaggregantia en hypolipemiërende middelen krijgen. Het nut van het langdurig gebruik van bèta-blokkers postmyocardinfarct blijft nog onduidelijk.

Referenties

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. DOI: 10.1136/bmj.318.7200.1730
2. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
3. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67661-1
4. Michiels B. Wat is het gewicht van een studie in een meta-analyse? *Minerva* 2016;15(10):266-7.
5. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80:35J-39J.
6. Puymirat E, Riant E, Aissoui N, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801. DOI: 10.1136/bmj.i4801
7. Acuut coronair syndroom en myocardinfarct. Duodecim Medical Publications. Laatste contextuele review: 04/10/2014.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Myocardial infarction: cardiac rehabilitation and prevention of further cardiovascular disease. Clinical guideline 172. NICE, 2013.

Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes

Referentie

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van een intensieve (streefwaarde <120 mmHg) versus een standaard (streefwaarde <140 mmHg) behandeling van de systolische bloeddruk bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes mellitus?

Achtergrond

De Syst-Eur studie toonde bij 65-plussers duidelijk aan dat een behandeling van geïsoleerde systolische hypertensie tot een streefbloeddruk <150 mmHg belangrijke winst oplevert voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (1). Of een lagere streefwaarde van systolische bloeddruk (<120 mmHg) meer winst oplevert in een populatie met hoog cardiovasculair risico zonder diabetes mellitus, is nog onduidelijk.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 9 361 mannen en vrouwen (36% vrouwen) van 50 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd 67,9 (SD 9,4) jaar van wie 28,2% ≥ 75 jaar) met een systolische bloeddruk (SBD) tussen 130 en 180 mmHg (gemiddelde SBD van 139,7 (SD 15) mmHg en diastolische bloeddruk van 78 (SD 12) mmHg) en een verhoogd cardiovasculair risico (klinische of subklinische cardiovasculaire ziekte, chronische nierziekte met eGFR tussen 20 en 60 ml/min, tienjaarsrisico >15% op de Framingham-risicoscore, ≥75 jaar); ongeveer 31% van de deelnemers behoorde tot het zwarte ras; er was een gemiddelde inname van 1,8 (SD 1) antihypertensiva per deelnemer; ongeveer 9% nam geen antihypertensivum
- exclusiecriteria: aanbevolen antihypertensivum voor specifieke indicatie (zoals bèta-blokker post-myocardinfarct) nog niet opgestart, secundaire hypertensie, SBD <110 mmHg, proteïnurie ≥1 g/24u, diabetes mellitus, voorgeschiedenis van CVA of TIA, polycystische nierziekte, eGFR <20 ml/min, recente (<3 maanden) voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenis, ernstig hartfalen (ejectiefractie <35%), levensverwachting <3 jaar.

Onderzoeksopzet

Multicenter (102 centra), gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie met twee parallele groepen:

- intensieve behandelingsgroep met streefwaarde voor SBD <120 mmHg; gedurende 3 maanden maandelijkse aanpassing van de medicatie tot SBD <120 mmHg
- standaardbehandelingsgroep met streefwaarde voor SBD <140 mmHg; gedurende 3 maanden maandelijkse aanpassing van de medicatie tot SBD tussen 135 en 139 mmHg
- de medicatie in het studieformulier (het thiazidediureticum chloortalidon als eerstelijnsmiddel, lisdiureticum in geval van ernstige nierinsufficiëntie, bèta-blokker in geval

van coronair hartlijden, bij voorkeur amlodipine als calciumantagonist, lisinopril en losartan als RAS-remmer) werd gratis aangeboden

- follow-up: driemaandelijks gestructureerd interview om zelfgerapporteerde cardiovasculaire gebeurtenissen op te sporen, aangevuld met het opvragen van dossiergegevens en ECG's.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van acuut myocardinfarct, acuut coronair syndroom, CVA, acuut hartfalen en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaat: elk element van de samengestelde primaire uitkomstmaat, globale sterfte, samengestelde uitkomstmaat van de primaire uitkomstmaat en globale sterfte, vermindering van nierfunctie, ongewenste effecten
- intention to treat analyse.

Resultaten

- tijdens de mediane follow-up van 3,26 jaar was de gemiddelde systolische bloeddruk 121,5 mmHg in de intensieve behandelingsgroep en 134,6 mmHg in de standaardbehandelingsgroep
- de samengestelde primaire uitkomstmaat deed zich voor bij 243 (1,65% per jaar) patiënten in de intensieve behandelingsgroep en bij 319 (2,19% per jaar) patiënten in de standaardbehandelingsgroep; HR 0,75 met 95% BI van 0,64 tot 0,89 en $p < 0,001$
- in de intensieve behandelingsgroep zag men een daling in acuut hartfalen (HR 0,62 met 95% BI van 0,45 tot 0,84), cardiovasculaire sterfte (HR 0,57 met 95% BI van 0,38 tot 0,85), globale sterfte (HR 0,73 met 95% BI van 0,60 tot 0,90) en de samengestelde uitkomstmaat van de primaire uitkomstmaat en globale sterfte (HR 0,78 met 95% BI van 0,67 tot 0,90)
- in de subgroep van patiënten zonder verminderde nierfunctie bij inclusie zag men meer patiënten met een afname in eGFR van $>30\%$ tot <60 ml/min/1,73m² (HR 3,49 met 95% BI van 2,44 tot 5,10)
- statistisch significant meer gevallen van hypotensie (HR 1,70 met $p < 0,001$), syncope (HR 1,44 met $p = 0,003$), acuut nierfalen (HR 1,71 met $p < 0,001$), hyponatriëmie <130 mmol/l (HR 1,76 met $p < 0,001$) en hypokaliëmie $<3,0$ mmol/l (HR 1,50 met $p = 0,006$) deden zich voor in de intensieve behandelingsgroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder diabetes mellitus een behandelingsstreefdoel voor systolische bloeddruk lager dan 120 mmHg versus lager dan 140 mmHg resulteert in significant minder fatale en niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen en globale sterfte maar wel gepaard gaat met meer ernstige ongewenste effecten.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute on Aging.

Belangenconflicten van de auteurs

2 farmaceutische firma's stelden medicatie ter beschikking voor het onderzoek. Eén auteur vermeldt belangen met een tiental firma's en één auteur werd vergoed door Academic Press.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het randomisatieproces van deze RCT wordt niet volledig beschreven. Er wordt wel vermeld dat er een stratificatie per centrum is uitgevoerd. De basiskarakteristieken verschilden statistisch niet significant tussen beide onderzoeksgroepen. De steekproefgrootte was voldoende groot om met een **power** van bijna 90% een verschil van 20% in de primaire samengestelde uitkomstmaat aan te tonen. De samengestelde uitkomstmaat is duidelijk in het protocol vastgelegd en bestaat uit componenten die

voor de patiënt even belangrijk zijn en waarvoor men met behandeling eenzelfde tendens van werkzaamheid kan verwachten (2,3). Het was niet mogelijk om de interventie en de follow-up blind uit te voeren. De toewijzing van de gebeurtenissen tijdens de follow-up gebeurde wel door een comité dat blind was voor de randomisatie. Men plande op voorhand subgroepanalyses naargelang aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte, chronische nierinsufficiëntie, geslacht, ras, leeftijd en initiële systolische bloeddruk.

Resultaten in perspectief

De gemiddelde cardiovasculaire Framingham-risicoscore bedroeg 20% wat wijst op patiënten met 'hoog risico'. Verder waren de basiskarakteristieken bij aanvang van de studie vrij heterogeen: slechts 20% van de deelnemers had een persoonlijke cardiovasculaire voorgeschiedenis, de gemiddelde systolische bloeddruk bedroeg bij 34% van de deelnemers minstens 145 mmHg, circa 13% rookte, 42% had een totaal cholesterol van minstens 190 mg/dl, de helft was obees (BMI >30), de helft nam aspirine en 45% een statine. Voor de Belgische huisarts gaat het dus om een herkenbare groep van hoogrisicopatiënten. Nochtans had deze hoogrisicogroep bij aanvang van de studie een gemiddelde systolische bloeddruk van 139,7 mmHg (= 'hoog normaal') en een diastolische bloeddruk van 78 mmHg (= 'normaal'). Een verhoogde bloeddruk is dus zeker niet de belangrijkste factor van het hoogrisicoprofiel van deze studiepopulatie.

Reeds in 2002 publiceerde Minerva over het resultaat van een cohortonderzoek (n=6 859) dat zocht naar het verband tussen een hoog normale bloeddruk en cardiovasculair risico na 10 jaar (4,5). Een medicamenteuze behandeling van deze hoog normale bloeddruk betekende een reductie van 10% tot 30% in relatief risico op hart- en vaatziekten. Met een NNT van 24 tot 102 voor 65-plussers twijfelden we echter aan het klinische belang van dit voordeel. In de hier beschreven interventiestudie bij hoogrisicopatiënten zonder diabetes met een gemiddelde leeftijd van 67,9 jaar bedroeg na 3,26 jaar de NNT 61 voor het samengestelde primaire eindpunt, 90 voor totale sterfte en 172 voor cardiovasculaire sterfte. Merkwaardig genoeg zijn deze resultaten bij hoogrisicopatiënten vergelijkbaar met de resultaten van de cohortstudie (4,5). De vraag is ook of de NNT van 61 behouden zal blijven bij een meer langdurige behandeling, ook al blijkt uit de Kaplan-Meier curve dat de hazard ratio voor het primaire eindpunt en de totale sterfte met de jaren toeneemt in het voordeel van de intensieve behandeling. We kunnen ons immers afvragen wat er zal gebeuren als de achteruitgang van de nierfunctie in de intensieve behandelingsgroep klinisch relevant wordt. In een eerdere duiding van Minerva waarschuwden we reeds voor het risico van lagere bloeddrukwaarden bij 70-plussers met hypertensie en chronische nierinsufficiëntie en besloten we dat de streefwaarde van 140/90 mmHg waarschijnlijk best behouden blijft (6,7). Tot slot moeten we ook rekening houden met de statistisch significante toename van hypotensie, syncope, hyponatriëmie en hypokaliëmie onder een intensieve bloeddrukbehandeling.

Besluit van Minerva

Alhoewel het verhoogde cardiovasculaire risico van deze studiepopulatie zonder diabetes mellitus waarschijnlijk in beperkte mate wordt bepaald door hypertensie, zien we toch een daling van de samengestelde uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en van de globale mortaliteit wanneer de streefwaarde voor systolische bloeddruk 120 mmHg in plaats van 140 mmHg bedraagt. Deze winst gaat echter gepaard met een toename van ongewenste effecten zoals acuut nierfalen, hypotensie, syncope en elektrolytstoornissen. Er is bijkomend onderzoek nodig om te bepalen voor welke patiëntengroepen de klinische kosten-batenbalans gunstig is.

Voor de praktijk

Naar aanleiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration besloten we dat de streefbloeddruk voor een hypertensiebehandeling bij patiënten zonder diabetes of nierziekte 140/90 mmHg bedraagt (8,9). Ook de herziene aanbeveling hypertensie van Domus Medica vermeldt deze waarde (10). Het recente consensusrapport over 'het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie' beveelt op basis van observationele studies (waarin niets gezegd wordt over de

diastolische bloeddruk) aan om bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren een systolische bloeddruk tussen 130 en 140 mmHg na te streven (GRADE C) (11).

De herziene aanbeveling ‘Hypertensie’ vermeldt dat hoogrisicopatiënten behandeld moeten worden tot de streefwaarde van 140/90 mmHg bereikt is. Hiertoe kan naast een niet-medicamenteuze aanpak (dieet, bewegen, niet roken) snel gestart worden met antihypertensiva (10). De hier besproken studie bij hoogrisicopatiënten met een normale diastolische en hoognormale tot matig verhoogde systolische bloeddruk toont een daling van de samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en globale mortaliteit, wanneer de streefwaarde voor systolische bloeddruk 120 mmHg in plaats van 140 mmHg bedraagt. Maar, deze winst gaat ten koste van een grotere kans op de ontwikkeling van nierinsufficiëntie. Dit dilemma moet overwogen met de patiënt besproken worden. Een globale aanpak van alle risicofactoren (roken, sedentaire leefstijl, overgewicht, LDL-cholesterol, hypertensie) moet steeds op de voorgrond staan.

Referenties

1. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6
2. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
3. Lim E, Brown A, Helmy A, et al. Composite outcomes in cardiovascular research: a survey of randomized trials. *Ann Intern Med* 2008;149:612-7.
4. De Cort P. Is hoog normale bloeddruk een cardiovasculair risico? *Minerva* 2002;31(5):267-8.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7. DOI: 10.1056/NEJMoa003417
6. De Cort P. Streefbloeddruk bij chronische nierinsufficiëntie. *Minerva bondig* 25/4/2014.
7. 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. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00004
8. De Cort P. Streefbloeddruk voor hypertensiebehandeling. *Minerva* 2010;9(2):22.
9. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2
10. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herziene aanbeveling. *Domus Medica* 2009. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61. Opvolg rapport 2013.
11. RIZIV. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie. Consensusvergadering van 5-11-2015. Juryrapport – Lange tekst.

Topische behandelingen voor psoriasis van de hoofdhuid

Referentie

Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD009687.pub2

Duiding

Jo Lambert, Vakgroep Dermatologie, UGent

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van topische behandelingen voor psoriasis van de hoofdhuid?

Achtergrond

Bijna 80% van de patiënten met psoriasis heeft letsels ter hoogte van de schedel (1). Omdat deze rode, schilferende letsels moeilijk met kleding verborgen kunnen worden en vaak ook jeukerig zijn, is de kans op psychosociale problemen groot (2,3). Ondanks de moeilijke toegang door de beharing blijven topische middelen de eerste keuze (4,5). Corticosteroïden, vitamine D-analogen, teerpreparaten, dithranol, salicylzuur kunnen zowel in een short-contact- (shampoo) als in een leave-on- (lotion, gel, crème) vehikel toegediend worden. Aangezien psoriasis een chronische huidaandoening is, is het van belang te weten welk geneesmiddel het meest effectief en veilig is.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS; tot augustus 2015
- ISRCTN-, US National Institutes of Health Ongoing Trials-, Australian New Zealand Clinical Trials-, World Health Organization International Clinical Trials-, EU Clinical Trials register; tot september 2015
- literatuurlijsten van gevonden studies
- abstracts van internationale congressen over psoriasis
- ongepubliceerde studiegegevens via rechtstreeks contact met onderzoekers en sponsors
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 59 gerandomiseerde gecontroleerde studies met parallelle groepen, cross-over of **within subject design**; die voor de behandeling van psoriasis van de hoofdhuid gelijk welk actief product en vehikel op gelijk welke manier vergelijken; men vergeleek corticosteroïden, vitamine D-analogen (calcipotriol), combinatie van corticosteroïden en vitamine D-analogen, corticosteroïden plus salicylzuur, teerproducten, andere combinatieproducten met dithranol, kokosnootolie, ureum of salicylzuur, ciclopirox olamine, tacrolimus en cocois.

Bestudeerde populatie

- 11 561 patiënten van alle leeftijden met de diagnose van psoriasis van de hoofdhuid volgens klinische bevindingen of resultaten van biopsie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vermindering van de ernst van psoriasis door de arts ingeschat (op basis van **Investigator's Global Assessment (IGA)**), verbetering van levenskwaliteit, behandelingsstop wegens ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: subjectieve vermindering van de ernst van psoriasis (op basis van **Patient's Global Assessment (PGA)**), mineure ongewenste effecten waarvoor de behandeling niet onderbroken moest worden, ziektevrije tijd of duur van respons.

Resultaten

- meer volledige klaring volgens IGA met corticosteroïden versus vitamine D (RR 1,82 met 95% BI van 1,52 tot 2,18; N=4 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus corticosteroïden in monotherapie (RR 1,22 met 95% BI van 1,08 tot 1,36; N=4 studies) of vitamine D in monotherapie (RR 2,28 met 95% BI van 1,87 tot 2,78; N=4 studies)
- meer respons volgens IGA met corticosteroïden versus vitamine D (RR 2,09 met 95% BI van 1,80 tot 2,41; N=3 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus corticosteroïden in monotherapie (RR 1,15 met 95% BI van 1,06 tot 1,25; N=3 studies) of vitamine D in monotherapie (RR 2,31 met 95% BI van 1,75 tot 3,04; N=4 studies)
- onvoldoende gegevens beschikbaar over levenskwaliteit
- minder behandelingsstop wegens ongewenste effecten met corticosteroïden versus vitamine D (RR 0,22 met 95% BI van 0,11 tot 0,42; N=4 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus vitamine D in monotherapie (RR 0,19 met 95% BI van 0,11 tot 0,36; N=3 studies)
- meer respons volgens PGA met corticosteroïden versus vitamine D (RR 1,48 met 95% BI van 1,28 tot 1,72; N=3 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus corticosteroïden in monotherapie (RR 1,13 met 95% BI van 1,06 tot 1,20; N=2 studies) of vitamine D in monotherapie (RR 1,76 met 95% BI van 1,46 tot 2,12; N=4 studies)
- frequente ongewenste effecten voor deze drie interventies waren lokale irritatie, pijn en folliculitis
- zowel corticosteroïden en vitamine D in monotherapie als de combinatie corticosteroïden + vitamine D waren effectiever dan vehikel
- geen verschil in effectiviteit tussen matig, sterk en zeer sterk werkzame corticosteroïden
- geen evaluatie mogelijk van het effect van salicylzuur, teerproducten, dithranol of andere topische behandelingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel de combinatie van corticosteroïden en vitamine D als corticosteroïden in monotherapie effectiever en veiliger waren dan vitamine D in monotherapie. Gezien het gelijkaardige veiligheidsprofiel en het slechts geringe voordeel van de combinatie versus corticosteroïden in monotherapie besluiten ze dat een topisch corticosteroïd in monotherapie zeker aanvaardbaar is als kortetermijnbehandeling van psoriasis van de hoofdhuid. Verdere RCT's zouden moeten onderzoeken of specifieke behandelingen de levenskwaliteit van patiënten verbeteren. Ook een evaluatie op lange termijn (6-12 maanden) is noodzakelijk.

Financiering van de studie

The National Institute for Health Research (NIHR), UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Op één na hadden alle auteurs banden met één of meerdere farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit. Men zocht in veel verschillende databanken naar gepubliceerde studies. Ook niet-gepubliceerde studieresultaten werden opgespoord. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies volgens vooraf vastgelegde criteria. Er waren geen exclusiecriteria wat de grote klinische heterogeniteit in patiëntenpopulaties, dosissen van actieve producten en types van vehikels verklaart. Ook de extractie van gegevens gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers en bij discussie werd een derde onderzoeker geraadpleegd. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was zwak. Slechts 19% beschreef de randomisatiemethode en slechts 7% gaf voldoende informatie over **concealment of allocation**. Globaal genomen was er dus een hoog risico op **allocation bias** in de geïncludeerde studies. Van de 33 (56%) dubbelblind uitgevoerde onderzoeken waren er slechts 7 die duidelijk beschreven hoe ze patiënten en effectbeoordelaars geblindeerd hadden. Daarnaast was er een hoog risico op rapporteringsbias in verschillende studies en slechts 14 studies deden een intention to treat analyse. In sensitiviteitsanalyses bleek de invloed van afwezigheid van intention to treat de resultaten echter weinig te beïnvloeden. Dertig studies (ongeveer 50%) werden uitgevoerd of gesponsord door de producent van de studiemedicatie.

Interpretatie van de resultaten

Men groepeerde de 59 geïncludeerde studies in 11 head-to-head-vergelijkingen en 4 vehikel-gecontroleerde vergelijkingen. De beoordeling van effectiviteit was niet verschillend tussen patiënten en onderzoekers. De mediane duur van de studies was slechts 4 weken. Geen enkele studie onderzocht het effect op herval en uit de vier studies die levenskwaliteit als uitkomstmaat onderzochten, kon men geen onderbouwde conclusies trekken.

Corticosteroiden en vitamine D, zowel in mono- als in combinatietherapie waren effectiever dan hun vehikel in het verminderen en het doen verdwijnen van psoriasis van de hoofdhuid. (Zeer) sterk werkzame corticosteroiden waren effectiever dan vitamine D in het verminderen en het doen verdwijnen van psoriasis van de hoofdhuid. De NNT bedroeg respectievelijk 4 (95% BI van 4 tot 5) voor het verminderen en 8 (95% BI van 7 tot 11) voor het doen verdwijnen. Het bijkomende voordeel van een combinatie corticosteroid + vitamine D was klinisch niet relevant. Vandaar dat de auteurs terecht besluiten dat een corticosteroid als monotherapie zeker aanvaardbaar is. In twee studies zag men geen verschil in effectiviteit tussen sterk werkzame en zeer sterk werkzame corticosteroiden. Voor andere actieve producten waren er te weinig vergelijkende gegevens om iets over hun effectiviteit te kunnen besluiten. Dit geldt zeker voor oudere producten zoals teer.

In het algemeen reageert de behaarde hoofdhuid slecht op een topische behandeling, niet zozeer omdat het actief geneesmiddel moeilijker de huid binnendringt, maar eerder door een lage therapietrouw (6). Topica zijn op die plaats immers soms moeilijk aan te brengen en cosmetisch niet altijd aanvaardbaar (7). Selectie van het juiste vehikel is daarom van het allergrootste belang. Crèmes en zalven zijn knoeierig en moeilijk tot bij de hoofdhuid te krijgen. Nieuwere vehikels zoals shampoos, sprays en schuimen zouden meer geschikt kunnen zijn voor gebruik op de schedel. Er waren jammer genoeg weinig gegevens over vergelijkingen tussen vehikels in deze systematische review. Verder onderzoek zal dus ook de tolerantie van patiënten voor topische preparaten (geur, kleverigheid) moeten evalueren omdat dit een belangrijke impact op de levenskwaliteit kan hebben.

Corticosteroiden, vitamine D en de combinatie verschilden niet met vehikel in ongewenste effecten (huidirritatie, branderig gevoel, folliculitis). Er waren wel minder ongewenste effecten en er was ook minder medicatiestop wegens ongewenste effecten met corticosteroiden dan met vitamine D. Tussen sterk werkzame en zeer sterk werkzame corticosteroiden waren er geen verschillen in ongewenste effecten. De invloed van het vehikel op het veiligheidsprofiel is niet duidelijk door een tekort aan gegevens.

Er gebeurt momenteel onderzoek naar nieuwe en meer doeltreffende topische agentia voor korte- en langetermijngebruik met minder ongewenste effecten. We evolueren naar agentia die meer selectieve pathogenetische doelwitten blokkeren, zonder dat ze de bijwerkingen van langdurig corticosteroidgebruik hebben. Er moeten echter nog veel gegevens verzameld worden over hun

doeltreffendheid, veiligheid alsook over hun eventuele superioriteit. Ook de hogere kostprijs van dergelijke nieuwe behandelingen zal afgewogen moeten worden ten opzichte van de bestaande middelen (8).

Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat het gebruik van (zeer) sterk werkzame corticosteroiden effectiever en veiliger is dan vitamine D-analogen voor de topische behandeling van psoriasis van de hoofdhuid. Een combinatie van corticosteroiden en vitamine D-analogen heeft geen duidelijke klinisch relevante meerwaarde. Voor andere topische behandelingen bestaat er weinig evidentie. Goed opgezette studies op lange termijn zijn nodig om het effect op herhalpreventie en levenskwaliteit en de veiligheid van corticosteroiden met verschillende sterktes in combinatie met verschillende types vehikels te onderzoeken.

Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn en de NHG-Standaard (4,5) bevelen aan om psoriasis van de hoofdhuid op regelmatige basis (één tot meermaals per week) te behandelen met koolteershampoo omwille van het gunstige effect op de huid (minder schilfering, versterking barrièrefunctie, hydratatie en minder irritatie). De werkzaamheid van koolteershampoo voor psoriasis op de hoofdhuid is echter niet onderbouwd (9). Bovendien kunnen ongewenste effecten zoals irritatie en fotosensibiliteit optreden. Er bestaat bovendien terughoudendheid voor het gebruik van dit preparaat omdat er nog steeds onduidelijkheid bestaat over een eventueel carcinogeen effect. Koolteerpreparaten mogen zeker niet op beschadigde huid worden aangebracht (10). Dikke schilferlagen kunnen ook met salicylzuur-10%-crème of -zalf verweekt worden. Minstens één uur na het spoelen kan een lokale medicamenteuze behandeling aangebracht worden. De NHG-Standaard stelt hiervoor een stappenplan voor (5): een sterk werkzaam corticosteroid eenmaal per dag gedurende 4 weken; bij onvoldoende effect, een sterk werkzaam corticosteroid combineren met vitamine D gedurende 4 weken; bij onvoldoende effect, een zeer sterk werkzaam corticosteroid of een sterk werkzaam corticosteroid onder occlusie gedurende 4 weken. Wanneer het topische gebruik van een corticosteroid na 4 weken voldoende resultaat heeft opgeleverd, moet men de behandeling beperken tot een intermitterende behandeling. De huidige systematische review stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Referenties

1. van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998;197:31-6.
2. van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998;197:326-34.
3. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1993;32:587-91. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb05031.x
4. Psoriasis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/01/2014. Laatste contextuele review: 23/12/2015.
5. Van Peet PG, Spuls Ph, Ek JW, et al. NHG-Standaard Psoriasis (derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:128-35.
6. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155:729-36. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07405.x
7. Chan CS, Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:962-71. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.11.890
8. Rafael A, Torres T. Topical therapy for psoriasis : a promising future. Focus on JAK and phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Dermatol* 2016;26:3-8. DOI: 10.1684/ejd.2015.2663
9. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013 May;168:954-67. DOI: 10.1111/bjd.12276
10. Aanpak van plaque psoriasis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:46-50.

Ibuprofen als alternatief voor antibiotica bij urineweginfecties?

Referentie

Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, et al. Ibuprofen versus fosfomycine for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544. DOI: 10.1136/bmj.h6544

Duiding

Stefan Heytens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent en Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Heymans Instituut voor Farmacologie, UGent

Klinische vraag

Kan een behandeling met ibuprofen in plaats van met fosfomycine het aantal antibioticakuren verminderen zonder de duur van de symptomen te verlengen en zonder het risico op herval en ernstige complicaties te verhogen bij volwassen vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie?

Achtergrond

Gerandomiseerde gecontroleerde studies die antibiotica vergeleken met placebo voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij vrouwen, toonden aan dat de symptomen minder snel verdwenen in de placebogroep maar dat het aantal ernstige complicaties niet toenam (1,2). Alhoewel ongecompliceerde cystitis dus een zelflimiterende infectie blijkt te zijn, wordt een antimicrobiële therapie nog steeds als eerstekeuzebehandeling aanbevolen (3,4). In een pilootstudie met 79 vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie zag men geen verschil in de duur van de symptomen tussen een behandeling met ibuprofen versus ciprofloxacine. Wegens onvoldoende power konden de auteurs uit deze studie echter geen definitief besluit trekken (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 494 vrouwelijke patiënten tussen 18 en 65 jaar (gemiddelde leeftijd 37,3 (SD 14,4) jaar), gerekruteerd in 42 huisartspraktijken (ongeveer 12 vrouwen per praktijk) in Noord-Duitsland, met dysurie en/of frequency/urgency en met of zonder lage abdominale pijn
- exclusiecriteria: tekens van hoge urineweginfectie (koorts, flankpijn), verhoogde kans op een gecompliceerd verloop (zoals zwangerschap en nierziekte), urineweginfectie in de voorbije twee weken, blaascatheterisatie, in behandeling met NSAID's of antibiotica, voorgeschiedenis van gastro-intestinale ulcera of ernstige acute ziekte of exacerbatie van een chronische ziekte.

Onderzoeksopzet

Pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde dubbelblinde multicenter studie met twee parallele groepen:

- ibuprofengroep (n=241): vrouwen kregen gelulen met 400 mg ibuprofen om driemaal per dag gedurende drie dagen in te nemen en 1 zakje met 3 g placebo granulen om eenmalig in te nemen
- fosfomycinegroep (n=243): vrouwen kregen gelulen met placebo om driemaal per dag gedurende drie dagen in te nemen en 1 zakje met 3 g fosfomycine-trometamol om eenmalig in te nemen
- vóór randomisatie leverden alle vrouwen een urinestaal af dat door een centraal laboratorium onderzocht werd; de afkapwaarde voor een positief urinestaal was $>10^2$ cfu/ml

- in beide groepen kon de huisarts steeds een antibioticum voorschrijven in geval van persisterende of verergerende symptomen
- vrouwen vulden dagelijks een dagboek in met de ernst van hun symptomen (dysurie, frequency/urgency, laag abdominale pijn op een schaal van 0 (geen enkele last) tot 4 (ernstige last of heel frequent last)) en beperkingen in hun activiteiten
- studieverpleegkundigen verzamelden telefonisch gegevens over symptomen, inname van medicatie en bijkomende antibioticavoorschriften op dag 1, 3, 5 en 7 of tot volledig herstel
- op dag 28 verzamelde men gegevens over extra antibioticavoorschriften, ongewenste effecten en recidief van urineweginfecties.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal antibioticakuren (voor een urineweginfectie of een andere infectie) van dag 0 tot 28
 - ernst van symptomen, uitgedrukt in **area under the curve (AUC)** * van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores, van dag 0 tot 7; marge voor non-inferioriteit tussen ibuprofen en fosfomycine vastgelegd op 125%
- secundaire uitkomstmaten: AUC van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores van dag 0 tot 4, symptoomscore voor afzonderlijke symptomen van dag 0 tot 7, aantal vrouwen zonder symptomen op dag 4 en 7, beperking in activiteiten van dag 1 tot 7, duur van de symptomen, aantal (ernstige) ongewenste effecten en complicaties (koorts, pyelonefritis, sepsis), herval tot 28 dagen na het begin van de studie en over een periode van 6 en 12 maanden, aantal **DDD** antibiotica per patiënt
- intention to treat analyse voor de eerste primaire uitkomstmaat en **per protocol analyse** voor de tweede.

Resultaten

- het aantal antibioticakuren van dag 0 tot dag 28 was 66,5% (95% BI van 58,8% tot 74,4%; $p < 0.001$) lager in de ibuprofen- ($n=94$) versus de fosfomycinegroep ($n=283$)
- de symptoomscore verminderde gemiddeld van 6 punten op dag 0 naar < 1 punt op dag 7 in beide groepen; AUC van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores van dag 0 tot 7 was gemiddeld 17,3 (SD 11,0) voor ibuprofen en 12,1 (SD 8,2) voor fosfomycine; dat kwam neer op een ratio van 140,5% (met 95% BI van 125,4% tot 157,3%) waardoor de non-inferioriteitsmarge van 125% overschreden werd
- alle secundaire uitkomstmaten in verband met symptoomlast en beperking in activiteiten waren in het voordeel van de fosfomycinegroep; gemiddeld duurden de symptomen in de ibuprofengroep ongeveer 1 dag langer dan in de fosfomycinegroep (5,6 versus 4,6 dagen; $p < 0.001$).
- pyelonefritis trad op bij 5 vrouwen (2%) in de ibuprofen- en bij 1 vrouw (0,4%) in de fosfomycinegroep ($p=0,12$)
- er waren meer gastro-intestinale klachten (nausea, diarree) in de fosfomycine- versus de ibuprofengroep (15 versus 6)
- tussen dag 15 en 28 was er statistisch significant meer herval in de fosfomycine-versus de ibuprofengroep (11% versus 6%; $p=0,049$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat twee derden van de vrouwen met een ongecompliceerde urineweginfectie genezen met een symptomatische behandeling met ibuprofen. Deze behandeloptie kan men voorstellen aan vrouwen die een onmiddellijk gebruik van antibiotica willen vermijden en een iets hogere symptoomlast aanvaarden.

Financiering van de studie

Het Duitse federale ministerie van Onderwijs en Onderzoek.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsor was niet betrokken bij de studieopzet, de verzameling van gegevens, de analyse en rapportage van de resultaten. Geen enkele auteur vermeldde een belangenconflict.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch goed opgezette dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie. Selectiebias is mogelijk want niet-geïnccludeerde vrouwen (40% van hen weigerde immers om deel te nemen) hadden gemiddeld een hogere symptoomscore, al geruimere tijd symptomen, meer beperkingen in dagelijkse activiteiten, alsook meer recidieven in de voorgeschiedenis. Deze vertekening zal de externe validiteit van de resultaten compromitteren.

De auteurs verantwoordden niet waarom ciprofloxacin uit de pilootstudie (5) vervangen werd door fosfomycine. Klinische effectiviteitsstudies van fosfomycine voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis ontbreken. Misschien koos men voor fosfomycine omwille van de nog steeds lage resistentie en het gebruiksgemak. De keuze voor de dosis van ibuprofen is conform de aanbevolen dosis (6).

De randomisatie gebeurde computergestuurd en gestratificeerd per huisartspraktijk. Ook de manier waarop men patiënten, artsen en effectbeoordelaars blindeerde, gebeurde op een correcte manier. De meting van de area under the curve van de gesommeerde dagelijkse symptoomscores is niet gevalideerd. In plaats van de aanwezigheid van symptomen op een bepaald tijdstip kan men met deze techniek de globale ernst en duur van symptomen tijdens een bepaald tijdsinterval meten. De relevantie van deze sommatie voor de individuele patiënt is echter niet altijd duidelijk. De uitkomst zal bijvoorbeeld niet verschillend zijn bij vrouwen met kortdurende maar hevige symptomen en bij vrouwen met langdurige maar minder ernstige symptomen. Ook kunnen we geen verschil meer maken tussen ernstige last van één bepaald symptoom en lichte last van meerdere symptomen. Vrouwen in het eerste geval zullen meer gebaat zijn met een therapie die snel voldoende verbetering geeft. De steekproefgrootte van de studie werd berekend in functie van het aantonen van non-inferioriteit in symptoomscore tussen ibuprofen en fosfomycine. Voor een zelflimiterende aandoening als cystitis is het inderdaad niet noodzakelijk om aan te tonen dat beide producten op vlak van symptoomcontrole equivalent zijn (7,8). De marge van non-inferioriteit is echter arbitrair gekozen en maakt het moeilijk om de klinische relevantie van het resultaat correct in te schatten (9). Waarom men als eerste primaire uitkomstmaat koos voor “alle” antibioticabehandelingen in plaats van gestarte antibioticabehandelingen “na randomisatie”, is niet duidelijk.

Interpretatie van de resultaten

Dat het gebruik van antibiotica in deze studie lager zou uitvallen in de ibuprofen- versus de fosfomycinegroep, was te verwachten. Belangrijker is echter dat tweede derden van de vrouwen die initieel ibuprofen kregen, geen antibiotica nodig hadden na randomisatie. Dat is zowel op niveau van de individuele patiënt als op maatschappelijk vlak zeer relevant, maar ook niet echt nieuw. In eerdere studies kon men aantonen dat 54% van de patiënten met een ongecompliceerde urineweginfectie ook geneest met placebo in plaats van met antibiotica (1).

De niet-inferioriteit van ibuprofen ten opzichte van fosfomycine op het vlak van symptoomlast kon echter niet aangetoond worden. Ook duurden de symptomen onder ibuprofen gemiddeld één dag langer dan onder fosfomycine. De klinische relevantie van dit resultaat moeten we echter nuanceren want het verschil komt eigenlijk overeen met het verschil in symptoomduur tussen een behandeling met of zonder antibiotica voor acute streptokokkenangina (10).

In de ibuprofengroep waren ook meer gevallen van pyelonefritis. Dat verschil met de fosfomycinegroep was echter niet statistisch significant, maar misschien had de studie te weinig power om een verschil in ernstige ongewenste effecten op te sporen. In eerder placebogecontroleerd onderzoek kon men evenwel geen statistisch significant verschil in ernstige ongewenste effecten versus het referentieproduct aantonen (1,2). Door de selectiebias waarbij vrouwen met ernstigere symptomen minder kans hadden om geïnccludeerd te worden, kan het verschil in symptoomlast en voorkomen van ernstige ongewenste effecten tussen ibuprofen en fosfomycine in werkelijkheid nog

groter zijn. Anderzijds was de dosis van ibuprofen voor volwassenen eerder aan de lage kant. Men kan zich de vraag stellen of het kleine verschil in duur van de klachten zou blijven bestaan met 3x600 mg ibuprofen. In dat opzicht is er een studieprotocol verschenen voor een RCT waarbij 3x600 mg ibuprofen vergeleken wordt met mecillinam bij ongecompliceerde cystitis (11).

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat ibuprofen het gebruik van antibiotica kan beperken bij volwassen vrouwen met milde tot matige symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie. Dit voordeel moet afgewogen worden tegen een hogere symptoomlast. Het verschil in gemiddelde duur van de symptomen is echter beperkt tot één dag. De veiligheid van deze aanpak moet nog verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

De NHG-standaard stelt dat, indien gekozen wordt voor een afwachtend beleid, pijnstillende medicatie kan aangeraden worden (4). Ibuprofen zou een alternatief kunnen zijn voor een antibiotische behandeling bij vrouwen met milde tot matige symptomen van een ongecompliceerde urineweginfectie, na het uitsluiten van risicofactoren voor NSAID-gebruik en van gecompliceerde infecties of SOI's. Dit moet gebeuren in overleg met de patiënte en na voldoende uitleg over het natuurlijke verloop van de infectie (12).

* Area under the curve (AUC)

Met deze methode kan men de ernst van symptomen gedurende een bepaald tijdsinterval berekenen.

Referenties

1. Christiaens T, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-734.
2. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J infect* 2009;58:91-102. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.12.009
3. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Cystitis bij de vrouw. *WVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
4. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHG-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:270-80.
5. Bleidorn J, Gágyor I, Kochen MM, et al. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial. *BMC Med* 2010;8:30. DOI: 10.1186/1741-7015-8-30
6. Ibuprofen. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2016.
7. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
8. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. *Minerva* 2009;8(7):104.
9. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva* 2013;12(5):64.
10. Dirven K, De Sutter A, Van Royen P, et al. Herziening bestaande praktijkrichtlijnen. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 43A (D/2006/10.273/48).
11. Vik I, Bollestad M, Grude N. Ibuprofen versus mecillinam for uncomplicated cystitis - a randomized controlled trial study protocol. *BMC Infect Dis* 2014;14:693. DOI: 10.1186/s12879-014-0693-y
12. Leydon GM, Turner S, Smith H, Little P; UTIS Team. Women's view about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study. *BMJ* 2010;340:c279. DOI: 10.1136/bmj.c279

Nut van multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap?

Referentie

Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004905;pub4

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het voordeel van orale suppletie met multivitaminen en -mineralen tijdens de zwangerschap op gezondheidsuitkomsten bij moeder, foetus en kind?

Achtergrond

Door de toenemende vraag van moeder én foetus treedt een tekort aan micronutriënten vaker op tijdens de zwangerschap (1). Zo kampt naar schatting 38% van de zwangere vrouwen wereldwijd met anemie, waarvan ongeveer de helft door gebrek aan ijzer, en dat voornamelijk in ontwikkelingslanden (2). Anemie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een lager geboortegewicht bij het kind (3) en met een verhoogd risico op maternale complicaties (4). Suppletie met ijzer zou dit risico verlagen (5). Ook het risico op neurale buisdefecten zou men kunnen reduceren door suppletie met foliumzuur (6). Tijdens de zwangerschap kunnen nog andere deficiënties optreden, zoals voor vitamine A, vitamine D, jodium, zink,... Of suppletie van deze tekorten voordelig is voor moeder, foetus en kind, is nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (maart 2015): deze databank wordt gevoed door een maandelijkse zoektocht in de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) en CINAHL (EBSCO), een wekelijkse zoektocht in MEDLINE (Ovid) en Embase (Ovid), een handmatige zoektocht in 30 tijdschriften en proceedings van belangrijke congressen, alsook door wekelijkse alerts van 44 tijdschriften en een maandelijkse alert van BioMed Central
- referentielijsten van gevonden artikels en reviews
- experten voor bijkomende lopende studies
- geen restrictie op vlak van taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- 17 prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect onderzochten van suppletie tijdens de zwangerschap met minstens drie micronutriënten in vergelijking met geen suppletie, placebo (2 studies) of slechts één of twee micronutriënten (zoals ijzer al dan niet met foliumzuur) (15 studies) op uitkomstmaten bij moeder, foetus en kind; tussen de onderzoeksgroepen mocht geen verschil in co-interventies bestaan; er was geen beperking in duur van de interventie
- 15 studies zijn uitgevoerd in lage tot matige inkomenslanden en twee studies in West-Europa.

Bestudeerde populatie

- 137 791 zwangere vrouwen in eender welke periode van de zwangerschap; exclusie van HIV-positieve vrouwen en vrouwen met een hoog risico op voedingsstoornissen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vroeggeboorte (<37 weken); te kleine geboortelengte; te laag geboortegewicht (<2500 g); perinatale en neonatale mortaliteit; doodgeboorte.
- secundaire uitkomstmaten: maternale anemie (Hb <110 g/l in het derde trimester); maternale mortaliteit; miskraam (<28 weken); prematuur breken van de vliezen; pre-eclampsie; keizersnede; macrosomie; placentaruptuur; vroeggeboorte (<34 weken); vertraagde neuronale ontwikkeling op 6 en 12 maanden; deficiënte voedingsstatus van het kind op 6, 12 en 24 maanden; kostprijs van suppletie; ongewenste effecten van de supplementen; congenitale misvormingen (zoals neurale buisdefecten); matернаal welbevinden of tevredenheid.

Resultaten

- versus ijzer met of zonder foliumzuur zag men met een preparaat met minstens drie micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) een afname in het aantal kinderen met te laag geboortegewicht (RR 0,88 met 95% BI van 0,85 tot 0,91; N=15; n=70 044) of te kleine geboortelengte (RR 0,90 met 95% BI van 0,83 tot 0,97; N=14; n=67 036), alsook een afname van het aantal doodgeboorten (RR 0,91 met 95% BI van 0,85 tot 0,98; N=15; n=98 808); geen statistisch significant verschil in vroeggeboorte, maternale anemie in het derde trimester, miskraam, maternale sterfte, perinatale en neonatale sterfte, keizersnede
- versus placebo zag men met een preparaat met minstens drie micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) geen statistisch significante verschillen in vroeggeboorte, te laag geboortegewicht en te kleine geboortelengte en maternale anemie in het derde trimester (N=1), noch in aantal vrouwen met pre-eclampsie (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat suppletie met micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) uitkomsten in verband met geboorte verbetert. De consistente bevindingen van de verschillende systematische evaluaties vormen een sterke basis om ijzer en foliumzuur te vervangen door een preparaat met minstens drie micronutriënten dat ook ijzer en foliumzuur bevat, bij zwangere vrouwen in ontwikkelingslanden, waar tekorten voor vitamines en mineralen vaak voorkomen tijdens de reproductieve leeftijd. De inspanningen zouden zich moeten richten op de integratie van een dergelijke interventie in programma's voor maternale voeding en antenatale zorg in ontwikkelingslanden.

Financiering van de studie

Program Cooperative Agreement between UNICEF (Headquarters) and the Centre for Global Child Health, the Hospital for Sick Children, Toronto, Canada.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen te melden.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze review van de Cochrane Collaboration is correct. De inclusie van studies gebeurde op basis van duidelijke in- en exclusiecriteria door twee onafhankelijke onderzoekers. Ze maakten een **funnel plot** om **publicatiebias** uit te sluiten. Voor één uitkomstmaat werd de graad van evidentie verlaagd wegens een verhoogd risico op publicatiebias. Ook de extractie van gegevens en het evalueren van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was globaal

genomen goed. Voor alle onderzochte domeinen (waaronder randomisatie, concealment of allocation, blinding, rapportering) had minstens 50% van de geïncludeerde studies een laag risico op bias. Het is dus weinig waarschijnlijk dat de evidentie van deze review vertekend zal zijn. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse die studies met meer dan 20% verlies aan deelnemers uitsloot en vonden geen verschil in resultaten. De kwaliteit van de evidentie werd beoordeeld met het GRADE-systeem en de kwaliteit van de evidentie voor bijna alle primaire uitkomstmaten was goed. De primaire uitkomstmaten hebben een ‘hard’ karakter wat geen ruimte laat voor subjectiviteit.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review voegt slechts twee nieuwe studies toe aan een eerder uitgevoerde systematische review over hetzelfde onderwerp (7). Suppletie met minstens drie micronutriënten waaronder ook ijzer (met of zonder foliumzuur) toonde 10% reductie in het risico op een te kleine geboortelengte, 12% reductie in het risico op te laag geboortegewicht en 9% reductie in doodgeboorte. Deze resultaten tonen dus aan dat suppletie met uitsluitend ijzer met of zonder foliumzuur niet volstaat. Uit een subgroepanalyse bleek er voor de uitkomstmaat vroeggeboorte een statistisch significant voordeel van suppletie met micronutriënten te bestaan voor vrouwen met een lage BMI bij wie de suppletie vroegtijdig gestart werd.

Bij de resultaten moeten we echter een aantal b-molletjes plaatsen. Vooreerst wat de bestudeerde populatie betreft. De Pakistaanse auteurs van deze systematische review selecteerden vooral studies in Afrikaanse (o.a. Zimbabwe, Tanzania, Guinea Bissau) en Aziatische (o.a. Nepal, Pakistan, India, China) landen en slechts één studie in Londen (sociaal achtergestelde buurt) en één in Frankrijk. Deze Westerse studies konden geen voordeel aantonen van multivitaminen en -mineralen ten opzichte van placebo. Vermoedelijk heeft dat te maken met een betere nutritionele omgeving (8). Alhoewel de literatuur laat uitschijnen dat er heel wat mogelijke deficiënties bestaan, maken de studies geen melding van bloedanalyses om deze deficiënties vast te stellen. Mogelijk zijn de resultaten beter wanneer we de samenstelling van de preparaten duidelijker laten afhangen van vastgestelde deficiënties. Bijkomende kosten en haalbaarheid van bloedanalyses moeten dan uiteraard mee in rekening gebracht worden. De samenstelling van de gebruikte preparaten in de verschillende interventiegroepen neemt het karakter aan van ‘wat ter beschikking is aan preparaten met multivitaminen en -mineralen voor zwangere vrouwen in en buiten de apotheek’. De preparaten hebben een uiteenlopende kwantitatieve samenstelling, maar komen kwalitatief wel ongeveer overeen. Het gaat weliswaar over voedingssupplementen zonder therapeutische indicatie. De meta-analyse was niet opgezet om ongewenste effecten van supplementen te evalueren. Zo ongewenste effecten optraden, bleven ze echter wel beperkt tot het gastro-intestinaal stelsel.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een preparaat met minstens drie micronutriënten (waaronder ook ijzer en foliumzuur) ten opzichte van supplementen met ijzer (en foliumzuur) alleen het risico op een te laag geboortegewicht, een te kleine geboortelengte en doodgeboorte verlaagt bij zwangere vrouwen in ontwikkelingslanden.

Voor de praktijk

De huidige aanbeveling van Domus Medica (9) beveelt supplementen met foliumzuur aan (GRADE 1A), raadt het routinematig gebruik van ijzerpreparaten af (GRADE 1A) en stelt voor om de toediening van vitamine D te overwegen bij risicogroepen (GRADE 2B). Omdat de onderzoekspopulatie van de hierboven beschreven meta-analyse niet rechtstreeks vergelijkbaar is met onze gemiddelde populatie van zwangere vrouwen, blijven deze aanbevelingen ongewijzigd.

Referenties

1. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, et al. Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr* 2011;30:689–701. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.08.004
2. Stevens G, Finucane M, De-Regil L, et al. Global, regional, and national trends in total and severe anaemia prevalence in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 2013;1(1):e16–25. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70001-9
3. Haider BA, Olofin I, Wang M, et al; Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f3443. DOI: 10.1136/bmj.f3443
4. Murray-Kolb LE, Chen L, Chen P, et al. CHERG iron report: maternal mortality, child mortality, perinatal mortality, child cognition, and estimates of prevalence of anemia due to iron deficiency. CHERG Iron Report 2013. URL: cherg.org/publications/iron-report.pdf (geconsulteerd op 20 oktober 2016).
5. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5
6. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pena-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub2
7. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub3
8. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *BJ Nutr* 2010;104:437–45. DOI: 10.1017/S0007114510000747
9. Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, et al. Zwangerschapsbegeleiding. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica, 2015.



Wat is het ‘gewicht’ van een studie in een meta-analyse?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Uit de in Minerva besproken meta-analyse van Bangalore (1,2) blijkt dat de COMMIT-studie met 45 852 Chinese patiënten die een myocardinfarct doormaakten, zwaar doorweegt in de effectbepaling van bèta-blokkers. De meta-analyse werd uitgevoerd met 12 studies met in totaal 48 806 deelnemers. De COMMIT-studie heeft dus een relatief aandeel van 93% in het totale aantal deelnemers.

Een meta-analyse heeft tot doel een gemiddeld effect te bepalen op basis van studies die voor een systematische review geselecteerd werden. Idealiter mogen de studies zo weinig mogelijk verschillen in populatie, opzet, interventie, controle-interventie, uitkomstmeting en follow-up-periode. Bovendien moeten zij van voldoende kwaliteit zijn en mag er geen risico zijn op bias. In werkelijkheid verschillen studies op veel van deze punten wat resulteert in klinische en statistische heterogeniteit (3).

Los hiervan verschillen studies meestal ook in het aantal geïncludeerde deelnemers. Hoe groter het aantal deelnemers in een studie, hoe preciezer het effect van een interventie bepaald kan worden. Een groot aantal deelnemers vertaalt zich in een nauw betrouwbaarheidsinterval, een kleinere standaardfout en een kleinere variantie (=standaardfout in het kwadraat). De standaardfout is dus omgekeerd evenredig met de wortel van het aantal deelnemers.

Logischerwijze moet een studie met veel deelnemers zwaarder doorwegen in een meta-analyse. Iedere studie krijgt daarom een bepaald gewicht toegekend waarbij de variantie in rekening wordt gebracht via volgende formule (4): gewicht van studie $i = W_i = 1/\text{variantie}_i$

Het gewogen gemiddelde effect is dan: $\sum(\text{individueel effect van studie } i * W_i) / \sum(1/W_i)$

Er wordt voor variantie en niet voor het totale aantal deelnemers gekozen omdat variantie ook de spreiding van de resultaten inherent aan de gebruikte meetinstrumenten en een ongelijke verdeling van de deelnemers over de groepen (bijvoorbeeld verhouding 2/1 in het aantal deelnemers in interventie/controle) in rekening brengt.

Het gewicht van de studie wordt verschillend ingeschat al naargelang men een **fixed effects** versus een **random effects model** gebruikt voor de analyse (5).

Als de verschillen in effectgrootte tussen de verschillende studies te wijten zijn aan toeval en niet aan bijvoorbeeld andere populatiekenmerken, dan is het gebruik van een fixed effects model bij de pooling toegelaten. Het ‘werkelijke’ effect wordt verondersteld even groot te zijn in alle studies. Het gewicht van elke studie is rechtstreeks gecorreleerd aan de individuele variantie van deze studie. Studies met een groot aantal deelnemers gaan dan bij de pooling in het eindresultaat domineren.

Als de verschillen in effectgrootte tussen de verschillende studies niet alleen te wijten zijn aan het aantal deelnemers, maar ook aan een intrinsieke variatie op de effectgrootte zelf, is het gebruik van een random effects model bij de pooling meer aangewezen. Men veronderstelt dat het ‘werkelijke’ effect tussen de verschillende studies verschillend is, bijvoorbeeld wegens verschillen in onderzoekspopulatie (andere co-morbiditeit, andere co-medicatie). Het doel van dit model is een gemiddeld effect te bepalen in een verzameling van verschillende effectgrootten. Het gewicht van een studie in de meta-analyse wordt dan door beide soorten variantie bepaald: variantie door aantal deelnemers en variantie door verschillende

effecten van de interventie. Naarmate het gewicht meer bepaald wordt door de tweede soort variantie, zal de grootte van de studie (= eerste soort variantie) minder doorwegen in het eindresultaat. Als de tweede soort variantie bijna onbestaande is, zal het eindresultaat hetzelfde zijn als met een fixed effects analyse. Sommige statistici opperen dat een random effects model altijd te verkiezen is, anderen vinden dat de grootte van de studie altijd moet doorwegen.

In de COMMIT-studie hebben de auteurs een deel van de heterogeniteit door stratificatie proberen uit te sluiten (reperfusie- versus post-reperfusietijdperk), maar in werkelijkheid, zoals in de bespreking van Minerva aangehaald, blijft er nog een grote klinische heterogeniteit bestaan na deze stratificatie. Een random effects analyse is hier op zijn plaats. Het artikel geeft weinig details over het gebruikte model, maar waarschijnlijk werd het random effect model gebruikt en vergeleken met een gesofisticeerd model dat het gewicht van een grote studie, zoals in een fixed effects model, laat doorwegen. Men vond geen verschil tussen beide analysemethodes.

Als het eindresultaat van een meta-analyse bijna volledig bepaald wordt door één grote studie, is het nuttig om deze studie meer in detail te bekijken om de juiste extrapolaties naar onze klinische context te kunnen maken. De COMMIT-studie werd uitgevoerd in China en we kunnen de vraag stellen of de deelnemers van deze studie in alle opzichten (metabolisme, genetische achtergrond, voeding en levensstijl) voldoende overeenstemmen met onze patiënten.

Besluit

Het gewicht van de studies in een meta-analyse wordt bepaald door twee soorten variantie: variantie in het aantal deelnemers en variantie in effectgrootte van de interventie tussen de verschillende studies. Als één studie de meta-analyse domineert, is controle van de setting en de kenmerken van de onderzoekspopulatie noodzakelijk om een juiste extrapolatie mogelijk te maken.

Referenties

1. Christiaens T, Poelman T. Bèta-blokkers na myocardinfarct? *Minerva* 2016;15(10):246-9.
2. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.032
3. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *Minerva* 2007;6(9):150.
4. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Chapter 9.4.2 Principles of meta-analysis. Available from www.handbook.cochrane.org
5. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. *Meta-analysis fixed effect vs. random effects*. 2007. Available from <https://www.meta-analysis.com/downloads/Meta-analysis%20fixed%20effect%20vs%20random%20effects.pdf>