



# FTB Literatuurstudie

Apr. K. De Leener en Dr. E. Van Leeuwen

# FTB Literatuurstudie

- Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials *BMJ* 21 February 2021
- Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis *BMJ* 10 February 2021
- Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis *BMJ* 15 March 2021
- Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity *nejm* 18 March 2021
- Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis *BMJ* 3 November 2020

# Klinische vragen

- Veroorzaken statines spierklachten als ongewenst effect?
- Kan bloeddrukbehandeling schadelijk zijn?
- Is een uitgesteld voorschrift voor antibiotica bij luchtweginfecties veilig en effectief?
- Semaglutide als behandeling bij obesitas?
- Zijn antidepressiva voor pijnbestrijding veilig en effectief?

# Veroorzaken statines spierklachten als ongewenst effect?

## RESEARCH

 OPEN ACCESS

 Check for updates

## Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials

Emily Herrett,<sup>1</sup> Elizabeth Williamson,<sup>2</sup> Kieran Brack,<sup>3</sup> Danielle Beaumont,<sup>3</sup> Alexander Perkins,<sup>2</sup> Andrew Thayne,<sup>3</sup> Haleema Shakur-Still,<sup>3</sup> Ian Roberts,<sup>3</sup> Danielle Prowse,<sup>3</sup> Ben Goldacre,<sup>4</sup> Tjeerd van Staa,<sup>5</sup> Thomas M MacDonald,<sup>6</sup> Jane Armitage,<sup>7</sup> Jon Wimborne,<sup>8</sup> Paula Melrose,<sup>8</sup> Jayshreen Singh,<sup>9</sup> Lucy Brooks,<sup>10</sup> Michael Moore,<sup>11</sup> Maurice Hoffman,<sup>12</sup> Liam Smeeth,<sup>1</sup> on behalf of the StatinWISE Trial Group

For numbered affiliations see end of the article.

**Correspondence to:** L Smeeth, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, UK  
statinwise@lshtm.ac.uk  
(ORCID 0000-0002-9168-6022)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2021;**372**:n135  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n135>

Accepted: 10 December 2020

### ABSTRACT

#### OBJECTIVE

To establish the effect of statins on muscle symptoms in people who had previously reported muscle symptoms when taking statins.

#### DESIGN

Series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials.

#### SETTING

Primary care across 50 sites in the United Kingdom, December 2016 to April 2018.

#### PARTICIPANTS

200 participants who had recently stopped or were considering stopping treatment with statins because of muscle symptoms.

#### INTERVENTIONS

Participants were randomised to a sequence of six double blinded treatment periods (two months each) of atorvastatin 20 mg daily or placebo.

no difference in muscle symptom scores was found between the statin and placebo periods (mean difference statin minus placebo  $-0.11$ , 95% confidence interval  $-0.36$  to  $0.14$ ;  $P=0.40$ ). Withdrawals because of intolerable muscle symptoms were 18 participants (9%) during a statin period and 13 (7%) during a placebo period. Two thirds of those completing the trial reported restarting long term treatment with statins.

#### CONCLUSIONS

No overall effect of atorvastatin 20 mg on muscle symptoms compared with placebo was found in participants who had previously reported severe muscle symptoms when taking statins. Most people completing the trial intended to restart treatment with statins. N-of-1 trials can assess drug effects at the group level and guide individual treatment.

#### TRIAL REGISTRATION

ISRCTN30952488, FIDRACT 2016-000141-31

# Wat weten we reeds omtrent het optreden van spierklachten onder gebruik van statines?

- Ernstige spierklachten zijn gekende ongewenste effecten van statines. De link met stijfheid, pijn en spierzwakte is onduidelijk
- Observationeel onderzoek toont dat veel patiënten stoppen omwille van de gedachte dat de spierpijnen veroorzaakt zijn door het statine

## N- of -1 trials

- De patiënt wisselt gedurende perioden de inname GM af met de inname van een placebo
- De patiënt heeft geen zicht op wat hij in welke periode inneemt (blinde trial)
- Tijdens de studie wordt rapportering van klachten bijgehouden
- Het afwisselen van de behandelingen wordt herhaald totdat de arts en patiënt ervan overtuigd zijn dat de behandelingen verschillend of zeker niet verschillend zijn.
- Na studie-afloop kijkt de arts samen met de patiënt in welke mate de gemelde klachten erger waren onder inname van GM
- Doel van een dergelijke studie? Optimale behandeling voor een individuele patiënt onderzoeken.

## Wat is het effect van statines op spiersymptomen bij personen die eerder spierklachten meldden onder statine gebruik?

- StatinWISE-studie: serie van N-of-1 gerandomiseerde placebo gecontroleerd onderzoek: atorvastatine 20mg vs placebo: 6x2maand
- Setting: 50 eerstelijnspraktijken UK
- 200 patiënten die omwille van spierproblemen statine behandeling stopten in de afgelopen 3 jaar of overwogen te stoppen
- Gemiddelde 69.1jaar, 58% mannen, 70% had cardiovasculaire aandoening



# StatinWISE: resultaten

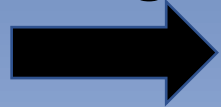
- Effect op subjectieve frequentie en ernst spierpijn: geen verschil tussen placebo en statine periode (scores voor 151 /200 patiënten)
- Uitval 9% bij statine en 7% bij placebo wegens spierklachten
- 2/3 van de 114 deelnemers die studie volmaakten zou herstarten met statine
- Alle secundaire eindpunten (dagelijkse activiteit, gemoed, mogelijkheid tot wandelen en werken, relaties, slaap en plezier in het leven) geen verschil

# StatinWISE: kritische bespreking

- Geen verschil door nocebo effect bij statine gebruikers
- Was er een hogere tolerantie bij geblindeerde nieuwe behandeling?
- Slechts 200 patiënten geïnccludeerd, waarvan er slechts 114 de studie volledig uitzaten
- Eerdere studies suggereren dat verdwijnen van de spierklachten na stoppen lang kan duren (uitwas periode 2-14 maanden: opdeling van behandeling in periodes van 2 maanden mogelijk dus te kort)

# StatinWISE: kritische bespreking


- Wat worden de resultaten bij hogere dosis, ander statine, bij patiënten >70jaar, patiënten aziatische origine, vrouwelijk geslacht?




Is dit studieresultaat generaliseerbaar naar de miljoenen statine gebruikers



# Bloeddrukbehandeling en specifieke ongewenste effecten

 OPEN ACCESS

 Check for updates

## Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis

Ali Albasri,<sup>1</sup> Miriam Hattle,<sup>2</sup> Constantinos Koshiaris,<sup>1</sup> Anna Dunnigan,<sup>3</sup> Ben Paxton,<sup>4</sup> Sarah Emma Fox,<sup>4</sup> Margaret Smith,<sup>1,5</sup> Lucinda Archer,<sup>2</sup> Brooke Levis,<sup>2</sup> Rupert A Payne,<sup>6</sup> Richard D Riley,<sup>2</sup> Nia Roberts,<sup>7</sup> Kym I E Snell,<sup>2</sup> Sarah Lay-Flurrie,<sup>1</sup> Juliet Usher-Smith,<sup>4</sup> Richard Stevens,<sup>1</sup> F D Richard Hobbs,<sup>1</sup> Richard J McManus,<sup>1</sup> James P Sheppard,<sup>1</sup> on behalf of the STRATIFY investigators

For numbered affiliations see end of the article.

**Correspondence to:** J P Sheppard [james.sheppard@phc.ox.ac.uk](mailto:james.sheppard@phc.ox.ac.uk) (or @jamesheppard48 on Twitter: ORCID 0000-0002-4461-8756)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

**Cite this as:** *BMJ* 2021;**372**:n189 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n189>

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE**  
To examine the association between antihypertensive treatment and specific adverse events.

**DESIGN**  
Systematic review and meta-analysis.

**ELIGIBILITY CRITERIA**  
Randomised controlled trials of adults receiving antihypertensives compared with placebo or no

hazard ratios across studies, allowing for between study heterogeneity ( $\tau^2$ ).

**RESULTS**  
Of 15 023 articles screened for inclusion, 58 randomised controlled trials were identified, including 280 638 participants followed up for a median of 3 (interquartile range 2-4) years. Most of the trials (n=40, 69%) had a low risk of bias. Among seven trials reporting data for falls, no evidence was found

Onderzoeksvraag: kan bloeddrukbehandeling schadelijk zijn?

## CONCLUSIONS

This meta-analysis found no evidence to suggest that antihypertensive treatment is associated with falls but found evidence of an association with mild (hyperkalaemia, hypotension) and severe adverse events (acute kidney injury, syncope). These data

# Bloeddrukbehandeling en specifieke ongewenste effecten

- Waarom? De richtlijnen raden aan om bij personen met multimorbiditeit de voor- en de nadelen af te wegen. Bestaande meta-analyses focussen op bijwerkingen in relatie met bloeddrukbehandeling (mild tot ernstig)
- Wat weten we nog niet? De associatie tussen bloeddrukbehandeling (1 of meer bloeddrukmiddelen, striktere bloeddrukregeling) en specifieke ongewenste effecten

# Opzet

- Review en meta-analyse: 58 RCT (280 638 deelnemers) die associatie bloeddrukbehandeling vergeleken met ongewenste effecten
- Primair: val
- Secundair: acute nierinsufficiëntie, fracturen, jicht, hyper-, hypokaliëmie, hypotensie en syncope
- Bijkomend: nut van bloeddrukbehandeling

# Opzet


- 48 studies vergeleken 1 antihypertensivum vs placebo
- 10 studies vergeleken striktere bloeddrukcontrole met minder striktere
- 5 studies vergeleken
  - Behandeling vs geen behandeling
  - Multiple vs één bloeddrukmiddel
- Meeste studies bij personen met minimum nog één bijkomende cardiovasculair risicofactor (naast bloeddruk)
- mediane opvolging van 3 jaar
- 52/58 studies low risk of bias



# Resultaten

- antihypertensiva gebruik
  - Geen associatie met val RR 1.05 95%BI: 0.89-1.24, n=7 studies
    - Subgroepen suggereren op basis van middel of strikte regeling: geen verband
  - Wel associatie met
    - acute nierinsufficiëntie: 1.18 95%BI 1.01 tot 1.39, n = 15 studies
      - Het verband meest te wijten aan RAAS middelen (9 studies)
    - Hyperkaliëmie (1.89, 1.56 to 2.30, n=26 studies)
      - Meest effect door RAAS middelen hyperkaliëmie (20 studies)
    - hypotensie (1.97, 1.67 to 2.32, n=35 studies)
    - syncope (1.28, 1.03 to 1.59, n=16 studies)
    - Niet met jicht (12 studies) en fracturen (n= 5 studies)

# Resultaten

- Diuretica
  - Slechts 3/52 hypokaliëmie: verhoogd risico maar met zeer wijde BI : niet statistisch significant + zeer grote heterogeniteit  
 niks te besluiten
  - idem jicht
- Voordelen van bloeddrukbehandeling
  - Associatie met verminderd risico op totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en CVA, niet met AMI

# Kritische evaluatie

- Grote heterogeniteit tussen alle antihypertensiva
- Grote variatie in rapportering ongewenste effecten
- Meeste studies exclusie van frêle, multimorbide oudere
- Nevenwerkingen als gewichtstoename, moeheid, seksuele dysfunctie, inspanningstolerantie werden niet meegenomen, hoewel toch mogelijk relevant voor veel patiënten
- In deze studie is er een relatie met syncope, maar niet met val: ??? Leidde hypotensie of syncope voorafgaand aan val reeds tot stoppen van studies???, indien ja mogelijk minder rapportering val en fracturen

# Wat betekent dit voor de praktijk?


- Studie toont voor- en nadelen van bloeddrukbehandeling
- Associatie met ongewenste effecten van bloeddrukbehandeling
  - Geen met val of fracturen
  - Wel met mild (hypotensie, hyperkaliëmie) en ernstige ongewenste effecten (acuut nierfalen, syncope)
- Bepaalde bijwerkingen zijn meer verbonden aan 1 geneesmiddelklasse: RAAS => nierfalen en hyperkaliëmie


# Wat betekent dit voor de praktijk?

- Voor patiënten met verhoogd risico op bijwerkingen (voorgeschiedenis met ongewenste effecten of slechte nierfunctie): kan studie helpen in START-STOP bloeddrukbehandeling
- Idealiter te combineren met individuele risk-benefit score, zeker voor oudere, multimorbide patiënten



# Uitgesteld antibioticavoorschrift bij luchtweginfecties?

 OPEN ACCESS

 Check for updates

## Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: individual patient data meta-analysis

Beth Stuart,<sup>1</sup> Hilda Hounkpatin,<sup>1</sup> Taeko Becque,<sup>1</sup> Guiqing Yao,<sup>2</sup> Shihua Zhu,<sup>1</sup> Pablo Alonso-Coello,<sup>3</sup> Attila Altiner,<sup>4</sup> Bruce Arroll,<sup>5</sup> Dankmar Böhning,<sup>6</sup> Jennifer Bostock,<sup>7</sup> Heiner C Bucher,<sup>8</sup> Jennifer Chao,<sup>9</sup> Mariam de la Poza,<sup>10</sup> Nick Francis,<sup>1</sup> David Gillespie,<sup>11</sup> Alastair D Hay,<sup>12</sup> Timothy Kenealy,<sup>5</sup> Christin Löffler,<sup>4</sup> David P McCormick,<sup>13</sup> Gemma Mas-Dalmau,<sup>14</sup> Laura Muñoz,<sup>15</sup> Kirsty Samuel,<sup>16</sup> Michael Moore,<sup>1</sup> Paul Little<sup>1</sup>

For numbered affiliations see end of the article.

**Correspondence to:** B Stuart  
Academic Unit of Primary Care, Population Sciences and Medical Education, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 5ST, UK  
bls1@soton.ac.uk  
(ORCID 0000-0001-5432-7437)

Additional material is published online only. To view please visit the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2021;**372**:n808  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n808>

Accepted: 15 March 2021

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE**  
To assess the overall effect of delayed antibiotic prescribing on average symptom severity for patients with respiratory tract infections in the community, and to identify any factors modifying this effect.

**DESIGN**  
Systematic review and individual patient data meta-analysis.

**DATA SOURCES**  
Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Medline, Ovid Embase, EBSCO CINAHL Plus, and Web of Science.

**RESULTS**  
Data were obtained from nine randomised controlled trials and four observational studies, totalling 55 682 patients. No difference was found in follow-up symptom severity (seven point scale) for delayed versus immediate antibiotics (adjusted mean difference -0.003, 95% confidence interval -0.12 to 0.11) or delayed versus no antibiotics (0.02, -0.11 to 0.15). Symptom duration was slightly longer in those given delayed versus immediate antibiotics (11.4 v 10.9 days), but was similar for delayed versus no antibiotics. Complications resulting in hospital admission or death were lower with delayed versus no antibiotics (odds ratio 0.62, 95% confidence

Uitgesteld AB voorschrift dwz AB voorschrijven met advies AB enkel te nemen bij verslechtering of indien geen verbetering na X dagen

# Uitgesteld antibioticavoorschrift bij luchtweginfecties?

Onderzoeksvraag: wat is het effect op de symptomen, 2 tot 4 dagen na eerste consultatie in eerste lijn, van uitgesteld AB voorschrift vs direct voorschrijven AB of geen AB voor luchtweginfecties

Opzet:

- Systematische review met individuele patiënten data analyse
- 9 RCTs en 4 observationele studies met 55 682 patiënten



# Resultaten

- Uitgesteld versus direct AB
  - Geen verschil in symptomen na 2 tot 4 dagen
  - Duur symptomen iets langer 11.4 dagen vs 10.9 dagen
  - Complicaties en patiënt-tevredenheid geen verschil
- Uitgesteld versus geen AB
  - Geen verschil in symptomen na 2 tot 4 dagen
  - Duur symptomen: geen verschil
  - Complicaties verminderd OR 0.62 95%BI:0.30-1.27
  - Vermindering tweede consult OR 0.72 95%BI: 0.60-0,87
  - Toename patiënt-tevredenheid adjMD 0.09 0.06-0.11

# Resultaten

- Geen verschil voor risicogroepen (eerdere ziekten, koorts, comorbiditeit, ernst symptomen)
- Bij kinderen <5jaar: hogere ernst van follow-up symptomen, echter ???klinisch relevant??? 0.11 op schaal van 0 tot 5

# Praktijk

- Uitgesteld AB voorschrift is een mogelijke strategie tegen antibiotica resistentie, echter niet voorschrijven van AB is nog altijd beste manier voor laagste AB gebruik
- Uitgesteld AB voorschrift blijkt veilig en effectief, ook voor risico groepen
- Dit kan een strategie zijn om patiënten te laten ervaren dat AB vaak niet nodig zijn en hen toch het gevoel te geven dat ze worden gehoord.
- Je kan hiermee vangnet creëren of weekend overbruggen
- CAVE: de beslissing over inname AB verschuift naar patiënt



# Semaglutide (GLP1 analoog) als behandeling bij obesitas?

## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 18, 2021

VOL. 384 NO. 11

### Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity

John P.H. Wilding, D.M., Rachel L. Batterham, M.B., B.S., Ph.D., Salvatore Calanna, Ph.D., Melanie Davies, M.D., Luc F. Van Gaal, M.D., Ph.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S., Barbara M. McGowan, M.D., Ph.D., Julio Rosenstock, M.D., Marie T.D. Tran, M.D., Ph.D., Thomas A. Wadden, Ph.D., Sean Wharton, M.D., Pharm.D., Koutaro Yokote, M.D., Ph.D., Niels Zeuthen, M.Sc., and Robert F. Kushner, M.D., for the STEP 1 Study Group\*

placebo. Nausea and diarrhea were the most common adverse events with semaglutide; they were typically transient and mild-to-moderate in severity and subsided with time. More participants in the semaglutide group than in the placebo group discontinued treatment owing to gastrointestinal events (59 [4.5%] vs. 5 [0.8%]).

#### CONCLUSIONS

In participants with overweight or obesity, 2.4 mg of semaglutide once weekly plus lifestyle intervention was associated with sustained, clinically relevant reduction in body weight. (Funded by Novo Nordisk; STEP 1 ClinicalTrials.gov number, NCT03548935).

Onderzoeksvraag: wat is het effect tussen wekelijks semaglutide 2,4mg in combi met leefstijladvies vs enkel leefstijladvies bij personen met obesitas

# Semaglutide: STEP studie

- Gerandomiseerd, dubbel-blinde studie, in 16 landen
- 1961 deelnemers (>18j) (BMI >30 of >27 met min 1 co-morbiditeit) zonder diabetes, bij wie eerdere poging tot gewichtsreductie faalde
- Semaglutide 2,4mg SC 1x/week vs placebo, in combinatie met aanpassingen van de levensstijl in beide groepen
- 68 weken follow-up

# STEP studie: resultaten

- Na 68 weken semaglutide vs placebo
  - Gewichtsreductie: -15,3kg vs -2,6kg
  - Minstens 5% gewichtsverlies: 85% versus 30%
  - Minstens 15% gewichtsverlies: 50% versus 5%
- ! Gewichtsverlies treedt vooral op in eerste 30 weken laatste 20 weken stagnering effect.

# STEP studie: resultaten

- Ongewenste effecten
  - Milde tot matig gastro-intestinale (nausea, diarree, braken, obstipatie), voorbijgaand, gemeld in semaglutide groep
  - Ernstige nevenwerkingen 10% in semaglutide groep vs 6% in placebo groep, ook vooral gastro-intestinaal
  - Stop behandeling tgv gastro-intestinale bijwerkingen: 4,5% semaglutide groep vs 0,8% placebo groep




# STEP studie: kritische evaluatie


- Studie gesponsord door fabrikant van de medicatie
- vnl blanke vrouwen, geen DM2
- Alle deelnemers ondernamen reeds eerder pogingen tot gewichtsreductie: mogelijk grotere motivatie aanwezig dan in algemene bevolking
- Groot effect op gewicht, maar is deze gewichtsdaling blijvend na stoppen semaglutide? Quid levenslange behandeling?
- Veiligheid: uit diabetes studie blijkt semaglutide licht verhoogd risico op galsteenvorming, pancreatitis en darmobstructie te geven
- Momenteel geen terugbetaling voor obesitas, wat is verhouding prijs op lange termijn vs kost van complicaties obesitas



# Antidepressiva voor behandeling van pijn

RESEARCH

 OPEN ACCESS

 Check for updates

**Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis**

Giovanni E Ferreira,<sup>1,2</sup> Andrew J McLachlan,<sup>3</sup> Chung-Wei Christine Lin,<sup>1,2</sup> Joshua R Zadro,<sup>2</sup> Christina Abdel-Shaheed,<sup>1,2</sup> Mary O'Keeffe,<sup>1,2,4</sup> Chris G Maher<sup>1,2</sup>

Onderzoeksvraag: nut en veiligheid antidepressiva gebruik voor de behandeling van rug-, knie- en heuppijn

# Opzet


Antidepressiva worden vaak gebruikt in behandeling van rugpijn met of zonder uitstraling of heup en knieartrose: welke bewijskracht is er hiervoor?

- 33 studies (5 318 patiënten)
- Primair: mate van pijn en functioneren
- Secundair: optreden van ongewenste effecten

# Opzet

- Mediane follow-up: 8 weken: wat erg kort is!
- De verschillende klassen antidepressiva zaten vervat in de 33 studies
- 26/33 studies: hoog risico op bias !sponsoring!
- 10 punten op schaal is minimum voor klinische relevantie

# Resultaten

- Rugpijn
  - SNRI matig bewijs voor vermindering van pijn en verbeteren van functioneren, maar klinisch niet relevant wegens te klein effect
- Ischias
  - SNRI en TCA mogelijks klinisch relevant op vlak van pijnbestrijding en functionaliteit echter dit gegeven is gesteld met grote onzekerheid  
 geen conclusies mogelijk
- Knie- en heupartrose
  - SNRI matig bewijs voor vermindering van pijn, klinisch niet relevant
- Veiligheid
  - SNRI verhoogd risico op ongewenste effecten (nausea) voor rugpijn, ischias en artrose (2 op 3 ) en meer uitval in de studies

## Voor de praktijk

- Effect van antidepressiva klinisch niet of weinig relevant of onduidelijk, zeer lage zekerheid van bewijs
- Weinig studies ivm veiligheid en studies zijn onvoldoende uitgewerkt op vlak van ongewenste effecten

 Risicobatenanalyse blijft negatief/onduidelijk

- Dringend nood aan grote RCTs, onafhankelijk van de industrie, om duidelijkheid te geven over de efficiëntie van antidepressiva bij ischias en knie- en heupartrose

