



Inhoud februari 2017 volume 16 nummer 1

Editoriaal

Placebo: van 'behagen' naar 'zorgen'?

Isabelle Dagneaux

2

Minerva

- Ischemische cardiomyopathie met hartfalen: coronaire bypasschirurgie toevoegen aan de medische behandeling?
Pierre Chevalier 4
- Is rosuvastatine nuttig in primaire preventie bij personen met een intermediair cardiovasculair risico?
Pierre Chevalier 8
- Associatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende bèta-2-mimetica bij COPD-patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico: wat is het effect op mortaliteit?
Alain Van Meerhaeghe 12
- Hebben venotrope middelen een plaats bij de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie?
Jean-Paul Sculier 17
- Calciumantagonisten voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud?
Pierre Chevalier 22

EBM-begrippen

Het placeboconcept. Deel 3. Het lessebo-effect in studies: impact van negatieve patiëntverwachtingen ten aanzien van placebo

Pierre Chevalier

26



Placebo: van ‘behagen’ naar ‘zorgen’?

Isabelle Dagneaux, Médecin généraliste, Centre de Bioéthique de l'Université de Namur (CBUN)

In 1811 definieerde de Hoopers Medical Dictionary placebo (afkomstig van het Latijn: ‘ik zal behagen’) als elk geneesmiddel dat voorgeschreven wordt aan patiënten “om hen te plezieren eerder dan om hen te genezen”. Deze notie van placebo heeft een dubbele betekenis: enerzijds betekent het dat de patiënt misleid wordt en anderzijds wordt hiermee de genezende werking van placebo genegeerd.

Klinische studies vergelijken al lang de effectgrootte van een nieuw geneesmiddel (of van een therapeutische interventie in ruime zin) met deze van placebo onder dezelfde omstandigheden (1,2). Placebo heeft hier echter weinig betekenis en wordt eerder ervaren als hinderlijk omdat het de evaluatie van de werkzaamheid van een therapie verstoort.

Deze negatieve aanname van placebo komt ook voor wanneer de kans om behandeld te worden met placebo negatieve verwachtingen oproept bij patiënten, met name het lessebo-effect, waarover we in dit nummer een methodologische bijdrage publiceren (3,4).

Hoe zit het met het therapeutische gebruik van placebo in de dagelijkse praktijk?

Ook hier vinden we de negatieve aanname terug waarbij placebo vaak synoniem is met ‘slechte geneeskunde’: de patiënt die reageert op placebo komt over als een slechte patiënt of iemand die geneest om de verkeerde redenen (5).

Maar met een enigszins andere notie van placebo zijn er wellicht therapeutische mogelijkheden die onderschat en onvoldoende gebruikt worden.

Vooreerst is het belangrijk om in te zien dat het effect van placebo toegevoegd wordt aan het effect van elke therapeutische interventie die we voorstellen aan de patiënt (6): placebo en de molecule met zijn specifieke werkingsmechanisme zijn met elkaar verweven en complementair, en niet tegengesteld of concurrentieel zoals in de context van een studie verondersteld wordt. Het voorschrijven en toepassen van een therapeutische interventie brengt een effect op gang dat te maken heeft met zowel de actieve molecule als de context waarin de interventie plaatsgrijpt.

Ortiz et al. publiceerden in 2016 een kwalitatief onderzoek waarin ze onderzochten hoe patiënten aankijken tegen het voorschrijven van placebo (7). De auteurs wilden bij een groep patiënten hun mening, verwachtingen en kennis toetsen over het voorschrijven van placebo tijdens de raadpleging. Bijzondere aandacht ging hierbij naar de aanvaardbaarheid en de transparantie van een placebobehandeling (Vertelt de behandelende arts dat hij/zij placebo voorschrijft?). De patiënten werden gerandomiseerd over 2 scenario's naargelang ze niet (scenario 1) of wel (scenario 2) op de hoogte werden gebracht van het feit dat ze een therapeutisch placebo voorgeschreven kregen (misleiding versus transparantie). In scenario 2 (met een transparant placebogebruik) was de eerlijkheid van de arts de belangrijkste reden voor de patiënt om het placebogebruik te aanvaarden (n=89; 27%). In hetzelfde scenario was het ontbreken van een klinisch effect de belangrijkste reden voor de patiënt om placebogebruik niet te aanvaarden (n=32; 36,8%).

De auteurs vermelden ook dat het standpunt van de patiënt over placebogebruik verschilt naargelang hij/zij op de hoogte werd gesteld over het gebruik.

In hun besluit stellen ze dat er nog veel uitdagingen en open vragen blijven voor zorgverleners en bio-ethici. Uit de antwoorden van de patiënten distilleerden ze enkele belangrijke aandachtspunten: de aanvaardbaarheid van placebo (het gunstige en onschadelijke effect), de rechten van de patiënt, de verplichting van de arts tot behandeling en zorg, eerlijkheid en vertrouwen van de arts, enzovoort.

Bij een transparant placebogebruik is de belangrijkste uitdaging volgens ons vooreerst de vraag welke relatie de arts wil aangaan met de patiënt, rekening houdend met de machtspositie van de arts en dus met de asymmetrische verhouding tussen beide partijen. Verder is de vraag in welke mate de arts bereid is tot partnership met de patiënt. In orde van belangrijkheid rangschikten de patiënten in deze studie de thema's met betrekking tot de arts juist na de thema's over de behandeling (7) en dat wijst erop hoe belangrijk de arts-patiëntrelatie is bij placebogebruik. De ethische kern van deze specifieke relatie ligt volgens filosoof Paul Ricoeur in het zorgpact, dat gebaseerd is op vertrouwen (8). Binnen een raadpleging ontstaat er tussen arts en patiënt, vanuit hun zeer verschillende posities, geleidelijk aan een vertrouwensrelatie. Die vertrouwensrelatie resulteert in een soort (vaak non-verbaal) pact of akkoord. Ricoeur stelt: "De betrouwbaarheid van het akkoord moet nog aan weerskanten getoetst worden door het engagement van de arts om zijn patiënt op te volgen en door het engagement van de patiënt om de verantwoordelijkheid op te nemen voor zijn behandeling". De interesse van patiënten voor een placebobehandeling, ook als ze hiervan op de hoogte zijn, zegt iets over dit akkoord tussen arts en patiënt, dat Ricoeur benoemt als "een alliantie die afgesloten wordt tussen 2 personen tegen een gemeenschappelijke vijand, namelijk de ziekte" (8): men moet niet de patiënt misleiden, maar gezamenlijk de aandoening aanpakken.

Onze visie op placebo zou op dezelfde manier moeten evolueren en verruimen als onze visie op de zorgrelatie. Het placebo-effect vindt immers plaats binnen de arts-patiëntrelatie die op zich al een aspect is van de zorg.

Referenties

1. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'? *Minerva* 2016;15(5):130-2.
2. Tilmans-Cabiaux C. Effet placebo ou la subjectivité à l'œuvre dans la guérison. In: Ravez L, Tilmans C (editors). *La médecine, autrement ! Pour une éthique de la subjectivité médicale*. Presses universitaires de Namur, 2011:273-96.
3. Chevalier P. Het placeboconcept. Deel 3. Het lessebo-effect in studies: impact van negatieve patiëntverwachtingen ten aanzien van placebo. *Minerva* 2017;16(1):26-7.
4. Mestre TA, Shah P, Marras C, et al. Another face of placebo: the lessebo effect in Parkinson disease: meta-analyses. *Neurology* 2014;82:1402-9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000340
5. Stengers I. Le médecin et le charlatan. in : Nathan T, Stengers I. *Médecins et sorciers : manifeste pour une psychologie scientifique : le médecin et le charlatan*. Le Plessis-Robinson : Institut Synthélabo, 1995.
6. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming. *Minerva* 2016;15(7):184-6.
7. Ortiz R, Chandros Hull S, Colloca L. Patient attitudes about the clinical use of placebo: qualitative perspectives from a telephone survey. *BMJ Open* 2016;6:e011012. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-011012
8. Ricoeur P. Les trois niveaux du jugement médical. *Esprit* 1996;227:21-33.

Ischemische cardiomyopathie met hartfalen: coronaire bypasschirurgie toevoegen aan de medische behandeling?

Referentie

Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1602001

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke is op lange termijn (10 jaar) de werkzaamheid van coronaire bypasschirurgie als toevoeging aan een optimale medische behandeling versus een medische behandeling in monotherapie bij volwassenen met coronaire ischemie en een linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$?

Achtergrond

In 1985 toonden de resultaten van een RCT het nut aan van coronaire bypasschirurgie versus medische behandeling voor de overleving na 7 jaar bij patiënten met stabiele angor, een verminderde ejectiefractie ($>0,34$ maar $<0,50$) en drietakslijden (niet bij patiënten met een- of tweetakslijden) (1). Deze resultaten dateren van vóór het gebruik van coronaire stents. De medische behandeling van deze patiënten is sindsdien sterk geëvolueerd. De STICH-studie (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) (2011) kon over mediaan 56 maanden geen verschil aantonen in globale mortaliteit tussen beide therapeutische opties bij patiënten met ischemische cardiopathie, hartfalen en verminderde linkerventrikel-ejectiefractie (2). We bespreken hier de resultaten van deze studie op lange termijn (10 jaar).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 212 patiënten met coronaire ischemie, linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$ en mogelijke indicatie voor coronaire bypasschirurgie volgens de resultaten van de coronaire angiografie: afwezigheid van hoofdstamstenose (intraluminale stenose $\geq 50\%$) of angor klasse III of IV (volgens de classificatie van de Canadian Cardiovascular Society) onder medische behandeling
- exclusiecriteria (van dit studiegedeelte): o.a. nood aan chirurgische interventie voor valvulopathie, geplande percutane interventie, patiënten die in aanmerking kwamen voor chirurgische ventriculaire reconstructie (deze patiënten werden opgenomen in een ander studiegedeelte)
- belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde patiënten: mediane leeftijd van 59 tot 60 jaar, 12% vrouwen, 39 tot 40% diabetespatiënten, 20 tot 21% rokers, 59 tot 61% met hypertensie, 76 tot 78% met een voorgeschiedenis van myocardinfarct; 1/3 met drietakslijden; 20% van de patiënten toegewezen aan de medische behandeling onderging coronaire bypasschirurgie in de loop van de studie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, niet-geblindeerde, multicenter (99 centra), internationale (22 landen, veel patiënten uit Polen) studie met vergelijking van bypasschirurgie + optimale medische behandeling versus optimale medische behandeling in monotherapie

- geëvalueerde behandelingen:
 - medische behandeling (n=602): optimale behandeling met medicatie en hulpmiddelen volgens de geldende richtlijnen voor de behandeling van hartfalen en coronaire ischemie onder supervisie van een therapeutisch comité
 - CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) door een chirurg met ervaring in combinatie met dezelfde optimale medische behandeling (n=610)
- oorspronkelijke follow-up voorzien van ongeveer 3 jaar; verlenging van de follow-up tot 5 en nadien tot 10 jaar
- intention to treat-analyse
- de eerste publicatie vermeldde de resultaten na een follow-up van mediaan 56 maanden (2); in de hier besproken publicatie worden de resultaten bekendgemaakt na een follow-up van mediaan 9,8 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiovasculaire redenen, globale mortaliteit of hospitalisatie voor hartfalen, globale mortaliteit of hospitalisatie om eender welke reden, globale mortaliteit of revascularisatie.

Resultaten

- 25 patiënten konden niet geëvalueerd worden tijdens de finale follow-up
- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit: 58,9% in de CABG-groep en 66,1% in de medische behandelingsgroep (HR van 0,84; 95% BI van 0,73 tot 0,97; p=0,02); de mediane overleving was 1,44 jaar langer in de CABG-groep (NNT om 1 overlijden door eender welke oorzaak te vermijden=14; 95% BI van 8 tot 55)
- secundaire uitkomstmaten voor CABG versus alleen medische behandeling:
 - cardiovasculaire mortaliteit: HR van 0,79 (95% BI van 0,66 tot 0,93; p=0,006; NNT om 1 cardiovasculair overlijden te vermijden=11)
 - globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiovasculaire reden: HR van 0,72 (95% BI van 0,64 tot 0,82; p<0,001)
 - globale mortaliteit of hospitalisatie om eender welke reden (83% versus 89,4%, hoogste incidentie van alle uitkomstmaten): HR van 0,81 (95% BI van 0,71 tot 0,91; p=0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in dit cohort van patiënten met ischemische cardiomyopathie, de globale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit en de globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiovasculaire redenen na 10 jaar significant lager zijn bij patiënten die een CABG ondergingen als toevoeging aan de medische behandeling in vergelijking met patiënten die alleen een medische behandeling kregen.

Financiering van de studie

National Institutes of Health, USA.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van 1 of meerdere farmaceutische firma's; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch correct opgezet en het protocol is goed uitgewerkt. De initiële patiëntkenmerken van beide studie-armen verschillen niet noemenswaardig. De studie is niet

dubbelblind uitgevoerd, maar de randomisatie gebeurde wel op toevallige wijze (via een interactief spraakgestuurd antwoordsysteem). Een onafhankelijk comité **beoordeelde centraal** de (post-) operatoire complicaties en de doodsoorzaken zonder op de hoogte te zijn van de toegewezen behandeling. De niet-geblindeerde studie-opzet kan de onderzoekers beïnvloed hebben voor de uitkomstmaat ‘revascularisatie’. In de CABG-groep moest deze interventie plaatsvinden binnen de 14 dagen; de mediane tijd bedroeg 10 dagen (IQR van 5 tot 16) en 91% van de patiënten werd geopereerd in de loop van de studie. In de groep met alleen een medische behandeling onderging 19,8% van de patiënten een CABG vóór de uiteindelijke evaluatie na 10 jaar. De analyses in functie van de werkelijk gekregen behandeling (CABG) en per protocol (exclusie van de patiënten met CABG in de medicamenteuze behandelingsgroep en van de patiënten zonder CABG in de CABG-groep) bevestigden de significante resultaten voor de primaire uitkomstmaat, met zelfs een licht voordeel voor CABG versus medische behandeling in monotherapie (HR van 0,75 en 0,77 voor de analyses volgens respectievelijk de werkelijk gekregen behandeling en de per protocolanalyse). De optimale medische behandeling bij aanvang was dezelfde in beide onderzoeksgroepen en werd goed opgevolgd in de loop van de studie. Voor de finale evaluatie konden de auteurs de gegevens van 97,9% van de patiënten analyseren.

Interpretatie van de resultaten

Het zou niet correct zijn om de resultaten van deze studie te vergelijken met de resultaten van oudere studies. In vergelijking met de studies van 30 jaar geleden zijn de medische behandelingen en de chirurgische technieken sterk verbeterd. Statines zijn bijvoorbeeld nuttig gebleken om vernauwing in de bypass te vermijden (3) en er wordt meer gebruik gemaakt van een bypassoperatie met behulp van de Linker Interne Arteria Mammaria (LIMA-graft) (91,0% in de hier besproken studie versus 9,9% in een studie uit 1994) (4) dan van de vena saphena graft. CABG werd uitgevoerd door chirurgen die vooraf konden aantonen dat ze recent een mortaliteit van hoogstens 5% bereikt hadden bij patiënten die overeenkwamen met de studiepopulatie. Uit de rapportering van de STICH-studie op korte termijn bleek dat de globale mortaliteit binnen de 30 dagen na randomisatie 4% bedroeg in de CABG-groep versus 1% in de medische behandelingsgroep (HR 3,12; 95% BI van 1,33 tot 7,31) (2).

De resultaten na 10 jaar zijn significant in het voordeel van CABG voor globale mortaliteit. Dat was niet het geval op 56 maanden na de randomisatie (2), en is na 10 jaar waarschijnlijk het gevolg van de (sterke) toename in aantal sterfgevallen: 59% van de patiënten in de CABG-groep en 66% in de medische behandelingsgroep. Dat betekent in totaal 62,5% van de studiepopulatie, die bij aanvang mediaan 59 tot 60 jaar oud was.

De auteurs voerden verschillende subgroepanalyses uit. CABG was significant effectiever bij patiënten met drietaklijden met $\geq 75\%$ stenose (HR 0,68; 95% BI van 0,54 tot 0,86), maar niet bij een- of tweetaklijden met stenose $\geq 75\%$. Bij 60-plussers was er geen statistisch significant voordeel van CABG (HR 0,91; 95% BI van 0,75 tot 1,10), maar wel bij patiënten jonger dan 60 jaar (HR 0,75; 95% BI van 0,60 tot 0,93).

Resultaten in perspectief

CABG (coronary artery bypass grafting)

In een netwerk meta-analyse (2014) verlaagde CABG versus een medische behandeling significant de mortaliteit bij patiënten met stabiel coronair lijden (5), maar het voordeel werd niet verklaard in functie van de lokalisatie van de overbrugde coronaire letsels. Minerva publiceerde in 2016 een bespreking van een RCT over het nut van een invasieve aanpak samen met een optimale medische behandeling versus een optimale medische behandeling in monotherapie bij 80-plussers met een myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie of met instabiele angor (6,7). De combinatie van een invasieve aanpak (percutane coronaire interventie bij 47% en CABG bij 3% van de patiënten) en een optimale medische behandeling was gunstiger dan de medische behandeling in monotherapie. Bij diabetespatiënten lijkt CABG effectiever dan angioplastie (met een ‘bare metal stent’ of een ‘drug eluting stent’) voor de samengestelde uitkomstmaat van globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en CVA (8).

Percutane angioplastie (PTCA)

Minerva gaf in 2007 commentaar op de COURAGE-studie over de plaats van coronaire angioplastie bij stabiele angor (9,10). Uit de resultaten bleek dat het systematisch onmiddellijk uitvoeren van coronaire angioplastie bovenop een optimale medicamenteuze aanpak, gecombineerd met dieet- en leefstijladviezen, niet in staat is om de prognose te verbeteren (overlijden en/of hartinfarct) over een periode van 5 jaar. Dat is ook bevestigd in een netwerk meta-analyse die de nieuwste technieken onderzocht voor het plaatsen van een stent (klassieke 'bare metal stents' en 'drug eluting stents') bij angioplastie (11,12). In deze netwerk meta-analyse is er geen voordeel vastgesteld van de nieuwe technieken op het vlak van mortaliteit en preventie van myocardinfarct bij patiënten met niet-acute coronaire ischemie.

Na een gemiddelde follow-up van 4,3 jaar had PTCA in een meta-analyse bij patiënten met stabiel coronair lijden en myocardischemie geen meerwaarde bovenop een optimale medische aanpak: men kon geen voordeel aantonen op het vlak van sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-geplande revascularisatie en angorklachten (13).

In 2015 publiceerden Sedlis et al. de resultaten op lange termijn van de COURAGE-studie (15 jaar follow-up) (14). Ook bij de follow-up van deze studie bleek dat het niet nuttig is om bij patiënten met stabiele angor PTCA toe te voegen aan de medische behandeling.

Stents die everolimus vrijgeven, hebben volgens een observationeel onderzoek over gemiddeld 2,9 jaar hetzelfde effect op mortaliteit als bypasschirurgie (15). De stent met everolimus verhoogt echter het risico van myocardinfarct (bij gedeeltelijke revascularisatie) net als het risico van herhaalde revascularisatie, maar het risico van CVA is lager dan met bypasschirurgie.

Besluit van Minerva

De hier besproken studie rapporteert de resultaten na 10 jaar van de STICH-studie bij patiënten met coronaire ischemie en een verminderde linkerventriekeljectiefractie. De resultaten tonen na 10 jaar een significant gunstig effect aan op globale mortaliteit voor coronary artery bypass grafting (CABG) in combinatie met een optimale medische behandeling versus een optimale medische behandeling in monotherapie. Bij de evaluatie na 56 maanden was er geen positief effect op globale mortaliteit aangetoond.

Voor de praktijk

De richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC) over stabiele coronaire pathologie raden revascularisatie aan om de prognose te verbeteren bij patiënten met een linker hoofdstamletsel >50% (sterk niveau van bewijskracht), proximale LAD-stenose (left anterior descending) >50% (sterk niveau van bewijskracht), twee- of drietaklijden en verminderde linkerventrikelfunctie/hartfalen (matig niveau van bewijskracht) of gedocumenteerde grote zone van ischemie (>10% van de linkerventrikel) (matig niveau van bewijskracht) (16). Naargelang de lokalisatie en de ernst van de stenose (**SYNTAX-score**) gaat de voorkeur naar CABG of PTCA.

De hier besproken RCT toont na 10 jaar het nut aan van CABG bij patiënten met een linkerventriekeljectiefractie $\leq 35\%$ en drietaklijden met $\geq 75\%$ stenose.

Referenties: zie website

Is rosuvastatine nuttig in primaire preventie bij personen met een intermediair cardiovasculair risico?

Referentie

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is over een periode van 5 jaar het effect van rosuvastatine 10 mg versus placebo op cardiovasculaire gebeurtenissen bij mannen van minstens 55 jaar en vrouwen van minstens 65 jaar zonder cardiovasculair lijden en met een intermediair tot verhoogd cardiovasculair risico volgens de INTERHEART-score?

Achtergrond

Het nut van statines na een cardiovasculaire gebeurtenis (strikt gezien in tertiaire preventie, maar soms ook bestempeld als secundaire preventie) is op het vlak van werkzaamheid goed aangetoond met een NNT van ongeveer 30 personen/5 jaar voor cardiovasculaire mortaliteit met uitzondering van hemorrhagische CVA's (1). Bij personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen is de vermindering van de vasculaire of totale mortaliteit alleen statistisch significant voor personen met een hoog cardiovasculair risico, maar momenteel bestaat er geen gevalideerde drempelwaarde voor het risico (1). De hier besproken grootschalige HOPE-3-studie wil het nut aantonen van een krachtig statine in primaire preventie bij personen zonder cardiovasculair lijden en met een intermediair risico.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 12 705 deelnemers: mannen vanaf 55 jaar en vrouwen vanaf 65 jaar met minstens 1 risicofactor of mannen en vrouwen vanaf 60 jaar met minstens 2 risicofactoren (*lijst risicofactoren: zie verder*); gerekruteerd in 21 landen; zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen en met een intermediair cardiovasculair risico; geen specifieke lipidenconcentraties of specifieke bloeddrukwaarden vereist bij inclusie
- intermediair cardiovasculair risico (niet gering en niet hoog) gedefinieerd als aanwezigheid van minstens 1 van de volgende risicofactoren: verhoogde buik-heup-ratio ($\geq 0,90$ voor mannen en $\geq 0,85$ voor vrouwen), anamnese van laag HDL-cholesterol ($< 1,0$ mmol/l voor mannen en $< 1,3$ voor vrouwen), actief of recent roken, onregelde glykemie (maar geen diabetes behandeld met orale antidiabetica, na een wijziging van het protocol), milde nierinsufficiëntie (micro-albuminurie of GFR < 60 ml/min/1,73 m² of creatinine $> 1,4$ mg/dl), familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige coronaire pathologie
- exclusiecriteria: o.a. deelnemers met cardiovasculair lijden en deelnemers met een indicatie of een contra-indicatie voor statines, sartanen, ACE-inhibitoren of thiazidediuretica; deelnemers met leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie (GFR < 45 ml/min/1,73 m²)
- kenmerken van de geïncludeerde populatie: gemiddelde leeftijd van 65,7 jaar, 46,2% vrouwen, 20% blanke deelnemers, 49,1% van Aziatische en 27,5% van Spaanse afkomst, 46 tot 47% van de deelnemers had 2 risicofactoren en 24% had minstens 3 risicofactoren, gemiddelde

INTERHEART-score van 14,5 (SD 5,2), gemiddelde LDL-cholesterol van 127,8 mg/dl, gemiddelde systolische bloeddruk van 138,1 mmHg, 5,8% van de deelnemers had diabetes (waarvan 44% behandeld met orale antidiabetica), gemiddelde BMI van 27,1.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, pragmatische, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter (228 centra), internationale (21 landen), intercontinentale (6 continenten) studie met een **2x2 factorieel opzet**
- behandeling: rosuvastatine 10 mg per dag versus placebo (samen met candesartan 16 mg per dag + hydrochloorthiazide 12,5 mg per dag versus placebo); ongeveer 3 180 deelnemers per studie-arm (4 in het totaal)
- enkelblinde **inlooppfase** met de 2 andere actieve behandelingen gedurende 4 weken; patiënten zonder therapietrouw en met onaanvaardbare ongewenste effecten waren niet opgenomen in de randomisatieprocedure.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: eerste samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA; tweede samengestelde uitkomstmaat van de elementen uit de eerste primaire uitkomstmaat + revascularisatie, hartfalen en reanimatie na een hartstilstand
- secundaire uitkomstmaat: tweede primaire uitkomstmaat + angor met gedocumenteerde ischemie
- andere uitkomstmaten: globale mortaliteit, de afzonderlijke elementen van de primaire en secundaire uitkomstmaten, cognitieve functie (bij 70-plussers), ontstaan van diabetes, erectiestoornissen (voor de mannen)
- mediane follow-up van 5,6 jaar
- intention to treat-analyse in functie van het cardiovasculaire risico (verdeling in tertielen) en van de LDL-cholesterol en de systolische bloeddruk bij aanvang.

Resultaten

- geen gegevens beschikbaar op het einde van de studie voor minder dan 1% van de patiënten
- primaire uitkomstmaten:
 - eerste primaire uitkomstmaat: 3,7% in de rosuvastatinegroep versus 4,8% in de placebogroep (HR 0,76; 95% BI van 0,64 tot 0,91; p=0,002; NNT=91)
 - tweede primaire uitkomstmaat: 4,4% in de rosuvastatinegroep versus 5,7% in de placebogroep (HR 0,75; 95% BI van 0,64 tot 0,88; p<0,001; NNT=73)
 - resultaten voor rosuvastatine bleven gunstig in de vooropgestelde subgroepen volgens initieel cardiovasculair risico, lipidengehalte, CRP, systolische bloeddruk, ras of etnische groep
- secundaire uitkomstmaat: 4,8% in de rosuvastatinegroep versus 6,2% in de placebogroep (HR 0,77; 95% BI van 0,66 tot 0,89; p<0,001)
- ongewenste effecten: geen significante verschillen in het aantal patiënten met nieuw ontstane diabetes of kanker; significant meer cataractoperaties (3,8% versus 3,1%) en spierpijn en -stijfheid (5,8% versus 4,7%) in de rosuvastatinegroep
- geen significant verschil voor globale mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met rosuvastatine aan een dosis van 10 mg per dag het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen significant vermindert versus placebo bij een etnisch diverse populatie met een intermediair risico en zonder cardiovasculair lijden.

Financiering van de studie

Canadian Institutes of Health Research en AstraZeneca.

Belangenconflicten van de auteurs

8 van de 31 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen met betrekking tot deze HOPE-3-studie. 4 van de 8 kregen vergoedingen van AstraZeneca (producent van rosuvastatine) of van Bristol-Myers Squibb; de overige auteurs verklaren geen vergoedingen te hebben ontvangen met betrekking tot deze publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT includeert een groot aantal deelnemers. Deze steekproefgrootte was vereist om met meer dan 80% power in de rosuvastatinegroep een risicodaling van 22,5% aan te tonen versus placebo. Voor de 2 primaire uitkomstmaten is dit verschil ook bereikt. Het studieprotocol is methodologisch correct en werd goed nageleefd. Toch zijn er enkele beperkingen. De lijst met wijzigingen in het protocol is niet opgenomen in het EU Clinical Trials Register van het Europees Geneesmiddelenagentschap (2), maar de auteurs vermelden in de bijlage op de website van de NEJM dat ze aanvankelijk diabetespatiënten includeerden die behandeld werden met hoogstens 1 oraal antidiabeticum, maar die later excludeerden. Diabetes kwam voor bij 5,8% van de geïncludeerde populatie en 44% van deze patiënten werd behandeld met een antidiabeticum.

Tijdens de inloophase kregen alle patiënten de actieve studiemedicatie toegediend (rosuvastatine, hydrochloorthiazide en candesartan). Maar bij de randomisatie werd 13,5% van deze patiënten geëxcludeerd omwille van ongewenste effecten (3,5%) of slechte therapietrouw (5,7% met <80% therapietrouw). De studiepopulatie is dus vooraf geselecteerd en het is deze geselecteerde populatie die opgenomen is in de intention to treat-analyse.

De auteurs spreken over een pragmatische studie, zeker omdat de patiënten in aanmerking kwamen en geïncludeerd werden volgens het principe van onzekerheid over het voordeel van de behandeling: patiënten met een duidelijke indicatie of contra-indicatie voor statines werden niet opgenomen en de lijst met cardiovasculaire risicofactoren voor inclusie werd door de auteurs (in het studieprotocol) voorgesteld als suggestie voor mogelijke risicofactoren. Het lijkt ons niet zeer correct om dan te spreken over 'intermediair risico'. In hun publicatie vermelden de auteurs dat dit intermediaire risico zou overeenkomen met een jaarlijks risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen van ongeveer 1%. De gemiddelde INTERHEART-score van de studiepopulatie bedroeg echter 14,5 (SD 5,2), wat overeenkomt met een intermediair tot hoog risico en niet met een strikt intermediair risico zoals de auteurs vermelden. Een derde van de studiepopulatie had een hoog risico (>16) volgens de INTERHEART-score. Deze score voorspelt het risico van myocardinfarct bij patiënten die in het ziekenhuis terechtkomen voor precordiale pijn (3). We weten niet in welke mate INTERHEART en SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) overeenstemmen en hierover is niets vermeld in de recente Europese richtlijn (4).

We willen ook nog benadrukken dat er bij inclusie geen drempelwaarde vereist was voor cholesterolemie of voor systolische bloeddruk.

Interpretatie van de resultaten

De gerandomiseerde studiepopulatie (*zie vorige paragraaf*) bestond dus uit patiënten die trouw waren aan de te evalueren geneesmiddelen en geen onaanvaardbare ongewenste effecten ondervonden. Bij dezelfde studiepopulatie onderzochten de auteurs ook het effect van 2 andere behandelingen, waarvan de resultaten afzonderlijk gepubliceerd zijn. Een andere studie-arm van de HOPE-3-studie onderzocht het effect van een antihypertensieve behandeling (5). Candesartan 16 mg per dag plus hydrochloorthiazide 12,5 mg per dag leidden versus placebo niet tot een vermindering van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. De auteurs bevestigen in hun analyse dat een antihypertensieve behandeling in primaire preventie geen voordeel biedt en zelfs nadelig kan zijn bij personen met een systolische bloeddruk <140 mmHg.

In een laatste publicatie geven de auteurs de resultaten van de derde studie-arm: een combinatie van een hypolipidemiërende behandeling (rosuvastatine) met een antihypertensieve behandeling (candesartan + hydrochloorthiazide) versus placebo (6). De resultaten zijn iets beter dan de resultaten

met rosuvastatine in monotherapie, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn ruimer: HR van 0,71 (95% BI van 0,56 tot 0,90) voor de eerste primaire uitkomstmaat en HR van 0,72 (95% BI van 0,57 tot 0,89) voor de tweede primaire uitkomstmaat. Spierzwakte, evenwichtsstoornissen, hypotensie, duizeligheid en sufheid komen frequenter voor in de actieve medicatiegroepen dan in de placebogroep. We willen erop wijzen dat deze behandelingen gestart werden bij personen zonder een formele indicatie: een antihypertensieve behandeling bij personen die gemiddeld geen hypertensie hebben (initiële systolische bloeddruk van gemiddeld 138 mmHg) en een statine bij personen met een gemiddelde LDL-cholesterol van 128 mg/dl als primaire preventie.

Resultaten in perspectief

Minerva gaf in 2009 commentaar op de JUPITER-studie over het effect van rosuvastatine aan een dosis van 20 mg per dag in primaire preventie bij patiënten met een hooggevoelige CRP >2, een normaal lipidenprofiel en zonder hypertensie of diabetes (7,8). Rosuvastatine leidde tot 1,2% daling van het absolute risico van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis. In de HOPE-3-studie verschilt de werkzaamheid van rosuvastatine 10 mg niet naargelang het CRP-niveau (≤ 2 (gemiddeld 1,1) of > 2 (gemiddeld 6,2)).

De auteurs van een RCT met open onderzoekspet in Japan (2006) onderzochten het effect van pravastatine + dieet in primaire preventie versus dieet in monotherapie (9). De studiepopulatie bestond uit patiënten zonder voorgeschiedenis van coronaire gebeurtenissen of CVA. Over gemiddeld 5,3 jaar verminderde 10 tot 20 mg pravastatine per dag de incidentie van coronaire gebeurtenissen (HR 0,67; 95% BI van 0,49 tot 0,91; $p=0,01$).

Besluit van Minerva

De HOPE-3-studie toont aan dat 10 mg rosuvastatine per dag tijdens een periode van ongeveer 5 jaar nuttig is voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen, maar geen verschil geeft in globale mortaliteit. De studiepopulatie bestond uit vooraf geselecteerde personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen, met een intermediair tot hoog cardiovasculair risico en met normale cholesterolwaarden.

Voor de praktijk

Het juryrapport van de RIZIV-consensusconferentie over het rationele gebruik van hypolipidemiërende geneesmiddelen (2014) vermeldt dat bij personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen de toediening op lange termijn van statines de vasculaire of totale mortaliteit alleen statistisch significant vermindert bij personen met een hoog cardiovasculair risico, maar momenteel bestaat er geen gevalideerde drempelwaarde voor het risico (1). De Belgische richtlijn 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' (2007) raadt een statine aan in primaire preventie bij een risico op de SCORE-tabel $\geq 10\%$ binnen de 10 jaar (10).

De meest recente Amerikaanse richtlijn (2013) beveelt in primaire preventie voor niet-diabetici tussen 40 en 75 jaar een statinebehandeling aan bij een 10-jaarsrisico voor een cardiovasculaire atherosclerotische gebeurtenis (zelfde risicofactoren als in de hier besproken studie + ras) van $\geq 7,5\%$ (11). Tot slot raadt de recentste Europese richtlijn (2016) een cholesterolverlagende behandeling aan bij een SCORE tussen ≥ 5 en < 10 + een LDL-cholesterolwaarde van minstens 100 mg/dl en bij een SCORE ≥ 10 + een LDL-cholesterolwaarde van minstens 70 mg/dl (4).

De HOPE-3-studie brengt geen nieuwe elementen aan om een drempelwaarde te bepalen van het risico waarbij een statinebehandeling best gestart wordt in primaire preventie, omdat de patiënten niet geselecteerd werden volgens een gevalideerde cardiovasculaire risicoscore.

Referenties: zie website

Associatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende bèta-2-mimetica bij COPD-patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico: wat is het effect op mortaliteit?

Referentie

Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi

Klinische vraag

Kan een behandeling met een inhalatiecorticosteroid (fluticason), een langwerkend bèta-2-mimeticum (vilanterol) of de combinatie van beide, de mortaliteit verminderen bij patiënten met matige COPD en een voorgeschiedenis of een verhoogd risico van cardiovasculair lijden?

Achtergrond

COPD heeft vooral een grote impact op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Een post-hoc analyse van de TORCH-studie suggereerde een daling van de cardiovasculaire mortaliteit door toediening van een inhalatiecorticosteroid (fluticason) samen met een langwerkend bèta-2-mimeticum (salmeterol) (1). De auteurs van de hier besproken SUMMIT-studie gingen uit van de hypothese dat bij patiënten met matige COPD en met cardiovasculair lijden of een verhoogd cardiovasculair risico, de combinatietherapie van fluticason met vilanterol de globale mortaliteit zou doen dalen in vergelijking met placebo.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten tussen 40 en 80 jaar oud; ESW post bronchodilatatie tussen 50 en 70% van de voorspelde waarde (GOLD II), ESW/FVC $\leq 0,70$ en score ≥ 2 op de **modified Medical Research Council dyspnea scale** (mMRC); actuele of ex-rokers met minstens 10 pakjaren; cardiovasculair lijden of verhoogd cardiovasculair risico (=ouder dan 60 jaar en inname van 2 of meer geneesmiddelen voor meer dan 2 van de volgende aandoeningen: hypercholesterolemie, hypertensie, diabetes of perifeer arterieel vaatlijden)
- exclusiecriteria: andere respiratoire aandoeningen dan COPD, langdurige zuurstoftherapie, chirurgische longvolumereductie, gebruik van orale corticosteroiden, ernstig hartfalen (NYHA-klasse IV of ejectiefraction $< 30\%$), terminaal chronisch nierlijden en levensverwachting minder dan 3 jaar; exclusie van de patiënten die niet in staat waren om tijdens de inloophase (48 uur vóór de inclusie) hun inhalatiecorticosteroid, langwerkend bèta-2-mimeticum of langwerkend anticholinergicum stop te zetten
- inclusie van 16 590 patiënten (16 485 opgenomen in de intention to treat-analyse) met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar; 45 tot 47% van de patiënten in de verschillende onderzoeksgroepen waren actuele rokers, 40% van de patiënten had minstens 1 exacerbatie doorgemaakt in het jaar vóór inclusie; op basis van de nieuwe GOLD-classificatie van 2017 (2) behoorde 85% van de patiënten tot GOLD II/groep B (geen of 1 exacerbatie in het jaar vóór inclusie) en 15% tot GOLD II/groep D (≥ 2 exacerbaties in het jaar vóór inclusie)

- ongeveer 1/3 van de patiënten gebruikte vóór inclusie langwerkende bèta-2-mimetica, ongeveer 15% langwerkende anticholinergica en ongeveer 1/3 inhalatiecorticosteroiden; 3/4 van de patiënten had een gedocumenteerde cardiovasculaire aandoening of diabetes met insufficiëntie van de eindorganen; 1/4 van de patiënten had een verhoogd cardiovasculair risico; de gemiddelde bloeddruk bedroeg 135/80 mmHg
- tijdens het onderzoek was het gebruik van tiotropium (langwerkend anticholinergicum) toegelaten, maar alleen als patiënten last hadden van meerdere matige exacerbaties.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale (43 landen), multicenter (1 368 centra), **parallelgroepen studie**
- randomisatie over 4 onderzoeksgroepen: vilanterol 25 µg (n=4 140), fluticason 100 µg (n=4 157), combinatie van fluticason 100 µg + vilanterol 25 µg (n=4 140) en placebo via inhalatie (n=4 131)
- driemaandelijke evaluatie van vitale status, ongewenste effecten en inname van geneesmiddelen; driemaandelijke spirometrie na bronchodilatatie; evaluatie van de gezondheidsstatus na 3 maanden en nadien om de 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal overlijdens door eender welke oorzaak bij de combinatietherapie versus placebo; de auteurs legden vooraf een statistische hiërarchische procedure vast met bovenaan de primaire uitkomstmaat, gevolgd door de secundaire uitkomstmaten (*zie methodologische beschouwingen*)
- secundaire uitkomstmaten: daling van de ESW in de verschillende behandelingsgroepen en een samengesteld cardiovasculair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA, onstabiele angor en TIA
- het aantal exacerbaties was een supplementaire uitkomstmaat: een matige exacerbatie was gedefinieerd als een exacerbatie die antibiotica en/of systemische corticosteroiden vereiste en een ernstige exacerbatie was gedefinieerd als een gebeurtenis die aanleiding gaf tot hospitalisatie
- registratie van ongewenste effecten bij elk studiebezoek en onderverdeling van de ongewenste effecten in verschillende categorieën (alle, ernstige of specifieke zoals pneumonie)
- resultaten uitgedrukt in hazard ratio's berekend aan de hand van het Cox proportional hazards regressiemodel
- intention to treat-analyse.

Resultaten

- maximale opvolging van 4 jaar (mediaan 1,8 jaar met IQR van 1,2 tot 2,6); vitale status bekend voor 16 480 van de 16 485 patiënten die opgenomen waren in de intention to treat-analyse
- primaire uitkomstmaat:

	placebo	fluticason	vilanterol	fluticason + vilanterol
Aantal patiënten (n)	4 111	4 135	4 118	4 121
Globale mortaliteit (n, %)	275 (6,7%)	251 (6,1%)	265 (6,4%)	246 (6,0%)
HR (95% BI); p-waarde		0,91 (van 0,77 tot 1,08); p=0,284	0,96 (van 0,81 tot 1,14); p=0,655	0,88 (van 0,74 tot 1,04); p=0,137

- 43% van de overlijdens kreeg een cardiovasculaire oorzaak toegewezen, bij 23% was kanker en bij 13% waren respiratoire aandoeningen aangeduid als doodsoorzaak

- secundaire uitkomstmaten:
 - daling in ESW: verschil van 8 ml per jaar tussen placebo en de combinatiebehandeling (95% BI van 1 tot 15) (46 ml per jaar versus 38 ml per jaar) in het voordeel van de combinatietherapie
 - geen effect van de combinatietherapie op het samengestelde cardiovasculaire eindpunt (HR 0,93; 95% BI van 0,75 tot 1,14)
 - aantal matige + ernstige exacerbaties per jaar: 0,35 in de placebogroep versus 0,25 in de groep met de combinatietherapie ($p < 0,0001$); aantal ernstige exacerbaties per jaar: 0,07 in de placebogroep versus 0,05 in de groep met de combinatietherapie ($p = 0,0004$); geen betrouwbaarheidsintervallen vermeld voor beide eindpunten
- geen verschil in aantal pneumonieën tussen placebo en de combinatietherapie; aantal andere ernstige ongewenste effecten gelijklopend in de 4 onderzoeksgroepen (22 tot 23% van de patiënten).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met matige COPD en een verhoogd cardiovasculair risico, de combinatie van fluticason met vilanterol geen effect heeft op mortaliteit of cardiovasculaire uitkomstmaten. De combinatie leidt tot minder exacerbaties en wordt goed verdragen. Fluticason, in monotherapie of in combinatie met vilanterol, lijkt de daling in ESW te verminderen.

Financiering van de studie

De SUMMIT-studie werd gefinancierd door GlaxoSmithKline (producent van fluticason, vilanterol en de combinatie van fluticason + vilanterol) dat tussenkwam in alle stadia van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs

3 van de 9 auteurs waren werknemers van GlaxoSmithKline; de 6 overige auteurs vermelden financiële of andere tegemoetkomingen voor het uitvoeren van deze studie en verschillende belangenconflicten met andere farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De statistische power van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met 4 studie-armen is ruim voldoende. De randomisatie in parallelgroepen is duidelijk beschreven. Een wetenschappelijk comité van 6 onderzoekers en 3 werknemers van GlaxoSmithKline waren verantwoordelijk voor het protocol, de uitvoering, de statistische procedures, de rapportering en de interpretatie van de resultaten. Van 5 centra werden de gegevens niet opgenomen, omdat deze centra niet conform waren aan de standaarden voor goede klinische praktijk en de standaarden voor ethische praktijk. De primaire en secundaire uitkomstmaten zijn correct gedefinieerd. Voor de primaire uitkomstmaat stond een centraal comité in voor de classificatie van de verschillende doodsoorzaken op basis van alle beschikbare gegevens (studiegegevens, overlijdenscertificaten, autopsiegegevens en gezondheidsgegevens). Volgens de publicatie was dit comité onafhankelijk, maar de auteurs geven hierover geen details. De inclusie van patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit verhoogt de externe validiteit van de studie. De resultaten voor de primaire uitkomstmaat zijn niet significant, maar zijn wel een garantie voor de veiligheid van deze geneesmiddelen bij COPD-patiënten.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap publiceerde in 2002 een aantal aandachtspunten in het geval van multipliciteit in klinische studies (3). Dat is vooral belangrijk om te controleren op een **type I-fout**, m.a.w. op het aantal vals-positieve bevindingen. Een methode om in die omstandigheden de nulhypothese te testen is het toepassen van een hiërarchische strategie, wat de auteurs in de hier besproken RCT gedaan hebben. Deze strategie houdt in dat, wanneer de resultaten van de primaire uitkomstmaat statistisch niet significant zijn, de resultaten van de secundaire uitkomstmaten alleen maar een verkennende waarde hebben. Op die manier kan men voor de secundaire uitkomstmaten ook geen conclusies trekken.

Resultaten in perspectief

Na de TIOSPIR-studie die de mortaliteit van tiotropium Respimat vergeleek met tiotropium Handihaler (n=17 183, waarvan 17 135 patiënten met minstens 1 dosis van de toegewezen behandeling) (4), is de hier besproken SUMMIT-studie tot nu toe de grootste RCT die de globale mortaliteit onderzocht bij COPD-patiënten. Het is een goede aanvulling op de TIOSPIR-studie, met als voordeel dat er ook een placebogroep opgenomen is.

Toch willen we wijzen op een beperking in de studie-opzet, een beperking die theoretisch en praktisch gezien de placebogroep in een ongunstige positie plaatst. Op de totale gerekruteerde patiëntengroep met COPD GOLD II (groep B of D), kreeg ongeveer 1/3 van de patiënten vóór de randomisatie een langwerkend bèta-2-mimeticum toegediend, 15 tot 16% een langwerkend anticholinergicum en 1/3 een inhalatiecorticosteroïd. 40% maakte exacerbaties door in het voorgaande jaar (25% 1 exacerbatie en 15% minstens 2). Conform aan de aanbevelingen werden deze patiënten waarschijnlijk behandeld met een langwerkend bèta-2-mimeticum, een langwerkend anticholinergicum of een combinatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroïd. Tijdens de inloofase werd deze medicatie stopgezet gedurende minstens 48 uur vóór de inclusie. 614 patiënten konden deze periode zonder geneesmiddel niet overbruggen en werden geëxcludeerd. Een inloofase van 48 uur is echter zeer kort bij COPD en dat maakt het onmogelijk om voor een aantal patiënten het effect van het stopzetten correct te beoordelen. Door de randomisatie van een groot aantal patiënten was het aantal patiënten met 0, 1 of meer dan 2 exacerbaties in het voorgaande jaar evenredig verdeeld over alle onderzoeksgroepen. In de placebogroep werden alle behandelingen stopgezet waardoor 40% van de patiënten (de patiënten die in het voorbije jaar 1 of meerdere exacerbaties hadden) bij aanvang benadeeld was ten opzichte van de 3 andere onderzoeksgroepen. Op het vlak van exacerbaties en symptomen bevonden de patiënten in de placebogroep met GOLD II/groep B en groep D zich naar ons gevoel in een ongunstige positie.

De daling in ESW en het aantal matige en ernstige exacerbaties per jaar waren secundaire uitkomstmaten. In de placebogroep bedroeg de daling in ESW 46 ml en bij de combinatietherapie 38 ml. Bij patiënten met COPD in een GOLD II-stadium en met een ESW van 1 700 ml bij aanvang van de studie, is dit verschil in ESW-daling klinisch niet relevant. Het gaat om 0,47% verschil (95% BI van 0,06 tot 0,88). Hetzelfde geldt voor het aantal matige en ernstige exacerbaties per jaar: 0,35 in de placebogroep en 0,25 bij de combinatietherapie. Wanneer we alleen rekening houden met de ernstige exacerbaties, gaat het om 0,07 in de placebogroep en 0,06 bij de combinatietherapie. Ook deze verschillen zijn bij een dergelijke populatie klinisch niet relevant. Bovendien moet men, om een rationele beslissing te kunnen nemen, niet alleen het aantal exacerbaties kennen, maar ook het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie. 15% van de COPD-patiënten in de hier besproken studie behoorde tot GOLD II/groep D (≥ 2 exacerbaties in het jaar vóór inclusie). Dat is waarschijnlijk de reden voor het minieme verschil dat men vaststelde. De informatie over het aantal patiënten met een exacerbatie ontbreekt vaak in RCT's bij COPD-patiënten en daardoor zijn subgroepanalyses vaak niet mogelijk. Op die manier zijn artsen bovendien geneigd om een behandeling voor te schrijven aan alle patiënten die overeenkomen met de globale studiepopulatie. Ten slotte leidt het ontbreken van die informatie ook tot een verkeerde berekening van de NNT's (5,6).

Bij 27% van de patiënten werd de **St George's Respiratory Questionnaire** afgenomen voor de evaluatie van de kwaliteit van leven, maar de resultaten zijn niet vermeld, wat doet veronderstellen dat er geen statistisch significante verschillen werden vastgesteld.

Pneumonie was geen specifiek vooropgestelde uitkomstmaat in het protocol. Er is geen verschil vastgesteld in aantal pneumonieën tussen placebo en de actieve behandelingen, behalve minder pneumonieën in de vilanterolgroep dan in de andere onderzoeksgroepen. Maar ook hier moeten we opnieuw rekening houden met de hiërarchische procedure waardoor de resultaten van dit eindpunt alleen maar een verkennende waarde hebben en we geen besluiten kunnen formuleren. De resultaten van de primaire uitkomstmaat waren immers niet significant.

Vergelijking met andere studies

In tegenstelling tot de vooropgestelde hypothese van de auteurs is er geen vermindering van de globale mortaliteit vastgesteld. Minerva publiceerde in 2007 een bespreking van de TORCH-studie over het effect van de combinatie van langwerkende bèta-2-mimetica met inhalatiecorticosteroiden op globale mortaliteit bij COPD-patiënten (7,8). De combinatie van salmeterol en fluticason versus placebo of versus beide geneesmiddelen in monotherapie gaf geen reductie van de globale mortaliteit. Een van de mogelijke verklaringen was dat inhalatiecorticosteroiden niet in aanmerking kwamen voor patiënten die in de voorgaande jaren exacerbaties hadden doorgemaakt, wat niet overeenstemde met de toen al geldende GOLD-richtlijnen (2). De inclusiecriteria van de hier besproken SUMMIT-studie laten niet toe om dit punt op een objectieve manier toe te lichten. Daarvoor is er specifiek onderzoek nodig bij deze subgroep van patiënten. Gebrek aan therapietrouw kan volgens de auteurs van de SUMMIT-studie zeker niet het negatieve resultaat op globale mortaliteit verklaren. De goed opgevolgde therapietrouw was immers hoog. Of de duur van de behandeling te kort was om een verschil in globale mortaliteit te kunnen vaststellen, is volgens de auteurs een interessante speculatie die geëvalueerd moet worden in verder onderzoek om conclusies te kunnen trekken.

Besluit van Minerva

Deze grote, goed opgezette SUMMIT-studie kan, in tegenstelling tot de vooropgestelde hypothese, geen effect op globale mortaliteit aantonen van fluticason, vilanterol of de combinatie van beide geneesmiddelen versus placebo, bij patiënten met matige COPD en met cardiovasculaire comorbiditeit of verhoogd cardiovasculair risico. Deze studie toont wel aan dat de onderzochte geneesmiddelen bij deze populatie geen schadelijke cardiovasculaire effecten hebben. Dat verhoogt de externe validiteit van het voorschrijven van fluticason, vilanterol of de combinatie van beide. De resultaten van de secundaire uitkomstmaten hebben alleen een verkennende waarde, maar stellen toch vragen bij het globale nut om langwerkende bèta-2-mimetica, inhalatiecorticosteroiden of de combinatie van beide voor te schrijven bij deze studiepopulatie.

Voor de praktijk

Over de aanpak van COPD met inhalatiecorticosteroiden stelt de GOLD 2017-aanbeveling dat er geen argumenten zijn om systematisch een associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een inhalatiecorticosteroid toe te dienen, maar dat deze associatie kan overwogen worden bij patiënten die exacerbaties doormaakten ondanks een adequate behandeling (langwerkend bèta-2-mimeticum en/of langwerkend anticholinergicum) (niveau van bewijskracht A). Bij COPD-patiënten is het langdurige gebruik van inhalatiecorticosteroiden in monotherapie niet aanbevolen (niveau van bewijskracht A). Een kritische analyse van de SUMMIT-studie met een mediane duur van 1,8 jaar toont aan dat fluticason, vilanterol of de combinatie van beide geen statistisch significante reductie van de globale mortaliteit oplevert bij patiënten met COPD en een ESW post bronchodilatatie tussen 50 en 70% van de voorspelde waarde (GOLD II), een ESW/FVC $\leq 0,70$, een mMRC-score ≥ 2 , tabagisme met minstens 10 pakjaren, en met cardiovasculair lijden of een verhoogd cardiovasculair risico. De SUMMIT-studie toont evenmin klinisch relevante resultaten aan voor de vermindering van het aantal matige en ernstige exacerbaties per jaar. Deze studie bewijst hoogstens dat de geëvalueerde moleculen veilig zijn op het cardiovasculaire vlak. Stoppen met roken is meer dan ooit de meest noodzakelijke behandeling bij COPD-patiënten, en vooral bij patiënten in het GOLD II-stadium (9).

Merksnaam

- fluticason+vilanterol: Relvar®

Referenties: zie website

Hebben venotrope middelen een plaats bij de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie?

Referentie

Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebtonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van orale en lokale venotrope middelen voor de behandeling van symptomen en tekenen van chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen?

Achtergrond

Venotrope middelen worden vaak voorgeschreven in de huisartspraktijk bij patiënten met veneuze insufficiëntie. Het enige systematische literatuuroverzicht over deze geneesmiddelen is gepubliceerd door de Cochrane Collaboration (2005) en onderzocht het nut van venotrope middelen voor de preventie van complicaties: oedeem in de onderste ledematen, veneus ulcus, pijn, zwaar gevoel, jeuk, kwaliteit van leven, enzovoort (1). In de literatuur vinden we weinig goede overzichten terug over dit onderwerp. Minerva publiceerde enkele besprekingen over de behandeling van ulcera en over de invasieve behandeling van varices (2-4). In La Revue Prescrire kwam het onderwerp al 20 jaar niet meer aan bod. In 2016 publiceerde dit tijdschrift wel een artikel over de behandeling van varices in de onderste ledematen, zonder vermelding van de venotrope middelen (5). Nochtans worden deze geneesmiddelen vaak voorgeschreven voor de behandeling van de symptomen van chronische veneuze insufficiëntie. De exacte prevalentie van deze aandoening is niet bekend, maar in het V.K. gaat het om een incidentie van 1% van de bevolking (6). De hier besproken review is een update van hoger vermelde review van de Cochrane Collaboration (1).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (op basis van MEDLINE, EMBASE, CINAHL en AMED en handmatige zoektocht in relevante tijdschriften) (tot augustus 2015)
- lopende studies via het World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (tot augustus 2015)
- raadpleging van referentielijsten van de gevonden artikels en van auteurs van ongepubliceerde studies
- geen taalrestricties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde RCT's die de werkzaamheid en/of de veiligheid van venotrope middelen vergeleken met placebo bij volwassenen ouder dan 18 jaar met chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen; inclusie van RCT's waarin de gelijktijdige compressiebehandeling dezelfde was in beide studie-armen
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met actieve tromboflebitis of bij zwangere vrouwen

- interventie: oraal of lokaal toegediende venotrope middelen aan eender welke dosis en gedurende eender welke periode: zowel plantaardige producten (flavonoïden, saponosiden) als synthetische middelen
- 66 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria; in vergelijking met de vorige systematische review werden 1 RCT die indertijd geëxcludeerd was en 6 nieuwe RCT's toegevoegd
- inclusie van 53 RCT's in de meta-analyse over werkzaamheid en 66 RCT's over veiligheid; in alle RCT's gebeurde de toediening via orale weg; 28 RCT's evalueerden rutoside, 10 hidrosmine en diosmine, 9 calciumdobesilaat, 2 Centella asiatica, 2 aminaftone, 2 extract van pijnboomschors uit het Middellandse Zeegebied en 1 druivenpitextract.

Bestudeerde populatie

- 6 013 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar (range van 32 tot 62 jaar).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - oedeem in de onderste ledematen: aan- of afwezigheid, beenvolume, enkelomtrek
 - kwaliteit van leven aan de hand van ziektespecifieke meetinstrumenten
- secundaire uitkomstmaten:
 - objectieve tekenen van chronische veneuze insufficiëntie: o.a. veneuze ulcera, trofische stoornissen, varices
 - subjectieve tekenen van chronische veneuze insufficiëntie: o.a. pijn, rusteloze benen, zwaar gevoel, krampen, jeuk, zwellingen of paresthesieën in de onderste ledematen
 - ongewenste effecten van de behandeling.

Resultaten

- resultaten volgens uitkomstmaat: zie tabel

Tabel. Effectgrootte van venotrope middelen versus placebo volgens uitkomstmaat en uitgedrukt in relatief risico, gemiddeld verschil of gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD), met 95% BI, I^2 en niveau van bewijskracht.

Uitkomstmaat	Aantal RCT's	Aantal patiënten	Effect versus placebo (95% BI)	I^2 (niveau van bewijskracht)
Primaire uitkomstmaten				
oedeem onderste ledematen	13	1 245	RR: 0,70 (van 0,63 tot 0,78)	$I^2=20%$ (matig)
enkelomtrek (mm)	15	2 010	gemiddeld verschil: -4,27 (van -5,61 tot -2,93)	$I^2=47%$ (matig)
beenvolume (ml)	9	1 041	SMD: -0,38 (van -0,50 tot -0,25)	$I^2=11%$
Secundaire uitkomstmaten				
genezen ulcus	6	461	RR: 0,94 (van 0,79 tot 1,13)	$I^2=5%$ (laag)
trofische stoornissen	6	705	RR: 0,87 (van 0,81 tot 0,95)	$I^2=0%$
pijn in de onderste ledematen	20		analyse per geneesmiddel	
krampen in de onderste ledematen	14	1 793	RR: 0,72 (van 0,58 tot 0,89)	$I^2=73%$
rusteloze benen	7	652	RR: 0,81 (van 0,72 tot 0,91)	$I^2=18%$

jeuk in de onderste ledematen	4		analyse per geneesmiddel	I ² =92%
zwaar gevoel in de onderste ledematen	10		analyse per geneesmiddel	I ² =91%
zwellen in de onderste ledematen	14	1 072	RR: 0,63 (van 0,50 tot 0,80)	I ² =69%
paresthesieën in de onderste ledematen	9	1 456	RR: 0,67 (van 0,50 tot 0,88)	I ² =72%
kwaliteit van leven	3		geen meta-analyse mogelijk; analyse per geneesmiddel	
globale evaluatie door de patiënt	16		geen meta-analyse mogelijk; analyse per geneesmiddel	
Ongewenste effecten				
alle ongewenste effecten	34	4 054	RR: 1,21 (van 1,05 tot 1,40)	I ² =0% (matig)

- voor sommige uitkomstmaten voerden de auteurs geen globale meta-analyse uit omdat de studies te heterogeen waren
- gerapporteerde ongewenste effecten: vooral spijsverteringsklachten; de auteurs voerden meta-analyses uit per geneesmiddelenklasse.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat venotrope middelen versus placebo een gunstig effect kunnen hebben op oedeem en op sommige tekenen en symptomen van veneuze insufficiëntie zoals trofische stoornissen, krampen, rusteloze benen, zwellingen en paresthesieën, maar de kwaliteit van de bewijskracht is matig. In vergelijking met placebo treden er frequenter ongewenste effecten op. Op het vlak van ulcusgenezing is er geen verschil tussen venotrope middelen en placebo. Er is nood aan bijkomende RCT's van goede methodologische kwaliteit met klinisch relevante uitkomstmaten om het niveau van bewijskracht te verbeteren.

Financiering van de studie

The Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, The Scottish Government (UK), Instituto de Salud Carlos III (Spanje).

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs waren onderzoekers van een in deze review geïncorporeerde RCT, gefinancierd door de firma die calciumdosesilaat commercialiseert.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. De auteurs raadpleegden de belangrijkste databanken. De selectie van de studies, de verwerking van de gegevens en de evaluatie van het risico van bias gebeurde telkens door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar. Indien er geen consensus was, kwam een derde auteur tussenbeide. Het risico van bias werd geëvalueerd volgens de Cochrane-criteria: selectiebias (randomiseringsmethode, **concealment of allocation**), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias. In slechts 4 van de 66 RCT's was het risico van bias laag. 18% van de RCT's rapporteerde accuraat de toewijzingsprocedure, 59% vermeldde dat het gebruikte placebo identiek was aan de actieve medicatie en 77% gaf informatie over studie-uitval (die varieerde

van 0 tot 42,5%). 85% van de RCT's evalueerde alle uitkomstmaten die vooropgesteld waren in de hier besproken review. De auteurs voerden een **funnel plot** uit voor de studies die een venotroop middel vergeleken met placebo voor de uitkomstmaat 'oedeem' en de grafiek was symmetrisch, behalve voor 1 studie.

De uitkomstmaten van de meta-analyse zijn duidelijk omschreven en geanalyseerd en zijn relevant voor het verwachte klinische effect. De auteurs evalueerden in de meta-analyse de verschillende venotrope middelen als groep, maar analyseerden de resultaten ook per geneesmiddel. Deze analyses waren echter vaak beperkt door het geringe aantal studies. De auteurs geven wel gedetailleerde resultaten van alle statistische, methodologisch correcte toetsen.

Op verschillende punten waren de studies heterogeen: variabele ernst van chronische veneuze insufficiëntie, verschillende geneesmiddelen, uiteenlopende uitkomstmaten voor werkzaamheid, verschillende meetinstrumenten, variabele behandelingsduur. Dat kon maar gedeeltelijk opgelost worden in sensitiviteitsanalyses. Ongewenste effecten waren maar in de helft van de studies gerapporteerd.

Drie van de auteurs werkten mee aan een in deze review geïncludeerde studie die gefinancierd was door de producent van het te evalueren geneesmiddel.

Interpretatie van de resultaten

De hier besproken review is een update van een vroegere review uit 2005 van de Cochrane Collaboration over het nut van venotrope middelen bij de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (1). De auteurs konden in een periode van 10 jaar maar 6 nieuwe placebogecontroleerde RCT's includeren. De meeste studies dateren dus uit de vorige eeuw. Niet gepubliceerde studies werden niet gevonden. Omdat de registratie van klinische studies vrij recent is, is publicatiebias in het voordeel van oudere studies met positieve resultaten niet uitgesloten. De resultaten van deze update zijn nauwelijks beter dan die van de eerste meta-analyse. Venotrope middelen hebben nog altijd een gunstig effect op oedeem in de onderste ledematen, maar het klinische belang hiervan is twijfelachtig. De auteurs benadrukken opnieuw de nood aan RCT's van goede methodologische kwaliteit met uitkomstmaten die voor de patiënt klinisch relevant zijn. De recente literatuur over dit onderwerp is dus vrij schaars en behalve de hier besproken publicatie van de Cochrane Collaboration zijn er de laatste jaren geen andere systematische reviews verschenen. De werkzaamheid van venotrope middelen is in de hier besproken meta-analyse alleen aangetoond voor weinig harde uitkomstmaten en niet voor complicaties zoals ulcusgenezing. De auteurs berekenden geen NNT's voor werkzaamheid en geen NNH's voor ongewenste effecten. De grote beperking van deze meta-analyse ligt in het groeperen van alle venotrope middelen alsof ze allemaal hetzelfde effect zouden hebben, als we al kunnen spreken over een effect. Deze aanpak is niet bruikbaar en toont alleen aan hoe toekomstige RCT's best opgezet worden om te antwoorden op de onderzoeksvraag. De ongewenste effecten zijn zeker niet verwaarloosbaar. Dat is een bijkomende reden om te wachten tot het effect met een hoger niveau van bewijskracht aangetoond is vooraleer deze geneesmiddelen voor te schrijven.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration toont aan dat venotrope middelen een effect lijken te hebben, maar dan op uitkomstmaten die klinisch soms weinig relevant zijn zoals oedeem in de onderste ledematen (matig niveau van bewijskracht). Voor belangrijke uitkomstmaten zoals ulcusgenezing doen venotrope middelen het niet beter dan placebo. We moeten ook rekening houden met de ongewenste effecten van deze geneesmiddelenklasse. De meeste RCT's in deze review dateren uit de vorige eeuw. De methodologische kwaliteit ervan is gering en het risico van bias is hoog in bijna alle RCT's. De meta-analyse wijst op de talrijke methodologische beperkingen van de geïncludeerde RCT's, maar geeft wel een idee over de effectgrootte van venotrope middelen versus placebo. Die informatie is nuttig bij het uitwerken van methodologisch goed opgezette RCT's die het gunstige effect van venotrope middelen al dan niet zullen bevestigen.

Voor de praktijk

Onder de auspiciën van Amerikaanse en Europese wetenschappelijke verenigingen voor vasculaire aandoeningen stelden experts in 2008 een consensus op over de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen (7). In deze consensus tekst worden venotrope middelen aanbevolen op basis van een eigen interpretatie van de eerste meta-analyse van de Cochrane Collaboration (1). De auteurs vermelden wel niveaus van bewijskracht, maar de methodologische opzet van de consensus is niet zeer duidelijk en sluit eerder aan bij een narratieve review. De European Society for Vascular Surgery publiceerde in 2015 een klinische praktijkrichtlijn over de aanpak van chronische veneuze insufficiëntie (8). Deze richtlijn is, in tegenstelling tot de hoger vermelde consensus tekst, gebaseerd op een uitgebreid literatuuronderzoek. Voor de medicamenteuze aanpak is de aanbeveling onder meer ook gebaseerd op de eerste review van de Cochrane Collaboration uit 2005 (1). De richtlijn raadt aan om venotrope middelen te overwegen als behandelingsoptie voor oedeem en pijn veroorzaakt door chronische veneuze insufficiëntie en voor veneuze ulcera als adjuvans aan compressietherapie (niveau van aanbeveling IIa en niveau van bewijskracht A). Het niveau IIa wijst op tegenstrijdige evidentie, maar die globaal gezien toch in de richting van een gunstig effect gaat. Deze meta-analyse geeft een idee over het effect van venotrope middelen bij de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen, een effect dat is vastgesteld voor uitkomstmaten die klinisch weinig relevant zijn. De resultaten relativeren de aanbevelingen van sommige wetenschappelijke verenigingen of experts.

Door de beperkte bewijskracht is het beter om op dit ogenblik het voorschrijven van venotrope middelen te vermijden bij patiënten met chronische veneuze insufficiëntie, maar niet-medicamenteuze behandelingen te starten zoals veneuze compressietherapie die de eerstekeuzebehandeling blijft (9).

Beschikbare merknamen in België

- hydroxyethylrutosiden: Venoruton®
- diosmine: Daflon®

Referenties

1. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub2
2. Poelman T. Compressietherapie als behandeling van veneuze beenulcera. *Minerva* 2010;9(6):7:66-7.
3. Poelman T. Voorkomt compressietherapie nieuwe veneuze beenulcera? *Minerva* bondig 15/12/2013.
4. Poelman T. Invasieve behandelingen van varices in de benen: verschil levenskwaliteit na 6 maanden? *Minerva* 2015;14(4):48-9.
5. Prescrire Rédaction. Varices des membres inférieurs: divers traitements. *Rev Prescrire* 2016;36:269-75.
6. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, et al. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:208-14. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.05.017
7. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27:1-59.
8. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's Choice - Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678-737. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007
9. National Institute for Health and Care Excellence. Varicose veins: diagnosis and management. Clinical guideline 168. Published July 2013.

Calciumantagonisten voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud?

Referentie

Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.pub5

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn bij patiënten met primaire Raynaud, de werkzaamheid en de veiligheid van calciumantagonisten voor de vermindering van het aantal aanvallen en voor de vermindering van de duur en de ernst van de aanvallen versus placebo of een andere behandeling?

Achtergrond

Het fenomeen van Raynaud wordt gekenmerkt door omkeerbare, episodische vasospasmen van de extremiteiten (vooral vingers en tenen). Een typisch verschijnsel is de verkleuring van vingers of tenen van wit naar blauw en uiteindelijk naar rood. Tijdens de aanval kan een pijnlijk gevoel optreden en soms ook paresthesieën. Het fenomeen van Raynaud komt meestal voor in primaire vorm (80 tot 90% van de gevallen), maar kan ook optreden in secundaire vorm als gevolg van een andere aandoening (bijvoorbeeld systemische sclerodermie) of door bepaalde geneesmiddelen (bijvoorbeeld bèta-blokkers) (1). De prevalentie van het fenomeen van Raynaud varieert naargelang de geraadpleegde bronnen: 3 tot 5% van de populatie volgens Clinical Evidence (1) en 15 tot 19% volgens de Cochrane Collaboration (2). Andere bronnen maken een onderscheid in prevalentie naargelang het geslacht: minder dan 1% bij mannen en tot 20% bij vrouwen (3). Verschillende geneesmiddelen die de vasodilatatie bevorderen, zijn weinig (of niet) werkzaam gebleken, behalve sommige calciumantagonisten. In 2016 publiceerde de Cochrane Collaboration een update van zijn review over de werkzaamheid van calciumantagonisten voor de behandeling van primaire Raynaud.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED
- handmatige zoektocht in relevante tijdschriften
- zoektocht naar lopende of niet-gepubliceerde studies: raadpleging van het World Health Organization International Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov, ISRCTN en het Nederlands Trial Register
- raadpleging van de referentielijsten van relevante studies en reviews, en van de studies in www.trialscentral.org over calciumantagonisten
- geen restrictie op het vlak van taal of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- geblindeerde RCT's over de werkzaamheid van calciumantagonisten in orale vorm versus placebo of andere behandeling (al dan niet medicamenteus)

- inclusie van **crossover studies** als een **inloophase** voorzien was
- exclusiecriteria voor de meta-analyse: studies zonder onderscheid in resultaten tussen primaire en secundaire Raynaud, studies met een open onderzoeksopzet en studies met een eenmalige toediening van het geëvalueerde geneesmiddel
- inclusie van 7 RCT's: 4 met nifedipine en 3 met nicardipine; 6 versus placebo en 1 versus dazoxiben (tromboxaansynthaseremmer)
- duur van de studies: 2 weken tot 12-13 maanden.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ≥ 18 jaar met primaire Raynaud; inclusie van 296 patiënten
- de definitie van primaire Raynaud varieerde in de 7 RCT's: het is mogelijk dat in sommige studies een aantal patiënten met secundaire Raynaud opgenomen was
- exclusie: patiënten die in de we(e)k(en) vóór of op het ogenblik van de inclusie vaso-actieve geneesmiddelen gebruikten; in sommige studies excludeerde men ook patiënten die andere geneesmiddelen gebruikten (NSAID, aspirine, psychotrope geneesmiddelen)
- in 2 studies was het aantal aanvallen geen inclusie criterium; in de andere studies varieerde het vereiste aantal aanvallen van minstens 2 per dag in het voorafgaande winterseizoen tot minstens 2 per week
- meer vrouwen dan mannen (wat overeenkomt met de prevalentie van het fenomeen van Raynaud); gemiddelde leeftijd van 39 tot 45 jaar; slechts 1 studie vermeldde het aantal rokers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal aanvallen van het fenomeen van Raynaud
 - duur van de aanval
 - ernstscore
 - score voor patiëntvoorkeur
- secundaire uitkomstmaten
 - fysiologische evaluatie (digitale temperatuurmeting, bloedstroom na afkoeling van de vingers)
 - ongewenste effecten (flushing, hoofdpijn, tachycardie, enkeloedeem) en medicatiestop.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal aanvallen van primaire Raynaud (N=7): **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD, standardised mean difference) van 0,23 (95% BI van 0,08 tot 0,38; $p=0,003$) wat overeenkomt met 1,72 aanvallen minder per week bij toediening van een calciumantagonist versus placebo (95% BI van 0,60 tot 2,84)
 - duur van de aanvallen (N=1): geen statistisch significante verschillen
 - ernstscore (N=6): geen verschil behalve een zeer gering verschil in 1 crossover studie
 - patiëntvoorkeur voor de behandeling (N=4): in 1 studie rapporteerden de deelnemers in de nifedipinegroep meer subjectieve verbetering van de symptomen dan in de placebogroep
- secundaire uitkomstmaten
 - fysiologische evaluatie (digitale temperatuurmeting, doorbloeding na afkoeling van de vingers) (N=5): geen statistisch significante verschillen
 - ongewenste effecten: flushing, hoofdpijn, tachycardie en enkeloedeem kwamen frequenter voor bij toediening van een calciumantagonist.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de RCT's in deze review met een matig niveau van bewijskracht aantonen dat calciumantagonisten een minimale werkzaamheid hebben voor de behandeling van primaire Raynaud

op het vlak van aantal aanvallen en dat ze met een hoog niveau van bewijskracht aantonen dat calciumantagonisten weinig effect hebben op de ernst van de aanvallen. De auteurs vermelden dat ze niet in staat zijn om commentaar te geven op de duur van de aanvallen en op de patiëntvoorkeur, omdat de kwaliteit van de evidentie laag tot zeer laag is door het geringe aantal patiënten in de geïncludeerde studies en door de wisselende kwaliteit van de uitkomstmetingen.

Financiering van de studie

Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, the Scottish Government, UK, sponsor van de Cochrane Vascular Group die verantwoordelijk is voor deze review.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de 5 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's voor uiteenlopende opdrachten; de 3 andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor deze update van een vroegere systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration vonden de auteurs geen nieuwe RCT's, maar excludeerden ze 2 RCT's die wel opgenomen waren in de vroegere review. Dat heeft niets veranderd aan de conclusies. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur (zonder taalrestrictie) en selecteerden zeer nauwgezet de studies. Drie auteurs verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens. Voor de evaluatie van mogelijke vormen van bias pasten ze de klassieke criteria van de Cochrane Collaboration toe. In geen enkele studie vonden ze een hoog risico van bias.

De auteurs vermelden zelf een aantal beperkingen van hun onderzoek. Het aantal studies was gering en de meeste studies includeerden een gering aantal patiënten. De studieduur was kort in alle studies, op de RTS-studie na (4). In de volgende paragraaf wijzen we nog op andere beperkingen die meer te maken met de interpretatie van de gegevens.

Interpretatie van de resultaten

De valkuil van dit soort systematische reviews is dat de minder aandachtige lezer de indruk krijgt dat alle calciumantagonisten (enigszins) werkzaam zijn voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud. We willen hierbij een aantal kanttekeningen plaatsen.

Kijken we eerst naar de geïncludeerde patiënten. De definitie van primaire Raynaud is niet conform in alle studies. We kunnen dus niet uitsluiten dat er, samen met de patiënten met primaire Raynaud, ook een aantal patiënten met secundaire Raynaud opgenomen is in de studies. Alle patiënten werden gerekruteerd in ziekenhuizen. De RTS-studie (de studie met het grootste aantal patiënten in deze review) (4) rekruteerde daarnaast ook via publieke kanalen. Het is mogelijk dat patiënten die doorverwezen worden naar het ziekenhuis aan een meer ernstige vorm van het fenomeen lijden.

Alleen voor het aantal aanvallen is de werkzaamheid van calciumantagonisten significant en relevant gebleken, en dan nog slechts in 1 RCT namelijk de RTS-studie (4), die heeft bijgedragen aan het positieve resultaat van de meta-analyse. De effectgrootte in de meta-analyse is echter miniem: 1,7 aanvallen per week minder onder calciumantagonisten. Dat effect is beperkt als we rekening houden met de populatie van de RTS-studie bijvoorbeeld, waarin patiënten in het winterseizoen meer dan 2 aanvallen per dag hadden.

Ten slotte is er de keuze van de calciumantagonist. Nifedipine verminderde significant het aantal aanvallen, maar met een aanzienlijke heterogeniteit ($I^2=48\%$). Nicardipine had echter geen effect op het aantal aanvallen. In geen enkele studie had nifedipine een bewezen werkzaamheid op de ernst van de aanvallen. Voor deze uitkomstmaat waren de resultaten van de studies met nicardipine tegenstrijdig, waardoor het effect van nicardipine op de ernst van de aanvallen in het beste geval gering is.

Resultaten in perspectief

Thompson et al. publiceerden in 2005 een meta-analyse over de werkzaamheid van calciumantagonisten versus placebo voor de behandeling van primaire Raynaud (5). Het effect was groter voor calciumantagonisten: gemiddeld 2,8 tot 5 aanvallen minder per week. De auteurs includeerden 18 studies (15 met nifedipine). De inclusiecriteria waren echter veel minder strikt: minstens 75% van de patiënten met primaire Raynaud en inclusie van crossover studies zonder inloofase.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2012 een systematische review over de werkzaamheid van andere vasodilatoren die soms gebruikt worden voor de behandeling van primaire Raynaud (zonder geregistreerde indicatie) en besloot dat er geen bewijs is van hun werkzaamheid voor deze indicatie (6). Clinical Evidence besloot na een literatuuroverzicht in 2013 dat er voor nifedipine een evenwicht is tussen de voor- en de nadelen, terwijl de werkzaamheid van nicardipine, amlodipine en diltiazem niet bekend is (1).

Besluit van Minerva

Ondanks het feit dat primaire Raynaud frequent voorkomt, is deze systematische review van de Cochrane Collaboration gebaseerd op een gering aantal patiënten. Nifedipine vermindert in (zeer) beperkte mate het aantal aanvallen van primaire Raynaud.

Voor de praktijk

Behalve sommige calciumantagonisten beschikken we op dit ogenblik niet over geneesmiddelen met een bewezen werkzaamheid voor de behandeling van primaire Raynaud. De werkzaamheid van calciumantagonisten is alleen maar correct aangetoond voor nifedipine dat in beperkte mate effectief is voor de vermindering van het aantal aanvallen, maar ten koste van mogelijke ongewenste effecten.

Referenties

1. Pope J. Raynaud's phenomenon (primary). *BMJ Clin Evid* 2013;10:1119.
2. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, et al. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.pub5
3. Garner R, Kumari R, Lanyon P, et al. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015;5:e006389. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006389
4. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained-release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101-8. DOI:10.1001/archinte.160.8.1101
5. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:145-50. DOI: 10.1093/rheumatology/keh390
6. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD006687.pub3



Het placeboconcept

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Deze bijdrage over het lessebo-effect is de laatste in de reeks methodologische artikels over placebo en lessebo. In een eerste publicatie gingen we in op de betekenis van het placebo-effect en van placeborespons (1) en in een tweede lichtten we de mechanismen die het placebo-effect veroorzaken en de medische beeldvorming toe (2).

Deel 3. Het lessebo-effect in studies: impact van negatieve patiëntverwachtingen ten aanzien van placebo

De klassieke en juiste manier om zo correct mogelijk de werkzaamheid en de veiligheid van een (nieuw) geneesmiddel te evalueren is het effect van dit geneesmiddel vergelijken met het effect van placebo. Op die manier kan een studie, bij voorkeur een RCT, de respons op een actieve stof evalueren versus de respons op placebo. Maar er is ook een keerzijde: de kans om behandeld te worden met placebo kan bij sommige deelnemers een negatief effect hebben op de verwachtingen over de behandeling (lessebo-effect). In hoeverre deze negatieve verwachtingen de resultaten van placebogecontroleerde RCT's kunnen beïnvloeden, is nog niet goed onderzocht.

Deze methodologische bijdrage gaat hier dieper op in aan de hand van studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson en bij patiënten met depressie.

Studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson

De Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) is het meest gebruikte meetinstrument om de werkzaamheid van een geneesmiddel te evalueren bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De UPDRS bestaat uit 6 categorieën: mentale, gedrags- en gemoedstoestand, activiteiten van het dagelijkse leven, motoriek, complicaties van de behandeling in de voorbije week, stadium van ernst en mate van autonomie. Vaak wordt ook de UPDRSm gebruikt die zich specifiek op de motoriek toespitst en bestaat uit 14 items: o.a. spraakvermogen, tremor, posturale stabiliteit, stappen, bradykinesie en hypokinesie.

Een eerste studie is de publicatie van Goetz et al. (2008) over de placeborespons bij patiënten met de ziekte van Parkinson (3). In hun meta-analyse van individuele patiëntgegevens groepeerden ze de gegevens van de placebogroepen van 11 studies die het effect van een medische of een chirurgische behandeling vergeleken met placebo. Positieve placeborespons was gedefinieerd als een verbetering van minstens 50% op de UPDRSm. De globale placeborespons bedroeg 16% (range van 0 tot 55%). De kans op een positieve placeborespons werd beïnvloed door de kans om placebo toegediend te krijgen.

Een tweede studie is de in 2014 gepubliceerde meta-analyse van Mestre et al. (4). Deze auteurs onderzochten in hoeverre de negatieve verwachting om placebo toegediend te krijgen (lessebo-effect) de werkzaamheid beïnvloedt van dopamine-agonisten voor de symptombehandeling van de ziekte van Parkinson, geëvalueerd aan de hand van de UPDRSm. In deze meta-analyse waren 70 studie-armen opgenomen met een dopamine-agonist, waarvan er 28 (3 277 patiënten) afkomstig waren uit studies die een dopamine-agonist vergeleken met een actieve controlegroep en 42 (4 554 patiënten) uit studies die een dopamine-agonist vergeleken met placebo.

Bij de patiënten die een dopamine-agonist toegediend kregen, verbeterde de gepoolde gemiddelde score op de UPDRSm in de placebogecontroleerde studies met 6 eenheden (95% BI van 5,2 tot 6,8) en in de studies met een actieve controlegroep met 7,6 eenheden (95% BI van 6,5 tot 8,7). De effectgrootte was dus groter bij vergelijking met een actief product dan bij vergelijking met placebo: verschil van 1,6 eenheden (95% BI van 0,2 tot 3,0). De heterogeniteit in beide meta-analyses was echter aanzienlijk ($I^2=91\%$).

Het gebruik van een placebogroep als controle (met de vrees van de patiënt om een placebo te krijgen

in plaats van een actief product) verminderde hier de effectgrootte van een dopamine-agonist op het vlak van verbetering in UPDRSm-score. De werkzaamheid van placebo's bij de ziekte van Parkinson door de endogene afgifte van dopamine in het striatum kwam al aan bod in een eerdere methodologische bijdrage over het placeboconcept (2).

Studies bij patiënten met depressie

Voor de evaluatie van de werkzaamheid van antidepressiva hanteert men meestal 'remissie' (volledig verdwijnen van de symptomen van majeure depressie) en 'respons' (minstens 50% symptomatische verbetering) als uitkomstmaten.

Sinyor et al. onderzochten het effect van de inclusie van een placebogroep en van het aantal actieve studie-armen op respons en remissie in 90 RCT's bij volwassenen met unipolaire majeure depressie die behandeld werden met een antidepressivum (5).

Bij het poolen van de resultaten van de verschillende studies, stelden de auteurs de volgende gemiddelde responsratio vast:

- bij patiënten die een actieve behandeling kregen:
 - 65,4% bij vergelijking met 1 ander actief product en zonder placebo (drug-drug vergelijking) (n=12 052)
 - 57,7% bij vergelijking met 1 ander actief product en met placebo (drug-drug-placebo vergelijking) (n=6 328)
 - 51,7% bij vergelijking met alleen placebo (drug-placebo vergelijking) (n=1 041)
- bij patiënten die een placebo kregen:
 - 44,6% bij vergelijking met 1 ander actief product en met placebo (drug-drug-placebo vergelijking) (n=2 893)
 - 34,3% bij vergelijking met alleen placebo (drug-placebo vergelijking) (n=1 066).

De resultaten voor remissie liggen in dezelfde lijn. De auteurs besluiten dat de responsratio op een antidepressieve behandeling beïnvloed kan worden door de inclusie van een placebogroep en door het aantal studie-armen (andere actieve vergelijkingsproducten). Op die manier toonden ze aan dat er sprake is van een lessebo-effect.

Belang van het lessebo-effect in de praktijk

Andere publicaties bevestigen voor verschillende domeinen de invloed van een lessebo-effect. In hoeverre moeten we hiermee rekening houden in de praktijk? In een interview (6) naar aanleiding van de publicatie van zijn meta-analyse over de placeborespons bij de evaluatie van antiparkinsonmiddelen (4) verklaarde Tiago Mestre dat de effectgrootte van deze geneesmiddelen groter zou kunnen zijn dan het effect dat gerapporteerd wordt in placebogecontroleerde studies... terwijl hij in hetzelfde interview aangeeft dat het vastgestelde lessebo-effect overeenkomt met 50 tot 80% van de minimale klinisch relevante verandering in UPDRSm-score. We willen nog eens wijzen op de aanzienlijke heterogeniteit in deze meta-analyse. Overigens is hier alleen rekening gehouden met de werkzaamheid en niet met de ongewenste effecten of de tolerantie. Daarom zien we momenteel onvoldoende argumenten om te besluiten dat een mogelijk lessebo-effect aanleiding is om de relevantie van de resultaten van RCT's die een actieve stof alleen vergelijken met placebo, in vraag te stellen.

Referenties

1. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'? *Minerva* 2016;15(5):130-2.
2. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming. *Minerva* 2016;15(7):184-6.
3. Goetz CG, Wu J, McDermott MP, et al. Placebo response in Parkinson's disease: comparisons among 11 trials covering medical and surgical interventions. *Mov Disord* 2008;23:690-9. DOI: 10.1002/mds.21894
4. Mestre TA, Shah P, Marras C, et al. Another face of placebo: the lessebo effect in Parkinson disease: meta-analyses. *Neurology* 2014;82:1402-9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000340
5. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH, et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9. DOI: 10.4088/JCP.08r04516blu
6. Brooks M. Lessebo effect in PD a game-changer for study design? *Medscape* Jun 19, 2013. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/806549> (website geraadpleegd op 13/01/2017).