



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud april 2021 volume 20 nummer 3

Duiding

- Aspirine, een steeds betrouwbaarder alternatief voor anticoagulantia voor tromboprofylaxe na plaatsing van een totale heup- of knieprothese
Jean-Paul Sculier 28
- Positieve effecten van een uitgebreide medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie: hypothese voor verder onderzoek, maar geen reden tot verandering van de klinische praktijk
Jean-Paul Sculier 33

Bondig

- Geneesmiddelen tegen osteoporose verminderen de mortaliteit bij osteoporose niet
Avinash Jayaswal 37

Aspirine, een steeds betrouwbaarder alternatief voor anticoagulantia voor tromboprofylaxe na plaatsing van een totale heup- of knieprothese

Referentie

Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, et al. Clinical effectiveness and safety of aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2020;180:376-84.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.6108

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet;
Laboratoire de Médecine Factuelle,
Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Kan aspirine, in plaats van een anticoagulans, worden gebruikt voor tromboprofylaxe na plaatsing van een totale heup- of knieprothese?

Achtergrond

Postoperatieve tromboprofylaxe na plaatsing van een totale heupprothese (THP) of totale knieprothese (TKP) is “common practice”. In Europa is de toediening van heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) momenteel de eerstekeuzebehandeling om diepe veneuze trombose (DVT) te voorkomen (1). Engelstalige richtlijnen zijn echter niet duidelijk over de plaats van antiaggregantia (aspirine). In de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk wordt aspirine momenteel off-label (geen vergunning voor het in de handel brengen) gebruikt voor de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE). De aanbevelingen van de American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), het American College of Chest Physicians (ACCP) en het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zijn tegenstrijdig, hoewel ze gebaseerd zijn op methodologisch correct uitgevoerde systematische reviews. Zo spreekt de AAOS zich niet uit over aspirine, keurde het ACCP aspirine goed voor profylaxe van diepe veneuze trombose en beveelt NICE aspirine alleen aan als optie voor tromboprofylaxe na totale knieprothese en na voorafgaande toediening van heparine met laag moleculair gewicht gedurende 10 dagen in geval van totale heupprothese. De publicatie in 2018 van een nieuwe grote Canadese gerandomiseerde studie over het onderwerp (2,3) was voor de auteurs de aanleiding om een systematische review met meta-analyse uit te voeren om de huidige werkzaamheid van aspirine voor deze indicatie te bepalen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library-database
- artikels die in de NICE-aanbevelingen worden geciteerd.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die de klinische werkzaamheid en veiligheid van aspirine voor tromboprofylaxe vergelijken met andere middelen bij volwassenen (≥ 18 jaar) die een totale heup of knieprothese ondergaan
- ook studies met hybride profylaxestrategieën waarbij aspirine een van de twee gebruikte middelen was (bijvoorbeeld een behandeling met heparine met laag moleculair gewicht gevolgd door een langere kuur met aspirine) werden geïnccludeerd naar analogie met de huidige praktijkvoering

- niet-gerandomiseerde en observationele studies en studies met een placebo-controlegroep werden uitgesloten
- van de 437 geselecteerde referenties werden 13 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de kwalitatieve en kwantitatieve analyses (meta-analyses).

Bestudeerde populatie

- de 13 RCT's omvatten 6 060 deelnemers (2 969 in de aspirinegroep en 3 091 in de vergelijkingsgroepen), van wie 3 466 (57,2%) vrouwen; de gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 63 jaar (range 21 tot 86); 11 studies waren open-label en 2 dubbelblind; 7 studies waren afkomstig uit Noord-Amerika, 4 uit Azië en 2 uit Europa; 7 studies meldden alleen patiënten met totale heupprothese, 3 studies patiënten met totale knieprothese, en 3 studies zowel patiënten met totale heup- als met totale knieprothese
- de meest voorkomende vergelijkingen waren met heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) (5 studies) of rivaroxaban (3 studies, waarvan één met een initiële behandeling van 5 dagen LMWH gevolgd door 14 dagen rivaroxaban).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: elk geval van veneuze trombo-embolie, inclusief diepe veneuze trombose en/of longembolus na chirurgie, ongeacht asymptomatisch of symptomatisch
- secundaire uitkomstmaten:
 - mortaliteit
 - majeure bloedingen (waaronder darmbloedingen en cerebrale bloedingen)
 - andere bloedingen
 - gecompliceerde wonden (waaronder hematomen en infecties)
- de resultaten worden gepresenteerd als relatieve risico's (RR) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI); heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van χ^2 en I^2 ; een random effects model werd gebruikt om te poolen; parallelle analyses gebruikten een fixed effects model; de beslissing om een random effects model of een fixed effects model te gebruiken was gebaseerd op de kwantificering van de heterogeniteit met I^2 , alsook op de variabiliteit van de klinische en methodologische aspecten van de studies, het aantal voor pooling beschikbare studies, en de steekproefgrootte van de studies; individuele studiekekenmerken, zoals het type gewricht dat werd geopereerd of het tromboprofylactische controlemiddel, werden vooraf gespecificeerd als kenmerken voor de beoordeling van de heterogeniteit, waarvoor men een gestratificeerde analyse en een random effects meta-regressie gebruikte
- andere kenmerken die retrospectief werden onderzocht, waren het jaar van publicatie, de duur van de follow-up, de moderne methoden voor de diagnose van veneuze trombo-embolie, het type veneuze trombo-embolie (symptomatisch versus asymptomatisch), het gebruik van mechanische veneuze trombo-embolieprofylaxe, en de types en doses anticoagulantia in de huidige praktijk
- het risico van publicatiebias werd beoordeeld aan de hand van formele tests (Begg's funnelplots en Egger's regressietest).

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - voor het gehele cohort was het gecombineerde risico van veneuze trombo-embolie na een totale heup- of totale knieprothese bij patiënten die aspirine kregen, statistisch niet significant verschillend van het risico bij degenen die een anticoagulantia therapie kregen: RR van 1,12 met een 95% BI van 0,78 tot 1,62
 - er waren aanwijzingen voor heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies ($I^2=63%$ met 95% BI van 33% tot 80%; $p=0,001$), die niet wordt verklaard door een van de in de meta-analyse geëvalueerde kenmerken; na exclusie van de grootste studie, die was

- o opgezet als een niet-inferioriteitsstudie, bleef het gepoolde RR hetzelfde (1,14 met 95% BI van 0,77 tot 1,70; $I^2=66\%$)
- o de gepoolde risico's van diepe veneuze trombose (11 studies) (RR van 1,04 met 95% BI van 0,72 tot 1,51) en van longembool (9 studies) (RR van 1,01 met 95% BI van 0,68 tot 1,48) verschilden statistisch significant niet tussen patiënten die aspirine kregen en patiënten die andere antistollingsmiddelen kregen
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - o geen verschil in mortaliteit
 - o geen statistisch significant verschil voor: bloedingen van elk type, majeure bloedingen, mineure bloedingen, darmbloedingen, wondhematoom, wondinfectie, andere wondcomplicaties, myocardinfarct
 - o patiënten die aspirine kregen, hadden een statistisch significant lager risico van ecchymoses: RR van 0,68 (95% BI 0,54 tot 0,84) en oedeem in de onderste ledematen: RR van 0,57 (95% BI 0,37 tot 0,88)
- subgroepanalyses (wegens beperkte gegevens werd alleen het primaire eindpunt geëvalueerd): geen effectwijziging door een van de klinisch relevante kenmerken: type gewrichtschirurgie (totale heup- versus totale knieprothese), comparator tromboprotactisch middel, jaar van publicatie, type randomisatie, studielocatie, duur van de follow-up, moderne methoden voor diagnose van veneuze trombo-embolie, type veneuze trombo-embolie, types en doseringen van anticoagulantia die de moderne praktijk weerspiegelen, en mechanische profylaxe van veneuze trombo-embolie.

Besluit van de auteurs

Wat de klinische werkzaamheid en het veiligheidsprofiel betreft, is er geen statistisch significant verschil tussen aspirine en anticoagulantia die worden gebruikt voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie na totale heup- en totale knieprothese. Toekomstige studies moeten zich richten op het analyseren van de non-inferioriteit van aspirine ten opzichte van anticoagulantia en op de kosteneffectiviteit.

Financiering van de studie

Dit project werd gesteund door een stichting (NIHR Bristol Biomedical Research Centre at the University Hospitals Bristol National Health Service (NHS) Foundation Trust) en door de Universiteit van Bristol.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs melden banden met de farmaceutische industrie, waaronder Anthera Pharmaceuticals.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review beantwoordt aan de methodologische criteria van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). De auteurs zochten in de belangrijkste databanken. De zoekstrategie voor artikelen werd uitgevoerd zonder taalbeperking. Ze is goed beschreven, met vermelding van de trefwoorden. Twee auteurs selecteerden de artikelen en voerden de data-extractie onafhankelijk van elkaar uit; een derde auteur besliste in geval van discrepantie.

De auteurs beoordeelden de kwaliteit van de geïncludeerde studies aan de hand van de criteria voor systematische reviews van de Cochrane Collaboration. Ze beoordeelden het risico van selectiebias (het genereren van een randomisatievolgorde, toewijzing), performance bias (dubbelblinde opzet), detectiebias, attrition bias, publicatiebias en andere vormen van bias. GRADE werd bepaald voor de resultaten van de gepoolde analyses van 5 of meer studies. De kwaliteit van het bewijs voor veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, longemboolie en wondhematoom varieerde van laag tot hoog. De eindpunten waarop de systematische review betrekking heeft, werden duidelijk

gedefinieerd en geanalyseerd. Ze zijn representatief voor het verwachte klinische effect. Toch ontbreken vaak gegevens.

De statistische analyse is correct beschreven, het poolen van de resultaten gebeurde op een methodologisch correcte manier en hield rekening met de aanwezige heterogeniteit. De resultaten worden overzichtelijk gepresenteerd. Het risico van bias werd onderzocht en de auteurs rapporteren ze in de bijlage.

Interpretatie en in perspectief plaatsen van de resultaten

Deze meta-analyse is uniek en was bedoeld om de aanbevelingen van de AAOS, het ACCP en NICE over de rol van aspirine in de tromboprotaxie na totale knie- of heupprothese te verduidelijken. Ze was zeker nuttig wegens de recente publicatie van een grote Canadese gerandomiseerde studie over het onderwerp. Daarin werd aspirine (gestart na 5 dagen rivaroxaban) vergeleken met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC), rivaroxaban (2,3). Meer dan de helft van de patiënten in deze studie is ook betrokken in de meta-analyse. De 'Risk of bias tool' van de Cochrane Collaboration toont geen bias voor deze studie. Dat is niet het geval voor de andere studies, behalve voor één studie uitgevoerd door dezelfde auteurs waarbij aspirine vergeleken werd met heparine met laag moleculair gewicht (4). We merken op dat het werven van deze studie uit de meta-analyse de resultaten voor het primaire eindpunt niet veranderde.

Een Australische meta-analyse over dit onderwerp suggereert eveneens dat aspirine gepaard gaat met een laag risico van veneuze trombo-embolie (5). De auteurs benadrukken de slechte kwaliteit van de gerapporteerde studies. Ze includeerden in hun systematische review bovendien niet alleen gerandomiseerde studies, maar ook cohortstudies en retrospectieve series met niet-gerandomiseerde controles. Deze methodologische zwakte vermindert het belang van deze meta-analyse.

Minerva duidde al ettelijke malen artikels over tromboprotaxie na heup- of knieprothese. Deze hadden betrekking op de vergelijking van heparine met laag moleculair gewicht met de directe anticoagulantia (DOAC's), dabigatran en rivaroxaban (6,7) en apixaban (8,9) en op twee systematische reviews met meta-analyse die LMWH vergeleken met DOAC's (10,11). De conclusie was telkens dat voor de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese) de nieuwe orale anticoagulantia - dabigatran, rivaroxaban en apixaban - slechts een marginaal klinisch voordeel hebben ten opzichte van heparine met laag moleculair gewicht terwijl het bloedingsrisico toeneemt (12,13). Minerva besprak eveneens een meta-analyse waarin apixaban werd vergeleken met vitamine K-antagonisten voor verschillende profylactische indicaties, waaronder orthopedische chirurgie, en concludeerde dat apixaban geassocieerd was met een lager bloedingsrisico en een lager risico van overlijden (14,15). De resultaten van de meta-analyse waren echter zeer heterogeen en rapporteringsbias van sommige resultaten was niet uit te sluiten.

De meerwaarde van deze meta-analyse is dat ze suggereert dat aspirine een valabele optie is voor tromboprotaxie na majeure orthopedische chirurgie. Dankzij de eerder gepubliceerde grote Canadese gerandomiseerde studie zijn de resultaten voor aspirine ten opzichte van rivaroxaban veelbelovend (2,3). Voor aspirine versus heparine met laag moleculair gewicht moet dit nog worden bevestigd, aangezien het niveau van bewijs hiervoor lager is door het kleinere aantal patiënten en door het feit dat de meeste patiënten afkomstig waren uit een andere Canadese studie die voortijdig moest worden stopgezet wegens een te klein rekruteringspercentage (4). We merken op dat deze twee Canadese studies werden uitgevoerd in een academische setting en gefinancierd werden door de overheid en dat ze de enige zijn zonder aanwijzingen van potentiële bias. Voordat de Europese aanbevelingen gewijzigd zouden kunnen worden, moeten we echter beschikken over een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie die aspirine en heparine met laag moleculair gewicht vergelijkt met placebo zodat we zeker zijn over de werkzaamheid van aspirine versus placebo voor deze indicaties (16). Vooral nog bevelen de Europese richtlijnen voornamelijk het gebruik van heparine met laag moleculair gewicht aan, wat wordt overgenomen in de richtlijnen van het RIZIV (17).

Ongewenst effecten, waaronder majeure bloedingen, wondhematomen en infecties verschilden statistisch niet significant tussen patiënten die ofwel aspirine, ofwel anticoagulantia namen. Anderzijds komt het aspect van de kosten in het artikel weinig aan bod. Aspirine is goedkoop en makkelijk in te nemen in vergelijking met anticoagulantia. Aspirine heeft in dit opzicht dus een zeer

groot voordeel, en dit voor een gelijkwaardig effect zonder toename van nadelige effecten. In het besluit van hun abstract bevelen de auteurs aan om non-inferioriteitsstudies te verrichten, maar bespreken de rationale hiervoor niet in hun artikel. De meta-analyse toont dat aspirine gelijkwaardig is aan anticoagulantia en dit rechtvaardigt het uitvoeren van equivalentiestudies van aspirine ten opzichte van bijvoorbeeld heparine met laag moleculair gewicht. Deze systematische review zal hoogstwaarschijnlijk aanleiding geven tot veranderingen in de praktijk. Aspirine profileert zich als een geloofwaardig alternatief, zeker voor orale anticoagulantia en waarschijnlijk ook voor heparine met laag moleculair gewicht.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De aanbevelingen van de RIZIV-consensusconferentie van 2013 hielden geen rekening met de rol van aspirine bij de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische chirurgie (17). Het American College of Chest Physicians (ACCP) keurde aspirine goed voor de profylaxe van diepe veneuze trombose, terwijl NICE aspirine in monotherapie aanbeveelt voor tromboprofylaxe na totale knieprothese en in geval van totale heupprothese na een voorafgaande behandeling van 10 dagen met heparine met laag moleculair gewicht. Ondanks het feit dat heparine met laag moleculair gewicht momenteel wordt aanbevolen als eerstekeuzebehandeling, wordt aspirine hoogstwaarschijnlijk een belangrijk alternatief, zoals blijkt uit de recente aanbevelingen van de European Society of Anaesthesiology (ESA) (18).

Besluit van Minerva

De hier besproken systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit benadrukt het potentiële belang van aspirine voor de postoperatieve tromboprofylaxe na het plaatsen van een totale heup- of knieprothese. De goede tolerantie en de lage kosten maken dat aspirine zeker overwogen moet worden als alternatief voor orale anticoagulantia en waarschijnlijk ook voor heparine met laag moleculair gewicht. Nieuwe studies zijn nodig om dat te bevestigen.

Referenties zie website.

Positieve effecten van een uitgebreide medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie: hypothese voor verder onderzoek, maar geen reden tot verandering van de klinische praktijk

Referentie

Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Is er een toename van eventvrije en globale overleving bij patiënten met chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie wanneer een meer volledig behandelingschema met drie geneesmiddelenklassen (mineralocorticoidreceptorantagonisten (MRA), angiotensinereceptor-neprilysineremmers (ARNi) en natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (iSGLT2)) in plaats van een conventionele behandeling gebruikt wordt?

Achtergrond

De behandeling van chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefractie is niet zeer doeltreffend, behalve misschien met mineralocorticoidreceptorantagonisten (1,2). Dat is niet het geval bij chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie, waar de behandeling bestaat uit angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE) of uit angiotensinereceptorblokkers (ARB) en bètablokkers en eventueel een aldosteronremmer (3-8). Uit klinisch onderzoek is gebleken dat drie andere geneesmiddelenklassen een gunstig effect hebben, namelijk mineralocorticoidreceptorantagonisten (MRA) (9), angiotensinereceptor-neprilysineremmers (ARNi) (10), en natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (iSGLT2 of SGLT2-remmers) (11). Deze geneesmiddelen worden echter nog maar zelden voorgeschreven. Een recente studie vergeleek op een indirecte manier de gerandomiseerde klinische studies die deze geneesmiddelen onderzochten met als doel de absolute overlevingswinst van deze behandelingen op lange termijn te bepalen ten opzichte van de conventionele behandelingen.

Samenvatting

Methodologie

Crossoveranalyse van 3 gerandomiseerde studies met drie verschillende geneesmiddelenklassen: eplerenon, een MRA (9), combinatie sacubitril-valsartan, een ARNi (10) en dapagliflozine, een SGLT2-remmer (11). Het gaat respectievelijk om de EMPHASIS-HF-, PARADIGM-HF- en DAPA-HF-studie.

Geselecteerde studies met bestudeerde populatie en behandeling

- EMPHASIS-HF (9): randomisatie tussen eplerenon (25-50 mg per dag) of placebo, van 2 737 patiënten ouder dan 55 jaar met klasse II-hartfalen volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA), met ofwel een systolische ejectiefractie $\leq 30\%$, ofwel een systolische ejectiefractie tussen 30 en 35% met verlengde QRS-duur; bij de start van de studie

moesten alle patiënten onder behandeling zijn met een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker (ARB) en bètablokker

- PARADIGM-HF (10): randomisatie tussen enalapril (10 mg tweemaal daags) of sacubitril-valsartan (200 mg tweemaal daags), van 8 399 patiënten van 18 jaar of ouder met een ejectiefraction $\leq 40\%$ ($\leq 35\%$ na protocolwijziging), met klasse II-IV-hartfalen volgens NYHA en verhoogde natriuretische peptiden; behandeling met stabiele doses ACE of ARB plus bètablokker gedurende ten minste 4 weken was vereist volgens het studieprotocol
- DAPA-HF (11) : randomisatie tussen dapagliflozine (10 mg per dag) of placebo, van 744 patiënten van 18 jaar of ouder met een ejectiefraction $\leq 40\%$, met klasse II-IV-hartfalen volgens NYHA en verhoogde natriuretische peptiden; zowel patiënten met als zonder diabetes werden bestudeerd.

Meting van de resultaten

- primair eindpunt: samengesteld eindpunt: cardiovasculair overlijden of eerste hospitalisatie voor hartfalen
- bijkomende eindpunten:
 - individuele componenten van dit samengestelde eindpunt en globale mortaliteit
 - eventvrije overleving (overleving zonder het primair eindpunt) en globale overleving
- de auteurs hebben, naar analogie met de methode voor meta-analyses en de evaluatie van indirecte vergelijkingen zoals met placebo, de drie gerandomiseerde studies samengevoegd tot twee armen: de uitgebreide aanpak (namelijk de studiearmen met de nieuwe geneesmiddelen in de individuele studies) en de conventionele aanpak (met de controlearmen van deze studies); in alle studies kregen de patiënten een onderhoudsbehandeling met renineangiotensine-inhibitoren plus een bètablokker; in de uitgebreide aanpak werden de individuele effecten van de drie nieuwe geneesmiddelenklassen opgeteld.

Resultaten

- voor het primaire eindpunt (samengesteld uit cardiovasculair overlijden of eerste hospitalisatie voor hartfalen): HR van 0,38 met een 95% BI van 0,30 tot 0,47 in het voordeel van de uitgebreide aanpak in vergelijking met de conventionele aanpak
- voor de secundaire eindpunten:
 - individuele parameters van het samengestelde eindpunt:
 - cardiovasculair overlijden: HR 0,50 met 95% BI 0,37 tot 0,67
 - hospitalisatie voor hartfalen: HR 0,32 met 95% BI 0,24 tot 0,43
 - mortaliteit door alle oorzaken: HR 0,53 met 95% BI 0,40 tot 0,70
 - globale overleving (met de controlearm van de EMPHASIS-HF-studie – 1 373 patiënten): 1,4 (met 95% BI 0,8 tot 1,9) extra jaar overleven voor een 80-jarige tot 6,3 (met 95% BI 3,4 tot 9,1) extra jaren voor een 55-jarige met de uitgebreide aanpak
 - eventvrije overleving (cardiovasculair overlijden of eerste hospitalisatie voor hartfalen): 2,7 (met een 95% BI van 2,2 tot 3,3) extra jaren voor een 80-jarige tot 8,3 (met een 95% BI van 6,2 tot 10,7) extra jaren voor een 55-jarige.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction zijn de verwachte algemene therapeutische effecten van een vroegtijdige uitgebreide medicamenteuze behandeling van de aandoening substantieel. Dit pleit voor het gecombineerde gebruik van een ARNi, een bètablokker, een MRA en een SGLT2-remmer als nieuwe behandlungsstandaard.

Financiering van de studie

De financiering van deze studie verliep onafhankelijk van de betrokken farmaceutische bedrijven.

Belangenconflicten van de auteurs

Heel wat auteurs verklaren meerdere banden te hebben met de betrokken farmaceutische industrie. Sommige auteurs van deze analyse zijn coauteur van minstens een van de drie gepoolde individuele studies.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs rapporteren de resultaten van wiskundige modellen om de potentiële voordelen van de simultane toediening van drie in de gerandomiseerde studies afzonderlijk onderzochte soorten geneesmiddelen te onderzoeken op het vlak van overleving en het vermijden van hospitalisatie voor hartfalen, bovenop de standaardbehandeling, zijnde een combinatie van een ACE-remmer (of sartaan) en een bètablokker. De auteurs komen tot enkele zeer interessante bevindingen. De wiskundige modellen werden niet gebruikt om de toxiciteit na te gaan.

Deze werkwijze heeft beperkingen, zoals de auteurs zelf zeer goed beschrijven in hun bespreking. Ze gingen ervan uit dat de therapietrouw en de voordelen waargenomen tijdens de korte follow-upperiode van de studie, op lange termijn zouden aanhouden. Door uit te gaan van additieve voordelen kunnen de gebruikte methoden hebben geleid tot een overschatting van de verwachte gepoolde effecten. Het is dus mogelijk dat de gepoolde voordelen van de combinatie van de geneesmiddelen deels worden afgezwakt door een overlapping in de therapeutische pathways. De drie geanalyseerde studies werden uitgevoerd over verschillende periodes met verschillende populaties, klinische risico's en baselinebehandelingen. Het kan dus zijn dat de schattingen in overleving alleen toepasbaar zijn op de in de studies bestudeerde populatie, en dus niet veralgemeend kunnen worden. De auteurs includeerden alleen medicamenteuze behandelingen waarvan is aangetoond dat ze de overleving over het algemeen zeker verbeteren in cohorten van patiënten met chronisch hartfalen met verminderde ejection fraction. Ze hielden dus geen rekening met behandelingen die eerst en vooral een invloed hebben op niet-fatale gebeurtenissen van hartfalen (zoals digoxine), met behandelingen die de mortaliteit in specifieke subgroepen verminderen (zoals de vaste combinatie isosorbidedinitraat-hydralazine) en met niet-medicamenteuze behandelingen zoals implantaten. De DAPA-HF-studie is de eerste en enige studie met SGLT2-remmers die resultaten rapporteert met betrekking tot hartfalen. Er zijn parallel studies lopende die de waarde bevestigen van deze geneesmiddelenklasse. Tot slot richtten de analyses zich op de therapeutische voordelen voor de belangrijkste cardiovasculaire parameters, zonder rekening te houden met de potentiële ongewenste gebeurtenissen of de kosten van de volledige behandeling.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs vinden hun model bewijskrachtig genoeg om ermee rekening te houden in de aanbevelingen van wetenschappelijke verenigingen, zonder dat een gerandomiseerde studie nodig is om de door hun model gesuggereerde resultaten te valideren. Dit is uiteraard kort door de bocht en kan gevaarlijk zijn. Een wiskundig model zegt immers niets over het niveau van bewijs en alleen een goed uitgevoerde gecontroleerde klinische studie kan het wetenschappelijk bewijs leveren dat kan leiden tot een verandering van de klinische praktijk.

Ook de individuele studies vertonen tekortkomingen. De EMPHASIS-HF-studie (9) vergeleek eplerenon, een mineralocorticoidreceptorantagonist, met placebo, maar niet met spironolacton, een aldosteronantagonist-diureticum (12). We weten dus niet of het iets nieuws bijbrengt. In de DAPA-HF-studie (11) gebruikt men dapagliflozine. Gliflozines behoren tot een geneesmiddelenklasse die gebruikt wordt bij diabetes mellitus type 2 en een ongunstige risico-batenverhouding heeft (13,14). Wegens de voorlopig beperkte kennis en bij gebrek aan bijkomende gegevens lijkt het invoeren van dit soort geneesmiddelen in de behandeling van hartfalen vrij riskant. Alleen de combinatie sacubitril-valsartan in de PARADIGM-HF-studie (10) gaf gunstige resultaten bij goed geselecteerde patiënten (15). De European Society of Cardiology (ESC) heeft de combinatie al geïntegreerd in de therapeutische aanpak van chronisch hartfalen met verminderde ejection fraction (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De European Society of Cardiology (ESC) beveelt het volgende medicamenteuze beleid aan bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie: een lisdiureticum of een thiazidediureticum om de symptomen van congestie te verlichten, een ACE-remmer (of sartaan) en een bètablokker (16). Bij sommige patiënten kan de ACE-remmer worden vervangen door de combinatie sacubitril-valsartan. Spironolacton kan worden toegevoegd bij persistenten van de symptomen (17).

Besluit van Minerva

De hier besproken studie is een wiskundig model dat bij hartfalen met verminderde systolische ejectiefractie een voordeel suggereert, maar niet aantoont, van een behandeling die aan de basisbehandeling (een ACE-remmer of sartaan + bètablokker) wordt toegevoegd, met name een combinatie van drie geneesmiddelen uit andere klassen: eplerenon (een MRA), de combinatie sacubitril-valsartan (een ARNi) en dapagliflozine (een SGLT2-remmer). Bovendien vertonen de afzonderlijke studies beperkingen, waardoor het moeilijk is om te bepalen of aan sommige van deze geneesmiddelen een werkelijk nieuw effect kan worden toegeschreven en of ze een aanvaardbare risico-batenverhouding hebben. Deze studie schuift wel hypothesen naar voor die aan de hand van rigoureuze uitgevoerde gerandomiseerde klinische studies getoetst moeten worden.

Productnamen

- dapagliflozine : Forxiga®
- sacubitril-valsartan : Entresto®
- eplerenon : Inspra®

Referenties zie website.



Geneesmiddelen tegen osteoporose verminderen de mortaliteit bij osteoporose niet

Referentie

Cummings SR, Li-yung L, Eastell R, *et al* ; Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1491-500. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779

Duiding

Avinash Jayaswal, assistant au
Département de Médecine Générale,
ULiège

Het voorkomen van spontane breuken is geassocieerd met een betere overleving (1,2). Een jaarlijkse dosis van 5 mg zoledroninezuur gedurende drie opeenvolgende jaren toonde een reductie van het aantal breuken, vooral wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen. Deze studie werd in 2007 in Minerva besproken (1,2). Heup- en wervelfracturen hebben een impact op de mortaliteit (1,2). Er zijn echter verstoringen, zoals comorbiditeit, die geassocieerd zijn met dit verhoogde fractuur- en mortaliteitsrisico, en die de interpretatie van de etiologie bemoeilijken. Uit twee kleine cohortstudies blijkt dat minder dan 30% van de mortaliteit toe te schrijven is aan de breuken zelf (3,4).

Het doel van de hier besproken systematische review met meta-analyse was om te bepalen of de behandeling met osteoporosemedicatie, voornamelijk bisfosfonaten, en in het bijzonder zoledroninezuur, gepaard gaat met een afname van de mortaliteit (5). De aanname van de auteurs is dat het ethisch onjuist zou zijn om deze behandeling, indien het bovenstaande bevestigd wordt, niet aan te bieden aan alle oudere patiënten, met of zonder fractuurrisico.

Deze studie beantwoordt aan de methodologische criteria van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Twee onderzoekers zochten onafhankelijk van elkaar systematisch in de databanken van MEDLINE (via PubMed), Science Direct, Embase en Cochrane Library naar alle na 2009 gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies over medicamenteuze behandelingen tegen osteoporose versus placebo en waarvan der gegevens over mortaliteit bekend waren. Ook artikels in druk voor midden april 2019 werden in aanmerking genomen. Open-label klinische studies en studies die oestrogen-, tibolon- en strontiumtherapie bestudeerden, werden uitgesloten. De auteurs excludeerden tevens studies met patiënten die werden behandeld met corticosteroiden (meestal als gevolg van een onderliggende inflammatoire aandoening), en kankerpatiënten. Nam een klinische studie meer dan één type medicamenteuze behandeling onder de loep, dan werd elke behandelarm vergeleken met de placebogroep. Heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van de chi-kwadraattoets en de I^2 -test van Higgins. Waar nodig werd een random effects model gebruikt. Er werden 38 studies geselecteerd met in totaal 101 642 proefpersonen. De auteurs definieerden subgroepen voor meer gerichte analyses: 21 studies in de bisfosfonaatsubgroep en 6 in de zoledronaatsubgroep.

De resultaten tonen:

- geen significant verband met totale mortaliteit (RR 0,98 met 95% BI van 0,91 tot 1,05; $I^2=0\%$), evenmin voor de subgroep met bisfosfonaat (RR 0,95 met 95% BI 0,86 tot 1,04; $p=0,17$; $n=20$ 244 deelnemers met placebo versus 22 623 met behandeling) en de subgroep met zoledronaat (RR 0,88 met 95% BI van 0,68 tot 1,13; $p=0,31$; 6 944 deelnemers met placebo en 6 926 met zoledronaat)
- hoewel de analyse verschillende soorten bisfosfonaten, denosumab humaan monoklonaal antilichaam tegen RANKL (Receptor Activator of Nuclear K Ligand), selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's), parathyroidhormoonanalogen, odanacatib (een omkeerbare cathepsine-K-remmer) en romosozumab (een sclerostineremmend antilichaam),

omvatte, kon voor het eindpunt mortaliteit geen heterogeniteit tussen de studies worden aangetoond ($I^2=0\%$)

- klinische proeven met een medicamenteuze behandeling die 3 jaar of langer duurden, meldden evenmin een significant verband met mortaliteit (RR 0,97 met 95% BI van 0,88 tot 1,08; $p=0,59$).

Volgens de auteurs tonen deze gegevens aan dat de tot nu toe uitgevoerde observationele studies in hun analyses geen rekening hielden met confounders voor het verband tussen de reductie van de mortaliteit en de gebruikte medicamenteuze behandelingen. De daling van de mortaliteit had mogelijk te maken met verschillende factoren, waaronder bijvoorbeeld het fenomeen dat men 'benefit of adherence' noemt, en dat reeds gedocumenteerd werd bij placebogroepen. Men zou ook kunnen denken aan de aanwezigheid van andere directe therapeutische effecten van elke molecule. Die zijn echter onwaarschijnlijk aangezien het bot het enige therapeutische doel is van deze geneesmiddelen. Andere confounders zijn een goede gezondheid bij baseline, gezonde voeding, regelmatig sporten en andere preventieve maatregelen die bijdragen aan een goede kwaliteit van leven. Uit deze hier besproken studie blijkt dat er, los van een reductie van het aantal breuken, geen verband is tussen behandelingen tegen osteoporose (voornamelijk bisfosfonaten) en een daling van de mortaliteit.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen stelt UpToDate orale bisfosfonaten als eerstekeuzebehandeling voor (GRADE 2B) (6). Orale bisfosfonaten (ten opzichte van andere osteoporosegeneesmiddelen) hebben de voorkeur als initiële behandeling vanwege hun werkzaamheid, gunstig kostenprofiel en de beschikbaarheid van veiligheidsgegevens op lange termijn. De bisfosfonaten alendronaat of risedronaat worden als eerste keuze naar voren geschoven (GRADE 2B). Ebpracticenet bevestigt deze aanbevelingen (7). Afhankelijk van de klinische situatie kunnen andere medicijnen overwogen worden. Geen enkele richtlijn voor de klinische praktijk beveelt het gebruik van osteoporosegeneesmiddelen aan om de mortaliteit te verminderen.

Besluit

De resultaten van deze methodologisch goed uitgevoerde systematische review met meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies over medicamenteuze behandelingen tegen osteoporose versus placebo toont geen reductie van de mortaliteit. Hetzelfde geldt voor bisfosfonaten, ongeacht de bestudeerde molecule. Een reductie van het fractuurrisico is echter goed gedocumenteerd.

Referenties

1. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8):122-3.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22. DOI: 10.1056/NEJMoa067312
3. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108-12. DOI: 10.1007/s00198-003-1516-y
5. Cummings SR, Li-yung L, Eastell R, et al; Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1491-500. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779
6. Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. UpToDate 2020. Website geraadpleegd op 05/03/2021 via url: https://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis?search=osteoporosis%20treatment%20guidelines&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Osteoporose. Ebpracticenet. Laatste update: 22/09/2017. Laatste contextnazicht: 19/12/2017.