



Inhoud februari 2016 volume 15 nummer 1

Editoriaal

Vernieuwende geneesmiddelen: innovatie of wensdroom?

Pierre Chevalier

2

Minerva

- Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine?
Pierre Chevalier 4
- Initiële behandeling en secundaire preventie van symptomatische veneuze trombo-embolie: nut van edoxaban?
Pierre Chevalier 9
- Proximale humerusfractuur bij volwassenen: chirurgische of conservatieve behandeling?
Jean-Jacques Rombouts 13
- H₁-antihistaminica voor chronische spontane urticaria?
Ramon Cohen, Bénédicte Fraipont 17
- Nut van orale of transdermale toediening van opioïden voor de behandeling van knie- of heupartrose?
Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont 21

EBM-begrippen

‘Modified intention to treat’-analyse leidt versus de standaard ‘intention to treat’-analyse tot een overschatting van het behandelingseffect

Pierre Chevalier

25



Vernieuwende geneesmiddelen: innovatie of wensdroom?

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In dit nummer van Minerva publiceren we 2 besprekingen over het vierde nieuwe orale anticoagulans (NOAC) op de Belgische markt. We maken hiervan gebruik om nog eens te wijzen op het feit dat de initiële informatie bij de registratie/evaluatie van zogenaamde innovatieve geneesmiddelen zeer beperkt is. Duitsland ontwikkelde een model van gegevensverzameling dat voor de clinicus een interessant alternatief kan zijn.

Worden innovatieve geneesmiddelen correct geëvalueerd?

Voor de beoordeling van een nieuw geneesmiddel (vaak aangekondigd als ‘innovatief’) kunnen we een beroep doen op publiek toegankelijke rapporten van het EMA en de FDA en rapporten van registratiestudies (bv. op ClinicalTrials.gov). Rapporten van gepubliceerde, klinische studies zijn ook toegankelijk, maar meestal betalend, net zoals de analyses van onafhankelijke organisaties (bv. van leden van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals La Revue Prescrire). Alleen de federale agentschappen hebben toegang tot de volledige rapporten van klinische studies. Er is al meermaals aangetoond dat de publicatie van de studieresultaten onderhevig is aan talrijke vormen van bias (1,2).

Sinds 2011 eisen officiële richtlijnen van AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) in Duitsland dat de initiële evaluatie van ieder nieuw geneesmiddel zou berusten op de analyse van het volledige dossier van de betrokken firma. Dat dossier moet alle wetenschappelijke evidentie bevatten over de toegevoegde waarde van het nieuwe middel versus de correcte alternatieve behandeling (en niet alleen versus placebo zoals bv. het EMA vereist). De beoordeling van het dossier gebeurt door het ‘Institute for Quality and Efficiency in Health Care’ (IQWiG). Indien de doelpopulatie in de samenvatting van de productkenmerken (SPK, het officiële registratiedocument) niet beantwoordt aan de globale populatie in de klinische studies, moet de firma analyses voorleggen van de specifieke subpopulaties op basis van individuele patiëntgegevens.

Enkele onderzoekers van het IQWiG publiceerden in 2015 een analyse waarbij ze de kwaliteit van 15 van hun dossierbeoordelingen (gepubliceerd tussen begin 2011 en begin 2013) vergeleken met de kwaliteit van publiek toegankelijke documenten (Europese beoordelingsrapporten, studies gepubliceerd in medische tijdschriften en registratierapporten) (3). Voor de beoordeling van de kwaliteit van de informatie hadden 8 items betrekking op de methodologie en 11 items op de resultaten, naar analogie met een internationale consensus (4).

De wensdroom

De onderzoekers van IQWiG tonen op een gedetailleerde manier aan dat de documenten die in Duitsland gebruikt worden sinds de hervorming van AMNOG in 2011, duidelijk meer informatie bevatten over de gebruikte methode en over de klinisch relevante uitkomstmaten voor de patiënt dan alle andere officiële documenten. Dat geldt vooral als het geneesmiddel goedgekeurd (geregistreerd) is voor een specifieke subpopulatie terwijl de studies betrekking hebben op de globale populatie. Bij de analyse van de globale studiepopulaties haalden de AMNOG-documenten een score van 90% zowel voor methodologie als voor resultaten, terwijl de niet-AMNOG-documenten scores haalden van 75% voor methodologie en 52% voor resultaten. De scores van de EMA-documenten waren zeer laag (resp. 54% en 29%). De analyse van de beoogde subpopulaties volgens de SPK leidde tot dezelfde resultaten voor methodologie maar voor resultaten haalden de AMNOG-documenten een score van 70% en de niet-AMNOG-documenten 11% (de EMA-documenten haalden bijvoorbeeld minder dan 10%). Men stelde vast dat in het bijzonder de EMA-rapporten beperkt zijn in het vermelden van ongewenste effecten en dat bij de analyse van subpopulaties zelfs geen ongewenste effecten vermeld worden.

In deze analyse was ook een dossier opgenomen over apixaban met als indicatie ‘initiële behandeling van DVT of PE en preventieve behandeling van recidieven op middellange termijn en preventie op lange termijn (na 6 maanden anticoagulatetherapie)’. Het IQWiG besluit dat er geen bewijs is voor het nut van apixaban versus heparines met laag moleculair gewicht gevolgd door een vitamine K-antagonist (1^{ste} indicatie) of versus een vitamine K-antagonist (2^{de} indicatie), behalve voor patiënten met een BMI >28 kg/m² en dit alleen voor de 1^{ste} indicatie. Het EMA volgt voor apixaban de auteurs van de AMPLIFY-studie over een verdergezette behandeling (5,6) die

besluiten dat apixaban niet inferieur is op het vlak van werkzaamheid, maar superieur op het vlak van veiligheid (minder bloedingen). Het EMA sluit zich ook aan bij de besluiten van de grote AMPLIFY-extent-studie (7,8) over een verdergezette behandeling (2^{de} indicatie) die apixaban alleen vergeleek met placebo en een gunstig effect vaststelde. Dat toont zeer duidelijk aan dat de AMNOG-vereiste om voor de beoogde (sub)populaties over een volledig dossier te beschikken met de correcte alternatieve behandeling als vergelijkingspunt, onmiskenbaar nuttig is voor de beoordeling van een geneesmiddel. Indien dat onmogelijk blijkt, beperkt de evaluatie zich tot een wensdroom. Hetzelfde geldt voor de kosteneffectiviteitsanalyses waarbij men op basis van indirecte vergelijkingen besluit dat dabigatran economisch superieur is aan rivaroxaban en apixaban (9). Deze uitspraak brengt weinig zoden aan de dijk.

De patiënt beschermen of een marktaandeel veroveren?

Een ander, recenter voorbeeld illustreert hoe een registratiedossier van het EMA over een zogenaamd ‘innovatief’ geneesmiddel, evolocumab (Repatha®, nog niet beschikbaar op de Belgische markt), ontstellend weinig informatie bevat. Evolocumab is een monoklonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van primaire hypercholesterolemie (incl. familiale heterozygote hypercholesterolemie), gemengde dyslipidemie en familiale homozygote hypercholesterolemie. Het EMA-rapport is gebaseerd op studies van 12 weken en een effectiviteitsstudie van 52 weken (alle met LDL-cholesterol als eindpunt) en op lopende studies op langere termijn die de veiligheid evalueren (10). Het rapport vermeldt als meest voorkomende ongewenste effecten seizoensgebonden allergie en overgevoeligheid; een aantal patiënten testte positief voor bindende antilichamen, maar zonder hieraan verbonden ongewenste effecten. Overgevoeligheid en immunogeniciteit zijn 2 belangrijke potentiële risico's die opgenomen zijn in het Risk Management Plan (RMP). Dit RMP vermeldt ook dat er geen informatie beschikbaar is voor tal van subgroepen (zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, kinderen, patiënten ouder dan 75 jaar, patiënten met ernstig nierlijden, ernstig leverlijden, hepatitis C, type 1-diabetes en HIV-infectie) en evenmin over het langdurig gebruik met inbegrip van de winst bij een LDL-C <40 mg/dl. We willen even herinneren aan de eerste monoklonale antilichamen, de TNF-remmers voor de behandeling van reumatoïde artritis. De oorspronkelijke studies toonden een verhoogd risico aan van infecties, vooral bovenste luchtweginfecties (11). Nadien stelde men in studies met een langere behandelingsduur ernstige infecties vast en bij sommige patiënten ontstond tuberculose en een lupus-achtig syndroom door de aanwezigheid van auto-antilichamen (12).

Vooraleer innovatieve geneesmiddelen toe te dienen zou het wijs zijn om beter de reële meerwaarde en de veiligheid ervan te kennen door te wachten op de resultaten van lopende studies en op een volledige evaluatie bij de doelpopulatie. Kiezen tussen een zorgverlening met de beste bewijskracht voor de patiënt en het (voorbarig) veroveren van een marktaandeel?

Referenties

1. Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1-220.
2. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias: an updated review. *PLoS One* 2013;8:e66844.
3. Köhler M, Haag S, Biester K, et al. Information on new drugs at market entry : retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796.
4. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl Med* 2013;369:799-808.
6. Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. *Minerva* 2013;12(9):114-5.
7. Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
8. LRM. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie : langetermijnbehandeling met apixaban ? *Minerva* bondig 28/05/2013.
9. Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther* 2014;36:2015-28.
10. EMA/CHMP. Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab. EMA/CHMP/222019/2015. 21 May 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf
11. Rédaction LRP. Infliximab et polyarthrite rhumatoïde. Utile en cas d'échec du méthotrexate. *Revue Prescr* 2000;20:817-20.
12. Rédaction LRP. Adalimumab (Humira®). Polyarthrite rhumatoïde : pas de progrès thérapeutique. *Revue Prescr* 2004;24:416-21.

Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine?

Referentie

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Is bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een CHADS₂-score van minstens 2 punten, edoxaban met een dosis van 30 of 60 mg per dag even werkzaam op het vlak van preventie van CVA of longembool en even veilig op het vlak van bloedingsrisico als warfarine?

Achtergrond

Voor de preventie van een arterieel embool (CVA, longembool) bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en een verhoogd risico van trombo-embolie (op basis van bv. de CHADS₂-score), kunnen we een behandeling starten met anticoagulantia en met aspirine (1). Voor deze indicatie worden de orale anticoagulantia het meest gebruikt. Het gaat hierbij om de klassieke vitamine K-antagonisten (VKA, waarvan warfarine het best onderzocht is) of om één van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) zoals dabigatran (trombine-inhibitor) en rivaroxaban en apixaban (factor Xa-inhibitoren). Edoxaban is een nieuwe factor Xa-inhibitor die beschikbaar komt op de markt. Wat is het nut van edoxaban in vergelijking met warfarine en in vergelijking met de andere NOAC's?

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met voorkamerfibrillatie, minstens 21 jaar oud, CHADS₂-score ≥ 2
- exclusiecriteria: voorkamerfibrillatie veroorzaakt door een reversibele aandoening, creatinineklaring < 30 ml/min, verhoogd bloedingsrisico, gebruik van duale plaatjesremmers, matige tot ernstige mitraalklepstenose, andere indicaties voor anticoagulatetherapie, acuut coronair syndroom, coronaire revascularisatie of CVA in de 30 dagen vóór randomisatie, onmogelijkheid om het studieprotocol na te leven
- inclusie van 21 105 patiënten, mediane leeftijd van 72 jaar, 36 tot 39% vrouwen, gemiddelde CHADS₂-score van 2,8 (77% van de patiënten met een score van ≤ 3); 59% van de patiënten gebruikte in het verleden een VKA gedurende minstens 60 dagen, 30% nam aspirine bij aanvang van de studie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel placebo**gecontroleerde, multinationale (46 landen), multicenter (1 393 centra), **parallelgroepen studie** met noninferioriteits- en superioriteitsprotocol
- behandeling: edoxaban 60 mg per dag (n=7 035) versus edoxaban 30 mg per dag (n=7 034) versus warfarine met INR-streefwaarde van 2-3 (n=7 036); corresponderende placebo's in

iedere studie-arm; halvering van de dosis edoxaban bij een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min, een lichaamsgewicht ≤ 60 kg of een gelijktijdige behandeling met een krachtige inhibitor van P-glycoproteïne (bv. verapamil, quinidine)

- stratificatie in functie van de CHADS₂-score (2 of 3 versus 4 tot 6) en in functie van de noodzaak om de dosis van edoxaban te verminderen (*zie hoger*)
- mediane opvolgingsduur van 1 022 dagen (2,8 jaar)
- INR-meting (sham-INR-meting in de edoxabangroep) minstens eenmaal per maand
- bepaling van de inferioriteitsdrempel op basis van de vooronderstelling dat het effect van edoxaban minstens 50% bedraagt van het effect van warfarine versus placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: tijd tot het eerste ischemisch of hemorragisch CVA of het eerste systemisch embolus tijdens de behandelingsperiode voor de inferioriteitsanalyse en tijdens de volledige studieduur voor de superioriteitsanalyse
- samengestelde secundaire uitkomstmaten: CVA, systemisch embolus of cardiovasculaire sterfte (incl. omwille van bloeding); myocardinfarct, CVA, systemisch embolus of cardiovasculaire sterfte; CVA, systemisch embolus of globale mortaliteit
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding gedurende de behandeling
- **modified intention to treat-analyse** (alle patiënten die minstens 1 dosis namen) (*zie ook 'EBM-concepten'-bijdrage in dit nummer*).

Resultaten

- **tijd binnen de therapeutische range (TTR)** met een INR 2-3 bedroeg mediaan 68,4% in de warfarinegroep
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,50% in de warfarinegroep versus 1,18% in de edoxabangroep met hoge dosis (HR 0,79 ; 97,5% BI van 0,63 tot 0,99; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit; $p = 0,02$ voor superioriteit) en versus 1,61% in de edoxabangroep met lage dosis (HR 1,07; 97,5% BI van 0,87 tot 1,31; $p = 0,005$ voor non-inferioriteit; $p = 0,44$ voor superioriteit)
- totale studieduur (behandeling + opvolging): beide doses edoxaban zijn niet superieur aan warfarine
- samengestelde secundaire uitkomstmaten: versus warfarine zijn de resultaten statistisch significant beter voor de hoge dosis, maar niet voor de lage dosis edoxaban
- globale mortaliteit: geen significant verschil voor de hoge dosis edoxaban, maar wel voor de lage dosis
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid (majeure bloeding tijdens de behandeling): 3,43% per jaar in de warfarinegroep versus 2,75% in de edoxabangroep met hoge dosis (HR 0,80; 95% BI van 0,71 tot 0,91; $p < 0,001$) en versus 1,61% in de edoxabangroep met lage dosis (HR 0,47; 95% BI van 0,41 tot 0,55; $p < 0,001$)
- de hoge dosis edoxaban veroorzaakt meer gastro-intestinale bloedingen (HR 1,23; 95% BI van 1,02 tot 1,50) dan warfarine, maar minder intracranieële bloedingen (HR 0,47; 95% BI van 0,34 tot 0,63).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat beide doseringen van edoxaban met een eenmalige toediening per dag, niet inferieur zijn aan warfarine op het vlak van preventie van CVA of systemische embolus en gepaard gaan met significant minder bloedingen en cardiovasculaire sterfte.

Financiering van de studie

Daiichi Sankyo Pharma Development.

Belangenconflicten van de auteurs

Negen van de 21 auteurs verklaren verschillende belangenconflicten te hebben met meerdere firma's; 4 auteurs zijn werknemer bij Daiichi-Sankyo en 3 auteurs verklaren dat hun instituut financiering ontving van Daiichi-Sankyo.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het initiële protocol van deze studie is methodologisch correct. De klinische gebeurtenissen werden **centraal toegewezen**, wat noodzakelijk was omwille van de vele meewerkende centra en onderzoekers. De drempel voor non-inferioriteit lijkt ons echter zeer ruim (2): minstens 50% van het effect van warfarine versus placebo.

De auteurs suggereren een superioriteit van edoxaban voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid, maar in de primaire analyse van dit eindpunt, die voorzien was gedurende de volledige studieduur, is de superioriteit duidelijk niet aangetoond. Deze misleiding (totale studieduur in het protocol versus duur van de behandeling voor de analyse) werd al toegepast bij de promotie van de studie met rivaroxaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie (3,4).

Uit de subgroepanalyses die beschikbaar zijn op de website van de N Engl J Med, blijkt dat de resultaten van de hogere doses gemiddeld gunstiger uitvallen in Oosterse landen. Gemiddeld includeerde ieder centrum 15 patiënten. Het gemiddelde per land varieerde van 5 (Zwitserland) tot 31 patiënten (Bulgarije) met een gemiddelde van ongeveer 10 per land in West-Europa en de V.S., terwijl het gemiddelde aantal deelnemers per land hoger was in Oost-Europese landen. Dat zijn elementen die erop wijzen dat het hier om een 'seeding trial' gaat (5).

Interpretatie van de resultaten

In hun abstract vermelden de auteurs een tendens tot superioriteit in werkzaamheid voor de hoge dosis edoxaban versus warfarine terwijl uit de cijfers van de intention to treat-analyse voor de totale studieperiode blijkt dat de resultaten statistisch niet-significant zijn: HR 0,87; 95% BI van 0,73 tot 1,04 met $p=0,08$ (*meer over het verschil tussen een klassieke intention to treat-analyse en een modified intention to treat-analyse in 'EBM-concepten' van dit nummer*). De claim voor superioriteit is dus niet correct.

De auteurs besluiten dat edoxaban significant de frequentie van bloedingen vermindert (we schatten de NNT op 150 per patiëntjaar) alsook de cardiovasculaire sterfte. Ze vermelden echter niet dat de hoge dosis edoxaban het risico van gastro-intestinale bloedingen doet toenemen en niet verschilt van warfarine op het vlak van globale mortaliteit.

De auteurs van deze studie gaven subgroepanalyses vrij die voor de FDA de aanleiding waren om in de bijsluiter te laten opnemen dat edoxaban minder werkzaam is dan vitamine K-antagonisten voor de preventie van CVA bij patiënten met een 'normale' nierfunctie (creatinineklaring >95 ml/min) (6).

Resultaten in perspectief

We beschikken niet over rechtstreekse vergelijkingen tussen de verschillende NOAC's. Wat kunnen we leren wanneer we de resultaten en de geïncludeerde populaties uit de fase-3-studies met de verschillende NOAC's naast elkaar leggen?

De hier besproken studie met edoxaban includeerde patiënten met een CHADS₂-score ≥ 2 ; de gemiddelde score bedroeg 2,8 en bij 77% van de patiënten was de score ≤ 3 . In vergelijking met de andere fase-3-studies met NOAC's (7-11) heeft de populatie in de hier besproken studie verhoudingsgewijs een hoger risico dan de populaties waarbij dabigatran en apixaban geëvalueerd werden (30% van de patiënten met een CHADS₂-score < 2) en een lager risico dan de populatie waarbij het effect van rivaroxaban onderzocht werd (44,1% met een CHADS₂-score > 3 versus 22,6% in de hier besproken studie).

We willen er ook op wijzen dat 60% van de patiënten een vitamine K-antagonist nam vóór inclusie in de studie. Uit de online gepubliceerde subgroepanalyses blijkt dat er een gunstig effect is vastgesteld

voor de patiënten die voordien geen anticoagulantia namen, maar strikt genomen zeker niet (HR=1) voor de hoge dosis edoxaban versus warfarine bij patiënten die voordien een VKA toegediend kregen. Deze vaststelling bevestigt de aanbeveling om patiënten die in correct evenwicht zijn (INR 2-3) met een vitamine K-antagonist niet over te schakelen op een NOAC (sterke bewijskracht) (1). Net zoals bij de andere NOAC's zijn er interacties vastgesteld tussen edoxaban en de inhibitoren van P-glycoproteïne. Edoxaban wordt voor 50% geëlimineerd door de nieren (80% bij dabigatran en ongeveer 30% bij apixaban en rivaroxaban); bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 tot 50 ml/min) moet de posologie verminderd worden. Net zoals bij de andere NOAC's moet de noodzaak van nierfunctiecontrole en biomonitoring (12) verder onderzocht worden omwille van de variabele nierfunctie bij ouderen en ook omwille van de onzekerheid over een reëel en praktisch beschikbaar antidoot.

Besluit van Minerva

Deze RCT bij patiënten met voorkamerfibrillatie zonder hoog bloedingsrisico en met een CHADS₂-score van minstens 2 punten toont aan dat edoxaban niet inferieur is aan warfarine op het vlak van werkzaamheid, maar waarschijnlijk wel inferieur bij patiënten met een normale nierfunctie. Edoxaban veroorzaakt minder majeure bloedingen dan warfarine, maar op het vlak van globale mortaliteit is er geen verschil.

Voor de praktijk

De meeste internationale richtlijnen (bv. deze van de ESC, de European Society of Cardiology) bevelen NOAC's aan als eerste keuze wanneer bij patiënten met voorkamerfibrillatie een anticoagulerende behandeling aangewezen is (13). De NHG-Standaard over voorkamerfibrillatie raadt echter vitamine K-antagonisten aan als eerste keuze omdat er met deze geneesmiddelen meer ervaring is opgedaan, ook bij eerstelijnspatiënten, en omdat de gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van de NOAC's beperkt zijn (14). Volgens de consensusvergadering van het RIZIV hebben de NOAC's een plaats als de INR-streefwaarden niet bereikt kunnen worden met warfarine (1). Deze studie over het nut van edoxaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie toont geen meerwaarde aan van edoxaban ten opzichte van andere nieuwe orale anticoagulantia en de aanbevelingen die opgesteld zijn voor de eerstelijnsgezondheidszorg lijken dus ook geldig voor dit geneesmiddel.

Referenties

1. RIZIV. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusvergadering van 10-5-2012 - Juryrapport.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
4. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9),106-7.
5. Chevalier P. 'Seeding trials': zaaien om winst te oogsten ? [Editoriaal] *Minerva* 2008;7(10):145.
6. FDA. FDA approves anti-clotting drug Savaysa. Page last updated: 01/08/2015. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm429523.htm>
7. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update: 29/03/2014.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
9. Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie : apixaban. *Minerva* bondig 28/10/2011.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

11. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie ? *Minerva* 2010;9(5):58-9.
12. Dogne JM, Mullier F, Douxfils J, et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux : Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche. Referentie via Farmaka. *Geneesmiddelenbrief* mei 2014:14-5.
13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina, R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
14. NHG-werkgroep Atriumfibrilleren. NHG-Standaard Atriumfibrilleren (tweede partiële herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:392-401.

Interacties met glycoproteïne P:

* Fiche P5. La glycoprotéine P en bref. *La Rev Presc. Guide Interactions médicamenteuses – Comprendre et décider* – 2016.

* Folia :

1/ Tabel Ic. Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp:

<http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>

2/ Tabel Id. Substraten, inhibitoren et inductoren van P-glycoproteïne (P-gp):

<http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>

Initiële behandeling en secundaire preventie van symptomatische veneuze trombo-embolie: nut van edoxaban?

Referentie

Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:406-15.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is de preventieve werkzaamheid van edoxaban versus warfarine toegediend gedurende 3 tot 12 maanden bij patiënten met acute symptomatische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose of longembool met of zonder diepe veneuze trombose) en welke is de veiligheid van deze behandeling op het vlak van bloedingsrisico?

Achtergrond

Bij proximale diepe veneuze trombose (DVT) of longembool (LE) is subcutane toediening van een heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) gevolgd door een vitamine K-antagonist (VKA) de aanbevolen behandeling (1). Het juryrapport van de consensusconferentie van het RIZIV (2013) stelt dat anticoagulatie met een nieuw oraal (niet-vitamine K) anticoagulans (NOAC) een alternatief kan zijn in de acute fase en als onderhoudsbehandeling (2). Na rivaroxaban, dabigatran en apixaban is edoxaban het vierde NOAC waarvan de werkzaamheid onderzocht is voor de acute behandeling van veneuze trombo-embolie en voor de preventie van recidieven. De hier besproken Hokusai-studie gaat na of edoxaban voor deze indicatie een beter profiel heeft dan een andere oraal anticoagulans.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 4 921 patiënten met symptomatische, acute DVT (popliteale, femorale of iliacale venen) en 3 319 patiënten met LE (met of zonder DVT)
- exclusiecriteria: o.a. contra-indicatie voor heparine of warfarine, meer dan 48 uur behandeling met een therapeutische dosis heparine, inname van meer dan 1 dosis VKA, kanker met te verwachten LMWH-behandeling, andere indicatie voor de toediening van warfarine, verdere behandeling met aspirine >100 mg per dag of duale therapie met plaatjesremmers, creatinineklaring <30 ml/min
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd van 56 jaar, 13% patiënten waren 75 jaar of ouder (n=1 104), 57% mannen, 13% van de patiënten woog 60 kg of minder, 7% had een creatinineklaring 30-50 ml/min, 66% een idiopathische DVT, en 20% antecedenten van veneuze trombo-embolie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel placebogecontroleerde**, multicenter (439) internationale (37), **parallelgroepen studie** met non-inferioriteits- en superioriteitsprotocol
- behandeling: na minstens 5 dagen enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine (mediane duur 7 dagen na randomisatie), gedurende minstens 3 en maximaal 12 maanden (40% van de patiënten) behandeling met:

- edoxaban (n=4 118) 60 mg eenmaal per dag of 30 mg eenmaal per dag (18% van de patiënten) bij een creatinineklaring van 30-50 ml/min of ≤60 kg of bij toediening van een krachtige inhibitor van P-glycoproteïne
- warfarine (dosisaanpassing tot INR 2-3) (n=4 122)
- corresponderende placebo's (40% van de patiënten)
- duur van de anticoagulatie werd bepaald door de behandelende arts op basis van klinische aspecten en de voorkeur van de patiënt
- bepaling van INR (sham-INR-bepaling voor de edoxabangroep)
- stratificatie in functie van de diagnose (DVT of LE), aan- of afwezigheid van tijdelijke risicofactoren en de dosis edoxaban
- centrale toewijzing van de klinische gebeurtenissen
- bepaling van de inferioriteitsdrempel op basis van de vooronderstelling dat het effect van edoxaban minstens 70% bedraagt van het effect van warfarine.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat van werkzaamheid: recidiverende symptomatische VTE (samengesteld eindpunt van DVT en al dan niet fataal LE) na 12 maanden opvolging, ongeacht de duur van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: elementen van de primaire uitkomstmaat in combinatie met cardiovasculaire of globale sterfte
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: samengesteld eindpunt van majeure of klinisch relevante maar niet-majeure bloedingen
- **modified intention to treat-analyse** (patiënten die minstens 1 dosis namen).

Resultaten

- studie-uitval: <0,2%
- **tijd binnen de therapeutische range**, (INR 2-3) met warfarine: 63,5%
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 3,2% met edoxaban versus 3,5% met warfarine (HR 0,89; 95% BI van 0,70 tot 1,13; p<0,001 voor non-inferioriteit; **absoluut risicoverschil** van -0,39% met 95% BI van -1,16 tot 0,39; identieke resultaten tijdens de volledige behandelingsperiode
- bij patiënten met LE en ventriculaire dysfunctie: gunstiger effect voor edoxaban (HR 0,52; 95% BI van 0,28 tot 0,98) indien de diagnostiek gebaseerd was op NT-proBNP (≥500 pg/ml), maar niet-significant verschil als de diagnose gesteld was met CT-scan (HR 0,42; 95% BI van 0,15 tot 1,20)
- samengestelde secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen voor de verschillende eindpunten; geen verschil voor het aantal sterfgevallen (3,2% versus 3,1%)
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: 8,5% in de edoxabangroep en 10,3% in de warfarinegroep (HR 0,81; 95% BI van 0,71 tot 0,94; p=0,004 voor superioriteit); absoluut risicoverschil van -1,8% met 95% BI van -3,04 tot -0,53
- geen statistisch significante verschillen in majeure bloedingen; minder fatale of niet-fatale intracraniale bloedingen in de edoxabangroep; geen globale cijfers beschikbaar voor majeure, gastro-intestinale bloedingen (1 versus 2)
- netto klinisch voordeel (symptomatische recidiverende VTE + majeure bloeding): geen verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat edoxaban eenmaal per dag, na een initiële behandeling met heparine, niet inferieur is aan een hoogkwalitatieve standaardbehandeling en significant minder bloedingen veroorzaakt bij een breed spectrum van patiënten met veneuze trombo-embolie, inclusief patiënten met ernstig longembolus.

Financiering van de studie

Daiichi-Sankyo die betrokken was bij de studie-opzet, de supervisie, de ontwikkeling van het protocol en de verzameling van de gegevens.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier van de 13 auteurs zijn werknemer bij Daiichi-Sankyo; alle andere auteurs verklaren (talrijke) andere mogelijke belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Op het eerste zicht lijkt deze RCT die uitgevoerd is onder sterk toezicht van de firma die edoxaban op de markt brengt, methodologisch goed opgezet: correcte randomisatie met stratificatie bij aanvang, dubbelplacebo-controle en INR-bepaling in beide studie-armen (sham in de edoxabangroep), en centrale toewijzing van de klinische gebeurtenissen. Toch stellen we verschillende beperkingen vast. De auteurs vermelden geen **per protocolanalyse** die nochtans vereist is bij een non-inferioriteitsstudie. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid is een samengesteld eindpunt, wat voorzichtigheid vereist bij de interpretatie van de resultaten (*zie verder*). In hun discussiegedeelte geven de auteurs geen beperkingen aan van hun onderzoek, iets wat andere auteurs bij de publicatie van hun onderzoek (vooral bij RCT's) over het algemeen wel doen.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie worden patiënten initieel gedurende mediaan 7 dagen na de randomisatie behandeld met heparine en daarna overgeschakeld naar edoxaban of warfarine. Na een follow-up van 12 maanden was edoxaban niet inferieur aan warfarine voor de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie. In de verschillende subgroepanalyses konden de auteurs geen verschillen vaststellen, behalve een randsignificant verschil in het voordeel van edoxaban bij 75-plussers versus jongere patiënten. De resultaten van de primaire uitkomstmaat voor veiligheid zijn statistisch significant beter voor edoxaban. Toch moeten we erop wijzen dat deze uitkomstmaat een samengesteld eindpunt is. Het resultaat is statistisch significant voor klinisch relevante, niet-majeure bloedingen, maar voor majeure bloedingen (de andere component van de uitkomstmaat) is er geen statistisch significant verschil vastgesteld. De auteurs vermelden dat er geen verschil is in netto klinisch voordeel (recidiverende symptomatische VTE + majeure bloedingen).

Resultaten in perspectief

We beschikken niet over rechtstreekse vergelijkingen van de verschillende NOAC's. Wat kunnen we leren wanneer we de resultaten en de geïncludeerde populaties uit de fase-3-studies met de verschillende NOAC's naast elkaar leggen voor de indicatie 'behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie'?

Het gaat hier niet over een preventieve behandeling op lange termijn (langer dan een jaar), waar we wel dieper op ingaan in het themadossier over de nieuwe orale anticoagulantia op onze website (3). De beschikbare NOAC's, dabigatran (4-7), rivaroxaban (8-11) en apixaban (12,13) zijn in alle fase-3-studies niet inferieur gebleken aan warfarine voor de preventie van recidieven. Op het vlak van veiligheid zijn de verschillen niet significant, behalve voor apixaban. De protocollen van deze studies zijn echter wel verschillend. Vooral de behandelingsduur met heparine vooraleer een NOAC te vergelijken met warfarine, varieert van 1 tot 2 dagen voor apixaban en rivaroxaban, een tiental dagen voor dabigatran en mediaan 7 dagen voor edoxaban. In alle studies met de andere NOAC's werd de werkzaamheid geëvalueerd tijdens de behandeling, terwijl de hier besproken Hokusai-studie het effect onderzoekt na 12 maanden opvolging, onafhankelijk van de behandelingsduur. Bij 66% van de patiënten was bij aanvang een idiopathische DVT vastgesteld, een motief voor een langerdurende behandeling. In de EINSTEIN-studie was dat het geval bij 73% van de patiënten (10). De originele publicaties van de andere fase-3-studies vermelden daarover geen percentages.

Voor de indicatie ‘behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie’ kunnen we geen meerwaarde vaststellen van één NOAC boven een ander. We beschikken immers niet over directe vergelijkingen tussen de verschillende NOAC’s in dezelfde studie-omstandigheden en de studieprotocollen verschillen op een aantal punten. Dat was ook het besluit bij onze bespreking in 2014 van een meta-analyse (14,15). Edoxaban was in deze meta-analyse niet opgenomen als behandeling.

In een ander artikel over edoxaban in dit nummer van Minerva (16) en ook in ons themadossier (3) wijzen we op de voorzorgsmaatregelen en de waakzaamheid die nodig zijn bij het voorschrijven van de NOAC’s.

Besluit van Minerva

Deze RCT toont aan dat edoxaban niet inferieur is aan warfarine na een initiële behandeling met heparine gedurende maximaal 7 dagen, voor de preventie van recidieven bij patiënten met veneuze trombo-embolie (recidief bij 20% van de patiënten).

Voor de praktijk

Bij proximale diepe veneuze trombose of longembolus is subcutane toediening van een heparine met laag moleculair gewicht gevolgd door een vitamine K-antagonist (VKA) de aanbevolen behandeling (1). De consensusvergadering van het RIZIV (2013) maakt dezelfde keuze (GRADE B, sterke aanbeveling) en stelt dat de nieuwe orale anticoagulantia een alternatief kunnen vormen (2). De nieuwe orale anticoagulantia zijn niet inferieur aan warfarine op het vlak van werkzaamheid, maar er is veel minder ervaring, de veiligheid op lange termijn staat nog niet vast en is er geen antidoot beschikbaar en toegankelijk.

Referenties

1. Guyatt G, Akl E, Crowther M, et al; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
2. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21-11-2013. Juryrapport.
3. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Laatste update 29/03/2014.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
5. Chevalier P. Dabigatran voor veneuze trombo-embolie. Minerva bondig 28/08/2010.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
7. Duyver C, Verstraete B. Behandeling van diepe veneuze trombose : dabigatran of warfarine ? Minerva bondig 15/04/2015.
8. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
9. Chevalier P. Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie ? Minerva 2011;10(3):36-7.
10. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
11. LRM. Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembolus ? Minerva bondig 28/01/2013.
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl Med* 2013;369:799-808.
13. Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. Minerva 2013;12(9):114-5.
14. Castelli LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.
15. Chevalier P. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: welke antitrombotische behandeling? Minerva 2014;13(5):56-7.
16. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? Minerva 2016;(15)1:4-8.

Proximale humerusfractuur bij volwassenen: chirurgische of conservatieve behandeling?

Referentie

Rangan A, Handoll H, Brealey S, et al. Surgical vs nonsurgical treatment of adults with displaced fractures of the proximal humerus: the PROFHER randomized clinical trial. JAMA. 2015;313:1037-47.

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite, Chirurgie Orthopédique, Université Catholique de Louvain

Klinische vraag

Is chirurgie aangewezen voor de behandeling van gedислоceerde proximale humerusfracturen bij volwassenen?

Achtergrond

Proximale humerusfracturen komen frequent voor en ontstaan meestal na een val bij ouderen met osteoporose. Bij niet-gedisloceerde humerusfracturen is een conservatieve behandeling de norm. Ongeveer 50% van de proximale humerusfracturen zijn gedислоceerde fracturen (1). In een review van de Cochrane Collaboration (2012) besloten de auteurs dat er op basis van goed methodologisch opgezette RCT's onvoldoende bewijs is om zich uit te spreken over de meerwaarde van een chirurgische aanpak boven een conservatieve behandeling (2). In de hier besproken RCT van goede methodologische kwaliteit vergelijken onderzoekers het effect van deze twee behandelingen bij volwassenen met een gedислоceerde proximale humerusfractuur.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 32 traumatologiecentra in het V.K. namen gedurende 2,5 jaar deel aan deze studie (van september 2008 tot april 2011)
- inclusiecriteria: patiënten ouder dan 16 jaar met een gedислоceerde proximale humerusfractuur incl. chirurgisch collum, sinds maximaal 3 weken; subjectieve beoordeling van de ernst van de fractuur door de behandelende chirurg
- exclusiecriteria: specifieke letsels (dislocatie schoudergewricht, open fractuur), onvoldoende mentale capaciteit om de studie of de revalidatie-instructies te begrijpen, co-morbiditeit die een contra-indicatie vormde voor anesthesie of chirurgie, duidelijke indicatie voor chirurgie (bv. ernstige aandoening van de weke delen), meerdere letsels, pathologische fracturen (bv. op botmetastase), terminale ziekte
- screening van 1 250 patiënten met een letsel; 563 patiënten kwamen in aanmerking en 250 patiënten werden uiteindelijk geïncludeerd
- gemiddelde leeftijd van 66 jaar (van 24 tot 92 jaar); 77% vrouwen.

Onderzoeksopzet

- open-label, pragmatische, multicenter, **parallelgroepen RCT**
- 125 patiënten werden toegewezen aan de chirurgiegroep; 109 onder hen werden effectief geopereerd (hoofdzakelijk interne fixatie)
- 125 patiënten werden toegewezen aan de conservatieve behandelingsgroep (mitella zolang als nodig en actieve revalidatie); 2 onder hen moesten geopereerd worden na de randomisatie
- de operaties werden uitgevoerd door 66 verschillende chirurgen in 30 verschillende centra; bij 90 patiënten paste men osteosynthese toe door middel van een plaatje met schroeven, bij 10 patiënten hemiartroplastiek, bij 4 patiënten intramedullaire fixatie en bij 5 patiënten andere technieken

- classificatie van de fracturen volgens de NEER-criteria (3) op basis van radiologisch onderzoek: 18 1-part fracturen (9 in elke groep), 128 2-part fracturen (65 versus 63), 93 3-part fracturen (46 versus 47) en 11 4-part fracturen (5 versus 6)
- revalidatie voorzien in beide onderzoeksgroepen
- evaluatie door de patiënt na 6, 12 en 24 maanden op basis van een vragenlijst per post; geen klinische of radiologische opvolging.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijn en schouderfunctie gedurende 2 jaar op basis van de Oxford Shoulder Score (OSS) (4); scores variëren van 0 tot 48; een hogere score betekent een betere uitkomst
- secundaire uitkomstmaten
 - kwaliteit van leven aan de hand van de SF-12 die rekening houdt met de mentale en de fysieke gezondheid (scores variëren van 0, het laagste niveau van gezondheid, tot 100, het hoogste niveau van gezondheid); economische evaluatie (EuroQol 5D)
 - chirurgische complicaties (wondinfectie, pseudartrose, kopnecrose)
 - complicaties die een secundaire chirurgische ingreep of behandeling vereisen
 - mortaliteit.

Resultaten

- pijn en schouderfunctie:
 - geen statistisch significant verschil in OSS-score na 2 jaar (39,07 punten in de chirurgiegroep versus 38,32 punten in de conservatieve behandelingsgroep); evenmin een verschil na 6 en 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen voor de gemiddelde score op de SF-12 en de EuroQol 5D
 - medische complicaties traden alleen op in de chirurgiegroep (2 cardiovasculaire gebeurtenissen, 2 gastro-intestinale problemen, 2 respiratoire problemen en 4 andere)
 - in de chirurgiegroep deden zich meer mechanische complicaties voor (30 van de 125 patiënten, 24%) dan in de conservatieve behandelingsgroep (23 van de 125 patiënten, 18%) ($p=0,28$ voor het verschil); in iedere onderzoeksgroep was bij 11 patiënten een tweede operatie vereist
 - mortaliteit: 9 patiënten stierven in de chirurgiegroep versus 5 in de conservatieve behandelingsgroep ($p=0,27$); 1 sterfgeval in de chirurgiegroep was te wijten aan een trombo-embolische complicatie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er na 2 jaar opvolging geen statistisch significant verschil is tussen een chirurgische en een conservatieve behandeling van een gedислоceerde proximale humerusfractuur. De resultaten vormen geen wetenschappelijke onderbouwing voor de toename in chirurgische ingrepen voor deze indicatie.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research, Health Technology Assessment Programme (UK).

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van DePuy en JRI, 2 firma's die medische hulpmiddelen ontwikkelen; dezelfde auteur verklaart ook een patentaanvraag in behandeling te hebben voor een schouderprothese. De overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze multicenter RCT is vrij goed. De randomisatieprocedure is goed beschreven en correct uitgevoerd. De auteurs vermelden duidelijk de exclusiecriteria, gebruiken eenvoudige en klinische uitkomstmaten en gevalideerde meetinstrumenten. De studie voldoet aan de meeste voorwaarden van een pragmatische opzet (5,6): een klinische vraag over het effect van een interventie in de dagelijkse praktijk, respect voor de klinische en therapeutische beslissingen van de artsen, intention to treat-analyse en resultaten die direct relevant zijn voor de praktijk.

Er zijn echter ook een aantal beperkingen. De klinische evaluatie van de interventie was niet geblindeerd en er gebeurde geen radiologische evaluatie. Hoewel dit (misschien) aansluit bij een pragmatisch studie-opzet, is een optimale opvolging toch niet gegarandeerd. Het is bekend dat post-traumatische anatomische afwijkingen op lange termijn kunnen leiden tot degeneratieve complicaties. Deze studie includeert volwassenen met gedислоceerde humerusfracturen. Geriatrische patiënten waren door de exclusiecriteria meestal niet opgenomen, vooral omwille van co-morbiditeit. Dat stemt dan weer niet goed overeen met het opzet van een pragmatische studie. De diversiteit in chirurgische technieken zonder vermelding van een motivatie voor de keuzes is ook een beperking.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie zijn goed beschreven en besproken. Het globale resultaat op het vlak van pijn, functionele capaciteit, kwaliteit van leven en fysieke en mentale gezondheid toont dat er gedurende 2 jaar opvolging geen significant verschil is tussen chirurgie en conservatieve behandeling. Het klinisch minimaal verschil van 5 punten op de OSS-score is evenmin bereikt. Bij subgroepanalyses in functie van leeftijd of type fractuur vonden de auteurs geen verschillen tussen beide onderzoeksgroepen. Deze vaststelling ontkracht de klassieke houding van chirurgen om zich bij de keuze om al dan niet chirurgisch te behandelen, te baseren op individuele criteria als leeftijd of type fractuur. Moeten we hieruit besluiten dat de criteria voor chirurgie zich beperken tot de exclusiecriteria van deze studie? De auteurs vermelden niet duidelijk welke specifieke indicaties voor chirurgie nog gelden. Dat stemt tot nadenken en vereist nader onderzoek.

Het verschil in mortaliteit naar aanleiding van chirurgie is statistisch niet significant. Toch stierven 9 patiënten in de chirurgiegroep en 5 in de conservatieve behandelingsgroep. Ook dit punt verdient aandacht in de toekomst. De auteurs gaan niet in op de mogelijkheden om de mechanische complicaties van een conservatieve behandeling (5 patiënten met een verkeerd vastgroeïende fractuur, 5 met pseudartrose en 5 met post-traumatische stijfheid) te vermijden, noch op de consequenties ervan op middellange en lange termijn.

Andere studies

In de klassieke orthopedische literatuur gebeurt de classificatie van proximale humerusfracturen in functie van het aantal losse fragmenten. Sinds 1970 is de classificatie van NEER (3) officieel aangenomen. Op basis van deze classificatie werkten chirurgen richtlijnen uit voor de behandeling van deze fracturen. Er kan geopteerd worden voor een conservatieve behandeling (immobilisatie) of een chirurgische behandeling door middel van percutane of open osteosynthese of door middel van hemiartroplastiek. De aard van het trauma, het type fractuur, de leeftijd van de patiënten en de functionele vereisten zijn bepalend voor de specifieke indicaties.

Sinds 2001 publiceerde de Cochrane Collaboration regelmatig updates van de review over de behandeling van proximale humerusfracturen. In de update van 2012 besloten de auteurs dat er onvoldoende bewijs is om zich uit te spreken over de meerwaarde van een chirurgische aanpak boven een conservatieve behandeling (2). De laatste update dateert van 2015 (7). Het besluit is iets specifieker: er is sterk tot matig bewijs dat, zowel na 1 als na 2 jaar, een chirurgische interventie bij patiënten met een gedислоceerde proximale humerusfractuur niet effectiever is dan een conservatieve behandeling. Chirurgie zou bovendien meer aanleiding geven tot een nieuwe chirurgische interventie. Er blijven echter talrijke vragen onbeantwoord over het type fractuur, de patiëntkenmerken en de gebruikte technieken. Het besluit van de Cochrane-review stemt overeen met de besluiten van een meta-analyse die gepubliceerd werd in 2014 (8). Rest de vraag wanneer een chirurgische ingreep wel

aangewezen is (9). Launonen et al. publiceerden in 2015 een systematisch literatuuroverzicht over de behandeling van gedислоceerde proximale humerusfracturen bij ouderen (10). Ook deze auteurs stelden vast dat het nut van osteosynthese niet bewezen is. Per Aspenberg vraagt zich in een bijhorend editoriaal af waarom men nog steeds een groot aantal patiënten met een dergelijke fractuur opereert (11). Hij veronderstelt dat patiënten en chirurgen in het geval van een conservatieve behandeling geen functioneel verlies aanvaarden, maar integendeel wel de technische en operationele risico's willen nemen van een chirurgische ingreep waarvan het nut op functioneel vlak niet vaststaat. Het is dus een complex onderwerp met zeer veel vragen en veronderstellingen.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze pragmatische studie tonen over 2 jaar opvolging geen klinisch relevant voordeel aan van een chirurgische interventie ten opzichte van een conservatieve behandeling van een gedислоceerde proximale humerusfractuur bij volwassenen. Talrijke courante klinische omstandigheden zijn in deze studie wel uitgesloten. De resultaten bevestigen de nodige terughoudendheid bij de verdere onrechtmatige toename van de chirurgische interventies.

Voor de praktijk

Volgens de richtlijn van EBMPracticeNet kan een gedислоceerde proximale humerusfractuur bij volwassenen conservatief behandeld worden als de primaire verplaatsing minimaal is of wanneer een aanvaardbare stand bereikt wordt met reductie (verplaatsing kleiner dan 1 cm, hoek minder dan 30-45°) (12). Een mitella 0 tot 3 weken na de breuk verzekert de mobilisatie van het ellebooggewricht, de pols en de vingers. Drie tot 6 weken na de breuk start een bevoegd kinesitherapeut met slingeroefeningen, passieve flexie en abductieoefeningen tot aan de horizontale positie en met externe rotatie tot 50°, terwijl de mitella verder 's nachts gedragen wordt. Vanaf 6 weken na de breuk wordt vrije, geleidelijke mobilisatie aangemoedigd. Radiografie wordt herhaald in weken 1, 3 en 6 na de breuk. Bij ernstig verplaatste breuken moet een orthopedisch chirurg worden geraadpleegd over chirurgische behandeling. We kunnen hieraan toevoegen dat men bij de aanpak van een complex traumaprobleem echter rekening moet houden met de beperkingen van EBM en dat het niet mogelijk is om een eenduidige aanpak aan te bevelen. De hier besproken studie bevestigt deze voorstellen. Voor de huisarts is het noodzakelijk om de patiënt correct te informeren over de keuzes die specialisten voorstellen. De huisarts moet zich ervan vergewissen dat de opvolging accuraat gebeurt, zowel de radiologische opvolging als de opvolging door de kinesitherapeut. Kinesitherapeuten zorgen voor het respecteren van de verschillende stappen bij de aanpak.

Referenties

1. Court-Brown CM, Garg A, McQueen MM. The epidemiology of proximal humeral fractures. *Acta Orthop Scand* 2001;72:365-71.
2. Handoll HH, Ollivere BJ, Rollins KE. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.
3. Neer CS 2nd. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52:1077-89.
4. Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A. Questionnaire on the perception of patients about shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:593-600.
5. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
6. Raymond J, Darsaut TE, Altman DG. Pragmatic trials can be designed as optimal medical care: principles and methods of care trials. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1150-6.
7. Handoll HH, Brorson S. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 11.
8. Mao Z, Zhang L, Zhang L et al. Operative versus nonoperative treatment in complex proximal humeral fractures. *Orthopedics* 2014;37:e410-9.
9. Tamimi I, Montesa G, Collado F, et al. Displaced proximal humeral fractures: When is surgery necessary? *Injury* 2015;46:1921-9.
10. Launonen AP, Lepola V, Flinkkilä T, et al. Treatment of proximal humerus fractures in the elderly: a systematic review of 409 patients. *Acta Orthop* 2015;86:280-5.
11. Aspenberg P. Why do we operate proximal humeral fractures? Editorial. *Acta Orthop* 2015;86:279.
12. Humerus en onderarmbreuken. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 30/05/2013.

H₁-antihistaminica voor chronische spontane urticaria?

Referentie

Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H₁-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 11.

Duiding

Ramon Cohen, Médecine générale; Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van H₁-antihistaminica voor de behandeling van chronische spontane urticaria?

Achtergrond

Chronische spontane urticaria (CSU) is een aandoening waarbij zonder duidelijke reden jeukende zwellingen optreden gedurende minstens 6 weken. Sommige patiënten vertonen ook angio-oedeem (ogen, mond). Bij de ene patiënt zijn de symptomen erger dan bij de andere, maar de aandoening heeft een grote impact op de kwaliteit van leven (1). We bespreken hier het effect van de H₁-antihistaminica die vaak voorgesteld worden als behandeling.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- tot 3 juni 2014: Cochrane Skin Group Specialised Register, CCRCT, MEDLINE, EMBASE en PsycINFO via OVID; niet-gepubliceerde studies in studieregisters; manuele zoektocht in de referentielijsten van de gevonden artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie van RCT's die de werkzaamheid van H₁-antihistaminica voor chronische spontane urticaria vergeleken met placebo of met een andere behandeling (incl. een ander H₁-antihistaminicum) of die verschillende doses H₁-antihistaminica vergeleken
- 73 RCT's geselecteerd: studieduur minder dan 2 weken (N=18, korte termijn (KT)) of 2 weken (N=55, middellange termijn (MT)); alle studies vonden plaats in een tweedelijnssetting.

Bestudeerde populatie

- 9 759 patiënten ouder dan 12 jaar, met klinische diagnose van CSU sinds minstens 6 weken, meestal vrouwen
- exclusie van patiënten met immunocomplexe urticaria, papuleuze urticaria, angio-oedeem zonder papels of contacturticaria, cholinerge urticaria of een andere vorm van urticaria met een duidelijke oorzaak (bv. medicatie) en patiënten met een anti-inflammatoir syndroom (zeldzaam).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - proportie patiënten die na inname van antihistaminica volledig klachtenvrij waren
 - proportie patiënten bij wie een ‘goede’ of ‘uitstekende’ respons vastgesteld werd
 - proportie patiënten bij wie de kwaliteit van leven met minstens 50% verbeterd was
- secundaire uitkomstmaten:
 - ernstige ongewenste effecten die het stopzetten van de behandeling vereisten
 - mineure ongewenste effecten die geen behandelingsstop vereisten
 - proportie patiënten met herval binnen de maand na het stopzetten van de behandeling.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - proportie patiënten die volledig klachtenvrij waren: meer effect versus placebo voor cetirizine 10 mg (KT en MT) (RR 2,72; 95% BI van 1,51 tot 4,91) (sterk niveau van bewijskracht), levocetirizine 20 mg (KT) (zwak niveau van bewijskracht), levocetirizine 5 mg (MT) (zwak niveau van bewijskracht), desloratadine 20 mg (KT) (zwak niveau van bewijskracht) en 5 mg (MT) (zwak niveau van bewijskracht)
 - proportie patiënten met ‘goede’ of ‘uitstekende’ respons: meer effect versus placebo voor rupatadine 10 en 20 mg (MT) (zwak niveau van bewijskracht); geen statistisch significant verschil versus andere H₁-antihistaminica voor loratadine 10 mg versus cetirizine 10 mg (KT en MT), desloratadine 5 mg (MT), mizolastine 10 mg (MT), emedastine 2 mg (MT) of hydroxyzine 25 mg (KT); levocetirizine 5 tot 20 mg effectiever dan desloratadine 5 tot 20 mg ($p < 0,02$) en cetirizine effectiever dan fexofenadine ($p < 0,01$)
 - proportie patiënten met minstens 50% verbetering in kwaliteit van leven (N=2): geen statistisch significant verschil tussen loratadine 10 mg en mizolastine 10 mg
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil in aantal ernstige of mineure ongewenste effecten; geen gegevens beschikbaar over het aantal patiënten met herval.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, in vergelijking met placebo, verschillende H₁-antihistaminica aan standaarddosering effectief zijn om de symptomen van CSU volledig te laten verdwijnen, maar geen enkel H₁-antihistaminicum is superieur aan een ander. Het niveau van bewijskracht is zwak door het beperkte aantal studies voor iedere vergelijking en het geringe aantal patiënten voor veel van de uitkomstmaten. Cetirizine 10 mg per dag was op korte en middellange termijn effectief voor de volledige genezing van urticaria. Er was geen statistisch significant verschil tussen de actieve interventie en placebo in het aantal patiënten dat de behandeling moest stopzetten omwille van ongewenste effecten. De bewijskracht voor een verbetering in kwaliteit van leven was onvoldoende.

Financiering van de studie

Queen’s Medical Centre, UK, National Institute for Health Research (NIHR), UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs verklaren verschillende belangenconflicten te hebben, waarvan 1 auteur vergoedingen kreeg van verschillende farmaceutische firma’s; 2 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Drie auteurs zochten onafhankelijk van elkaar in de literatuur en 2 auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Bij ontbrekende gegevens contacteerden ze

de auteurs van de RCT's. De definities zijn goed omschreven, net zoals de inclusie- en exclusiecriteria, maar 2 RCT's includeerden ook patiënten met atopische dermatitis. Twee auteurs onderzochten onafhankelijk van elkaar het risico van bias aan de hand van de gevalideerde Cochrane-methodologie. Bij discrepanties kwam een derde auteur tussenbeide. Er zijn geen **funnel plots** uitgevoerd. De meta-analyse includeert alleen RCT's (al dan niet dubbelblind). In slechts 12 van de 73 RCT's is de randomisatiemethode duidelijk beschreven, 14 RCT's zijn dubbelblind uitgevoerd. Het risico van bias is aanzienlijk in 37 RCT's: **attrition bias**, **detectiebias** en **selectieve rapporteringsbias**. De gegevensverwerking is goed omschreven en de primaire uitkomstmaten, namelijk de impact van de behandeling op de symptomen, zijn duidelijk gedefinieerd. Ook de statistische analyse is correct vermeld. De statistische heterogeniteit van de studies werd geëvalueerd met de **I²-test** (substantiële heterogeniteit indien I²>50%). Als een **intention to treat**-analyse niet mogelijk was, pasten de auteurs een **per protocolanalyse** toe. Ze voerden subgroepanalyses uit in functie van de interventieduur (kort of middellang). Door het kleine aantal studies met een laag risico van bias waren sensitiviteitsanalyses niet mogelijk. Het stroomdiagram van de studie is weergegeven volgens de PRISMA-aanbevelingen (2). Verschillende auteurs hadden belangenconflicten.

Interpretatie van de resultaten

De terminologie van chronisch spontane urticaria verwijst naar de symptomen en niet naar de pathogenese (1).

De meeste RCT's vonden plaats in de tweedelijnszorg (ziekenhuis, onderzoekscentrum, dermatologisch centrum) voor het grootste deel in Europa en de V.S. Japanse studies includeerden patiënten met CSU sinds 4 weken en zijn dus niet opgenomen in de hier besproken systematische review. De steekproefgrootte varieerde van <25 tot 886 patiënten per studie wat problemen stelt voor de homogeniteit tussen de studies. 12 verschillende H₁-antihistaminica werden geëvalueerd (hydroxyzine, feniramine, cetirizine, desloratadine, ebastine, emedastine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, ketotifen, mizolastine en rupatadine). Slechts weinig RCT's gebruikten de uitkomstmaten die de auteurs van deze systematische review vooraf hadden vastgelegd. De kwaliteit van leven is maar in 5 RCT's geëvalueerd. De auteurs vergeleken 23 interventies, maar konden slechts voor 10 interventies een meta-analyse uitvoeren, waardoor de besluiten van de auteurs grotendeels gebaseerd zijn op de resultaten van individuele studies. De interventie duurde in geen enkele RCT langer dan 3 maanden, terwijl CSU jaren kan aanslepen (10 jaar bij 20% van de patiënten) en individueel sterk kan variëren (verschillende aanvallen per maand of per jaar, variabele duur, ...). Het is dus niet mogelijk om aanbevelingen te doen voor de aanpak op lange termijn. Acht RCT's excludeerden patiënten die vroeger niet reageerden op H₁-antihistaminica (selectiebias). Dat kunnen patiënten geweest zijn met meer ernstige CSU. Voor de meeste uitkomstmaten was het niveau van bewijskracht zwak tot matig. Het is dus mogelijk dat nieuwe, methodologisch correcte studies het hier vastgestelde effect in belangrijke mate zullen wijzigen.

Door de klinische heterogeniteit tussen de RCT's (op het vlak van populatie, interventie en uitkomstmeting) en door het gebrek aan gestandaardiseerde meetinstrumenten (3,4) is het niet mogelijk om betrouwbare conclusies te trekken uit deze meta-analyse. Er zijn ook onvoldoende gegevens over de ongewenste effecten van de behandeling om de balans te kunnen opmaken tussen de baten en de risico's.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat H₁-antihistaminica de symptomen van chronische spontane urticaria verbeteren in vergelijking met placebo, zonder superioriteit van één H₁-antihistaminicum boven een ander. Een verbetering op het vlak van kwaliteit van leven is nog niet aangetoond. Door de methodologische beperkingen van de studies en het onvoldoende aantal studies van goede kwaliteit laat deze systematische review niet toe om met een hoog niveau van bewijskracht aanbevelingen te formuleren voor de praktijk.

Voor de praktijk

Een eerste stap bij de aanpak van chronische spontane urticaria is de oorzaak opsporen en een differentiaaldiagnose opstellen. Twee richtlijnen (5,6) raden aan om bij chronische spontane urticaria correcte informatie te geven aan de patiënt en een individueel zorgplan op te stellen. De eerste keuze medicamenteuze behandeling bestaat uit niet-sederende H₁-antihistaminica aan de gebruikelijke dosis, maar mogelijk te verhogen tot 4 maal de gebruikelijke dosis. Indien de patiënt niet reageert op deze behandeling, is specialistische verwijzing noodzakelijk. Soms zijn gedurende een korte periode orale corticosteroiden vereist. De richtlijn van de World Allergic Organization in samenwerking met verschillende Europese verenigingen stelt voor om H₁-antihistaminica voor te schrijven voor de verbetering van de kwaliteit van leven (5). De resultaten van de hier besproken systematische review met meta-analyse stellen deze aanbevelingen niet in vraag, maar wijzen wel op het zwakke niveau van bewijskracht. Nieuw, methodologisch correct onderzoek is noodzakelijk en zou een impact kunnen hebben op de huidige aanbevelingen.

Referenties

1. Saini S. Chronic urticaria: clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis, and natural history. Uptodate. Last updated : January 2015.
2. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website. <http://www.prisma-statement.org/>
3. Zuberbier T. A Summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines in urticaria. *World Allergy Organ J* 2012;5 Suppl 1:S1–5.
4. Jáuregui I, Ortiz de Frutos FJ, Ferrer M, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:80-6.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy* 2009;64:1427–43.

Nut van orale of transdermale toediening van opioïden voor de behandeling van knie- of heupartrose?

Referentie

da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 9.

Duiding

Michel De Jonghe en Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van opioïden via orale of transdermale weg voor de vermindering van pijn of voor functieverbetering bij patiënten met artrose van knie en/of heup en welke zijn de ongewenste effecten en de risico's van afhankelijkheid?

Achtergrond

Artrose is de meest frequente gewrichtsaandoening en is bij ouderen een belangrijke oorzaak van pijn, functionele beperkingen en verlies van autonomie. De medicamenteuze aanpak bestaat vooral uit pijnstillers en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (1,2). Paracetamol blijkt echter vaak niet voldoende werkzaam bij ernstige pijn of op lange termijn en het langdurige gebruik van NSAID's kan aanleiding geven tot soms ernstige ongewenste effecten. Opioïden kunnen een alternatief zijn, maar de evidentie over de werkzaamheid en de veiligheid voor pijn die niet door kanker veroorzaakt wordt, is tegenstrijdig. De hier besproken review van de Cochrane Collaboration is een update van de review die verscheen in 2009.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE en CINAHL tot 28 juli 2008; voor de update: CENTRAL, MEDLINE en EMBASE tot 15 augustus 2012
- manuele zoektocht in referentielijsten van de gevonden artikels, verslagen van congressen; contact met experts en auteurs
- verschillende registers van klinische studies voor het opsporen van lopende studies
- laatste update van de zoektocht: 20 september 2012.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde**, gecontroleerde studies die orale of transdermale opioïden vergeleken met placebo of geen interventie; minstens 75% van de deelnemers met klinisch of radiologisch bevestigde knie- of heupartrose
- exclusiecriteria: studies die het effect evalueerden van tramadol, studies die alleen patiënten includeerden met inflammatoire artritis zoals reumatoïde artritis
- in vergelijking met de vorige versie van de review konden de auteurs 12 RCT's toevoegen wat het totaal op 22 RCT's bracht met 8 275 patiënten: 22 vergelijkingen voor de orale toediening (10 studies met oxycodon, 4 met tapentadol, 3 met codeïne, 2 met morfine, 2 met oxymorfon)

en 1 met hydromorfon) en 5 vergelijkingen voor de transdermale toediening (4 studies met buprenorfine en 1 met fentanyl)

- geen taalrestrictie.

Bestudeerde populatie

- gemiddeld 344 patiënten per studie
- analyse van knie- of heuppijn: 5 180 patiënten in de experimentele versus 3 095 in de controlegroep
- analyse van functionele capaciteiten: 2 124 patiënten in de experimentele versus 1 429 in de controlegroep
- geen patiëntkenmerken vermeld
- gemiddelde follow-up van 4 weken (range van 3 dagen tot 6 maanden)
- gemiddelde dagdosis opioïden: equivalent aan 59 mg morfine (range van 13 tot 160 mg).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - pijn (22 RCT's), evaluatie op basis van een **visueel analoge schaal** (VAS) van 10 cm
 - functionele capaciteit (12 RCT's), evaluatie op basis van een WOMAC-schaal (Western Ontario and Mc Master Universities Arthritis index) van 0 tot 10 punten
 - resultaten uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD)
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met ongewenste effecten (21 RCT's)
 - risico van studie-uitval omwille van ongewenste effecten (3 RCT's)
 - risico van ernstige ongewenste effecten (hospitalisatie, langdurige hospitalisatie, blijvende of belangrijke beperkingen, congenitale of aangeboren afwijkingen, levensbedreigende gebeurtenissen of sterfte)
 - aantal patiënten met symptomen van afhankelijkheid aan opioïden (craving of fysieke ontwenningsverschijnselen) (3 RCT's)
- **intention to treat**-analyse, metaregressie-analyses, heterogeniteit volgens **I² van Higgins**, analyses volgens het random effects model in het geval van heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: evaluatie van pijn (VAS) en functionele capaciteit (WOMAC): opioïden versus placebo of geen behandeling: *zie tabel*, geen verschillen naargelang de aandoening (knie of heup)

	Pijn SMD* (95% BI)	Functionele capaciteit SMD* (95% BI)
Alle opioïden	-0,28 (-0,35 tot -0,20), verschil van 0,7 cm in pijnscore op VAS-schaal in het voordeel van opioïden	-0,26 (-0,35 tot -0,17)
Codeïne oraal	-0,51 (-1,01 tot -0,01)	-0,42 (-0,74 tot -0,10)
Oxycodon oraal	-0,31 (-0,47 tot -0,15)	-0,30 (-0,58 tot -0,01)
Oxymorfon oraal	-0,39 (-0,58 tot -0,21)	-0,38 (-0,56 tot -0,19)
Tapentadol oraal	-0,31 (-0,46 tot -0,16)	niet significant
Morfine oraal	-0,25 (-0,42 tot -0,09)	-0,20 (-0,38 tot -0,02)
Buprenorfine transdermaal	-0,19 (-0,3 tot -0,09)	-0,23 (-0,40 tot -0,05)
Fentanyl transdermaal	-0,22 (-0,42 tot -0,03)	-0,28 (-0,48 tot -0,09)
Hydromorfon oraal	niet significant	niet significant

* SMD: gestandaardiseerd gemiddeld verschil

- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met ongewenste effecten: 2 490 op 3 222 patiënten in de interventiegroepen versus 891 op 1 676 patiënten in de controlegroepen: RR 1,49; 95% BI van 1,35 tot 1,63; NNH=14
 - risico van studie-uitval omwille van ongewenste effecten: RR 3,76; 95% BI van 2,93 tot 4,82; NNH=21
 - risico van ernstige ongewenste effecten: RR 3,35; 95% BI van 0,83 tot 13,56
 - aantal patiënten met symptomen van opioïdafhankelijkheid: 25 op 397 patiënten in de opioïdgroepen versus 5 op 255 in de controlegroepen (OR 2,76; 95% BI van 2,02 tot 3,77).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het geringe gemiddelde verschil in het voordeel van opioïden (tramadol is hier niet onderzocht) op pijnintensiteit en functionele capaciteit bij patiënten met knie- en heupartrose niet opweegt tegen het verhoogde risico van ongewenste effecten. Voor pijn is de klinische relevantie van de resultaten twijfelachtig omdat het minimale klinisch relevante verschil van 0,37 gestandaardiseerd gemiddeld verschil (dat overeenkomt met een verschil van 0,9 cm op een VAS-schaal van 10 cm) zich niet binnen het 95% betrouwbaarheidsinterval bevindt.

Financiering van de studie

Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland; Swiss National Science Foundation, Switzerland; Marie Curie Intra-European Fellowship.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Twee auteurs selecteerden de studies op basis van titels en abstracts en verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar volgens een vooraf vastgelegd stramien. Bij tegenstrijdigheden kwamen ze onderling tot consensus. Het stroomdiagram van de meta-analyse is goed leesbaar. De auteurs onderzochten de methodologische kwaliteit van de studies en vooral de risico's van bias bij de randomisatieprocedure. De **geheimhouding van de toewijzing** en de blinding zijn goed beschreven. Voor het toekennen van het niveau van bewijskracht baseerden ze zich op de GRADE-aanbevelingen (3). De auteurs geven duidelijk de uitkomstmaten aan. De meetinstrumenten (VAS, WOMAC) zijn vooraf vastgelegd, gevalideerd en als in- of exclusiecriteria gebruikt. De auteurs richtten zich op de klinische werkzaamheid en de klinische relevantie van de resultaten met vooraf vastgelegde criteria. De eindanalyse gebeurde volgens het intention to treat-principe. Ook de berekening van de aan morfine equivalente doses van de verschillende moleculen is vermeld.

Resultaten in perspectief

De klinische vraag is belangrijk zowel voor de arts als voor de patiënt. Artrose is de meest frequente gewrichtsaandoening met een negatieve impact op functionele capaciteit (bij 80% van de patiënten) en op autonomie (25% van de patiënten heeft het moeilijk met dagelijkse activiteiten) en is een belangrijke bron van pijn (4). Op wereldschaal 9,6% van de mannen en 18% van de vrouwen ouder dan 60 jaar last van artrose (4). Uitkomstmaten zoals pijn en functionele capaciteiten zijn dus klinisch relevant. De VAS- en de WOMAC-schalen zijn gevalideerd voor de evaluatie van beide uitkomstmaten. Het minimale klinisch relevante verschil definieerden ze als een SMD van -0,20 (0,5 cm op een 10 cm-VAS-schaal) wat overeenkomt met een klein klinisch verschil tussen interventie en controle. -0,50 (1,25 cm op een 10 cm-VAS-schaal) wijst op een matig verschil en -0,80 (2 cm op een 10 cm-VAS-schaal) op een groot verschil. Ook voor de WOMAC-schaal werd het klinisch relevante verschil vooraf vastgelegd. Bijna alle resultaten zijn statistisch significant, maar, zoals de auteurs benadrukken, is de klinische relevantie van de verschillen voor pijn en functionaliteit quasi nihil, behalve eventueel voor oxymorfon dat in België niet beschikbaar is. Bovendien treden frequent ongewenste effecten op en verdrievoudigt de kans op afhankelijkheid aan opioïden.

De klinische vraag is relevant, maar de auteurs vergelijken de weinig krachtige opioïden niet met paracetamol en dat is net wat artsen interesseert. We weten dus niet of deze moleculen meer effect hebben bij patiënten die niet meer reageren op paracetamol in vergelijking met patiënten die wel nog reageren op paracetamol. We weten evenmin of sommige subgroepen van patiënten al dan niet goed reageren op deze behandelingen.

Ongewenste effecten en medicamenteuze interacties

Alle weinig krachtige opioïden veroorzaken dezelfde ongewenste effecten als morfine en de ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk. De individuele farmacologische eigenschappen en de invloed van genetische kenmerken van de patiënt op het vlak van de cytochroom P450-iso-enzymen (CYP2D6 of CYP3A4) maken de effecten moeilijk voorspelbaar en verklaren de ongewenste effecten, met inbegrip van de risico's van ernstige overdosering. Ze stellen de patiënt ook bloot aan het risico van medicamenteuze interacties wat een herevaluatie vereist van de baten/risicoverhouding bij de introductie of het stopzetten van een ander geneesmiddel (5,6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit en toont aan dat orale en transdermale opioïden (behalve tramadol dat niet opgenomen was in deze analyse) in vergelijking met placebo of geen behandeling geen klinisch relevant effect hebben op pijn en functionele capaciteiten bij patiënten met artrose van knie of heup. Het risico van ongewenste effecten en van opioïdafankelijkheid neemt echter toe.

Voor de praktijk

Er bestaat geen curatieve behandeling voor artrose. Geen enkele therapeutische aanpak heeft een meerwaarde boven een andere voor de behandeling van pijn en de vermindering van functionele capaciteiten, wat niet verhindert om een aangepaste behandeling aan te bevelen. NICE beveelt een evaluatie aan van de invloed van artrose op het volledige leven van de patiënt, met inbegrip van de eventuele co-morbiditeit (2). De richtlijn stelt voor om de patiënt volledig en persoonsgericht te informeren over de aandoening en uit te leggen dat zelfzorg een noodzakelijk element is van de behandeling. Als hoeksteen van de aanpak raadt NICE spierversterkende oefeningen en aërobe fitness aan, gewichtsvermindering indien aangewezen, mogelijk in combinatie met warmte- of koudeapplicatie. De medicamenteuze aanpak bestaat volgens NICE uit paracetamol (maximaal 4 gram per dag) omwille van de werkzaamheid en het geringe risico van ongewenste effecten met de aanbevolen dosis. Indien nodig kan een oraal of lokaal NSAID toegevoegd worden of paracetamol vervangen. Opioïden zijn slechts aanbevolen wanneer de conventionele aanpak faalt of onvoldoende resultaat geeft. Deze aanpak moet per patiënt bekeken worden en vereist volledige informatieverstrekking aan de patiënt. Aan deze aanbevelingen zouden we kunnen toevoegen dat het nodig is om de patiënt regelmatig op te volgen om de doelstellingen te evalueren en om de behandeling aan te passen aan de noden van de patiënt.

Referenties

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74.
2. Osteoarthritis: care and management. NICE clinical guideline (CG177) 2014. Url. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177>; website geraadpleegd op 04/09/2015.
3. Grading the quality of evidence and the strength of recommendations. GRADE working group. Url. <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>; website geraadpleegd op 29/08/2015.
4. Musculoskeletal conditions affect millions. WHO 27.10.2003. Url. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases>; site geraadpleegd op 29/08/2015.
5. Narcotische analgetica. Plaatsbepaling. BCFI. Url. http://www.bcfi.be/GGR/Index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_H.cfm; website geraadpleegd op 12/01/2016).
6. Prescrire Rédaction. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. *Rev Prescrire* 2015;35:831-8.



‘Modified intention to treat’-analyse leidt versus de standaard ‘intention to treat’-analyse tot een overschatting van het behandelingseffect

Een kritische blik op het effect van edoxaban, een nieuw oraal anticoagulans, versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Referentie

Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2015;350:h2445.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In dit nummer van Minerva bespreken we een studie over het effect van edoxaban versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie (1,2). De modified intention to treat (mITT)-analyse geeft een statistisch significant verschil aan in de resultaten, terwijl de resultaten van de klassieke intention to treat-analyse (ITT) geen statistisch significant verschil aangeven. In de mITT-analyse is slechts een deel van de gerandomiseerde patiënten geïncludeerd. Een ITT-analyse neemt alle gerandomiseerde patiënten op in de analyse. Voor een non-inferioriteitsstudie zoals de edoxabanstudie is overigens een per protocol-analyse vereist die de auteurs in dit geval niet vermelden. Een per protocol-analyse sluit alle patiënten uit die niet strikt voldoen aan de in het onderzoeksprotocol vooropgestelde criteria. Welke invloed heeft het soort intention to treat-analyse (standaard of afwijkend) op de studieresultaten?

‘Intention to treat’ en ‘modified intention to treat’

Bij een intention to treat-analyse analyseert men alle patiënten in functie van de oorspronkelijke randomisatiegroep, ongeacht of ze de toegewezen behandeling volgden en ongeacht hun evolutie tijdens de studie. In de reeks EBM-concepten publiceerden we al een gedetailleerd artikel over het intention to treat-principe (3). In andere artikels uit dezelfde reeks wezen we ook op de noodzaak om bij een ITT-analyse de ontbrekende gegevens te verwerken volgens een correcte multi-pele imputatie (4,5).

Wanneer onderzoekers een aantal gerandomiseerde patiënten niet opnemen in de analyse, betekent dit dat het om een mITT-analyse gaat. Men kan op verschillende manieren wijzigingen aanbrengen aan een intention to treat-analyse en Minerva wees er al eerder op dat er dikwijls meer dan één afwijking aanwezig is (6). Iedere afwijking verhoogt het risico van een verstoring van het oorspronkelijke evenwicht van de randomisatie en hoe meer afwijkingen, hoe groter het risico. In sommige publicaties geven de auteurs duidelijk aan dat ze een mITT-analyse gebruikten. Andere auteurs doen dit niet, maar vermelden dat ze afweken van een strikte ITT-analyse (bv. door alleen de patiënten te includeren die slechts 1 dosis namen van het onderzochte geneesmiddel of van het vergelijkingsproduct). Nog andere auteurs verduidelijken niet of ze de resultaten analyseerden volgens het ITT-principe.

‘Modified intention to treat’ versus ‘intention to treat’: toename van de effectgrootte

Wijzigt een mITT-analyse de resultaten in vergelijking met een ITT-analyse?

Abraha et al. publiceerden in 2015 een meta-epidemiologische studie in de *BMJ* over het effect van afwijkingen van de ITT-analyse (7). De auteurs tonen aan dat een mITT-analyse leidt tot een

overschatting van het effect van een behandeling in vergelijking met een klassieke ITT-analyse. Ze gebruikten hiervoor een meta-epidemiologische analyse, een techniek die we in vroegere besprekingen van Minerva al toelichtten (8,9). Met deze statistische techniek is het mogelijk om na te gaan of een primair studiekenmerk een bron van bias kan vormen. Abraha et al. vergeleken het studiekenmerk mITT met het studiekenmerk ITT (of geen vermelding van een ITT-analyse). Ze zochten in PubMed naar alle (gepubliceerde) systematische reviews met meta-analyse en met binaire uitkomsten. De publicaties moesten minstens 1 studie bevatten met een afwijking van de standaard ITT-analyse. Per zoekjaar selecteerden ze at random 5% van de reviews. Finaal includeerden ze 310 primaire studies in hun evaluatie, waarvan 27% met een ITT-analyse, 38% met een mITT-analyse en 35% zonder enige vermelding van een ITT-analyse. Op die manier konden ze 322 vergelijkingen analyseren. Ze drukten de resultaten uit in odds ratio's en gaven vervolgens de gemiddelde ratio van deze odds ratio's ('ratio of odds ratio', ROR). Een ROR<1 wijst op een grotere effectschatting in de mITT-studies in vergelijking met de andere soorten studies (klassieke ITT of geen ITT-analyse vermeld). Na correctie van de vergelijkingen voor het gebruik van een placebogroep, de steekproefgrootte, het type centrum dat de studie uitvoerde, items die een risico van bias vormden, exclusies na de randomisatie, financiering en publicatiebias, kwamen de auteurs tot een ROR van 0,80 (95% BI van 0,69 tot 0,94; p=0,005) voor de werkzaamheid van de behandeling op basis van een mITT-analyse versus de werkzaamheid op basis van een ITT-analyse. Dat betekent een effectoverschatting van 20%. Tussen mITT-studies en niet-ITT-studies was er geen significant verschil.

Voorbeeld: de studie over het effect van edoxaban versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie

In de studie over edoxaban versus warfarine in dit nummer van Minerva passen de auteurs zowel een klassieke intention to treat-analyse toe als een modified intention to treat-analyse. In de modified intention to treat-analyse zijn alleen de patiënten opgenomen die tijdens de behandelingsduur minstens 1 dosis van het studiegeneesmiddel namen (terwijl de intention to treat-analyse rekening hield met de resultaten van de volledige studieduur). In hun publicatie geven ze in tabelvorm de resultaten weer van beide soorten analyses. We nemen hieronder de resultaten over voor de tijd tot het eerste ischemisch of hemorragisch CVA of het eerste systemisch embolus (primaire uitkomst van werkzaamheid).

	Soort analyse	
	intention to treat	modified intention to treat
Hoge dosis edoxaban versus warfarine	HR 0,87 95% BI van 0,73 tot 1,04 p=0,08	HR 0,79 95% BI van 0,63 tot 0,99 p<0,001
Lage dosis edoxaban versus warfarine	HR 1,13 95% BI van 0,96 tot 1,34 p=0,10	HR 1,07 95% BI van 0,87 tot 1,31 p=0,005

Zowel in hun abstract als in hun discussiegedeelte vermelden de auteurs dat er voor de hoge dosis edoxaban een tendens is tot superioriteit op het vlak van werkzaamheid versus warfarine. Uit bovenstaande tabel blijkt echter dat de resultaten van de intention tot treat-analyse voor de volledige studieduur statistisch niet significant zijn (HR 0,87; 95% BI van 0,73 tot 1,04; p=0,08).

Besluit

Deze meta-epidemiologische analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het nodig is om bij het lezen van een studie telkens na te gaan of deze wel degelijk uitgevoerd is volgens het intention to treat-principe. Auteurs van meta-analyses zouden bij afwijkingen van de intention to treat-analyse een onderscheid moeten maken (sensitiviteitsanalyse) tussen de studies met mITT-analyses en de studies met ITT-analyses. Deze meta-epidemiologische studie toont aan dat mITT-analyses gemiddeld tot gunstiger resultaten leiden dan ITT-analyses.

Referenties

1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104
2. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? *Minerva* 2016;15(1):4-8.
3. Chevalier P. Intention to treat analyse. *Minerva* 2010;9(1):12.
4. Chevalier P. Wel of geen LOCF ? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
5. Chevalier P. Hoe omgaan met ontbrekende gegevens in RCT's? *Minerva* 2015;14(5):63.
6. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. *Minerva* 2011;10(2):25.
7. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 2015;350:h2445.
8. Chevalier P. Unicenter versus multicenter studies: is er een verschil in therapeutisch effect? *Minerva* 2011;10(10):129.
9. Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten : verschil in effectgrootte ? *Minerva* 2014;13(9):116.