



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud juni 2018 volume 17 nummer 5

Duiding

- Kan liraglutide de kans op type 2-diabetes verminderen bij patiënten met prediabetes?
Michel Vanhaeverbeek 60
- Is afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren mogelijk?
Jean-Paul Sculier 65

Bondig

- Kosteneffectiviteit van orale anticoagulantia voor primaire en secundaire preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en voor preventie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie: Britse analyse versus Belgische gegevens (voor VKF)
Pierre Chevalier 69

Kan liraglutide de kans op type 2-diabetes verminderen bij patiënten met prediabetes?

Referentie

le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17) 30069-7.

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi et Laboratoire de Médecine factuelle, ULB

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid na 3 jaar van liraglutide 3 mg versus placebo voor de preventie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes?

Achtergrond

Obesitas en prediabetes zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van type 2-diabetes en voor de complicaties ervan (1). Pi-Sunyer et al. publiceerden in 2015 een studie die aantoonde dat liraglutide (een GLP-1-analoog of incretinemimeticum) over een periode van 56 weken het lichaamsgewicht kan verminderen en het glykemische evenwicht kan verbeteren (2). De auteurs van de hier besproken studie zetten de behandeling met liraglutide of placebo verder bij de gerandomiseerde prediabetespatiënten uit de studie van Pi-Sunyer et al., waardoor deze populatie gedurende 160 weken geëvalueerd werd.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met prediabetes en een BMI van minstens 30 (of minstens 27 bij deelnemers met comorbiditeit zoals dyslipidemie, hypertensie of beide); diagnose van prediabetes als voldaan was aan minstens 1 van de 3 criteria van de American Diabetes Association: HbA1c van 5,7 tot 6,4%, nuchtere glykemie tussen 5,6 en 6,9 mmol/L (of tussen 100 en 125 mg/dL) of glykemie 2 uur na de glucose provocatietest tussen 7,8 en 11 mmol/L (of tussen 140 en 199 mg/dL); bevestiging van de diagnose door 2 opeenvolgende metingen van hetzelfde criterium; rekrutering van de deelnemers in 191 diabetescentra (27 landen)
- exclusiecriteria: patiënten met type 1- of type 2-diabetes, gebruik van geneesmiddelen die in hoge mate het gewicht beïnvloeden, contra-indicatie voor het gebruik van een GLP-1-analoog (bariatrische chirurgie, voorgeschiedenis van pancreatitis, depressie, ernstige psychische problemen, familiale of persoonlijke voorgeschiedenis van endocriene neoplasie of thyroïdcarcinoom)
- 4 992 personen werden gescreend en 2 254 voldeden aan de inclusiecriteria
- patiëntkenmerken: gelijklopend in beide onderzoeksgroepen; meer dan 75% vrouwen; gemiddelde leeftijd van 47,5 jaar (SD 11,7); 84% was blank; 33% van de patiënten had dyslipidemie, 42% hypertensie en 21% beide aandoeningen; de gemiddelde BMI bedroeg 38,8 (SD 6,4).

Onderzoekopzet

- placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie met 2:1-randomisatie over twee groepen: liraglutide subcutaan (3 mg; start met 0,6 mg en verhoging tot 3 mg binnen 4 weken) (n=1 505) en placebo (n=749)
- vanaf de randomisatie tot het einde van de follow-up kregen alle patiënten een gestandaardiseerde leefstijlinterventie met duidelijke en herhaalde instructies om hun fysieke activiteiten te verhogen (minstens 150 minuten per week) en hun calorie-inname te verminderen (500 kcal minder dan hun energiebehoefte); 1 maal om de 2 maanden evaluatie van de voeding
- de studie vond plaats tussen juni 2011 en maart 2015
- opvolging tot week 160, wat overeenkomt met een periode van 104 weken (of 2 jaar) na het einde van de initiële studie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: cumulatieve incidentie van het aantal patiënten met type 2-diabetes op week 160 en gemiddelde tijd vanaf de inclusie tot het optreden van type 2-diabetes
- coprimaire uitkomstmaten die al op week 56 van de initiële studie geëvalueerd werden: gewichtsverlies, aantal patiënten met minstens 5% gewichtsverlies en aantal patiënten met meer dan 10% gewichtsverlies
- secundaire uitkomstmaten: verschil in beginwaarden en evaluatie na 160 weken voor glykemie, lichaamsgewicht, cardiovasculaire risicofactoren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (op basis van 4 vragenlijsten)
- ongewenste effecten
- de analyse van de primaire uitkomstmaten gebeurde op basis van een model voor de evaluatie van interval-**gecensureerde** gegevens
- de resultaten zijn berekend op de globale gegevens; het laatste beschikbare gegeven werd beschouwd als het finale gegeven (last observation carried forward of **LOCF**-procedure (3)).

Resultaten

- studie-uitval: 47% in de liraglutidegroep en 55% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: na 160 weken werd bij 26 (2%) van de 1 472 patiënten in de liraglutidegroep versus 46 (6%) van de 738 patiënten in de placebogroep de diagnose van type 2-diabetes vastgesteld; bij de 26 patiënten in de liraglutidegroep was de gemiddelde tijd tot het ontstaan van type 2-diabetes statistisch significant langer dan voor de 46 patiënten in de placebogroep: 99 weken (SD 47) versus 87 weken (SD 47): RR van 0,21 met 95% BI van 0,13 tot 0,34; $p < 0,0001$
- secundaire uitkomstmaten:
 - significant meer gewichtsverlies in de liraglutidegroep dan in de placebogroep: -6,1% (SD 7,3) versus -1,9% (SD 6,3); versus placebo verminderde liraglutide de nuchtere glykemie met 0,41 mmol/L (95% BI van -0,46 tot -0,36)
 - significant relatief verschil tussen liraglutide en placebo voor insulineresistentie (HOMA-R) (vermindering met 17%; 95% BI van -21 tot -12) en voor de bèta-celfunctie (HOMA-B) (verhoging van 15%; 95% BI van 9 tot 20)
 - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven: statistisch significant beter in de liraglutidegroep voor 2 van de 4 afgenomen vragenlijsten
- ongewenste effecten: gastro-intestinale problemen kwamen frequentst voor: 2,9 galblaasgerelateerde gebeurtenissen per 100 **patiëntjaren** observatie in de liraglutidegroep versus 1,2 in de placebogroep; 10 borsttumoren (7 maligne en 3 premaligne) in de liraglutidegroep (bij 9 vrouwen) waarvan 7 optraden tijdens het eerste jaar; geen borsttumoren in de placebogroep; meer zelfmoordneigingen in de liraglutidegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat liraglutide 3 mg gedurende 3 jaar in combinatie met meer fysieke activiteit en een beperking van de calorie-inname het risico van type 2-diabetes doet dalen bij prediabetespatiënten met obesitas of met overgewicht en minstens 1 risicofactor. Voor deze populatie zou liraglutide een gunstig effect kunnen hebben op de gezondheid. De patiënten die met de studie stopten, werden niet verder opgevolgd en dat is een beperking van de studie.

Financiering van de studie

Novo Nordisk, producent van liraglutide.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs hebben banden met Novo Nordisk (2 auteurs zijn tewerkgesteld bij deze firma) en met talrijke andere farmaceutische firma's; Novo Nordisk was betrokken bij de ontwikkeling van het studieprotocol, de gegevensverzameling en de planning en uitvoering van de statistische analyses samen met de auteurs; de auteurs interpreteerden de gegevens in samenspraak met Novo Nordisk en maakten het studierapport op samen met een *medical writing*-dienst die gefinancierd was door Novo Nordisk.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De definiëring van prediabetes en diabetes is problematisch omdat deze gebaseerd is op 3 criteria die niet dezelfde sensitiviteit en specificiteit hebben (4). De resultaten zijn dus een optelling van elementen met een verschillende definitie.

De auteurs geven geen verklaring voor het onevenwicht bij de randomisatie (2:1) en de blinding (5). De reële studie-uitval is minder hoog dan de studie-uitval die de auteurs vooropstelden bij de berekening van de steekproefgrootte. De patiëntkenmerken verschillen niet tussen beide onderzoeksgroepen, maar we weten niets over het rookgedrag van de patiënten. De resultaten van de primaire uitkomstmaat zijn berekend op basis van een **modified-intention-to-treat-analyse**. In deze analyse zijn de gerandomiseerde patiënten opgenomen met minstens 1 behandeling en met minstens 1 evaluatie na de beginmeting. De NNT voor het ontstaan van type 2-diabetes is vermeld in de supplementen van het artikel (op basis van een vooraf vastgelegd Weibullmodel berekenden de auteurs een NNT van 14 patiënten die gedurende 3 jaar behandeld moeten worden). Bij individuele sensitiviteitsanalyses voor de tijd tot het ontstaan van type 2-diabetes bleven de resultaten consistent. De analyse van de resultaten van de secundaire uitkomstmaten is gebaseerd op de globale gegevens (*modified-intention-to-treat-analyse*, zie hoger). Zeer veel patiënten konden niet opgenomen worden in deze analyses. De auteurs pasten de LOCF-procedure toe en die procedure is voor discussie vatbaar als er een absoluut onevenwicht is in studie-uitval (in deze studie 53% versus 45%) of een onevenwicht in de redenen van de studie-uitval (in deze studie 13% versus 6% wegens ongewenste effecten) (3). Sommige ongewenste effecten werden geëvalueerd over 172 weken (pancreatitis en neoplasie).

Interpretatie van de resultaten

Interpretatie van de resultaten van de primaire uitkomstmaat

De interpretatie van de resultaten van de primaire uitkomstmaat is zeer problematisch in deze studie. Welke patiënten werden gerekruteerd? Bodden de patiënten zich vrijwillig aan? Probeerden ze voordien al op verschillende andere manieren gewicht te verliezen, zonder succes? Waarom was er geen testperiode voorzien? Deze aspecten beperken in belangrijke mate de externe validiteit van de studie. Een aangepast voedingspatroon en fysieke activiteit zijn essentieel bij type 2-diabetes. Waren deze 2 elementen optimaal aanwezig in de hier besproken studie? In onderstaande tabel vergelijken we de resultaten van de placebogroep na 1 jaar met de resultaten van 2 oudere studies (6,7):

	Hier besproken studie van le Roux et al.	Tuomilehto et al. (6)	Diabetes Prevention Program Research Group (7)
gemiddelde BMI bij inclusie	39	31,3	33,9
gewichtsverlies in kg	- 3,2	-4,2	-7

Voor deze verschillen zijn 2 verklaringen mogelijk. Ofwel was de gerekruteerde populatie zeer verschillend op het vlak van gewicht, wat ons terugbrengt bij de vorige vraag over de rekrutering. Ofwel had de basisinterventie niet dezelfde intensiteit en was ze minder werkzaam in beide onderzoeksgroepen van de hier besproken studie waardoor de resultaten van de liraglutidegroep op een indirecte manier gunstiger uitvielen. In weerwil van de complexe evolutie van diabetes (8) kiest men als primaire uitkomstmaat voor een **intermediair eindpunt**. Is het klinisch relevant om de diagnose van type 2-diabetes met enkele weken te kunnen uitstellen? Een belangrijk probleem voor het niveau van bewijskracht van deze studie is de achterliggende logica van de studie: een bekend hypoglykemiërend geneesmiddel toedienen aan prediabetespatiënten zal in de meeste gevallen de nuchtere glykemie normaliseren (al van bij de start, wat in de hier besproken studie ook vastgesteld is) en dus de evolutie naar type 2-diabetes vertragen. Laat in de hier besproken studie nuchtere glykemie nu net 1 van de uitkomstmaten zijn! Een sterk argument om de achterliggende logica in vraag te stellen is het feit dat tijdens de follow-up van 12 weken na de behandeling 5 nieuwe gevallen van diabetes optraden in de liraglutidegroep versus 1 in de placebogroep met een nuchtere glykemie die overeenkwam met de aanvangswaarden. Er is een belangrijk verband tussen gewicht en type 2-diabetes. Er zijn gerandomiseerde studies gepubliceerd die bariatrische chirurgie vergelijken met een intensieve medische behandeling bij type 2-diabetespatiënten (9). Een dergelijke studie zou argumenten moeten kunnen aanleveren met een goed niveau van bewijskracht dat een medische interventie effectief is door het bekomen gewichtsverlies. Er wordt echter niets aangegeven dat wijst op een verband tussen HOMA-R en B en gewicht... terwijl voor het verband tussen deze bevindingen een eenvoudige extrapolatie naar de algemene populatie gemaakt had kunnen worden.

Interpretatie van resultaten van de secundaire uitkomstmaten

Voor de interpretatie van de secundaire uitkomstmaten moeten we opnieuw wijzen op een zeer belangrijk tekort aan informatie over de redenen van de studie-uitval en op de beperkingen van de toepassing van de LOCF-procedure (3).

- Na 3 jaar verliest de placebogroep in de hier besproken studie 2 kg lichaamsgewicht (SD 7,3) versus 4,2 kg in de vergelijkbare groep in de DPPRG-studie (7); dat sluit aan bij de hogervermelde opmerkingen (is de interventie voldoende intensief om lichaamsgewicht te verliezen?). Hetzelfde geldt voor de taille-omtrek (-3,4 cm versus -4,4 cm).
- De resultaten van de secundaire uitkomstmaten op het vlak van glykemie moeten we interpreteren in het kader van wat bekend is over het werkingsmechanisme van liraglutide op het niveau van de bèta-cel: liraglutide heeft een onmiddellijk stimulerend effect onafhankelijk van het gewichtsverlies (10). Op langere termijn moeten we nadenken hoe de glucotoxiciteit onder controle te houden (11). De resultaten brengen in geen enkel opzicht nieuwe informatie aan.
- De resultaten voor de secundaire uitkomstmaten op het vlak van cardiovasculaire risico's zijn beperkt en de klinische relevantie is twijfelachtig. Het gaat hier trouwens om intermediaire uitkomstmaten. Dat beperkte effect wordt in een meta-analyse (2018) ook bevestigd voor alle geneesmiddelen die leiden tot gewichtsverlies (12).
- De auteurs vermelden niet duidelijk wanneer de vragenlijsten over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven afgenomen werden. We kunnen ook niet vaststellen hoe de LOCF-procedure toegepast kon worden op deze gegevens. Het verschil dat de auteurs vaststelden tussen de psychologische component en de fysieke component van de SF-13 is niet verrassend (13).

Interpretatie van de resultaten van de ongewenste effecten

- De globale resultaten op het vlak van ongewenste effecten lijken mooier dan ze in werkelijkheid zijn. Zoals verwacht traden gastro-intestinale ongewenste effecten, galblaasproblemen en psychische problemen (meer depressie) op. De auteurs van een meta-analyse (2016) vergeleken de ongewenste effecten van verschillende medicamenteuze behandelingen voor obesitas (14). In vergelijking met placebo was de OR voor de stopzetting van de studie wegens ongewenste effecten het grootst voor liraglutide. De vaststelling van borsttumoren is belangrijk en vraagt verdere opvolging.

De uitgebreide informatie in deze RCT verdient waardering. Toch kunnen de auteurs niet op een overtuigende manier aantonen dat 3 mg liraglutide, in vergelijking met een aangepast voedingspatroon en een toename van fysieke activiteiten, een reële meerwaarde heeft bij prediabetespatiënten met obesitas of met overgewicht en cardiovasculaire risicofactoren. Het uitstel van de ontwikkeling van type 2-diabetes kan toegeschreven worden aan het onmiddellijke effect van liraglutide op de nuchtere glykemie en er zijn geen sterke argumenten geleverd voor een verband tussen het vastgestelde gewichtsverlies en de primaire uitkomstmaat. De primaire uitkomstmaat is een intermediair eindpunt; niets laat toe om te hopen op een belangrijke wijziging in de evolutie van type 2-diabetes bij deze patiënten. Rekening houdend met de beperkte informatie door de grote studie-uitval, zijn de resultaten van de secundaire uitkomstmaten louter indicatief. De ongewenste effecten die in deze studie vastgesteld zijn, zijn de ongewenste effecten die we kunnen verwachten van een GLP-1-analoog; het grote aantal patiënten met borstkanker is opmerkelijk. Liraglutide is dus geen oplossing voor de preventie van type 2-diabetes bij prediabetespatiënten met obesitas. Dat is ook de mening van de auteurs van het editoriaal dat verscheen in de Lancet samen met de hier besproken RCT (15). Uit een review van de Cochrane Collaboration blijkt dat we dit besluit kunnen veralgemenen naar alle GLP-1-analogen (16).

Besluit van Minerva

Deze RCT onderzoekt de werkzaamheid van liraglutide voor de preventie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes en obesitas of overgewicht en minstens 1 risicofactor. Een behandeling gedurende 3 jaar met liraglutide 3 mg in combinatie met meer fysieke activiteiten en een beperking van de calorie-inname, vermindert het risico van het ontstaan van type 2-diabetes. Het uitstel van de incidentie van type 2-diabetes kan toegeschreven worden aan het onmiddellijke effect van liraglutide op de nuchtere glykemie. Deze studie levert geen harde argumenten die een verband aantonen tussen gewichtsverlies en de primaire uitkomstmaat. Er zijn talrijke ongewenste effecten vastgesteld en het aantal borstkankers is verontrustend.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling (Domus Medica 2015) over de preventie van type 2-diabetes voorziet geen toediening van een GLP-1-analoog (17). De richtlijn van NICE (2017) over de behandeling van overgewicht met liraglutide 3 mg beveelt duidelijk aan om deze medicatie te stoppen na 12 maanden indien er geen gewichtsreductie bekomen is (18). UpToDate benadrukt in een kwalitatieve beoordeling dat er geen bewijs is voor liraglutide als preventie van type 2-diabetes (19). We willen nogmaals wijzen op de idee dat het cardiovasculaire risico van type 2-diabetes meerdere oorzaken heeft en weinig verband houdt met de gemiddelde glykemie, en dat het belangrijk is om rekening te houden met de andere aanwezige cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, dyslipidemie, tabagisme) (8).

Merknaam

- liraglutide: Victoza®

Referenties zie website

Is afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren mogelijk?

Referentie

Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2

Duiding

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

Klinische vraag

Is het mogelijk om de duur van het chronische gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) te verminderen (behandeling stopzetten of alleen behandelen indien nodig) bij volwassenen?

Achtergrond

PPI's worden zeer frequent voorgeschreven, hoofdzakelijk voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux, oesofagitis, een maagulcus of duodenaal ulcus als gevolg van de inname van anti-inflammatoire middelen, een *Helicobacter pylori*-infectie of dyspepsie. PPI's zijn effectief voor de symptoomverbetering: zuurbranden, zure oprispingen, pijn op de borst, hoest, dyspnoe (bronchospasme), heesheid, epigastrische pijn en nausea, maar geven ook complicaties (anemie, maagperforatie, risico van slokdarmkanker bij patiënten met Barrett-oesofagus) (1). Patiënten zijn vaak terughoudend om te stoppen met de PPI-behandeling door de vervelende reboundreflux die 1 tot 2 weken of zelfs langer kan duren. Behalve met de economische kosten van het langdurig voorschrijven van PPI's, moeten we ook rekening houden met de ongewenste effecten (vooral spijsverteringsproblemen en hoofdpijn) en de potentiële geneesmiddeleninteracties (2). Canadese onderzoekers publiceerden voor de Cochrane Collaboration een systematische review over het effect van de afbouw van chronisch PPI-gebruik. Afbouw betekent zowel stopzetten als overgaan op een on-demand-behandeling (=starten bij klachten en stoppen bij goede symptoomcontrole).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2016, nr 10); MEDLINE (1946 tot 15 november 2016); Embase (1980 tot 15 november 2016); ClinicalTrials.gov; World Health Organization International Clinical Trials
- referentielijsten van de gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- gecontroleerde, gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde** studies die minstens 1 manier van deprescribing (plots stoppen of verminderen met PPI's) vergelijken met het gewone dagelijkse gebruik van PPI's bij volwassen (>18 jaar) chronische, dagelijkse gebruikers (>28 dagen) voor de volgende indicaties: gastro-oesofageale reflux, functionele dyspepsie, voorgeschiedenis van al dan niet bloedend maagulcus, *Helicobacter pylori* positief of negatief, recidiverende pylorus- of oesofagusstenose, Barret-oesofagitis

- exclusie van studies bij deelnemers met chronisch PPI-gebruik als gastroprotectie voor een hoge dosis anti-inflammatoire middelen; studies bij deelnemers die een lage dosis aspirine, NSAID's of corticoïden gebruikten kwamen wel in aanmerking
- inclusie in de kwantitatieve (meta-analyses) en kwalitatieve analyses van 6 RCT's op de 2 357 gevonden referenties.

Bestudeerde populatie

- 1 753 patiënten (6 RCT's): 105 tot 598 patiënten per studie; gemiddelde leeftijd in 5 RCT's van 48 tot 57 jaar; 1 RCT includeerde 65-plussers (gemiddelde leeftijd: 73 jaar); de meeste patiënten hadden symptomatische gastro-oesofageale reflux of milde oesofagitis (Los Angeles-classificatie A of B)
- in 1 RCT evalueerden de auteurs het effect van plots stoppen met PPI en in de 5 overige RCT's het effect van een 'on demand' gebruik (=start bij refluxklachten en stop bij symptoomcontrole).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
 - geen symptoomverlichting, gedefinieerd als ongemak door minstens 1 ongewijzigd, recidiverend, verergerd of nieuw opgetreden klacht in het bovenste deel van het maagdarmkanaal: zuurbranden, zure oprispingen, dyspepsie, epigastrische pijn, nausea, opgeblazen gevoel, oprispingen
 - gebruik van en aantal ingenomen PPI-tabletten
 - economische kosten
- secundaire uitkomstmaten
 - alle positieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's: cognitieve verbetering, verbetering van het vitamine B12-gehalte, stoppen van diarree
 - alle negatieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's behalve gastro-intestinale symptomen: gastro-intestinale bloedingen, verergering van de endoscopische bevindingen
 - patiënttevredenheid
- resultaten uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% BI; evaluatie van de heterogeniteit in de meta-analyse op basis van Chi^2 of I^2 , met **subgroepanalyses** in het geval van aanzienlijke heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - geen symptoomverlichting (N=6; n=1 653): 16,3% bij 'on demand' behandeling versus 9,2% bij chronische toediening: RR van 1,71 met 95% BI van 1,31 tot 2,21
 - inname van PPI's (N=4, n=1 152): gemiddelde vermindering van 3,79 tabletten per week (95% BI van -4,73 tot -2,84; $p < 0,00001$; aanzienlijke heterogeniteit: $I^2 > 96\%$)
 - economische kosten: geen analyse mogelijk door tekort aan informatie
- secundaire uitkomstmaten
 - alle positieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's: geen analyse mogelijk omdat de studies deze uitkomstmaat niet vermeldden
 - alle negatieve effecten als gevolg van het stopzetten van PPI's (N=2 herberekend naar 1 studie): recidiverende refluxoesofagitis bij 69,6% van de patiënten met voorgeschiedenis van refluxoesofagitis die plots stopten met PPI's versus 20,4% bij de patiënten die continu PPI's toegediend bleven krijgen
 - ontevredenheid van de patiënten (N=5): 15,8% bij de patiënten met een 'on demand' behandeling versus 8,8% bij de patiënten met continu PPI-gebruik: RR van 1,82 met 95% BI van 1,26 tot 2,65).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met milde gastro-oesofageale reflux een 'on demand' behandeling met PPI's kan leiden tot een verergering van de gastro-intestinale klachten (bijvoorbeeld

dyspepsie, zure oprispingen) en mogelijk tot een vermindering van het aantal ingenomen tabletten. De patiënttevredenheid is verminderd, maar de heterogeniteit tussen de studies was aanzienlijk. Om besluiten te formuleren over de voor- en nadelen op lange termijn van het stopzetten van PPI's, waren er onvoldoende gegevens.

Financiering van de studie

Bruyere Research Institute, Canada; Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario, Health Services Research Fund, Canada; Ontario Pharmacy Research Collaboration (OPEN), Canada.

Belangenconflicten van de auteurs

1 van de 8 auteurs vermeldt belangenconflicten met AstraZeneca; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met de farmaceutische industrie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. Drie onderzoekers selecteerden de artikels en verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens. Bij discordantie werd een vierde onderzoeker erbij betrokken. De auteurs raadpleegden de belangrijkste gegevensbanken.

De in- en exclusiecriteria waren duidelijk vastgelegd vóór de selectie van de artikels. Op basis hiervan konden ze slechts 6 RCT's opnemen in de systematische review. De belangrijkste reden voor exclusie was het ontbreken van een controlegroep (in 73 van de 83 referenties die in aanmerking kwamen voor een gedetailleerde screening).

De evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde op basis van de 'Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias': selectiebias (randomiseringsmethode, concealment of allocation), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias (die niet in de andere domeinen aan bod komen). De auteurs stelden dikwijls een hoog risico van bias vast: in alle RCT's (N=6) voor detectiebias, in 5 voor performance bias, in 4 voor attrition bias en in 3 voor selectieve rapportering. Het risico van bias is dikwijls onduidelijk in de studies. Dat alles wijst op de geringe methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies.

De uitkomstmaten die de auteurs kozen voor deze systematische review zijn duidelijk vastgelegd en geëvalueerd, en zijn relevant voor het verwachte klinische effect. Echter, in de originele studies ontbraken dikwijls de gegevens van deze uitkomstmaten.

Eén van de auteurs vermeldt belangenconflicten met een farmaceutische firma en is 'joint coordinating editor' van de 'Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group', maar is niet tussen gekomen in het editoriale proces van de review.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Dit is de eerste systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van abrupt stoppen of 'on demand' behandelen bij patiënten die chronisch PPI's gebruiken.

De overgang van chronisch gebruik naar een 'on demand'-behandeling kan een verergering van de gastro-intestinale symptomen uitlokken bij patiënten met gastro-oesofageale reflux. Het pilgebruik vermindert, maar ten koste van minder patiënttevredenheid. De auteurs konden geen besluiten formuleren over de voor- en nadelen van de behandelingsstop op lange termijn.

De jury van de consensusconferentie over het doelmatige gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie (RIZIV 2003) besloot dat bij een symptomatische verbetering met de initiële therapie, patiënten met oesofagitis graad 0, A of B of zonder endoscopie, voort empirisch 'on demand' behandeld kunnen worden met PPI's (niveau van bewijskracht: expertopinie) (3). Bij patiënten met oesofagitis graad C en D is een 'on demand'-behandeling met PPI's niet aangewezen (3). Bij de bespreking van een systematische review van beperkte methodologische kwaliteit over dit

onderwerp sloot Minerva zich in 2008 aan bij de expertconsensus van het RIZIV (4,5). In 2013 publiceerden Jiang et al. een meta-analyse over het nut van een ‘on demand’-behandeling bij patiënten met milde gastro-oesofageale reflux (6). De auteurs besloten dat een ‘on demand’-behandeling met PPI’s effectiever is dan placebo of een continue PPI-behandeling.

De hier besproken systematische review is de meest recente en ook de meest volledige. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is echter beperkt door hun hoog risico van bias. Het is dus moeilijk om op basis hiervan betrouwbare besluiten te formuleren. La Revue Prescrire publiceerde in 2017 2 korte overzichten over de behandeling van gastro-oesofageale reflux (7) en gastroduodenaal ulcus (8). De auteurs vermelden dat het niet altijd gemakkelijk is om te stoppen met PPI’s. Gedurende 1 tot 2 weken kunnen reboundverschijnselen optreden, namelijk zuurbranden, wat ertoe leidt dat sommige patiënten opnieuw een PPI gaan gebruiken.

De auteurs van de hier besproken systematische review dringen aan op nieuwe studies. Dat is echter moeilijk haalbaar in landen zoals België waar PPI’s vrij verkrijgbaar zijn en dus onder zelfzorg vallen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit van de Cochrane Collaboration maar gebaseerd op studies met talrijke methodologische beperkingen, laat niet toe om bij alle patiënten met continue (>28 dagen) PPI-inname voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux of dyspepsie, deze medicatie plots te stoppen of ‘on demand’ voor te schrijven. Deze aanpak leidt bij veel patiënten tot een tijdelijke verergering van de gastro-intestinale symptomen (dyspepsie en zure oprispingen bijvoorbeeld) en tot ontevredenheid met de behandeling.

Voor de praktijk

De jury van de consensusconferentie over het doelmatige gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie (RIZIV 2003) besloot dat men na een symptomatische verbetering met de initiële therapie van oesofagitis graad 0, A of B of zonder endoscopie, voort empirisch ‘on demand’ kon behandelen met PPI’s (niveau van bewijskracht: expertopinie) (3). Bij patiënten met oesofagitis graad C en D is een ‘on demand’-behandeling met PPI’s niet aangewezen (3). De resultaten van de hier besproken studie zijn gebaseerd op studies van beperkte methodologische kwaliteit (hoog risico van bias) en het is moeilijk om op basis hiervan betrouwbare conclusies te formuleren. Zorgverleners kunnen met deze resultaten, die de aanbevelingen van de consensusconferentie van het RIZIV nuanceren, rekening houden.

The Canadian Family Physician publiceerde in 2017 richtlijnen over ‘deprescribing’ van PPI’s (9). De auteurs merken terecht op dat men bij de toepassing van richtlijnen die stopzetting van PPI’s aanbevelen (behalve in ernstige klinische omstandigheden) rekening moet houden met de persoonlijke en de medische context van de patiënt. Patiënten zijn soms minder vertrouwd met overleg over afbouw of stopzetting van medicatie. Daarom dient de zorgverlener zich zeer goed bewust te zijn van de mogelijke ongerustheid bij de patiënt, wat het gemakkelijker maakt de verandering in het medicatiegebruik te aanvaarden. De beslissing om het PPI-gebruik voort te zetten, te verminderen of te stoppen is gebaseerd op een evenwicht tussen kennis van de indicaties en de werkzaamheid, en de risico’s van het gebruik met inbegrip van de werkelijke of potentiële ongewenste effecten, de geneesmiddeleninteracties, het aantal in te nemen tabletten en de kosten. De waarden en de voorkeuren van de patiënt en van de familie spelen hierin een belangrijke rol. De beslissing om een geneesmiddel voort te zetten, te verminderen of te stoppen moet daarom opgenomen zijn in het zorgplan van de patiënt (9).

We wachten op het rapport van de nieuwe consensusconferentie van het RIZIV over dit onderwerp die plaatsvond op 31 mei 2018.

Referenties zie website



Kosteneffectiviteit van orale anticoagulantia voor primaire en secundaire preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en voor preventie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie: Britse analyse versus Belgische gegevens (voor VKF)

Referentie

Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-386. DOI: 10.3310/hta21090

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

De beschikbare orale anticoagulantia in België anno 2018 zijn ofwel de vitamine K-antagonisten, waarvan warfarine het best geëvalueerd is, ofwel de directe orale anticoagulantia (apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban).

De belangrijkste indicaties van de vitamine K-antagonisten en de directe orale anticoagulantia zijn de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een trombo-embolisch risico (op basis van de CHADS₂- of de CHA₂DS₂-VASc-score*), primaire preventie (alleen bij electieve orthopedische chirurgie voor de directe orale anticoagulantia behalve edoxaban), behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.

Het syntheserapport van Minerva over de orale anticoagulantia bespreekt alle studies die een direct oraal anticoagulans vergelijken met warfarine in de verschillende indicaties (1). Het zijn non-inferioriteitsstudies met alle beperkingen van dien (2-4) en de studies includeerden soms populaties met uiteenlopende kenmerken voor dezelfde indicatie. De werkzaamheid van de directe orale anticoagulantia onderling is alleen op een indirecte manier vergeleken. Studies met indirecte vergelijking hebben heel wat beperkingen.

Met al deze beperkingen moeten we rekening houden bij de interpretatie van de resultaten van Health Technology Assessment-rapporten met farmaco-economische analyses.

Het Britse National Institute for Health Research publiceerde in 2017 een Health Technology Assessment-rapport over het relatieve nut van vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia voor veneuze trombo-embolie en voorkamerfibrillatie (5). De auteurs van deze netwerk meta-analyse besluiten dat directe orale anticoagulantia (in de eerste plaats apixaban en verder edoxaban) een meerwaarde hebben bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Ze vonden geen betrouwbaar bewijs voor de vervanging van warfarine of een heparine met laag moleculair gewicht door een direct oraal anticoagulans voor primaire preventie, noch voor de behandeling en zeker niet voor secundaire preventie van veneuze trombo-embolie.

Kunnen we hieruit besluiten trekken voor de Belgische context?

Ja

- We kunnen besluiten dat de kosteneffectiviteitsverhouding van de directe orale anticoagulantia versus warfarine verschilt naargelang de indicatie (preventie van trombo-embolie bij risicopatiënten met voorkamerfibrillatie, primaire preventie, behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie).

Neen

- De kostprijs van orale anticoagulatie (geneesmiddelen en bewaking) is niet dezelfde in Groot-Brittannië als in België. In België is de situatie nog complexer omdat directe orale anticoagulantia terugbetaald worden in het kader van artikel 81-overeenkomsten. Artikel 81-overeenkomsten zijn een wettelijke regeling voor de terugbetaling van een (nieuw) geneesmiddel, waardoor patiënten gemakkelijker toegang krijgen tot innovatieve geneesmiddelen terwijl er toch nog onzekerheden bestaan over de werkzaamheid van het middel. In de periode van de overeenkomst moeten de onzekerheden door extra informatie opgelost worden. Over de terugbetaling onderhandelt de firma met de overheid voor een bepaald percentage van de ontvangen bedragen in functie van contractueel vastgelegde schijven, zonder vermindering van de publieksprijs. Op basis van een wettelijke bepaling zijn de gegevens van artikel 81-overeenkomsten betrouwbaar. Het is dus niet mogelijk om te weten te komen hoeveel een geneesmiddel dat onder deze overeenkomst valt, werkelijk kost aan de sociale zekerheid. Het KCE dat evenmin toegang kreeg tot de overeenkomsten, publiceerde in 2017 een zeer interessant rapport hierover: “Pistes om het Belgische systeem van artikel 81 overeenkomsten te verbeteren” (6).
- De auteurs van de hier besproken netwerk meta-analyse besluiten dat het ene directe orale anticoagulans een betere kosteneffectiviteitsverhouding heeft dan het andere versus warfarine. Zonder directe vergelijking is dit een precaire conclusie, ook omdat voor dezelfde indicatie de kenmerken van de studiepopulaties niet strikt dezelfde waren. De interpretatie van de resultaten van een netwerk meta-analyse is altijd zeer delicaat (7), vooral als er zoals in dit geval geen directe vergelijking gebeurde tussen de directe orale anticoagulantia.
- Een globale kosteneffectiviteit berekenen voor een indicatie zorgt bij voorschrijvers meer voor problemen dan voor opheldering. Vooraleer te beslissen over de aanpak moeten zorgverleners rekening houden met het initiële risico van de patiënt. Het KCE geeft in het Health Technology Assessment-rapport (2016) over antistolling en voorkamerfibrillatie enkele kernboodschappen aan (8). De auteurs stellen dat bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en een CHA₂DS₂-VASc-score=0 het risico van CVA door voorkamerfibrillatie lager is dan het risico van hemorragie door de anticoagulantia en dat deze dus best niet voorgeschreven worden. Voor de patiënten met een CHA₂DS₂-VASc-score=1 (mannen) en =2 (vrouwen) zijn de internationale aanbevelingen enigszins voor interpretatie vatbaar. De KCE-experten analyseerden opnieuw de studiegegevens en stelden vast dat bij deze populatie het risico van CVA door voorkamerfibrillatie dat men wil vermijden, ongeveer even groot is als het risico van hemorragie door de behandeling met anticoagulantia. Het KCE besluit dus dat bij patiënten met een CHA₂DS₂-VASc-score=1 (mannen) en =2 (vrouwen) anticoagulantia over het algemeen niet aanbevolen zijn, want men kan hen niet blootstellen aan het bloedingsrisico terwijl het risico van trombose gering is.
- De hier besproken netwerk meta-analyse geeft geen antwoord op de vraag waarmee voorschrijvers vaak geconfronteerd worden: moet ik een vitamine K-antagonist of een direct oraal anticoagulans voorschrijven? Minerva publiceerde in 2017 de bespreking van een analyse van de GRADE Working Group die het gebruik van ‘Evidence to Decision’-tabellen toepaste op het voorschrijven van anticoagulantia (9,10). Op basis van de EBM-literatuur doet deze groep een ‘voorwaardelijke’ aanbeveling door te suggereren dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een matig tot hoog risico van CVA een overschakeling van warfarine naar dabigatran alleen nuttig is als deze patiënten onvoldoende onder controle zijn met warfarine ondanks een goede therapietrouw. Bij goed gecontroleerde patiënten is warfarine kosteneffectiever dan dabigatran.

Besluit

Een kosteneffectiviteitsanalyse van een geneesmiddelenklasse of een geneesmiddel geldt voor een specifieke context. Het hier besproken Britse Health Technology Assessment-rapport over orale

anticoagulantia (directe orale anticoagulantia versus een vitamine K-antagonist) toont goed aan hoe moeilijk het is om betrouwbare besluiten te formuleren voor de Belgische context. Bovendien zijn de resultaten gebaseerd op een netwerk meta-analyse zonder directe vergelijking van de directe orale anticoagulantia onderling, wat een beperking is.

Merkmamen

- warfarine: Marevan®
- directe orale anticoagulantia:
 - apixaban: Eliquis®
 - dabigatran: Pradaxa®
 - edoxaban: Lixiana®
 - rivaroxaban: Xarelto®

Referenties

1. LRM. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Voor de praktijk : synthese. Minerva, laatste update: 31/03/2014.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. Minerva 2013;12(5):64.
3. Chevalier P. Vergelijking van twee behandelingen in non-inferioriteitsstudies: beperkingen van de courant gebruikte hazard ratio (HR). Minerva 2016;15(3):81-2.
4. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: als het risico van een geneesmiddel ‘zogezegd’ niet inferieur is aan het risico van placebo... zelfs al is het hoger. Minerva 2017;16(9):236-7.
5. Sterne JA, Bodiala PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2017;21:1-386. DOI: 10.3310/hta21090
6. Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, et al. How to improve the Belgian process for managed entry agreements? An analysis of the Belgian and international experience. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2017. KCE Reports 288. D/2017/10.273/41.
7. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. Minerva 2009;8(9):136.
8. Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, et al. Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2016. KCE Reports 279 As. D/2016/10.273/97.
9. Chevalier P. Van evidentie naar besluitvorming. GRADE stelt voor: Evidence to Decision-tabellen (EtD-tabellen). Minerva 2017;16(3):79-80.
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016;353:i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089

* **Berekening van de CHA₂DS₂-VASC-score** (Bron: Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, et al. Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2016. KCE Reports 279. D/2016/10.273/97.)

C	Congestief hartfalen (meer bepaald gematigde tot ernstige systolische dysfunctie van het linkerventrikel, willekeurig vastgesteld op basis van een linkerventrieklejectiefractie $\leq 40\%$)	1
H	Hypertensie	1
A₂	Age >74 jaar	2
D	Diabetes	1
S₂	Antecedenten van Stroke, transient ischaemic attack (TIA) of trombo-embolische problemen	2
V	Vasculaire aandoening (antecedenten van myocardinfarct, complexe plaque in de aorta, perifeer arterieel lijden)	1
A	Age 65-74 jaar	1
Sc	Sex category (vrouwelijk geslacht)	1

De risicoscores worden verkregen door de cijfers (1 of 2) voor alle risicofactoren samen te tellen. Wanneer ‘vrouwelijk geslacht’ de enige risicofactor is, wordt deze niet meegeteld.