

Bijna helemaal waar Het verhaal van de coxibs

Het begin: succes verzekerd

De COX-2-selectieve NSAID's werden in 1998-'99 gelanceerd als een doorbraak in de behandeling van artrose en reuma: eindelijk moesten we niet meer bang zijn voor de gevreesde gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's. Dit was een ernstig probleem aan het worden: in de Verenigde Staten werd de mortaliteit ten gevolge van NSAID-gebruik zelfs vergeleken met mortaliteit door AIDS¹.

De coxibs zouden het tij doen keren. Door selectieve remming van het bij inflammatie betrokken enzym cyclo-oxygenase-2 en door het maagwand beschermende cyclo-oxygenase-1 te sparen, zouden zij anti-inflammatoir werken zonder de maag te schaden. De firma's deden hun uiterste best om het goede nieuws zo snel mogelijk te verspreiden. Eerst werd het grote publiek benaderd aan de hand van 'informatie' in de media (televisie en dagbladen). Via de 'consumenten' werd zo de vraag gecreëerd naar de voorschrijvers toe, die daarna het goede nieuws mochten vernemen. In de gratis bladen die onder artsen worden verspreid werd, reeds lang vóór het verschijnen van de volledige onderzoeksresultaten, in een peer-reviewed tijdschrift een tipje van de sluier opgelicht. De kostprijs was echter nog wel een probleem, want de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's waren veel duurder dan de klassieke NSAID's en nog niet terugbetaald door de ziekteverzekering. De producenten hadden hier alle begrip voor en deelden daarom met gulle hand gratis stalen uit aan ieder die er zijn patiënten mee kon bedienen (reumatologen, huisartsen, maar ook gynaecologen en chirurgen!). In een recordtijd waren de nieuwe producten bekend en vlogen de verkoopcijfers de lucht in. Celecoxib werd voor haar producent Pharmacia een belangrijke 'blockbuster', het best verkochte product.

De eerste bedenkingen

In 2000 werden dan eindelijk de twee grote trials gepubliceerd in de passende toptijdschriften: de VIGOR-studie met rofecoxib² en de CLASS-studie met celecoxib³. De veelbelovende berichten konden nu op hun wetenschappelijke waarde worden getoetst. Het duurde niet lang of de eerste kritische geluiden klonken: twijfels over de maat voor COX-selectiviteit^{4,5}, vragen over de relevantie van het voordeel in veiligheid⁶, bedenkingen bij de toegepaste doseringen en bezorgdheid over mogelijke cardiovasculaire en renale toxiciteit^{4,7}. Maar geen van deze bedenkingen kon de opmars van de coxibs stuiten, totdat...

De waarheid is anders

In 2001 werd door een artikel in de Washington Post en enkele lezersbrieven in de JAMA⁸ de aandacht getrokken op rapporten waarover de FDA beschikte, het orgaan dat verantwoordelijk is voor de registratie en bewaking van de veiligheid van geneesmiddelen in de Verenigde Staten^{9,10}. De wetenschappelijke publicaties bleken onvolledig te zijn.

De BMJ publiceerde in juni 2002¹¹ de volledige resultaten van de CLASS-studie. Dit artikel gaf aanleiding tot grote commotie in de Engelstalige pers, maar ook later in internationale media zoals bijvoorbeeld Le Monde¹².

In werkelijkheid bestond de CLASS-studie, waarin data over een periode van zes maanden werden gerapporteerd, uit afzonderlijke studies met een opvolgingsduur van twaalf en vijftien maanden (en dus langer dan de in JAMA gerapporteerde zes maanden) met een primaire uitkomstmaat die anders was gedefinieerd. Analyse van de volledige data toonde geen voordeel van celecoxib ten opzichte van ibuprofen en diclofenac. Vrijwel alle ulcusgerelateerde complicaties in de celecoxibgroep traden op in de tweede helft van de studie, dus na de uitkomstmeting van de JAMA-publicatie. Aan het einde van de studies was er geen verschil meer in veiligheid tussen de verschillende groepen^{9,11}.

De VIGOR-studie duurde wel zoals gerapporteerd negen maanden en het vastgestelde effect hoeft niet te worden betwist, maar een aantal ernstige bijwerkingen waren niet gerapporteerd. Heranalyse van de volledige data toont dat het risico van ernstige bijwerkingen (mortaliteit, ulcusgerelateerde complicaties, maar ook andere levensbedreigende incidenten) voor rofecoxib zelfs hoger is dan voor naproxen (RR 1,21; 95%BI 1,04-1,40): voor elke 67 patiënten behandeld met rofecoxib in plaats van naproxen kan er één ernstig incident optreden (NNH 67)^{10,13}. In plaats van de in de VIGOR-publicatie aangekondigde 50%-reductie van ongewenste gastro-intestinale incidenten, komen we nu op een 21%-toename van het totaal aantal ernstige ongewenste incidenten met rofecoxib!

Morele plicht

De historie van de coxibs stemt tot nadenken. Het is duidelijk dat twee van de hoogst gequoteerde biomedische tijdschriften, misbruikt zijn en ze hebben daaruit hun les getrokken. Artikels met een grote (potentiële) commerciële impact verdienen extra aandacht voordat ze worden gepubliceerd. Evidence-based medicine steunt op de eerlijkheid en transparantie van onderzoeksresultaten en onderzoekers. De redacties van de grote tijdschriften hebben hier dus een belangrijke morele verplichting. Als voorschrijvers hebben we eveneens een morele verplichting naar onze patiënten toe. Dat 'nieuw' niet altijd 'beter' is (maar meestal wel veel duurder) geldt voorlopig ook voor de coxibs. De belangrijkste pijler van een rationeel voorschrijfgedrag is 'nooit de eerste te zijn om een nieuw medicament voor te schrijven'¹⁴. Zij die deze storm eerst hebben laten overwaaien, zien hun houding beloond, en hebben hun patiënten een risico van soms ernstige bijwerkingen bespaard.

M. van Driel

Literatuur

1. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-98.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
4. Brooks PM. COX-2 inhibitors. *Aust Prescr* 2000;23:30-2.
5. Peterson WL, Cryer B. COX-1-sparing NSAIDs. Is the enthusiasm justified? *JAMA* 1999;282:1961-3.
6. van Driel M. Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(6):263-8.
7. Lichtenstein DR, Wolfe MM. Cox-2-selective NSAIDs, new and improved? *JAMA* 2000;284:1297-8.
8. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6-month vs 12-month data in a clinical trial of celecoxib. [letter] *JAMA* 2001;286:2398.
9. US Food and Drug Administration. Medical Officer Review. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm> (geraadpleegd op 01.10.03)
10. US Food and Drug Administration. Medical Officer Review. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2.htm> (geraadpleegd op 01.10.03)
11. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.
12. Benkimouin P. Controverse sur les atouts d'un anti-inflammatoire à grand succès. *Le Monde*, 19.06.02.
13. Therapeutics Initiative. COX-2 inhibitors update: Do journal publications tell the full story? *Therapeutics Letter* 43; Nov/Dec/Jan 2001-02.
14. "Never be the first to try the new, nor be the last to lay the old aside." Oud gezegde geciteerd in: De vervanging van klassieke geneesmiddelen door nieuwe. *Geneesmiddelenbulletin* 1996;30(6).

Coxibs versus paracetamol bij gonartrose

Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. A randomized trial. *JAMA* 2002;287:64-71.

Duider: M. van Driel

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van de COX-2-selectieve NSAID's celecoxib en rofecoxib vergeleken met paracetamol bij patiënten met gonartrose?

Achtergrond

De meeste guidelines¹, onder andere die van de 'American College of Rheumatology'², bevelen paracetamol (acetaminophen) aan als eerste keus in de behandeling van artrose. Dit heeft vooral te maken met bezorgdheid over de ongewenste effecten (onder andere gastro-intestinaal) gerelateerd aan het gebruik van NSAID's en het gebrek aan bewijs dat NSAID's effectiever zijn dan paracetamol. Desondanks worden in de praktijk vooral NSAID's voorgeschreven bij patiënten met artrose. De COX-2-selectieve NSAID's (celecoxib en rofecoxib) bleken even werkzaam als de 'klassieke' NSAID's en zouden minder gastro-intestinale toxiciteit veroorzaken. Een vergelijking met paracetamol was echter nog niet gepubliceerd.

Bestudeerde populatie

Patiënten vanaf 40 jaar met gonartrose sedert ten minste zes maanden werden geïncludeerd. Van de 515 gescreende patiënten werden er 382 met een gemiddelde leeftijd van 62,6 jaar, in de studie opgenomen. Van hen was vóór de aanvang van de studie 77% NSAID-gebruiker en 23% gebruikte paracetamol voor een adequate controle van de artrosepijn.

Onderzoekopzet

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT) werden de patiënten na een wash-out periode (waarin alleen paracetamol was toegestaan bij ernstige pijn) aselekt ingedeeld in een groep behandeld met rofecoxib 12,5 mg/dag (n=96), rofecoxib 25/dag (n=95), celecoxib 200 mg/dag (n=97) of paracetamol 4 000 mg/dag (n=94) gedurende zes weken. Alle patiënten die ten minste één dosis van de

studiemedicatie hadden genomen, zijn in de analyse opgenomen.

Uitkomstmeting

In de eerste week en na zes weken behandeling werden de volgende uitkomsten gemeten aan de hand van de WOMAC-schaal: pijn bij beweging, nachtelijke pijn, pijn bij rust en ochtendstijfheid. Tevens werd het percentage patiënten met een goede therapierespons berekend.

Resultaten

Van alle patiënten voltooidde 79% de studie. De uitval in de paracetamolgroep was 31% versus 18-19% in de coxibgroepen (in de helft van alle gevallen door gebrek aan effect). Bij evaluatie na zes dagen en na zes weken gaf rofecoxib 25 mg/dag een significant betere reductie van de pijn voor alle uitkomstmaten, vergeleken met paracetamol en celecoxib 200 mg/dag. De globale respons na zes weken was eveneens significant beter voor rofecoxib 25 mg/dag (60%), vergeleken met paracetamol (39%) en celecoxib 200 mg/dag (46%). Ook rofecoxib 12,5 mg/dag gaf een betere respons dan paracetamol (56% versus 39%). Ruim 50% in elke groep rapporteerde minstens één ongewenst effect, vooral hoofdpijn en diarree.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat rofecoxib 25 mg/dag effectiever is dan paracetamol 4 000 mg/dag, celecoxib 200 mg/dag en rofecoxib 12,5 mg/dag in de behandeling van symptomatische gonartrose.

Financiering

De firma Merck & Co, de producent van rofecoxib, heeft deze studie gefinancierd.

Belangenvermenging

Alle auteurs hebben banden met de farmaceutische industrie. Drie van de auteurs zijn verbonden aan de firma Merck & Co.



BESPREKING

NSAID's versus paracetamol bij artrose

Paracetamol en NSAID's zijn belangrijke pijlers in de behandeling van artrose. Desondanks bestaan er weinig studies die een keuze voor één van beide kunnen onderbouwen. Twee studies konden geen duidelijke meerwaarde aantonen van een NSAID (ibuprofen of naproxen) ten opzichte van paracetamol^{1,2}, ook niet indien de artrosepijn ernstiger was³. March zoekt in zijn studie naar de optimale behandeling voor individuele patiënten en stelt vast

dat van de zestien patiënten die bij aanvang van de studie NSAID's namen, zeven waren overgeschakeld op paracetamol⁴. De ongewenste effecten van NSAID's blijven zorgen baren. In een derde studie met een crossover design⁵ scoorde de combinatie van diclofenac met misoprostol na zes weken beter op de artrosepijn, maar toch vond 44% van de patiënten de behandeling met paracetamol 'beter' dan of 'even goed' als de behandeling met een NSAID. Er waren significant minder nevenwerkingen met paracetamol. Deze studie van Geba et al. vult de voorgaande studies aan. Misschien doen de coxibs het wel beter met minder bijwerkingen...?

Methodologische bedenkingen

Methodologisch is deze studie correct uitgevoerd, maar er zijn toch enkele bedenkingen. Er is bijvoorbeeld geen informatie over de therapietrouw van de deelnemers; het effect van paracetamol is gebaseerd op inname viermaal daags, terwijl de coxibs slechts éénmaal daags werden ingenomen⁶. Merkwaardig is ook dat rofecoxib in twee doseringen wordt vergeleken met alleen de laagst aanbevolen dosering van concurrent celecoxib. Dat is goed voor de marketing, maar het is de vergelijking met paracetamol die ons het meest interesseert. Een kwart van de geïncludeerde patiënten gebruikte vóór de studie paracetamol en bereikte hiermee een adequate pijncontrole. Het is niet bekend hoe de NSAID-gebruikers op paracetamol reageerden; had eerdere behandeling met paracetamol gefaald of waren zij direct begonnen met NSAID's? We krijgen dus geen antwoord op de vraag of sommige patiënten beter reageren op behandeling met paracetamol en wie dit zijn.

Statistisch significant versus klinisch relevant

De auteurs vinden een statistisch significant voordeel van rofecoxib 25 mg/dag. Ze merken hierbij zelf op dat er geen consensus bestaat over hoe groot het effect moet zijn om klinisch relevant te zijn, zodat zij hun conclusies baseren op de statistische uitkomsten. Na zes weken vinden we in elke groep een door de patiënt zelf gescoorde verbetering van 20 tot 30 punten op een schaal van 100. We weten echter niet wat de uitgangsscore was; ervaren de patiënten een verbetering van 'ernstige' naar 'milde' pijn of slechts van 'milde' naar 'lichte' pijn? De score voor therapierespons geeft hierover meer informatie: 60% van de patiënten behandeld met rofecoxib 25 mg/dag zegt een goede of zeer goede therapierespons te ervaren versus 39% in de paracetamolgroep, hetgeen overeenkomt met de resultaten van de studie van Pincus et al.⁵. Dat wil ook zeggen dat een groot aantal patiënten geholpen is met paracetamol en dat een aanzienlijk deel van de patiënten onvoldoende reageert op een behandeling met coxibs. Volgens de auteurs zijn alle behandelingen even veilig. Echter, ruim de helft van de patiënten rapporteert een klinisch ongewenst effect, met op de voorgrond hoofdpijn (5-11%) en gastro-intestinale klachten. De duur van deze studie is te kort en de omvang is te klein om belangrijke en ernstige bijwerkingen te kunnen vaststellen. Zeker bij een oudere populatie is voorzichtigheid daarom nog altijd geboden.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit deze studie blijkt dat rofecoxib in hoge dosis (25 mg/dag) effectiever is dan paracetamol (4 g/dag) bij artrose. De relevantie van het gevonden verschil is echter nog onduidelijk en dient in verder onderzoek te worden aangetoond. Bij de aanpak van gonartrose zijn oefentherapie en behandeling met paracetamol nog altijd de eerste keus⁷⁻⁹. In tweede instantie kan men beginnen met NSAID's in de laagste effectieve dosering. De meerwaarde van coxibs over de klassieke NSAID's bij artrosepatiënten in het algemeen is nog onvoldoende onderbouwd^{7,10}.

De redactie

Literatuur: zie blz. 129

Literatuur bij "Coxibs versus paracetamol bij gonartrose" (zie blz. 122)

1. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of an inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
2. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-206.
3. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1073-6.
4. March L, Irwig L, Schwarz J, et al. N of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-6.
5. Pincus T, Koch GG, Sokka T, et al. A randomised double-blind crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.
6. Bierma-Zeinstra SMA, Bohnen AM, Berger MY, Thomas S. Rofecoxib vs celecoxib vs acetaminophen for treatment of osteoarthritis. [letter] *JAMA* 2002;287:1799.
7. Projekt Farmaka. NSAID's. Februari 2002: http://www.farmaka.be/NSAID_2002.html
8. <http://www.rheumatology.org/research/guidelines/oa-knee/oa-knee.html> (geraadpleegd op 01.10.03)
9. Van Baar ME, Assendelft WJJ, Dekker J, et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-9.
10. van Driel M, Art B, Soenen K. De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(2):189-93.

Preventie van NSAID-gerelateerde ulcera: celecoxib is niet beter

Chan F, Hung L, Suen B, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is celecoxib even werkzaam als de combinatie van diclofenac met een protonpompinhibitor (omeprazol) in de preventie van recidiverende bloedende ulcera bij patiënten met een hoog risico van deze complicatie?

Achtergrond

Het gebruik van een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID), in het bijzonder op lange termijn, houdt een risico in van vooral gastro-intestinale letsels. De frequentie van deze letsels is afhankelijk van het gebruikte diagnostische criterium, klinisch of endoscopisch (gemiddeld worden 10-15% van de maag-ulcera endoscopisch vastgesteld). Het aantal recidieven van een bloedend ulcus bij NSAID-gebruik is eveneens hoog (19% klinische recidieven)¹. Bestaan er effectieve en veilige middelen om het recidiveren van dergelijke complicaties te voorkomen?

Bestudeerde populatie

De 287 reuma- en artrosepatiënten in deze studie werden gerekruteerd in een ziekenhuis in Hong Kong (China). Zij waren gemiddeld 66,5 of 68,8 jaar oud (42,2 of 45,5% man), hadden een genezen ulcus (volgens endoscopische criteria) en een negatieve test voor *Helicobacter pylori* en namen gedurende de duur van de studie regelmatig NSAID's. De indicatie voor het voorschrijven van NSAID's op lange termijn is: artrose (85,4 of 88,8%), reuma (3,5 of 1,4%) of andere (11,1 of 9,8%).

Onderzoekopzet

Deze studie is gerandomiseerd, gecontroleerd en dubbelblind, met analyse van de resultaten volgens het **intention-to-treat** principe. Eén groep (n=144) kreeg celecoxib (200 mg tweemaal daags) en de andere groep (n=143) kreeg diclofenac retard (75 mg tweemaal daags) in combinatie met omeprazol (20 mg per dag) gedurende zes maanden. De patiënten werden elke twee maanden opgevolgd.

BESPREKING

Deze studie is methodologisch goed gestructureerd. Ze includeert een risicopopulatie: hoge gemiddelde leeftijd, iets meer dan 50% van de deelnemers heeft comorbiditeit (nierinsufficiëntie, ischemisch hartlijden, hartfalen en diabetische nefropathie). Mogelijk verschilt de incidentie van gastroduodenale pathologie in ons land van die in China. Dit argument is hier echter van minder belang, aangezien het gaat om secundaire preventie (patiënten die al eerder een bloeding van een maagulcus doormaakten), tenzij natuurlijk nog andere factoren een rol spelen (zoals voeding bijvoorbeeld).

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een recidief van een bloedend maagulcus. De secundaire uitkomstmaten waren de werkzaamheid van de behandeling, de ongewenste effecten en een recidief bloedend maagulcus bij patiënten die geen laag gedoseerd aspirine namen.

Resultaten

Er was geen verschil tussen de twee groepen met betrekking tot de primaire uitkomstmaat, recidiverend bloedend ulcus: 4,9% (95% BI 3,1 tot 6,7%) in de celecoxibgroep (7/144) en 6,4% (95% BI 4,3 tot 8,4%) in de groep diclofenac met omeprazol (9/143), dus een niet-significant verschil van -1,5% (95% BI -6,8 tot 3,8%). De werkzaamheid van beide behandelingen was gelijk wat de pijn en de evolutie van de ziektegebonden beperkingen in dagelijkse activiteiten betreft. Er waren geen verschillen in ongewenste effecten (gastro-intestinaal, renaal en cardiovasculair). Er was echter wel een hoog aantal renale bijwerkingen (celecoxibgroep 24,3% en diclofenac+omeprazol-groep 30,8%), maar het verschil tussen beide groepen was niet statistisch significant.

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat beide behandelingen even werkzaam zijn in de preventie van recidiverende gastro-intestinale bloedingen en onderlijnen het belang van de renale toxiciteit van deze medicamenten bij patiënten met een hoog risico.

Financiering

Ondersteund door de Chinese 'University of Hong Kong' en de 'Health Services Research Committee of Hong Kong'.

Belangenvermenging

De eerste auteur en een andere auteur hebben vergoedingen ontvangen van respectievelijk de firma's Pfizer en Novartis.



De in deze studie gebruikte dosissen van NSAID's zijn het dubbele van de algemeen aanbevolen dosissen voor de behandeling van artrose, als volgende stap na het falen van een behandeling met paracetamol of aangepaste oefeningen². De patiënten zouden vrij zijn van *Helicobacter pylori* bij inclusie; 53,5% en 52,4% werden behandeld voor deze infectie. Ongeveer 10% van de deelnemers in beide groepen staakte de behandeling omwille van ongewenste effecten.

Hoewel er geen verschil is in werkzaamheid tussen celecoxib en de combinatie van diclofenac met omeprazol met betrekking tot het optreden van een recidief bloedend ulcus, mag dit resultaat ons toch niet blind maken voor het aantal recidieven dat optreedt bij beide behandelingen. Het aantal ulcusrecidieven (vooral maagulcus) bij endoscopie blijft hoog, ondanks een 'beschermende' behandeling met een protonpompinhibitor, een H2-receptorantagonist of misoprostol³. *De essentiële vraag blijft of een behandeling met een NSAID op lange termijn wel absoluut onontbeerlijk is?*

De gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's is bekend. Voor de cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (coxibs) konden de VIGOR-studie voor rofecoxib bij reumapatiënten⁴ en de CLASS-studie voor celecoxib bij artrose- en reumapatiënten⁵ een reductie van de gastro-intestinale toxiciteit aantonen. Echter, deze studies hebben onze bezorgdheid over andere ongewenste effecten (cardiaal en renaal) van deze producten onvoldoende kunnen wegnemen⁶. Talrijke kritieken zijn intussen geuit over de betrouwbaarheid van de (slechts gedeeltelijk) gepubliceerde resultaten⁷⁻¹⁰. De cardiale toxiciteit van de coxibs blijft onderwerp van discussie.

Deze studie trekt vooral onze aandacht naar het risico van renale toxiciteit van de coxibs, vergelijkbaar met dat van de andere NSAID's: 24,3 tot 30,8% dat oploopt tot meer dan 50% bij personen met een gedaalde nierfunctie bij aanvang (geen ernstige nierinsufficiëntie, maar gedefinieerd als een creatinemie hoger dan 2,2 mg/dl). Deze situatie komt vooral bij bejaarden frequent voor.

De analyse van de subgroep van patiënten die geen laag gedoseerd aspirine nemen, toont geen significant verschil in veiligheid tussen beide behandelingen.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Celecoxib en de combinatie van diclofenac met omeprazol zijn even werkzaam in de preventie van recidieven van ulcuscomplicaties bij hoogrisicopatiënten die langdurig NSAID's nemen. Het risico van recidieven blijft echter bestaan.

De essentiële vraag blijft of langdurig gebruik van een NSAID gerechtvaardigd is, gezien het risico van gastro-intestinale, renale en cardiale ongewenste effecten.

Voor de behandeling van artrosepijn zijn paracetamol en voldoende beweging eerste keus^{2,6}.

De redactie

Literatuur

1. Chan F, Chun S, Suen B, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
2. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000 Sep;43:1905-15.
3. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
5. Silverstein F, Faich G, Goldenstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-55.
6. van Driel M. Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2 selectieve NSAID'S? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(6):263-8.
7. Therapeutics Letter. COX-2 inhibitors update: do journal publications tell the full story? *Therapeutics Letter* 43 Nov/Dec/Jan 2001-02. <http://www.ti.ubc.ca>
8. Jüni P, Rutjes A, Dieppe P. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002;324:1287-8.
9. Gebu. Cox-2 remmers, Class en Vigor onder de loep. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:32-3.
10. van Driel M. Bijna helemaal waar. Het verhaal van de coxibs. [Editoriaal] *Minerva* 2003;2(8):120-1.

Cox-2-selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar

M. van Driel, P. Chevalier, I. Janssens

DE KERN VAN DE ZAAK: COXIBS



- de mate van cox-2-selectiviteit in een laboratoriumtest kan de klinische gastro-intestinale toxiciteit niet verklaren.
- de werkzaamheid van rofecoxib en celecoxib is vergelijkbaar met die van andere NSAID's (ibuprofen, diclofenac, naproxen).
- de klinische relevantie van de betere werkzaamheid van rofecoxib 25 mg/dag ten opzichte van paracetamol 4 g/dag is onduidelijk.
- er is onvoldoende evidentie dat rofecoxib of celecoxib minder ernstige (gastro-intestinale) toxiciteit induceert dan andere NSAID's.
- voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van coxibs bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.
- coxibs kunnen evenals andere NSAID's de nierfunctie beïnvloeden.
- interacties van coxibs met andere producten zijn vergelijkbaar met andere NSAID's; in het bijzonder de interactie met orale anticoagulantia is van belang voor de praktijk.

De cox-2-selectieve NSAID's, ook wel coxibs genoemd, staan nog altijd volop in de belangstelling van media en wetenschap. Maar welke boodschap is nu van belang voor de clinicus? Welke plaats hebben de coxibs op de eerste lijn? Eerder in Minerva werden enkele studies besproken^{1,2}. Het besluit was toen: 'afwachten'. Moeten we dat besluit nu, enkele jaren later, herzien? Aan de hand van dit overzicht proberen we op deze vragen een antwoord te vinden. Het overzicht is zeker niet volledig, want er is veel gepubliceerd over deze producten. Alleen relevante klinische studies en commentaren worden hier besproken. We hebben ons daarbij beperkt tot studies over de chronische indicaties voor coxibs (met name rofecoxib en celecoxib), artrose en reuma. Hierbij is gebruik gemaakt van de op een systematische review gebaseerde 'fiche NSAID's' van Projekt Farmaka (http://www.farmaka.be/NSAID_2002.html).

Laboratoriumtesten

Uitgaande van de hypothese dat inhibitie van het enzym cyclo-oxygenase-1 (cox-1) de belangrijkste oorzaak is van de gastro-intestinale toxiciteit van NSAID's, zouden NSAID's die cox-1 sparen en selectief cox-2 remmen minder toxisch zijn. In een test op menselijk bloed onderzocht men de cox-2-selectiviteit van de coxibs (rofecoxib en celecoxib) en andere NSAID's. Rofecoxib, meloxicam en celecoxib vertonen inderdaad een relatief hoge graad van cox-2-selectiviteit, maar ook diclofenac en piroxicam zijn deels cox-2-selectief. Wanneer we de gastro-intestinale toxiciteit van de verschillende NSAID's vergelijken, staat piroxicam echter gerangschikt bij de meest toxische NSAID's. De mate van cox-2-selectiviteit in een labo-

ratoriumtest is blijkbaar toch geen goede graadmeter voor de klinische gastro-intestinale toxiciteit³.

Klinische studies

Werkzaamheid vergeleken met placebo

In een meta-analyse poolde Deeks et al. vijf studies (waarvan één niet gepubliceerde) die celecoxib in doseringen van 200 mg tot 800 mg/dag (!) vergeleken met een placeboarm bij 1 800 reuma- en 2 000 artrosepatiënten⁴. Patiënten die celecoxib namen, scoorden beter op de WOMAC- en reumaschalen. Er was wel meer uitval ten gevolge van ongewenste effecten in de celecoxib-armen vergeleken met placebo (RR 1,49; 95% BI 1,15-1,92). De auteurs van een Cochrane review komen op basis van analyse van twee studies tot een gelijkaardige conclusie voor de werkzaamheid van celecoxib bij reumapatiënten⁵.

In een zes weken durende studie bij 809 artrosepatiënten was rofecoxib 12,5 mg/dag effectiever dan placebo met betrekking tot subjectieve scores van de patiënt en beoordeling door de arts⁶.

Werkzaamheid vergeleken met andere NSAID's

Zeven dubbelblinde RCT's die rofecoxib (12,5-25 mg/dag) of celecoxib (100-800 mg/dag) vergelijken met een ander NSAID bij artrose- en/of reumapatiënten, konden geen verschil in werkzaamheid aantonen tussen rofecoxib en celecoxib enerzijds en andere onderzochte NSAID's anderzijds (ibuprofen 2 400 mg/dag, naproxen 1000 mg/dag en diclofenac 150 mg/dag). Opvallend is de hoge totale studie-uitval (tussen 12 en 46%), ook in de coxibgroepen (21 tot 45%), hoofdzakelijk door gebrek aan effect (tot 27% in de coxibgroep). Deeks et al.⁴ en de Cochrane reviewers⁵

besluiten eveneens dat er geen verschil in werkzaamheid is tussen celecoxib en andere NSAID's bij artrose- of reumapatiënten.

Werkzaamheid vergeleken met paracetamol

De in dit nummer van Minerva besproken studie van Geba et al.⁷ is de eerste gepubliceerde vergelijking met paracetamol. Rofecoxib (25 mg/dag) heeft in deze studie bij artrosepatiënten na zes weken een significant beter effect dan paracetamol 4 g/dag op alle parameters voor pijn en stijfheid. De klinische relevantie van dit resultaat is echter nog onduidelijk (zie blz. 122).

Gastro-intestinale toxiciteit

Bij het beoordelen van de gastro-intestinale toxiciteit van de verschillende NSAID's wordt een onderscheid gemaakt tussen enerzijds de klinische ofwel symptomatische ulcera en complicaties en anderzijds de endoscopisch aangetoonde ulcera. In de praktijk is er geen duidelijk verband tussen het bestaan van endoscopische afwijkingen en de klinische uiting ervan bij patiënten, zodat endoscopische uitkomsten voor de clinicus weinig relevant zijn. Om die reden vermelden we hier alleen de resultaten van symptomatische eindpunten.

Nog vóór de publicatie van de twee grootste trials over het veiligheidsprofiel van de coxibs, bundelde Langman in een meta-analyse de gegevens van acht studies met verschillende opzet, waaronder niet-gepubliceerde gegevens^{1,8}. Omdat niet alle studies even lang de patiënten opvolgden, extrapoleerden de auteurs de resultaten van korter lopende studies naar een (fictief) eindpunt op 52 weken. Men vond significant minder ernstige ulcuscomplicaties bij gebruik van rofecoxib vergeleken met ibuprofen, diclofenac of nabumetone, maar door deze methodologische tekortkomingen is deze meta-analyse van ondergeschikt belang¹.

In het jaar 2000 werden dan de met hoge verwachtingen aangekondigde VIGOR- en CLASS-studies^{9,10} gepubliceerd (zie tabel 1).

De VIGOR-studie onderzocht het veiligheidsprofiel van rofecoxib 50 mg/dag (!) vergeleken met naproxen 1 000 mg/dag bij 8 076 reumapatiënten (gemiddeld 58 jaar oud). De exclusiecriteria voor deze studie waren streng, want alle patiënten met een gastro-intestinaal, renaal of cardiaal belaste anamnese, evenals gebruikers van acetylsalicylzuur, werden geëxcludeerd. Na negen maanden opvolging rapporteerde men significant minder ernstige ongewenste gastro-intestinale incidenten in de groep die werd behandeld met rofecoxib (RR 0,5; 95% BI 0,3-0,6; $p < 0,001$). Tevens stelde men een toename van het aantal myocardinfarcten vast in de rofecoxibgroep (0,4% versus 0,1%). Ongeveer een derde van de deelnemers staakte de studie voortijdig (ca. 6% wegens gebrek aan effect en 16% door ongewenste effecten). De auteurs concludeerden dat rofecoxib (zelfs in deze hoge dosis) minder aanleiding geeft tot klinisch belangrijke gastro-

intestinale incidenten dan naproxen. Echter, analyse van de *volledige* data die bij de FDA bekend waren, maar niet in de publicatie van de studie zelf waren gerapporteerd, toonde een ander beeld: in totaal was het *totaal aantal ernstige* incidenten (vooral cardiovasculair en gastro-intestinaal, maar ook fracturen en traumata of verergering van de reuma) in de rofecoxibgroep 21% hoger dan in de naproxengroep^{11,12}.

In de CLASS-studie bestudeerde men celecoxib 800 mg/dag (!) in vergelijking met ibuprofen 2 400 mg/dag en diclofenac 150 mg/dag bij 8 059 artrosepatiënten (73%) of reumapatiënten (27%) met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar. In deze studie was het gebruik van acetylsalicylzuur toegestaan. Men berekende de jaarincidentie op basis van de resultaten na zes maanden. De jaarincidentie van ulcuscomplicaties (perforatie, obstructie of bloeding) was alleen in de subgroep van patiënten die geen acetylsalicylzuur gebruikten, significant lager voor celecoxib (0,44% versus 1,27%; $p=0,04$). De jaarincidentie voor ulcuscomplicaties én symptomatische ulcera tezamen was alleen in de totale groep lager voor celecoxibgebruikers (2,08% versus 3,54%; $p=0,02$). De auteurs concludeerden dat celecoxib een lagere gastro-intestinale toxiciteit heeft, vooral in de groep patiënten die geen acetylsalicylzuur gebruikt. Analyse van de gegevens over het *volledige* studieverloop (namelijk één jaar) toonde echter dat het significante verschil van de eerste zes maanden aan het einde van de studie niet meer significant is^{13,14}.

Coxibs beter dan NSAID plus gastroprotectiva?

Volgens een studie bij 483 Zuid-Amerikaanse artrosepatiënten geeft rofecoxib 12,5 mg/dag na zes weken opvolging minder aanleiding tot ongewenste gastro-intestinale bijwerkingen (diarree als primair eindpunt) dan de combinatie van tweemaal daags diclofenac en misoprostol 75 mg/200 µg¹⁵. Dit was te verwachten, aangezien diarree een specifieke bijwerking is van misoprostol. De helft tot driekwart van de patiënten meldde in deze studie een ongewenst effect.

De studie van Chan, die in dit Minerva-nummer wordt besproken, stelt vast dat bij een risicopopulatie celecoxib 2 x 200 mg/dag even veilig is als tweemaal daags de combinatie van diclofenac en omeprazol 75+20 mg¹⁶. Het risico van een ulcuscomplicatie (bloedend ulcus) blijft echter bestaan (4,9% in de celecoxibgroep versus 6,3% voor de combinatie) (zie blz. 124).

Cardiovasculaire toxiciteit

In een review heranalyseren Mukherjee et al.¹⁷ de cardiovasculaire resultaten van de VIGOR- en CLASS-studies en twee kleinere in het FDA-rapport vermeldde trials. Tevens vergeleken zij dit met de cardiovasculaire incidenten in de placebogroepen van een meta-analyse over het effect van acetylsalicylzuur bij primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. In de VIGOR-studie was de incidentie van myocardinfarcten lager in de naproxengroep dan in de rofe-

coxibgroep (0,1% versus 0,4%; NNH 333). Dit verklaarde men door het feit dat acetylsalicylzuur niet toegestaan was in het studieprotocol. Bij analyse van de volledige data bleek dat de incidentie van *ernstige cardiovasculaire incidenten* (onder andere infarct, instabiele angor, plotse hartdood, CVA, TIA) ook hoger is in de rofecoxibgroep (46 incidenten) dan in de naproxen-groep (20 incidenten)¹¹. Mukherjee berekende dat in deze groep patiënten het risico van het ontwikkelen van een ernstig trombotisch cardiovasculair incident 2,38 maal hoger was bij gebruik van rofecoxib vergeleken met naproxen (95% BI 1,39-4,00; $p < 0,001$).

Uit de vergelijking met de meta-analyse van primaire cardiovasculaire preventie bleek dat de jaarincidentie van myocardinfarct in de placebogroep van de meta-analyse significant lager was (0,52%) dan die met rofecoxib (0,74%) of celecoxib (0,80%). Methodologisch gezien zijn er echter bedenkingen bij een dergelijke indirecte vergelijking uit studies met een totaal verschillende onderzoeksvraag.

De producent van rofecoxib poolde 23 studies uit het eigen archief¹⁸, waaronder ook niet-gepubliceerd materiaal, en vond geen aanwijzingen voor een verhoogd risico van cardiovasculaire trombotische verwickelingen versus placebo of een ander NSAID, behalve naproxen. Bij vergelijking met naproxen was er wel een verhoogd risico bij rofecoxib (RR 1,69; 95% BI 1,07-2,69). Volgens de auteurs is dit resultaat te wijten aan een vrijwel complete inhibitie van de plaatjesfunctie van naproxen.

De coxibs kunnen net als alle NSAID's aanleiding geven tot oedeemvorming en een verhoogde arteriële tensie¹⁹.

Nefrotoxiciteit

Er zijn voldoende aanwijzingen dat de coxibs, net als andere NSAID's, een daling van de Na- en/of K-excretie en/of van de glomerulaire filtratie veroorzaken²⁰. Uit farmacovigilantiegegevens blijkt ook een risico van acute en chronische nierinsufficiëntie²¹.

Andere ongewenste effecten

De overige bijwerkingen van coxibs zijn vergelijkbaar met andere NSAID's. Via notificatiesystemen werden naast de bekende bijwerkingen nog andere meer zeldzame ongewenste effecten gemeld: bulleuze erupties, syndromen van hypersensibiliteit, leverfunctiestoornissen, epileptische insulten, hallucinaties, allergische reacties, neuropsychiatrische stoornissen²².

Interacties

Zoals met andere NSAID's zijn interacties mogelijk van coxibs met verschillende medicamenten. De interactie tussen coxibs en orale anticoagulantia is van bijzonder belang, aangezien dit op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme leek uitgesloten. Reeds verschillende gevallen van verhoogde INR en bloedingen (soms fataal) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van coxibs en orale anticoagulantia²³.

Tabel 1: Ernstige ongewenste effecten (gegevens van de FDA) in de CLASS*- en VIGOR**-studie uitgedrukt als relatief risico (95% BI) en NNH (na 9 maanden)^{11,12,14}.

	CLASS*		VIGOR**	
	RR (95% BI)	NNH (9m)	RR (95% BI)	NNH (9m)
Mortaliteit	1,12 (0,58-2,14)	NS	1,46 (0,76-2,81)	NS
Ulcuscomplicaties	0,83 (0,46-1,5)	NS	0,43 (0,24-0,78)	192
Andere ernstige ongewenste effecten	1,22 (1,01-1,47)	100	1,28 (1,10-1,50)	53
Totaal van ongewenste effecten	1,17 (0,99-1,39)	NS	1,21 (1,04-1,40)	67

*: Celecoxib 800 mg vs. ibuprofen 2 400 mg of diclofenac 150 mg

** : Rofecoxib 50 mg vs. naproxen 1 000 mg

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Vijf jaar na de introductie van de cox-2-selectieve NSAID's rofecoxib en celecoxib zijn er nog altijd onvoldoende argumenten om de aanbevelingen voor de behandeling van artrose te wijzigen^{24,25}. Oefentherapie en paracetamol zijn de eerste keus. Indien dit onvoldoende effectief blijkt, kan worden gestart met een NSAID waarvoor een laag risico van toxiciteit wordt gemeld in de laagst effectieve dosis. Er is onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing dat cox-2-selectieve NSAID's hierbij de voorkeur genieten. Het risico van ernstige gastro-intestinale toxiciteit is niet verminderd en de cardiovasculaire toxiciteit maant tot voorzichtigheid. Gebruik van alle NSAID's is af te raden bij patiënten met comorbiditeit en comedicatie. Langdurige behandeling met NSAID's wordt best vermeden.

De redactie

Literatuur

1. van Driel M, Art B, Soenen K. De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:189-93.
2. van Driel M. Hoe veilig zijn de nieuwe COX-2-selectieve NSAID's? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:263-8.
3. Therapeutics Initiative. Selective COX-2 inhibitors: are they safer NSAIDs? *Therapeutics Letter* 39 January/February 2001.
4. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-26.
5. Garner S, Fidan D, Frankish R, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
6. Day R, Morrison B, Luza A, et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the Cox-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:1781-7.
7. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. A randomized trial. *JAMA* 2002;287:64-71.
8. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
9. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al., for the VIGOR study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
10. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
11. US Food and Drug Administration. Medical Officer Review.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2.htm> (geraadpleegd op 01.10.03)
12. Therapeutics Initiative. COX-2 inhibitors update: do journal publications tell the full story? *Therapeutics Letter* 43 Nov/Dec/Jan 2001-02.
13. Jüni P, Rutjes A, Dieppe P. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002;324:1287-8.
14. US Food and Drug Administration. Medical Officer Review.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm> (geraadpleegd op 01.10.03)
15. Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, et al. Tolerability profiles of rofecoxib and Arthrotec. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:19-24.
16. Chan F, Hung L, Suen B et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ, et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
18. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-8.
19. *Revue Prescrire* 2002;22(231):596-7.
20. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29(9):79-80.
21. Célécoxib et arthrose ou polyarthrite rhumatoïde aussi décevant que le rofécoxib. *Revue Prescrire* 2000;20(212):803-8.
22. *Revue Prescrire* 2002;22(232):674 en 2003;23(236):111 en *ADRAC* 2003;22(1):3.
23. *Revue Prescrire* 2001;21(219):515-20 en 2002;22(225):121-2.
24. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Osteoarthritis>.
25. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/richtlijnsaid.pdf>

Literatuur bij "Coxibs versus paracetamol bij gonartrose" (zie blz. 122)

1. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of an inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991;325:87-91.
2. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-206.
3. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1073-6.
4. March L, Irwig L, Schwarz J, et al. N of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ* 1994;309:1041-6.
5. Pincus T, Koch GG, Sokka T, et al. A randomised double-blind crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44:1587-98.
6. Bierma-Zeinstra SMA, Bohnen AM, Berger MY, Thomas S. Rofecoxib vs celecoxib vs acetaminophen for treatment of osteoarthritis. [letter] *JAMA* 2002;287:1799.
7. Projekt Farmaka. NSAID's. Februari 2002: http://www.farmaka.be/NSAID_2002.html
8. <http://www.rheumatology.org/research/guidelines/oa-knee/oa-knee.html> (geraadpleegd op 01.10.03)
9. Van Baar ME, Assendelft WJJ, Dekker J, et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. A systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-9.
10. van Driel M, Art B, Soenen K. De nieuwe COX-2 selectieven: een aanwinst? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(2):189-93.

Zijn hyaluronzuurinfiltraties effectief bij gonartrose

Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. *Arch Intern Med* 2002;162:292-8.

Duiding: F. P. Luyten

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van infiltraties met hyaluronzuur bij osteoartrose van de knie?

Achtergrond

Bij osteoartrose zou de concentratie van hyaluronzuur gedaald zijn. Men denkt dat intra-articulaire injectie van hyaluronzuur een invloed zou kunnen hebben op de pijn en de functionaliteit van een artrotische knie. In deze studie worden hyaluronzuurinfiltraties vergeleken met standaardtherapie en placebo.

Bestudeerde populatie

In de studie werden 120 volwassen personen met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar opgenomen. Voorwaarden voor inclusie waren artrose graad 1 tot 3 op een radiologisch beeld van het mediale compartiment van één kniegewricht en rustpijn van 3 op 10 op een visueel analoge schaal. Patiënten die de voorbije zes maanden behandeld werden met hyaluronzuur- of corticosteroïdinjecties, werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria waren: artritis, voorgeschiedenis van intolerantie voor NSAID's, maagbloeding en maagulcus, allergie voor eieren en gebruik van voedingssupplementen (bijvoorbeeld glucosamine). De deelnemers hadden gemiddeld één chronische ziekte en een BMI van 30. De graad van artrose was gemiddeld 2,3. De patiëntkenmerken en de waarden van de primaire en secundaire eindpunten die tijdens de studie gevolgd werden, waren gelijkmatig verdeeld over de vier groepen.

Onderzoekopzet

De patiënten van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden gerekruteerd uit een groot centrum voor eerstelijnsgezondheidszorg. Eén groep (n=25) werd behandeld met intra-articulaire infiltratie van 2 cc natriumhyaluronaat 10 mg/cc in de eerste, de tweede en de derde week na randomisatie. Daarnaast kregen deze patiënten placebotabletten. In de tweede groep (n=29) kregen de patiënten naast infiltraties met hyaluronzuur gedurende twaalf weken tweemaal daags 75 mg diclofenac en 200 µg misoprostol. De derde groep (n=26) kreeg dezelfde dosis NSAID's, maar driemaal 2 cc fysiologisch water ingespoten in plaats van hyaluronzuur. De controlegroep (n=28) kreeg placebo-infiltraties en placebotabletten. De patiënten mochten zonedig tot viermaal daags 650 mg paracetamol in-

nemen. Aan alle groepen werd een oefenprogramma opgelegd. De follow-up gebeurde bij het begin van de studie en vier en twaalf weken na randomisatie.

Uitkomstmeting

Veranderingen werden gemeten op de WOMAC-schaal. Pijn, stijfheid en functionaliteit werden door de patiënt gescoord op een visueel analoge schaal (VAS). Met een wandel- en trapjestest werd de tijd en de hartfrequentie gemeten waarmee de patiënt 40 meter wandelt of 20 keer een trede op- en afgaat. Deze parameters werden gebruikt om een VO₂max te berekenen. Na het uitvoeren van deze testen werd de activiteitsgerelateerde pijn gemeten. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

Na vier weken was er in vergelijking met het begin van de studie voor alle groepen een significante afname in rustpijn. Op de WOMAC-schaal was er een afname voor alle groepen, behalve de controlegroep. Na twaalf weken zag men geen verdere reductie in pijn, noch in rustpijn, noch in pijn op de WOMAC-schaal. Enkel voor de hyaluronzuur- én NSAID-groep was er een verbetering op de WOMAC-schaal (verschil van 1 à 2 cm op een schaal van 10 cm; p<0,005). Functionaliteit verbeterde na vier weken in de drie actieve groepen (p<0,05), maar verbeterde na twaalf weken enkel in de twee groepen die hyaluronzuur kregen (p<0,05). De WOMAC-schaal voor stijfheid was voor alle groepen verbeterd na vier weken (p<0,05) en veranderde niet meer na twaalf weken. Na vier weken verliep de wandeltest met minder pijn in alle groepen (p<0,05). Voor de trapjestest was dit niet het geval in de controlegroep. Na vier weken ging het wandelen sneller in de eerste twee groepen en ging dit ook gepaard met een grotere VO₂max. Het trapjeslopen verliep enkel sneller in de hyaluronzuurgroep zonder NSAID's. Na twaalf weken waren de resultaten van de wandeltest onveranderd gebleven ten opzichte van deze van vier weken. De trapjestest ging na twaalf weken gepaard met minder pijn in de hyaluronogroep (zonder NSAID's), maar met meer pijn in de NSAID-groep en de controlegroep.

Na subgroepanalyse stelde men vast dat deze resultaten niet beïnvloed werden door verschil in compliantie met het oefenprogramma.



Conclusies van de auteurs

De auteurs besluiten dat voor rustpijn infiltraties met hyaluronzuur even effectief zijn als NSAID's. Voor activiteitsgebonden pijn en voor functionaliteit lijkt hyaluronzuur beter dan placebo of monotherapie met NSAID's.

Financiering

Deze studie werd gesponsord door Bioniche Life Sciences.

Belangenvermenging

Niet vermeld.

BESPREKING

Controverse?

De effectiviteit van intra-articulair hyaluronzuur als symptomatische behandeling voor gonartrose blijft controverseel. Diverse studies hadden tevoren gesuggereerd dat deze behandeling superieur was aan placebo, en ter behandeling van de pijn zelfs even goed was als niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Vele van deze studies werden echter bekritiseerd op hun tekortkomingen, waaronder het niet inschakelen van een blinde evaluator. Inderdaad, hyaluronzuur is veel viskeuzer dan fysiologisch vocht en daarom bij inspuiting gemakkelijk te herkennen zodat de evaluaties sterk vertekend kunnen zijn.

Deze prospectieve gerandomiseerde studie heeft vier armen, waardoor het totaal aantal patiënten per groep tussen 25-29 ligt. De inspuitingen werden gegeven door een 'blinde' geneesheer. De evaluatie gebeurde door een groep onderzoekers, ook blind voor de toegediende behandeling. Het design van de studie lijkt dus behoorlijk, alhoewel van bij de start het aantal patiënten per groep toch vrij laag ligt. Het is jammer dat bij de evaluatie van een chronische aandoening zoals artrose de studieduur slechts twaalf weken bedroeg. Bovendien was er ook geen groep die met paracetamol werd behandeld. Dit is tot hertoe nog steeds de standaardbehandeling. Op basis van hun resultaten besluiten de auteurs dat hyaluronzuur even effectief is als NSAID's in de behandeling van gonartrose.

De interpretatie van de resultaten is zeker voor discussie vatbaar. In een bijbehorend editoriaal komt Felson¹, na herbekijken en herberekenen van de resultaten volgens internationaal aanvaarde criteria, tot de conclusie dat het effect van NSAID's op de WOMAC-pijnindex ongeveer 48 maal sterker is dan hyaluronzuur en dat het effect van hyaluronzuur niet beter is dan placebo. Dit laatste besluit komt natuurlijk hard aan. Felson et al. voegen er verder aan toe dat het gebrek aan effectiviteit ten opzichte van placebo (intra-articulair fysiologisch water) reeds gevonden was in een drietal grote studies, inclusief een analyse van de **intention-to-treat** resultaten²⁻⁴.

Recent gepubliceerde studies^{5,6} bevestigen verder deze bevindingen. Na analyse van de resultaten van een grote gecontroleerde, gerandomiseerde dubbelblinde multicenter studie waarbij twee hyaluronzuurpreparaten vergeleken worden met placebo, komen Karlsson et al.⁶ tot de conclusie dat patiënten met gonartrose verbeteren met zowel hyaluronzuurinjecties als placebo-injectie gedurende de eerste 26 weken van de behandeling. Geen verschillen tussen de hyaluronzuurpreparaten onderling of met placebo konden worden gedetecteerd. Ze voegen er wel aan toe dat, wanneer de twee hyaluronzuurgroepen gecombineerd en vergeleken werden met placebo, er een klein verschil lijkt te bestaan in de duur van de klinische verbetering ten voordele van de gepoolde resultaten voor hyaluronzuur.

Placebo-effect

"*The jury is still out*", luidt het besluit dus wanneer men alle recente studies bekijkt. Een aantal punten kunnen echter gesteld worden. Ten eerste is het duidelijk dat het intra-articulair inspuiten van placebo, zijnde fysiologisch water, een klinisch effect blijkt te hebben. Ook in de besproken studie wordt dit opnieuw aangetoond. Het is reeds lang bekend dat placebo-effecten voor artrosepatiënten in klinische trials hoog ligt (van 20 tot zelfs 40%). Dat dit zeker ook geldt voor intra-articulaire injecties ligt voor de hand. Vandaar dat het verbeteren ten opzichte van placebo niet zo eenvoudig is, zeker bij medicaties of behandelingen met een eerder beperkt effect. Verder is de populatie gonartrosepatiënten een zeer heterogene groep, en mogelijk is er slechts in een bepaalde subgroep van deze patiënten een effect. De aantallen in de verschillende armen in deze studie zijn laag en maken het niet mogelijk om een onderscheid te maken. Sommigen suggereren dat het klinisch effect beter zou zijn bij de patiënten met 'milde' artrose, maar tot nu toe is er nog geen studie gerapporteerd die dit heeft bekeken.

Ondanks alle studies, positieve en negatieve, blijft er een bijkomende uitdaging bestaan voor hyaluronzuurbehandelingen, namelijk dat men niet weet wat het mogelijke werkingsmechanisme is van deze behandeling. Het oorspronkelijk idee van viscosupplementatie is reeds lang verworpen, gezien een aantal bevindingen zoals de relatief lage bijdrage van de ingespoten producten tot de lokale hyaluronzuurconcentratie en hun kort halfleven (van 17 uur tot enkele dagen in het gewricht aanwezig, nadien alleen nog laag moleculaire afbraakproducten). Tal van andere werkingsmechanismen zijn reeds gesuggereerd waaronder een anti-inflammatoire werking tot zelfs afscherming van pijnreceptoren, doch het blijft raden. Dit laatste blijft een belangrijke handicap, omdat men op die manier ook geen basis heeft om specifieke subpopulaties van gonartrosepatiënten te gaan selecteren voor de behandeling. Dus bijkomend onderzoek is hier noodzakelijk. De afwezigheid van belangrijke bijwerkingen, met alleen soms beperkte lokale en voorbijgaande, kortdurende inflammatie is het vermelden waard.

Plaats voor hyaluronzuur?

Tot besluit kan men stellen dat er op dit moment *nog geen vaste plaats* is voor intra-articulair hyaluronzuur in het behandelingsalgoritme van patiënten met gonartrose. Ook deze studie heeft er ons opnieuw aan herinnerd dat niet-farmacologische behandelingen hun plaats hebben. Hierbij suggereren de auteurs dat de verbetering die werd waargenomen in de placebogroep ook kan worden geïnterpreteerd als een antwoord op het opgelegde eenvoudige oefenprogramma. Bij de farmacologische behandelingen blijft het gebruik van pijnstillende preparaten, zoals paracetamol, eventueel aangevuld met NSAID's, de richtlijn. Een behandeling met hyaluronzuur is relatief duur: drie tot vijf injecties met hyaluronzuur kosten ongeveer 300 euro. Recente rapporten naar de kosteneffectiviteit van hyaluronzuurpreparaten zijn het vermelden waard^{7,8}, maar de opzet van deze studies is nog zwak en de interpretaties blijven moeilijk en zijn bovendien afhankelijk van land tot land.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



In deze studie besluit men dat hyaluronzuurinfiltraties even effectief zijn als NSAID's bij patiënten met gonartrose. Dit staat echter in contrast met de resultaten van andere studies. Gezien het gebrek aan overtuigende superioriteit over placebo en de vrij hoge kostprijs, is er *nog geen vaste plaats voor hyaluronzuurpreparaten* in het behandelingsalgoritme van patiënten met gonartrose.

De redactie

Literatuur

1. Felson DT, Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis. Hope, hype and hard truths. *Arch Intern Med* 2002;162:245-7.
2. Puhl W, Bernau A, Greiling H, et al. Intraarticular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double blind study. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:233-41.
3. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, placebo controlled multicenter trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:424-31.
4. Altman RD, Moskowitz R, for the Hyalgan Study Group. Intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2203-12.
5. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop* 2001;385:130-43.
6. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41:1240-8.
7. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, et al for the Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:506-17.
8. Torrance GW, Raynauld JP, Walker V, et al for the Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 2 of 2): economic results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:518-27.

Literatuur bij "Heupprotectoren ter preventie van heupfracturen" (zie blz. 133)

1. Chevalier P. "Pre-validatie" en valpreventie bij kwetsbare bejaarden. *Minerva* 2003;2(4):59-62.
2. Patel S, Ogunremi L, Chinappen U. Acceptability and compliance with hip protectors in community-dwelling women at risk of hip fracture. *Rheumatology* 2003;42:769-72.
3. Parker M, Gillespie L, Gillespie W. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Cameron I, Venman J, Kurrle S, et al. Hip protectors in aged-care facilities. *Age Ageing* 2001;30:477-81.
5. Hildreth R, Campbell P, Togerson I. A randomized controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:S13.
6. Hubacher M, Wettstein A. Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. *Osteoporos Int* 2001;12:794-9.

Heupprotectoren ter preventie van heupfracturen

1. Meyer G, Warnke A, Bender R, Mühlhauser I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:76-80.
2. Van Schoor N, Smit J, Twisk J, et al. Prevention of hip fractures by external hip protectors. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1957-62.

Duiding: P. Chevalier



SAMENVATTING

Vallen is een frequent probleem bij personen boven de 65 jaar: 30 tot 50% valt één of meerdere malen per jaar. Het valrisico is hoger naarmate de personen kwetsbaarder zijn en driemaal hoger bij bejaarden in een instelling. Elk jaar breekt 5% van deze hoogrisicopersonen een heup na een val, met als gevolg een mortaliteit van 20 à 30% of een belangrijke invaliditeit bij een gelijkaardig percentage van de gevallen. Programma's voor valpreventie zijn daarom belangrijk. Deze zijn vooral effectief gebleken voor bejaarden die bij aanvang in een goede fysieke toestand verkeerden¹. Verschillende studies hebben het effect van het dragen van heupprotectoren onderzocht bij personen met een hoog valrisico. Wij bespreken hier de resultaten van twee recent gepubliceerde trials.

Meyer G, Warnke A, Bender R, Mühlhauser I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:76-80.

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie includeert personen van ten minste 70 jaar oud met een hoog valrisico, die in een rust- en verzorgingstehuis in Duitsland verblijven. De randomisatie gebeurde per groep van patiënten en niet per individu, volgens een

blinde toewijzing. De interventie bij 459 bejaarden (uit 25 groepen) bestond uit een theoretische vorming van het verzorgend personeel in de instellingen en het verschaffen van drie heupprotectoren (éénzelfde type dat in andere studies was gevalideerd) per deelnemer. De controlegroep van 483 deelnemers (uit 24 groepen) kreeg geen speciale interventie. In deze groep gebruikte 8% een heupprotector. De primaire uitkomst was de incidentie van heupfracturen. De resultaten zijn vermeld in *tabel 1*.

De auteurs concluderen dat de introductie van een educatief programma en het ter beschikking stellen van heupprotectoren in rust- en verzorgingstehuizen het gebruik van heupprotectoren kan stimuleren en het aantal heupfracturen kan reduceren.

Financiering

Deze studie werd gefinancierd door de 'Public Health Research Network Northern Germany'. De firma Rölke Pharma stelde de heupprotectoren ter beschikking en gaf een toelage aan de Universiteit van Hamburg.

Belangenvermenging

De auteurs ontvingen vergoedingen van de firma Rölke Pharma.

Tabel 1: Resultaten van de studie van Meyer et al.: interventie versus controle.

	Interventiegroep	Controlegroep	Vershil (95% BI; p-waarde)
Gemiddelde opvolging	15 maanden	14 maanden	
Overlijden/studie-uitval	167	207	
Heupfractuur (aantal fracturen bij aantal patiënten)	21/21 (4,6%)	42/39 (8,1%)	RR 0,57; ARR -3,5% (-7,3 tot 0,3; p=0,072)
Gebruik van protectoren bij de gevallen patiënten	68%	15%	Gemiddeld verschil: 53% (38 tot 67; p=0,0001)
Andere fracturen	39	38	

Van Schoor N, Smit J, Twisk J, et al. Prevention of hip fractures by external hip protectors. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1957-62.

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie includeert personen van 70 jaar en ouder, met een lage botdensiteit ter hoogte van de calcaneus (uitgangscriterium) en een hoog valrisico. De deelnemers woonden in een rusthuis,

een verzorgingstehuis of in seniorenwoningen in Nederland. Na screening van 830 personen werden er 561 in de studie geïnccludeerd. Na stratificatie voor leeftijd en geslacht werden 270 bejaarden blind toegewezen aan een interventiegroep en 285 aan een controlegroep. Aan alle patiënten werd informatie gegeven over het onderhouden van gezonde botten en de externe risico-

factoren voor vallen. In de interventiegroep kregen patiënten en verzorgend personeel informatie over de oorzaken en gevolgen van heupfracturen, evenals instructies over het gebruik van heupprotectors. Het verzorgend personeel kreeg geschreven rappels over het belang van het dragen van de heupprotectors overdag en 's nachts.

De primaire uitkomst was de tijd tot de eerste heupfractuur. De registraties gebeurden door de patiënten zelf (of in geval van onbekwaamheid door de verpleegkundige) met tussenkomst van het onderzoeksteam indien het rapport onvolledig of afwezig was. De studieduur was vastgelegd op één jaar, maar werd verlengd tot 70 weken om de power van de studie te vergroten (89%).

Bij 18 personen in de interventiegroep en 20 personen in de controlegroep werd een heupfractuur vastgesteld

na **intention-to-treat** analyse: een **HR** van 1,05 (95% BI 0,55 tot 2,03). Vier personen in de interventiegroep braken hun heup terwijl ze een protector droegen. Een aanvullende per protocol analyse bij patiënten die hun heupprotector droegen, toont evenmin een effect van de heupprotector: **HR** 0,77 (95% BI 0,25 tot 2,38).

De auteurs concluderen dat zij geen effect konden aantonen van heupprotectors ter preventie van heupfracturen.

Financiering

Deze studie werd gefinancierd door een preventiefonds 'Zorg Onderzoek Nederland' en een gift van 'VAZ Doelmatigheid'. De heupprotectors werden ter beschikking gesteld door de firma Tytax.

Belangenvermenging

Niet aangegeven.

BESPREKING

Deze twee studies verschillen grondig wat de randomisatietechniek en de geïncludeerde populatie betreft. De studie van Meyer randomiseert per cluster (groep) en de studie van van Schoor randomiseert de individuele patiënten. Beide studies includeren wel een populatie met een belangrijk risico van vallen en/of fracturen. In de studie van Meyer is 70 tot 77% van de patiënten incontinent, heeft 17 tot 76% reeds een val doorgemaakt in de twaalf voorgaande maanden en heeft 22 tot 25% al een heupfractuur gehad. De patiënten in de studie van van Schoor hadden ofwel een lage botdensiteit alleen, ofwel een lage botdensiteit in combinatie met risicofactoren (voorgeschiedenis van vallen, CVA met restverschijnselen, urinaire incontinentie, zwakke fysieke activiteit, verminderde mobiliteit, cognitieve beperkingen (MMSE \leq 23)).

Het opvolgen van de compliantie van de behandeling is in dergelijke studies belangrijk: geplande consultatie van de arts en rappel van de registratieformulieren tijdens het tweemaandelijks controlecontact in de studie van Meyer en geschreven rappels elke drie maanden met onaangekondigde controlecontacten na één, zes en twaalf maanden in de studie van van Schoor. Ondanks al deze rappels was de compliantie zeer laag in de studie van van Schoor: slechts 16% van de patiënten droeg de heupprotector 's nachts en 42% gebruikte hem niet meer na twaalf maanden.

In een compliantiestudie bij niet-geïnstitutionaliseerde vrouwen werden dezelfde problemen onderstreept: slechts 28% van de vrouwen accepteerde bij aanvang het dragen van een heupprotector en de helft droeg deze niet meer dagelijks na twaalf maanden ².

Aanvullende informatie over de valrisicofactoren wordt in beide studies gegeven en toetsing in verschillende leefomgevingen wordt gerealiseerd in de studie van van Schoor.

Het effect van het dragen van een heupprotector ter preventie van heupfracturen is niet statistisch significant in de studie van Meyer en evenmin bewezen in de studie van van Schoor. Echter, in de Cochrane review van maart 2001 toonde men na pooling van de resultaten van verschillende studies wel een reductie aan van de fractuurincidentie bij het dragen van protectoren (2,2% versus 6,2%) ³. De randomisatie gebeurde bij de meeste studies in clusters (groep) en niet individueel, zodat het niet mogelijk is om te zien of dit op individueel niveau ook significant is.

Van de elf tot nu toe gepubliceerde studies gebruikten er vijf een randomisatie per groep. De Cochrane review includeerde de vier studies met negatieve resultaten (^{4,6} en deze studie) niet. De drie belangrijke grote studies (^{5,6} en van Schoor) die een individuele randomisatie toepassen, tonen geen preventief effect van heupprotectors.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studies geven een tegenstrijdig resultaat voor het preventief effect van heupprotectors. Het gebruik van heupprotectors ter preventie van heupfracturen bij personen met een hoog risico van vallen dient te worden gekaderd. Ondanks de omkadering ervan en het gratis ter beschikking stellen van heupprotectors blijft de therapeutische compliantie zwak. Het effect is nog niet formeel aangetoond. Valpreventie blijft daarom essentieel in de preventie van heupfracturen bij bejaarden.

De redactie

Literatuur: zie blz. 132

Literatuur bij “Heupprotectoren ter preventie van heupfracturen” (zie blz. 133)

1. Chevalier P. “Pre-validatie” en valpreventie bij kwetsbare bejaarden. *Minerva* 2003;2(4):59-62.
2. Patel S, Ogunremi L, Chinappen U. Acceptability and compliance with hip protectors in community-dwelling women at risk of hip fracture. *Rheumatology* 2003;42:769-72.
3. Parker M, Gillespie L, Gillespie W. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
4. Cameron I, Venman J, Kurrle S, et al. Hip protectors in aged-care facilities. *Age Ageing* 2001;30:477-81.
5. Hildreth R, Campbell P, Togerson I. A randomized controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:S13.
6. Hubacher M, Wettstein A. Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. *Osteoporos Int* 2001;12:794-9.



Crossover studie

Bij een crossover studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoeksopzet is dat het aantal proefpersonen dat nodig is om een effect te meten klein is. Een kritiek op dit ontwerp is dat het effect van de eerste behandeling mogelijk nog niet is uitgewerkt wanneer de tweede behandeling al wordt gestart. Om deze reden wordt na behandeling met het eerste product meestal een 'wash-out periode' ingelast.

Hazard Ratio/Rate (HR)

Dit is de relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven: als cumulatieve incidentie of als incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* (synoniem: risico) is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de 'populatie at risk'. De 'populatie at risk' wordt bepaald door het totaal aantal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijvoorbeeld per 1 000 patiëntjaren.

Intention-to-treat

Bij analyse volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

NNH: Number Needed to Harm

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie. $NNH = 1/ARR$ van de negatieve uitkomst * 100.

Standaarddeviatie (SD)

De SD is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normale verdeling te beschrijven. Hierbij geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

VAS: Visueel Analoge Schaal

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, enzovoort).

Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart.

Veel pijn _____ Geen pijn

WOMAC: Western Ontario McMaster Universities Index

Deze test wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen.