

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

Referentie

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

Duiding

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

Klinische vraag

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

Achtergrond

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

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

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

Geselecteerde studies

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

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

Bestudeerde populatie

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

Uitkomstmeting

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

Resultaten

- resultaten volgens uitkomstmaat: zie tabel

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

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

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

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

Besluit van de auteurs

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

Financiering van de studie

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

Belangenconflicten van de auteurs

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

Bespreking

Methodologische beschouwingen

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

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

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

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

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

Interpretatie van de resultaten

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

Besluit van Minerva

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

Voor de praktijk

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

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

Beschikbare merknamen in België

- hydroxyethylrutosiden: Venoruton®
- diosmine: Daflon®

Referenties

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