

VA RIO



2^e jaargang nummer 4

TBV

NTVG

Biosimilar effectief en veilig bij ziekte van Crohn, C4152

Patiënten met de ziekte van Crohn kunnen net zo goed worden behandeld met een 'biosimilar' van infliximab (CT-P13) als met infliximab zelf (het referentieproduct). Dit stellen Franse onderzoekers in *Annals of Internal Medicine* (2019;170:99-107). Antoine Meyer en collega's (Hôpital Bicêtre, Frankrijk) vergeleken in een equivalentiestudie de effectiviteit en veiligheid van de biosimilar met die van het referentieproduct bij 5050 patiënten met de ziekte van Crohn. De gegevens waren afkomstig uit een grote nationale gezondheidsdatabase waarin gegevens zijn opgeslagen van 99% van de Franse bevolking.

Patiënten die op zijn minst één infusie met infliximab hadden ondergaan in de periode 1 maart 2015-30 november 2016 werden geïncludeerd. Zij waren in de 12 maanden voorafgaand aan het onderzoek niet behandeld met infliximab. De keuze voor behandeling met de biosimilar of het referentieproduct werd over het algemeen gemaakt op ziekenhuisniveau voor alle patiënten en slechts zelden door een individuele dokter. De deelnemers (mediane leeftijd: 33 jaar; mediane ziekteduur: 2,3 jaar) werden gevolgd totdat zich een eindpunt voordeed, het einde van de studieperiode was bereikt, infliximab gestopt werd of wanneer er sprake was van een overstap van de biosimilar naar het referentieproduct of andersom.

De 1147 patiënten die het referentieproduct gebruikten werden vergeleken met de 952 patiënten die met CT-P13 behandeld werden op een samengestelde uitkomstmaat, die bestond uit overlijden, operatief ingrijpen gerelateerd aan de ziekte van Crohn, ziekenhuisopname gedurende minstens één nacht en het starten van adalimumab, vedolizumab of ustekinumab. Omdat de hazardratio (HR) en het betrouwbaarheidsinterval (BI) binnen de vooraf vastgestelde marge voor equivalentie lagen, concludeerden de onderzoekers dat er sprake was van gelijke effectiviteit (HR: 0,92; 95%-BI: 0,85-0,99; equivalentiemarge: 0,80-1,25). Daarnaast was er tussen de twee groepen geen verschil in tijd tot het optreden van ernstige infecties of hematologische maligniteiten.

Omdat het effect van de biosimilar equivalent was aan die van het referentieproduct, kan volgens de onderzoekers de keuze tussen deze twee middelen bij infliximab-naïeve patiënten met de ziekte van Crohn gemaakt worden op basis van het kostenplaatje.

Optimale behandeling bij acute achillespeesruptuur, D3823

Waarom dit onderzoek?

Een acute achillespeesruptuur is een veelvoorkomende sportblessure die vooral optreedt bij actieve dertigers en veertigers. Er bestaat echter nog de nodige discussie over de optimale therapie: operatief of conservatief? Eerdere meta-analyses van RCT's lieten zien dat opereren gepaard gaat met een lager risico op een recidiefruptuur, maar ook vaker leidt tot complicaties, zoals infecties, diepveneuze trombose en zenuw schade.

Onderzoeksvraag

Kunnen patiënten met een acute achillespeesruptuur beter operatief of conservatief behandeld worden?

Hoe werd dit onderzocht?

De onderzoekers verrichtten een systematische review en een meta-analyse van RCT's én observationele studies waarin het effect van een operatieve behandeling werd vergeleken met dat van een conservatieve behandeling bij patiënten ≥ 16 jaar met een acute achillespeesruptuur.¹ Patiënten moesten binnen 4 weken na de ruptuur hiervoor behandeld zijn. De primaire uitkomstmaat was het aantal recidiefrupturen. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal complicaties, de functionele uitkomst (ATRS-score) en de tijdsduur tot terugkeer naar werk of sportieve activiteiten na behandeling.

Belangrijkste resultaten

De onderzoekers includeerden 10 RCT's en 19 observationele studies met in totaal 15.862 patiënten (74% man), van wie er 9375 operatief en 6487 conservatief behandeld waren. Patiënten

die operatief behandeld waren hadden een lager risico op een recidief ruptuur dan patiënten bij wie een conservatief beleid gevoerd was (2,3 vs. 3,9%; gepoolde risicoratio (RR): 0,43 (95%-BI: 0,31-0,60)). Het risico op complicaties daarentegen was hoger in de operatiegroep (4,9 vs. 1,6%; gepoolde RR: 2,76 (95%-BI: 1,84-4,13)). Er was nauwelijks een verschil in gepoolde effectschattingen tussen RCT's en observationele studies. De gemiddelde tijdsduur in weken tot terugkeer naar werk was korter in de operatiegroep, maar dit verschil was statistisch niet significant (gemiddeld verschil: -1,47; 95%-BI: -11,33-8,38). Gegevens over de functionele uitkomst en de tijdsduur tot terugkeer naar sportieve activiteiten na behandeling konden niet gepoold worden.

Literatuur

Ochen Y, et al. Operative treatment versus nonoperative treatment of Achilles tendon ruptures: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;364:k5120. doi:10.1136/bmj.k5120 Medline

Verhoogt sociale exclusie psychoserisico migranten?, C4172

Migrantengroepen lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van een psychose, bevestigt een Nederlandse meta-analyse (*Psychol Med*. 2019;6:1-11).

Met hun meta-analyse wilden Jean-Paul Selten (Maastricht University) en zijn collega's meer inzicht krijgen in factoren die mogelijk van invloed zijn op het risico op psychosen onder migranten, zoals hun sociaal-economische status. Na het poolen van de gegevens uit 43 Europese studies, 3 onderzoeken uit Israël, 2 uit Canada en 1 uit Australië vonden ze een relatief risico van 2,13 (95%-BI: 1,99-2,27) op het krijgen van een niet-affectieve psychotische stoornis voor migranten vergeleken met de algemene bevolking. Voor affectieve psychotische stoornissen, dus met een duidelijke stemmingscomponent, was dat 2,94 (95%-BI: 2,28-3,79). Deze getallen kwamen overeen met de resultaten van eerdere onderzoeken.

Bij een deel van de onderzoeken was informatie over de sociaal-economische status van de patiënten beschikbaar, maar ook na correctie hiervoor bleef het relatieve risico op niet-affectieve of affectieve psychotische stoornissen met respectievelijk 1,84 en 2,70 statistisch significant verhoogd voor migranten ten opzichte van de algemene bevolking. Uit de Europese studies bleek dat migranten van buiten Europa een hoger risico hadden op een psychotische stoornis dan mensen die binnen Europa verhuisden. Ook migranten uit ontwikkelingslanden en mensen met een donkere huidskleur hadden een hoger risico op een psychotische stoornis dan de referentiepopulatie. De onderzoekers denken dat sociale exclusie mogelijk een deel van het verhoogde risico op psychosen verklaart. Ze voeren bijvoorbeeld aan dat Ethiopische Joden na migratie naar Israël een duidelijk verhoogd psychoserisico hadden, terwijl het risico voor niet-zwarte Joden die naar Israël verhuisden juist nauwelijks verhoogd was. Ze vonden in ieder geval geen aanwijzingen voor genetische predisposities, invloeden van drugsgebruik of sekseverschillen. De onderzoekers pleiten daarom voor prospectief vervolgonderzoek, want als sociale exclusie echt een factor van belang is, geeft dat overheden de kans daarop gericht beleid te voeren.

Communiceren met patiënten met SOLK, D2840

De resultaten van het onderzoek naar de invloed van de arts-patiëntrelatie en -communicatie bij SOLK leveren een aantal aandachtspunten op.

Een goed startpunt is het grondig exploreren van de klachten, met aandacht voor alle dimensies van die klacht, dus ook voor gedachten over de klacht, emoties als gevolg van de klacht, gedrag en sociale gevolgen. Daarmee laat de arts zien dat hij of zij aandacht voor de klachten én voor de patiënt heeft. De arts neemt daarmee een empathische houding aan. Niet alleen laat hij zien aandacht voor de klachten te hebben, hij laat ook zien dat hij de klachten en patiënt serieus neemt. Een groot voordeel van zo'n grondige exploratie is dat biopsychosociale hints eerder aan de oppervlakte zullen komen en dat doorvragen op deze hints een stuk gemakkelijker wordt (zie de kadertekst Praktische aanbevelingen). Evident is ook dat die grondige exploratie nodig is om gerechtvaardigd de werkhypothese 'SOLK' te hanteren en als uitgangspunt voor het op te stellen beleid te nemen.

Een tweede belangrijk aandachtspunt is het bieden van een verklaring die hout snijdt in de ogen van de arts en in de ogen van de patiënt. Zo is het maar de vraag of een patiënt de relatie tussen zijn stressvolle baan en zijn klachten ziet. Het is voor hem niet op voorhand duidelijk dat een baan die altijd al stressvol is geweest, nu opeens tot vervelende klachten leidt. Daar is meer uitleg voor nodig, bijvoorbeeld de uitleg dat het lichaam heel lang in staat is om van alles en nog wat op te vangen, tot de maat vol is en de rek uit het systeem is.

Pas als de arts en de patiënt het met elkaar eens zijn over wat er speelt, kunnen ze de volgende stap zetten: het bespreken van het beleid. Er bestaan verschillende verklaringsmodellen voor SOLK die de arts kan gebruiken, afgestemd op de patiënt en diens klachten, gedachten, emoties en gedrag. De mate waarin die modellen empirisch onderbouwd zijn varieert echter nogal.

Een derde aandachtspunt is het uitspreken van positieve verwachtingen: dat de klachten kunnen afnemen, dat de gevolgen van die klachten ingedamd kunnen worden, dat de patiënt weer beter kan gaan functioneren en de draad van zijn leven weer kan oppakken. Veel artsen zijn zich waarschijnlijk niet bewust van het positieve effect dat dit kan hebben en zijn mogelijk ook beducht voor het uitspreken van dergelijke verwachtingen als ze niet weten of dat wel gerechtvaardigd is. Mogelijk zijn ze daar bij patiënten met SOLK meer beducht voor dan voor het aanbieden van allerlei 'last resort' behandelingen bij patiënten met kanker. We weten uit onderzoek dat bij twee derde van de patiënten met SOLK de klachten in de loop van de tijd afnemen.

Zoledroninezuur ter preventie van fracturen bij osteopenie, D3644

Waarom dit onderzoek?

Bisfosfonaten zijn effectief in het voorkómen van fracturen bij patiënten met osteoporose. Maar een niet te verwaarlozen aantal fracturen komt voor bij de veel grotere groep van vrouwen met osteopenie. Het is echter niet geheel duidelijk of behandeling met bisfosfonaten, zoals zoledroninezuur, ook bij deze patiëntengroep zinvol is.

Onderzoeksvraag

Reduceert behandeling met zoledroninezuur het risico op fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteopenie?

Hoe werd dit onderzocht?

De onderzoekers voerden een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek uit onder vrouwen ouder dan 65 jaar. Ze gebruikten gegevens van de kiezersregistratie in Auckland, Nieuw-Zeeland, om 101.909 postmenopauzale vrouwen uit te nodigen voor deelname aan de studie. De onderzoekers evalueerden de botdichtheid van de heup van 4552 potentiële deelnemers en includeerden in de periode 2009-2011 uiteindelijk 2000 vrouwen bij wie sprake was van osteopenie. Deelnemers werden gerandomiseerd tussen 4 infusies met 5 mg zoledroninezuur (zoledroninezuurgroep) of met fysiologisch zout (placebogroep); het interval tussen de infusies was telkens 18 maanden. Gedurende de gehele trial werden alle deelnemers maandelijks gesuppleerd met vitamine D. De primaire uitkomstmaat was de tijd tot de eerste 'fragility'-fractuur; pathologische fracturen werden niet meegenomen in de analyses. De follow-upduur was 6 jaar. De trial werd gesponsord door de Health Research Council van Nieuw Zeeland; Novartis leverde de medicatie. Deze partijen waren niet op een andere manier betrokken bij het onderzoek.

Belangrijkste resultaten

Na 6 jaar traden bij 190 vrouwen uit de placebogroep in totaal 227 botbreuken op, en bij 122 vrouwen uit de zoledroninezuurgroep in totaal 131 fracturen (hazardratio: 0,63; 95%-BI: 0,50-0,79). Om bij één vrouw één botbreuk te voorkómen, moesten 15 vrouwen gedurende 6 jaar met zoledroninezuur behandeld worden.

Literatuur: Reid IR, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. N Engl J Med. 2018;379:2407-16.

Medisch Contact

Niet opereren bij subacromiale schouderpijn

Patiënten met subacromiale schouderpijn zou geen operatie moeten worden aangeboden. Dit is de aanbeveling van een internationale groep experts die daarover in The BMJ een zogenaamde rapid recommendation schreven. Orthooped Rudolf Poolman (OLVG) is een van hen.

Poolman zegt dat twee recente placebogecontroleerde trials aanleiding waren voor het opstellen van dit advies. In The BMJ verschijnen regelmatig dergelijke stukken als er relevant nieuw wetenschappelijk onderzoek is verschenen. Poolman: 'Deze trials lieten allebei zien dat er geen verschil was tussen operatieve decompressie en een nepoperatie, wat betreft pijn, functie of kwaliteit van leven. Een operatie is ook niet beter dan fysiotherapie of afwachten, en de kans op schade – zoals een infectie – is iets hoger.'

In Nederland is de operatie al minder populair aan het worden, zegt Poolman: 'Maar toch is het nog de meest uitgevoerde schouderingreep.' Dat kan te maken hebben met het gebrek aan zekerheid over wat dan wél de beste therapie is bij patiënten met chronische subacromiale pijn. Poolman: 'Een operatie klinkt aantrekkelijk, maar als het effect niet is aangetoond, moet je die niet uitvoeren. Sommige mensen zullen na een operatie wel beter worden, maar dat geldt ook voor een nepoperatie of fysiotherapie. Dan worden mensen dus eigenlijk beter ondanks, en niet dankzij een operatie. Kortom: er is geduld nodig. Het devies is: zo nodig pijnstilling of een injectie en vooral blijven bewegen. Dat laatste is lastig, vanwege de pijn. Maar als je het niet doet, wordt het alleen maar erger.' Er zal nog een analyse plaatsvinden om na te gaan of er een subgroep van patiënten is bij wie een operatie wél zinvol is. Poolman verwacht daar geen wonderen van: 'Iedereen heeft de mond vol van personalised medicine, therapie op de patiënt toegespitst. Dat is mooi, maar dan nog steeds moet er wel bewijs zijn dat een ingreep werkt.'

Het vermogen van artsen om te voorspellen welke patiënten wel of juist geen baat hebben bij een ingreep heeft hij samen met anderen onderzocht met gegevens van een trial die het verschil tussen een operatie en fysiotherapie bij bepaalde knieklachten als onderwerp had. Poolman: 'We hebben de kenmerken van 20 patiënten met de slechtste en de beste uitkomsten van beide strategieën voorgelegd aan orthopeden, en hen laten voorspellen wie het meest zou opschieten met fysiotherapie en wie met een operatie. Nou, je kunt net zo goed een muntje opgooien.' Loopt de orthopedie voorop met onderzoek naar het nut van veel uitgevoerde operaties? 'Laat ik zeggen dat we bezig zijn met een inhaalslag. Er zijn allerlei ingrepen ontwikkeld, met de beste intenties allemaal, maar die zijn nooit in gecontroleerde studies onderzocht. Dat gebeurt nu alsnog.'

BMJ: Subacromial decompression surgery for adults with shoulder pain: a clinical practice guideline