

Nouveautés 2011: état de la question 5 ans plus tard

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments commercialisés en 2011. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés:

- indacatérol
- erdostéine
- silodosine
- dénosumab
- vaccin contre la rage
- extrait allergénique de pollens de 5 graminées à usage sublingual
- docosanol.

Indacatérol (Onbrez[®]; associé au glycopyrronium: Ultibro[®]▼): chapitre 4.1.1.

Le CBIP est d'avis qu'il n'y a pas d'arguments pour privilégier l'indacatérol, un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA) à inhaler, par rapport à un autre LABA ou un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) à inhaler, chez les patients atteints de BPCO chez qui les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par l'utilisation « à la demande » d'un β_2 -mimétique à courte durée d'action et/ou d'un anticholinergique à courte durée d'action. Le CBIP est également d'avis que la plus-value éventuelle des préparations combinant un LABA et un LAMA (telles que l'association indacatérol + glycopyrronium), par rapport aux préparations monocomposées, n'est pas claire.

L'indacatérol est un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA) à inhaler, utilisé dans le traitement d'entretien de la BPCO. La posologie est de 150 μg (éventuellement 300 μg) une fois par jour. L'indacatérol a été commercialisé sous forme de préparation monocomposée en avril 2011 [voir les Folia de mai 2011] et sous forme d'association fixe avec le glycopyrronium, un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA), en octobre 2014 [voir les Folia de novembre 2014].

- Préparation monocomposée d'indacatérol.

L'indacatérol est recommandé pour le traitement symptomatique des patients atteints de BPCO chez qui les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par l'utilisation « à la demande » d'un β_2 -mimétique à courte durée d'action ou d'un anticholinergique à courte durée d'action (symptômes persistants de dyspnée, gêne nocturne, exacerbations). Actuellement, l'indacatérol n'a pas de bénéfice avéré par rapport aux autres LABA (formotérol, olodatérol, salmétérol) ou par rapport aux LAMA (aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, uméclidinium).

Pour le traitement initial avec un bronchodilatateur à longue

durée d'action, les directives récentes ne marquent pas de préférence pour un LABA ou un LAMA, ni pour une molécule spécifique de l'une de ces deux classes; des facteurs tels que la perception individuelle de soulagement symptomatique, la facilité d'utilisation, les effets indésirables et le coût peuvent aider à faire un choix [NHG-Standaard (2015); GOLD (2016)].

- Association indacatérol + glycopyrronium

- Une telle association fixe d'un LABA + LAMA a peut-être un impact plus favorable sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) que chaque molécule séparément, mais la signification clinique de cet impact et le bénéfice en termes d'amélioration de la qualité de vie ou de diminution des exacerbations ne sont pas clairs [GOLD (2016), GEBU (2016)].
- Dans une récente étude de non-infériorité randomisée (sponsorisée par le fabricant de Ultibro[®]), menée chez des patients atteints de BPCO ayant eu au moins une exacerbation durant l'année précédente, l'association indacatérol + glycopyrronium s'avérait au moins aussi efficace en termes de prévention des exacerbations que l'association fluticasone + salmétérol. Cette seule étude ne permet pas de considérer l'association d'un LABA + LAMA comme traitement de remplacement chez les patients atteints de BPCO qui entrent en ligne de compte pour un traitement par un corticostéroïde inhalé.

D'après les recommandations GOLD (2016), l'association d'un corticostéroïde inhalé + bronchodilatateur à longue durée d'action (LABA ou LAMA) reste le premier choix chez les patients atteints d'une forme grave (VEMS entre 30 et 50 % de la valeur normale prédite) à très grave (VEMS < 30 %) de BPCO avec risque élevé d'exacerbations.

- La place des associations fixes contenant un LABA + LAMA est donc encore incertaine aujourd'hui; les associations ne sont en tout cas pas considérées comme une avancée thérapeutique majeure par rapport aux préparations monocomposées. Elles peuvent éventuellement être envisagées en cas de contrôle insuffisant de la dyspnée avec un seul bronchodilatateur. Les associations sont également plus coûteuses que les préparations monocomposées.

Erdostéine (Mucodox[®]): chapitre 4.2.2.

Le CBIP est d'avis que la place des mucolytiques tels que l'erdostéine dans les troubles de la sécrétion bronchique reste incertaine. Les mucolytiques ne sont pas systématiquement recommandés en cas de bronchite chronique ou de BPCO.

L'erdostéine (Mucodox[®]) est un mucolytique commercialisé en mars 2011 pour le traitement des troubles de la sécrétion bronchique chez l'adolescent et l'adulte [voir Folia d'avril 2011]. Aujourd'hui, la place des mucolytiques, quels qu'ils soient, reste incertaine. Aucune des sources consultées ne recommande les mucolytiques de manière systématique chez les patients atteints de bronchite chronique ou de BPCO, ni pour le traitement

symptomatique en cas de production accrue d'expectorations, ni pour la prévention des exacerbations [GOLD (2016), NHG-Standaard (2015), NICE (2010)]. Même une *Cochrane Review* (2015) émet un avis dans ce sens: les études présentent de nombreuses limites méthodologiques et on doute de la pertinence clinique de l'effet constaté dans quelques études.

Silodosine (Silodyx®): chapitre 7.2.1.

Le CBIP est d'avis qu'il n'y a pas de raison pour privilégier la silodosine par rapport à d'autres α_1 -bloquants pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La silodosine est un α_1 -bloquant commercialisé en avril 2011 pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. En raison d'une plus grande sélectivité envers les récepteurs α_{1A} au niveau de la prostate et de l'urètre, et de la liaison très limitée aux récepteurs α_{1B} au niveau des vaisseaux sanguins, la silodosine provoquerait moins d'hypotension que les autres α_1 -bloquants.

Dans 4 études contrôlées par placebo, de courte durée, la silodosine s'avérait légèrement plus efficace que le placebo en ce qui concerne le score symptomatique (différence de 2,9 points sur l'échelle IPSS de 0 à 24). Dans 8 études de courte durée, la silodosine s'avérait aussi efficace que la tamsulosine en ce qui concerne le score symptomatique ; les troubles de l'éjaculation étaient toutefois plus fréquents chez les patients traités par silodosine (16 contre 2 %). Des données concernant l'hypotension orthostatique ne sont rapportées que de manière très limitée, c'est pourquoi, 5 ans après sa commercialisation, la question reste de savoir si la sélectivité de la silodosine envers les récepteurs α se traduit par un bénéfice cliniquement significatif.

Dénosumab (Prolia®, Xgeva®▼): chapitre 9.5.6.

Le CBIP est d'avis que chez les femmes chez lesquelles on envisage un traitement médicamenteux en raison d'ostéoporose post-ménopausique, le dénosumab constitue une option lorsque les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués ou non tolérés; ceci est la place attribuée au dénosumab dans plusieurs recommandations. Cinq ans après la commercialisation, il y a peu de nouvelles données concernant la prévention des fractures, et un certain nombre d'effets indésirables restent des points d'attention. Le bénéfice absolu de tous les médicaments utilisés dans l'ostéoporose est limité et, dans la prévention des fractures, il faut insister sur des mesures non médicamenteuses (entre autres activité physique, prévention des chutes). [Voir aussi « Fiche de transparence « Ostéoporose » (mise à jour jusqu'à mars 2015) et Répertoire chapitre 9.5.]

Le dénosumab, un inhibiteur de la résorption osseuse, a été lancé sur le marché en juillet 2011 sous le nom de spécialité Prolia® pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fractures, et chez les

hommes sous traitement hormono-ablatif en raison d'un cancer prostatique [voir Folia de septembre 2011 et Folia de juin 2012]. Une injection (60 mg de dénosumab) est administrée tous les 6 mois. Depuis lors, Prolia® a également été autorisé pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de fractures. En 2012, une dose plus élevée de dénosumab a été mise sur le marché, sous le nom de spécialité Xgeva®, dans le cadre du traitement de métastases osseuses et de certaines tumeurs osseuses à cellules géantes.

- Concernant l'efficacité du dénosumab dans l'ostéoporose post-ménopausique, aucune nouvelle étude à grande échelle, randomisée et contrôlée par placebo, utilisant la prévention de fractures comme critère d'évaluation, n'a été publiée depuis l'étude FREEDOM [voir les Folia de juin 2012]. On ne dispose toujours pas d'études comparatives rigoureuses avec « prévention de fractures » comme critère d'évaluation primaire, entre le dénosumab et d'autres médicaments utilisés dans l'ostéoporose, mais également entre les autres médicaments contre l'ostéoporose entre eux. [Voir aussi la Fiche de transparence « Ostéoporose » (mise à jour jusqu'à mars 2015)]

- Outre les effets indésirables déjà connus du dénosumab (douleurs musculo-squelettiques et douleurs aux extrémités; infections telles qu'infections des voies urinaires et des voies respiratoires, mais aussi p.ex. de la cellulite qui peut être sévère), davantage de données ont été publiées ces dernières années au sujet d'un certain nombre d'effets indésirables rares: hypocalcémie (surtout durant les premières semaines de traitement, dont l'issue peut être fatale); ostéonécrose de la mâchoire et fractures de stress atypiques. L'ostéonécrose de la mâchoire et les fractures de stress atypiques sont plus rares en cas d'utilisation dans l'ostéoporose qu'en cas d'utilisation à doses élevées dans les métastases osseuses. Afin de réduire le risque d'hypocalcémie et d'ostéonécrose de la mâchoire lié au dénosumab dans le cadre de l'ostéoporose, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a pris ces dernières années un certain nombre de mesures de minimisation des risques. Concernant le risque éventuellement accru de cancer lié au dénosumab, on ne dispose pas de preuves suffisantes aujourd'hui pour déterminer un lien causal.

- Mesures de minimisation des risques concernant le dénosumab et l'hypocalcémie: (1) corriger une hypocalcémie éventuelle avant le début du traitement, (2) garantir une prise adéquate de calcium et de vitamine D, certainement chez les patients insuffisants rénaux sévères, et (3) contrôler les taux plasmatiques de calcium avant chaque dose chez tous les patients, dans les 2 semaines après la première dose chez les patients présentant des facteurs de risque d'hypocalcémie (entre autres insuffisance rénale sévère), ainsi qu'en cas de suspicion d'hypocalcémie (tels qu'apparition de spasmes musculaires, crampes, sensation de picotement dans les doigts, dans les orteils ou autour de la bouche).
- Mesures de minimisation des risques concernant le dénosumab et l'ostéonécrose de la mâchoire: (1) avant de débiter le traitement, contrôler la présence d'autres facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire (tabagisme, âge avancé, mauvaise hygiène de la bouche, chirurgie dentaire invasive, comorbidité, cancer à un stade avancé, traitement antérieur par des bisphosphonates, chimiothérapie, corticothérapie,

radiothérapie au niveau de la tête ou du cou), (2) chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires, effectuer un examen dentaire et éventuellement une intervention préventive, et (3) signaler au patient de communiquer les symptômes d'une éventuelle ostéonécrose de la mâchoire (p. ex. douleurs ou gonflement dans la bouche, déchaussement des dents, ulcères de la bouche qui ne guérissent pas).

- Le dénosumab est considéré dans la plupart des sources comme une option de second choix dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, à savoir lorsque les bisphosphonates oraux sont contre-indiqués (p. ex. en cas d'insuffisance rénale sévère) ou ne sont pas tolérés. C'est également dans ces conditions que Prolia® est remboursé par l'INAMI chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Selon certaines sources (*Pharma Selecta* 2016), le schéma d'administration du dénosumab (1 administration par voie sous-cutanée tous les 6 mois) pourrait donner une meilleure observance thérapeutique que celle des bisphosphonates (pour les préparations par voie orale, administration quotidienne ou hebdomadaire), mais on ignore si cela entraîne une meilleure prévention des fractures.

Aujourd'hui, un traitement par dénosumab reste plus coûteux pour la communauté qu'un traitement par alendronate p.ex. (70 mg d'alendronate per os, 1 x par semaine ; spécialité la moins chère). Pour le patient, le coût est comparable.

- Prix pour un an de traitement
 - pour la communauté: 360,42 euros (dénosumab) contre 93,04 euros (70 mg d'alendronate per os, une fois par semaine; spécialité la moins chère).
 - pour le patient: 23,60 euros (dénosumab) contre 26,04 euros (70 mg d'alendronate per os, une fois par semaine; spécialité la moins chère) [situation au 24/10/16].

Vaccins contre la rage (Rabipur®, Vaccin Rabique Merieux HDCV®): chapitre 12.1.1.8.

Le CBIP est d'avis que les vaccins contre la rage (Rabipur®, Vaccin Rabique Merieux HDCV®) ont une place limitée, que ce soit dans le cadre de la vaccination préventive ou dans le cadre de la vaccination après une exposition suspectée ou certaine au virus de la rage (« prophylaxie post-exposition »).

- La vaccination préventive contre la rage est uniquement recommandée chez certains voyageurs dans des circonstances risquées et des groupes professionnels spécifiques [voir site Web de l'IMT et l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (2013)].
- Depuis juillet 2016, il revient au médecin traitant d'évaluer la nécessité d'une « prophylaxie post-exposition ». L'ISP a rédigé un dossier reprenant les éléments qui permettent de prendre cette décision et des informations détaillées concernant entre autres les premiers soins de plaie, le schéma d'administration, la commande et l'obligation de déclaration.

Extrait allergénique de pollens de 5 graminées à usage sublingual (Oralair®): Chapitre 12.4.2.

Le CBIP est d'avis que cette préparation pour la désensibilisation sublinguale a toujours une place limitée. Aujourd'hui, l'effet clinique semble un peu plus important pour un extrait de pollens de 5 graminées que pour des préparations à base d'une seule graminée, mais le bénéfice clinique est modeste. Des effets indésirables locaux sont fréquents; des réactions anaphylactiques sont très rares mais la fréquence exacte n'est pas connue. Le coût est élevé et on ne dispose pas d'études comparatives de bonne qualité avec par exemple des préparations par voie sous-cutanée.

Oralair® comprimé sublingual a été introduit en octobre 2011 pour la désensibilisation en cas de rhinite allergique saisonnière provoquée par le pollen de graminées chez l'adulte et l'enfant dès l'âge de 5 ans [voir Folia de novembre 2011]. Une synthèse méthodique et méta-analyse récentes révèlent, en comparaison avec le placebo, une amélioration légère mais statistiquement significative sur un score symptomatique et un score évaluant l'usage d'autres médicaments contre le rhume des foins. Bien que le bénéfice soit un peu plus important avec un extrait allergénique de pollens de 5 graminées qu'avec des préparations à base d'une seule graminée, l'impact clinique de l'effet semble modeste [voir Fiche de transparence « Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins) », mise à jour septembre 2015].

Le bénéfice obtenu avec la désensibilisation sublinguale en comparaison avec le placebo est de moins de 1 point sur un score symptomatique allant de 0 à 18 ou 21 points (différence moyenne standardisée -0,28), et même le bénéfice en termes de recours à des médicaments est faible (différence moyenne standardisée -0,24). Une analyse de sous-groupe montre que le bénéfice obtenu avec un extrait allergénique de pollens de 5 graminées est un peu plus grand que celui obtenu avec l'extrait allergénique de pollens d'une seule graminée. Ainsi, la différence moyenne standardisée sur le score symptomatique pour l'extrait de pollens de 5 graminées est de -0,32 contre -0,22 pour l'extrait allergénique d'une seule graminée. En ce qui concerne le bénéfice quant à l'usage de médicaments, la différence moyenne standardisée est respectivement de -0,32 et -0,15.

Docosanol (Erazaban®): Chapitre 15.1.4.

La place du docosanol, comme celle des autres crèmes antivirales, reste très limitée dans le traitement de l'herpès labial. Le CBIP reste d'avis que le docosanol, tout comme les autres crèmes antivirales, n'est pas un traitement de premier choix dans le traitement de l'herpès labial.

Le docosanol est un antiviral qui peut être utilisé sous forme de crème à 10% dans le traitement des stades précoces d'un herpès labial récurrent (boutons de fièvre) chez les adultes et les adolescents immunocompétents. En termes de cicatrisation, le docosanol n'est pas plus efficace que l'aciclovir en crème et est à peine plus efficace qu'un excipient seul. Depuis 2011, aucune étude de bonne qualité sur la place du docosanol dans le traitement de l'herpès labial n'a été publiée.

Références importantes

Indacatérol

Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. Geneesmiddelenbulletin 2016;50:15-21, via <http://genesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd>

Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi: [10.1002/14651858.CD008989.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub3)

Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010139. doi: [10.1002/14651858.CD010139.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010139.pub2)

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015). Via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. Huisarts Wet 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222-34. doi: [10.1056/NEJMoa1516385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385), met editoriaal: Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. N Engl J Med 2016;374:2284-6 (doi: [10.1056/NEJMe1604444](https://doi.org/10.1056/NEJMe1604444))

Erdostéine

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015), via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. Huisarts Wet 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD001287. doi: [10.1002/14651858.CD001287.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub5)

NICE Clinical Guideline (CG101). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/full-guideline-134519581>

Silodosine

Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwasongwa B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. Comparative Effectiveness Review No. 178. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012- 00161-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC024-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2016. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2235>

Dénosumab

Black DM en Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2016;374:254-62 (doi: [10.1056/NEJMcp1513724](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724))

EMA Prolia®: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp

EMA Xgeva®: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp; www.afmps.be/sites/default/files/downloads/DHPC%20Prolia%20NL%20-%20website.pdf

Black DM en Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis (Clinical Practice). N Engl J Med 2016;374:254-62 (doi: [10.1056/NEJMcp1513724](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724))

Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-middelen-bij-osteoporose>

Health Canada. Summary Safety Review – Prolia (denosumab) – risk of malignancy (cancer) (2015), via www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia-eng.php

Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. SIGN Guideline n° 142 (maart 2015) via <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/142>

NHG-Standaard Fractuurpreventie (Tweede herziening): Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T et al. Huisarts Wet 2012;55:452-8, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fractuurpreventie-tweede-herziening>

NICE technology appraisal guidance (TA204): denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (oktober 2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>

Pharma Selecta 2016;32:3-8, via www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2016-20/761-nr-1-geneesmiddelintroducties-uit-2011-opnieuw-onder-de-loep-zonder-scrupules-de-stoffige-zolder-opgeruimd

Gupta A en March L. Treating osteoporosis. Aust Prescr 2016;39:40-6 (doi: [10.18773/austprescr.2016.028](https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.028))

Vaccin contre la rage

Conseil Supérieur de la Santé. Vaccin contre la rage – adultes (Avis 8818). Via www.health.belgium.be/fr/avis-8818-vaccination-rage-adultes

Institut de Médecine Tropicale (IMT). Rage. Via www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/frabi.pdf

Institut scientifique de Santé publique (ISP). Traitement de la rage humaine. Via https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/fr/indexc770.html?page=traitement_de_la_rage_humaine

Institut scientifique de Santé publique (ISP). Dossier: prophylaxie post-exposition contre la rage humaine. Via <https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/fr/uploads/File/PEP-Rage%20201607.pdf>

Extrait allergénique de pollens de 5 graminées à usage sublingual

Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2015;175:1301-9 (doi: [10.1001/jamainternmed.2015.2840](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840))

La Revue Prescrire. Extrait allergénique de pollens: trop d'effets indésirables. La Revue Prescrire 2015; 378: 268

Slovick A, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for treatment of allergic rhinitis. BMJ 2014;349:g6586 (doi: [10.1136/bmj.g6586](https://doi.org/10.1136/bmj.g6586))