



# Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

## Inhoud december 2017 volume 16 nummer 10

### Editoriaal

Interactie tussen informele en formele zorg werkt  
Barbara Claus, Omer Vanhaute

239

### Minerva

- Hoe patellatendinopathie behandelen?  
Jean-Raphaël de Caluwé, David Vandeput, Tom Poelman 241
- Clozapine voor therapieresistente schizofrenie: hoe sterk is de evidentie?  
Kirsten Catthoor 245
- Gecombineerde leefstijlinterventies voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes  
Katrien Benhalima 249
- Welke behandelingen effectief voor molluscum contagiosum?  
Marie-Anne Morren, Tom Poelman 253
- Bloedverdunners stoppen voor een niet-cardiale operatie?  
Paul De Cort 257

### EBM-begrippen

Wat zijn pre-post- (voor-na-) studies?  
Barbara Michiels

261



### Interactie tussen informele en formele zorg werkt

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent, Omer Vanhoute, Strategische beleidscel UZ Gent; Chronische ziekten FOD Volksgezondheid

Een goede ontslagplanning is een essentieel element in een efficiënt en veilig transmuraal gebeuren van ziekenhuis naar thuissituatie. De rol die informele zorg daarin kan spelen werd niet eerder besproken in Minerva. Een informele zorgverlener wordt gedefinieerd als een persoon die de patiënt onbezoldigd in zijn of haar dagelijkse activiteiten assisteert en soms ook bepaalde medische of emotionele zorgen voor zijn rekening neemt. Informele zorg wordt veelal verstrekt door één of meerdere mantelzorgers uit de directe omgeving, voortvloeiend uit een sociale relatie met de patiënt. In de meeste gevallen gaat het om een familielid, maar informele zorgverleners kunnen bij uitbreiding ook vrijwilligers zijn, zoals een patiëntenvereniging of geëngageerde bureaus (1).

Een recente meta-analyse (2) bundelde de resultaten van 15 gerandomiseerde gecontroleerde studies [waarvan 7 uit de Verenigde Staten] waarbij informele zorgverleners op het moment van de beslissing tot ziekenhuisontslag betrokken werden en analyseerde een aantal harde eindpunten: heropnamekans, tijd tot heropname en gemaakte gezondheidskosten direct volgend op ontslag. De doelgroep was telkens een patiëntenpopulatie ouder dan 65 jaar die kwetsbaar was wegens een verhoogde kans op polyfarmacie en met potentieel meer intensieve zorgnoden (3). De onderzochte interventies waren zeer heterogeen en betroffen meestal verschillende zorgcomponenten zoals het leveren van ziekenhuisdocumenten aan de huisarts (iets wat in onze zorgcontext standaard gebeurt) en uitgewerkte zorgplannen. In bepaalde gevallen ging het om medicatiereconciliatie. Soms werd gewerkt met videodemonstraties en *teach back* technieken voor de informele zorgverlener of de patiënt. Dit laatste houdt in dat de mantelzorgers of de patiënt de aangeleerde vaardigheid moet demonstreren om na te gaan of hij alles goed begrepen heeft. In enkele studies was ook follow-up opgenomen (door middel van telefonische opvolggesprekken of bezoeken) binnen een week tot 3 maanden na het ontslag. Het bundelen van de resultaten van 5 heterogene studies toonde aan dat de kans tot ziekenhuisheropname na 180 dagen was afgenomen met 24% (RR 0,76; 95% BI van 0,64 tot 0,90;  $I^2=30,8\%$ ) wanneer informele aan formele zorg gekoppeld werd in vergelijking met geen mantelzorgintegratie. Dit positieve resultaat laat echter niet toe om te bepalen welke interventie bij welke aandoening(en) het meest effectief is.

Een belangrijke opmerking is dat mantelzorg gekaderd moet worden binnen de aanwezige zorgcontext. In België verlopen heel wat post-ontslagzorgen via het uitgebreide netwerk van de thuiszorg en thuisverpleegkundigen. Met het korter worden van de opnameduur intensifieert deze extramurale zorg waarmee de mantelzorgers in contact komt. In de ziekenhuizen wordt vandaag bijvoorbeeld ingezet op de communicatie en de organisatie bij de verderzetting van intraveneuze antibiotherapie buiten het ziekenhuis. Bepaalde materialen worden via thuiszorgdiensten geleverd, andere dienen door de patiënt in het ziekenhuis te worden afgehaald en nog andere producten worden aangeboden door de huisapotheker (4). Een ander voorbeeld van het belang van mantelzorgintegratie is de organisatie van stomazorg (5,6). Het spreekt voor zich dat de inbreng van een niet-medisch geschoolde zorgverlener binnen deze context niet oneindig rekbaar is. We moeten dus waken over de mogelijkheden die patiënt en mantelzorgers hebben, en er dient daarbij ook rekening gehouden te worden met de weerbaarheid en de levenskwaliteit van de mantelzorger (5-10).

Het is belangrijk de meerwaarde van mantelzorgintegratie te kennen voor de zorgorganisatie rond de patiënt. De meta-analyse ging nog verder en onderzocht de mogelijke besparingen die mantelzorg zou kunnen opleveren. De vaststellingen hierover zijn niet eenduidig. Vier van de 7 studies - alle 4 uitgevoerd in de US - die kosten in rekening brachten, rapporteerden een statistisch significante daling van directe gezondheidsgerelateerde kosten in de periode na ontslag (bijvoorbeeld door verminderde kans op heropname en lagere heropnamekosten). De andere studies die kosten verzamelden, konden dit voordeel niet bevestigen. Over de kosten en de waardering van informele zorg of mantelzorg kan men trouwens debatteren. Informele zorg is immers niet altijd kosteloos. De tijdsinvestering van informele zorgverleners kan betekenen dat zij zelf werkverlet moeten opgeven, of moeten

investeren in extra kinderopvang om voor een oudere te zorgen, veelal met economische repercussies. Men zou deze informele hulp door naasten kunnen gelijkstellen aan de kosten van de goedkoopste professionele zorg. Dit noemt men ook wel een schaduwprijs (11).

## Besluit

Mantelzorgintegratie is zinvol voor een veilige en efficiënte ontslagplanning van ouderen. Een recente meta-analyse toont aan dat de heropnamekans daalt onafhankelijk van interventie of ziektebeeld. De integratie van informele zorg moet echter gekaderd worden binnen onze uitgebreide formele thuiszorg en er moet voldoende aandacht zijn voor de contextuele mogelijkheden van patiënt én mantelzorger.

## Referenties

1. USLegal. Informal Caregiver Law and Legal Definition. Url: <https://definitions.uslegal.com/i/informal-caregiver/> (geraadpleegd op 2/11/2017).
2. Rodakowski J, Rocco PB, Ortiz M et al. Caregiver integration during discharge planning for older adults to reduce resource use: a metaanalysis. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1748-1755. DOI: 10.1111/jgs.14873
3. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting. *Drugs Aging* 2010;27:1019-28. DOI: 10.2165/11584990-000000000-00000
4. Ravelingien T, Buyle F, et al. Een praktisch model voor thuisbehandeling met intraveneuze antibiotica therapie. *Farmaceutisch Tijdschrift voor België* 2016;3:22-31.
5. Crismer A. Impact van gastrostomie op de kwaliteit van leven bij patiënten en hun mantelzorgers. *Minerva* 2017;16(7):176-9.
6. Kurien M, Andrews R, Tattersall R, et al. Gastrostomies preserve but do not increase quality of life for patients and caregivers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1047-54. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.032
7. Cameron JI, Chu LM, Matte A, et al. RECOVER Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. *N Engl J Med* 2016;374:1831-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1511160
8. Vermandere M. Ondersteuning van mantelzorgers: nood aan een individuele aanpak. *Minerva* bondig 14/07/2017.
9. Vermeulen B. Meerwaarde van een multicomponente psychosociale interventie bij milde ziekte van Alzheimer? *Minerva* 2013;12(8):95-6.
10. Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ* 2012;345:e4693. DOI: 10.1136/bmj.e4693
11. Oostenbrinck JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. College voor zorgverzekeringen, Amstelveen, 2000.

# Hoe patellatendinopathie behandelen?

## Referentie

Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: a systematic review. *Arthroscopy* 2017;33:861-72. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.11.007

## Duiding

Jean-Raphaël de Caluwé, David Vandeput, Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Kinesitherapeuten (Wvkv), en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

## Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende invasieve en niet-invasieve behandelingen voor de behandeling van patellatendinopathie?

## Achtergrond

Patellatendinopathie, patellatendinitis of ‘jumpers knee’ is een vaak voorkomende oorzaak van anterieure kniepijn bij sporters (1,2). Het zou gaan om een chronisch degeneratief proces van de patellapees dat ontstaat door repetitieve bewegingen zoals springen, plotse versnellingen en plotse richtingsveranderingen bij sporten als basketbal, volleybal en voetbal (1-3). Momenteel wordt als behandeling fysiotherapie met nadruk op excentrische quadricepsoefeningen aanbevolen (4). Daarnaast doet men ook een beroep op andere niet-invasieve therapieën zoals infiltratie met corticosteroiden, scleroserende stoffen of plaatjesrijk plasma, laag intensieve pulserende ultrasone therapie en schokgolftherapie. Voor hardnekkige gevallen wordt vaak een open of arthroskopisch debridement van de degeneratieve zones van de pees toegepast. Het te verwachten effect van deze invasieve en niet-invasieve behandelingen is momenteel niet duidelijk.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed (van 1975 tot februari 2013), CINAHL, UptoDate, Google Scholar, Cochrane Reviews, SPORTDiscus.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: origineel onderzoek, patiënten met patellatendinopathie, met rapportering van therapeutische uitkomstmaten, gebruikmakend van de **VISA-P vragenlijst**, gerapporteerd in het Engels, gepubliceerd in een peer-reviewtijdschrift
- exclusiecriteria: niet-gepubliceerde studies zoals posterpresentaties en congresabstracts
- uiteindelijke selectie van 15 studies waarvan er 5 excentrische oefeningen evalueerden, 4 chirurgie, 4 schokgolftherapie, 2 infiltratie met plaatjesrijk plasma, 2 corticosteroïdinfusie, 1 ultrasone therapie en 1 sclerotherapie; gemiddelde follow-up bedroeg 15,2 (SD 13,6) maanden.

### Bestudeerde populatie

- 547 deelnemers met patellatendinopathie, gemiddelde leeftijd van 24 tot 34 jaar, 124 vrouwen en 423 mannen.

### Uitkomstmeting

- gemiddeld percentage verbetering op de VISA-P score voor de verschillende behandelingen
- random effect model.

## Resultaten

- voor excentrische oefeningen, chirurgie, schokgolftherapie en infiltratie met plaatjesrijk plasma zag men een statistisch significante verbetering in de VISA-P score (zie tabel)
- met corticosteroidinfiltraties zag men geen verbetering in de VISA-P score
- met ultrasonische therapie en sclerotherapie zag men een verbetering in VISA-P van respectievelijk 38% (95% BI van 31 tot 45) (N=1 studie) en 43% (95% BI van 38 tot 48) (N=1 studie).

Tabel. Effectgrootte (met 95% BI) van excentrische oefeningen, chirurgie, schokgolftherapie, infiltratie met plaatjesrijk plasma en infiltratie met corticosteroiden; met aantal studies en I<sup>2</sup> voor elke effectgrootte.

	Effectgrootte (95% BI)	Aantal studies	I <sup>2</sup>
Excentrische oefeningen	61% (53 tot 69)	5	72%
Chirurgie	57% (52 tot 62)	4	44%
Schokgolftherapie	54% (22 tot 87)	4	99%
Infiltratie plaatjesrijk plasma	55% (5 tot 105)	2	99%
Corticosteroidinfiltratie	20% (-20 tot 60)	2	94%

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een initiële behandeling van patellatendinopathie kan bestaan uit excentrische oefeningen, schokgolftherapie of infiltratie met plaatjesrijk plasma als monotherapie of als bijkomende therapie om het herstel te versnellen. Chirurgie en schokgolftherapie kunnen overwogen worden bij patiënten die met conservatieve therapie na 6 maanden niet verbeterd zijn. Corticosteroidinfiltraties zouden niet gebruikt mogen worden voor de behandeling van patellatendinopathie.

## Financiering van de studie & belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur krijgt ondersteuning van Smith & Nephew, Vericel, Commed, Depuy-Mitek and Zimmer.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Voor de rapportering van deze systematische review maakten de auteurs gebruik van de richtlijnen van **PRISMA** en **QUOROM**. De onderzoekers zochten in verschillende elektronische databanken, maar hielden geen rekening met andere bronnen. Grijs literatuur was zelfs een exclusiecriteria. Toch waren twee testen om **publicatiebias** op te sporen (Egger's test en Begg's test) statistisch niet significant. Om een meta-analyse mogelijk te maken includeerde men alleen studies die de gevalideerde VISA-P-vragenlijst gebruikten om de ernst van de aandoening in te schatten en op te volgen (5). Het is niet duidelijk hoeveel onderzoekers deelnamen aan de selectie van de studies en de extractie van de gegevens. Het beoordeelden van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde met de Coleman Score (6). Deze score van 0 tot 100 houdt onder meer rekening met studiegrootte, selectiebias, diagnostische zekerheid van de aandoening, correcte beschrijving van de interventie, studieopzet (RCT, prospectieve of retrospectieve cohortstudie), gemiddelde follow-up, relevantie van de uitkomstmaten, blindering van de uitkomstmeting. De gemiddelde Coleman-score bedroeg 86 (SD 9,7). Dat lijkt goed maar toch kunnen we ons vragen stellen bij de waarde van dit cijfer. Zo is het bijvoorbeeld merkwaardig dat men een Coleman-score van 95 toekent aan een retrospectieve analyse van twee chirurgische technieken (7). Ook blijkt uit de overzichtstabel dat 8 van de 15 geïncludeerde studies gerandomiseerd zijn uitgevoerd, maar de Coleman-score laat niet toe om te beoordelen in hoeverre de randomisatie correct verlopen is. Het grootste probleem van deze studie is echter de manier waarop men de meta-analyse uitvoerde. Men berekende voor elke behandeling de effectgrootte door de pre-post-verschillen in de interventiegroepen van de verschillende studies te poolen (**pre-post studie**). Door geen rekening te houden met de controlearmen is het daarom niet meer mogelijk om het reële effect van de verschillende interventies correct in te schatten (> *methodologisch artikel in dit nummer*).

## Interpretatie van de resultaten

Op basis van de resultaten van hun meta-analyse besluiten de onderzoekers dat excentrische oefeningen het meeste effect hebben voor de behandeling van patellatendinopathie. Schokgolftherapie en infiltraties met plaatjesrijk plasma zijn volgens hen valabele alternatieven. Ook voor het overwegen van chirurgie bij aanhoudende klachten na 6 maanden conservatieve behandeling beweren ze over voldoende bewijs te beschikken. Corticosteroïdinfiltaties zijn voor hen als behandelingsoptie uitgesloten.

Gezien de ernstige methodologische beperkingen van deze systematische review en meta-analyse (*zie hoger*) kunnen de besluiten van de auteurs sterk in twijfel getrokken worden. Onderzoekers van een eerder uitgevoerde systematische review (8) van RCT's (waarvan er 7 zijn opgenomen in de huidige systematische review) met correcte analyse van de methodologische kwaliteit (9,10) besloten geen meta-analyse uit te voeren wegens heterogeniteit in studieopzet, behandelingsmethoden en uitkomstmaten. 7 van de 9 studies met hoge methodologische kwaliteit onderzochten het effect van excentrische oefeningen. Voor 5 RCT's (n=130), waarvan er 3 (11-13) ook zijn opgenomen in de huidige systematische review, was er een verbetering van de klachten ten opzichte van de beginwaarden (pre-post-analyse), zowel voor de interventie- als voor de controlegroep. In 5 studies (2 opgenomen in de huidige systematische review (11,12)) zag men echter géén verschil tussen de interventie- en de controlegroep. Eén studie (n=39) vond na 6 maanden een statistisch significant beter resultaat van excentrische oefeningen en weerstandsoefeningen versus corticosteroïdinfiltaties (13). In een andere studie (n=30) zag men statistisch significant meer effect met oefentherapie versus ultrasone therapie en versus dwarsfricties (14). Een studie van lage methodologische kwaliteit (tevens opgenomen in de huidige systematische review) kon een statistisch significante verbetering met excentrische oefeningen (rekoefeningen) aantonen in vergelijking met concentrische oefeningen (samentrekkende oefeningen) (15). Ondanks het feit dat slechts 3 (op 7) kleine studies konden aantonen dat excentrische oefeningen het beter doen dan andere behandelingen, besluiten de auteurs van de systematische review (8) tot een sterk onderbouwde meerwaarde van excentrische oefeningen als behandeling van patellatendinopathie. Maar, zijn deze oefeningen ook beter dan geen behandeling of een placebobehandeling? Daar kunnen we momenteel niet op antwoorden. Matig bewijs bestaat er volgens hen ook voor het effect van weerstandsoefeningen (13) én voor de afwezigheid van effect van ultrasone therapie (16). Voor schokgolftherapie (17) en sclerotherapie (18) vinden zij onvoldoende bewijs. Wat betreft het effect van schokgolftherapie includeerde de huidige systematische review nog 3 extra studies. Eén studie toonde na 6 maanden meer effect met infiltratie van plaatjesrijk plasma dan met schokgolftherapie (19), een andere RCT toonde geen verschil met een placebobehandeling (20) en een observationele studie toonde geen verschil met chirurgie (21). De enige extra studie met plaatjesrijk plasma was een cohortonderzoek (22) en voegt dus weinig toe aan de resultaten van de studie die plaatjesrijk plasma met schokgolftherapie vergeleek (19).

## Besluit van Minerva

Uit deze systematische review en meta-analyse is het onmogelijk om conclusies te trekken. De methodologie is zeer zwak en de meta-analyse van de effectgroottes voor de verschillende interventies is misleidend. Naar analogie met de resultaten van een eerdere systematische review lijkt excentrische oefentherapie het beter te doen dan andere vormen van therapie. Verder onderzoek naar deze en naar andere behandelingen van patellatendinopathie is noodzakelijk.

## Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om bij klachten van patellatendinopathie tijdelijk (1 tot 2 maanden) de uitlokkende sportactiviteiten te onderbreken en bewegingsalternatieven te zoeken (1,4). Andere aanbevelingen zijn het gebruik van anti-inflammatoire middelen, het injecteren van corticosteroïden,



excentrieke dijspieroefeningen en sclerotherapie (4). Op basis van een eerdere systematische review weten we dat er momenteel alleen voor excentrische oefentherapie beperkt bewijs bestaat (8).

## Referenties

1. NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten. M107 (Actualisering van M65 en M67, februari 2016).
2. Zwerver J, Bredeweg SW, van den Akker-Scheek I. Prevalence of jumper's knee among nonelite athletes from different sports: a cross-sectional survey. *Am J Sports Med* 2011;39:1984-8. DOI: 10.1177/0363546511413370
3. Khan KM, Bonar F, Desmond PM, et al. Patellar tendinosis (jumper's knee): findings at histopathologic examination, US, and MR imaging. Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *Radiology* 1996;200:821-7. DOI: 10.1148/radiology.200.3.8756939
4. Sportblessures en de preventie ervan. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 05/04/2013 Laatste review: 05/04/2013.
5. Visentini PJ, Khan KM, Cook JL, et al. The VISA score: an index of severity of symptoms in patients with jumper's knee (patellar tendinosis). Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *J Sci Med Sport* 1998;1:22-8.
6. Coleman BD, Khan KM, Maffulli N, et al. Studies of surgical outcome after patellar tendinopathy: clinical significance of methodological deficiencies and guidelines for future studies. Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10:2-11. DOI: 10.1034/j.1600-0838.2000.010001002.x
7. Coleman BD, Khan KM, Kiss ZS, et al. Open and arthroscopic patellar tenotomy for chronic patellar tendinopathy. A retrospective outcome study. Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *Am J Sports Med* 2000;28:183-90. DOI: 10.1177/03635465000280020801
8. Larsson ME, Käll I, Nilsson-Helander K. Treatment of patellar tendinopathy - a systematic review of randomized controlled trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:1632-46. DOI: 10.1007/s00167-011-1825-1
9. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L; Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28:1290-9. DOI: 10.1097/01.BRS.0000065484.95996.AF
10. Higgins JP, Altman D. Assessing risk of bias in included studies. Chapter 8. In: Higgins JP, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>
11. Bahr R, Fossan B, Loken S, Engebretsen L. Surgical treatment compared with eccentric training for patellar tendinopathy (jumper's knee). A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1689-98. DOI: 10.2106/JBJS.E.01181
12. Frohm A, Saartok T, Halvorsen K, Renstrom P. Eccentric treatment for patellar tendinopathy: a prospective randomised short-term pilot study of two rehabilitation protocols. *Br J Sports Med* 2007;41:e7. DOI: 10.1136/bjism.2006.032599
13. Kongsgaard M, Kovanen V, Aagaard P, et al. Corticosteroid injections, eccentric decline squat training and heavy slow resistance training in patellar tendinopathy. *Scand J Med Sci Sports* 2009;19:790-802. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.00949.x
14. Stasinopoulos D, Stasinopoulos I. Comparison of effects of exercise programme, pulsed ultrasound and transverse friction in the treatment of chronic patellar tendinopathy. *Clin Rehabil* 2004;18:347-52. DOI: 10.1191/0269215504cr757oa
15. Jonsson P, Alfredson H. Superior results with eccentric compared to concentric quadriceps training in patients with jumper's knee: a prospective randomised study. *Br J Sports Med* 2005;39:847-50. DOI: 10.1136/bjism.2005.018630
16. Warden SJ, Metcalf BR, Kiss ZS, et al. Low-intensity pulsed ultrasound for chronic patellar tendinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:467-71. DOI: 10.1093/rheumatology/kem384
17. Wang CJ, Ko JY, Chan YS, et al. Extracorporeal shockwave for chronic patellar tendinopathy. *Am J Sports Med* 2007;35:972-8. DOI: 10.1177/0363546506298109
18. Hoksrud A, Torgalsen T, Harstad H, et al. Ultrasound guided sclerosis of neovessels in patellar tendinopathy: a prospective study of 101 patients. *Am J Sports Med* 2012;40:542-7. DOI: 10.1177/0363546511433012
19. Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, et al. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Am J Sports Med* 2013;41:795-803. DOI: 10.1177/0363546513475345
20. Zwerver J, Hartgens F, Verhagen E, et al. No effect of extracorporeal shockwave therapy on patellar tendinopathy in jumping athletes during the competitive season: a randomized clinical trial. *Am J Sports Med* 2011;39:1191-9. DOI: 10.1177/0363546510395492
21. Peers KH, Lysens RJ, Brys P, Bellemans J. Cross-sectional outcome analysis of athletes with chronic patellar tendinopathy treated surgically and by extracorporeal shock wave therapy. *Clin J Sport Med* 2003;13:79-83.
22. Gosens T, Den Ouden BL, Fievez E, et al. Pain and activity levels before and after platelet-rich plasma injection treatment of patellar tendinopathy: a prospective cohort study and the influence of previous treatments. *Int Orthop* 2012;36:1941-6. DOI: 10.1007/s00264-012-1540-7

# Clozapine voor therapieresistente schizofrenie: hoe sterk is de evidentie?

## Referentie

Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2016;209:385-92. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.177261

## Duiding

Kirsten Catthoor, psychiater psychosezorg PZ ZNA Stuivenberg

## Klinische vraag

Is clozapine effectiever dan eerste- of tweedegeneratieantipsychotica voor het verminderen van psychotische symptomen bij patiënten met therapieresistente schizofrenie?

## Achtergrond

Clozapine wordt voorbehouden als behandeling voor therapieresistente schizofrenie (1-5). Het gebruik van deze molecule wordt echter vaak uitgesteld uit vrees voor ernstige en potentieel lethale ongewenste effecten zoals agranulocytose (1) en wegens de beperkte evidentie over de voordelen. De enige meta-analyse die het effect van clozapine onderzocht bij therapieresistente patiënten vergeleek immers enkel met de (oudere) eerstegeneratieantipsychotica (chlorpromazine en haloperidol) (6). Intussen werden meerdere RCT's uitgevoerd die het effect van clozapine vergelijken met tweedegeneratieantipsychotica (risperidon, olanzapine, quetiapine).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Schizophrenia Group's Trials Register, PubMed, EMBASE; tot 6/2/2015
- referentielijsten van geselecteerde artikels, systematische reviews, posters, conferentiesyllabi, case studies, lezersbrieven, editoriaalen
- contacteren van domeinexperten om ongepubliceerde gegevens op te sporen
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 21 gerandomiseerde gecontroleerde studies, waarvan 18 dubbelblind en 3 open label met geblindeerde uitkomstevaluatie, die clozapine vergeleken met een eerste- of tweedegeneratieantipsychoticum (in totaal 25 controlegroepen) en rapporteerden over psychotische symptomen, therapierespons, ongewenste effecten en studie-uitval
- exclusie van crossover-studies.

### Bestudeerde populatie

- 2 364 patiënten met therapieresistente schizofrenie, schizo-affectieve of schizofreniforme stoornis; therapieresistentie gedefinieerd als minstens 1 (liefst 2) behandelingspogingen met een eerste- of tweedegeneratieantipsychoticum gedurende minstens 6 weken aan een equivalente dosering van minstens 600 mg chlorpromazine.



## **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: verandering in psychotische symptomen, gemeten met de **Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)** of de **Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**
- secundaire uitkomstmaten: verandering in positieve en negatieve symptomen, responsratio (gedefinieerd als 20% daling van BPRS-score én een **Clinical Global Inventory (CGI)-schaal**  $\geq 3$  of een BPRS-score  $\leq 35$  na behandeling), studie-uitval, ongewenste effecten
- gebruik van zoveel mogelijk intention-to-treat-gegevens
- random effects model
- subgroepanalyses voor korte- ( $< 3$  maanden) en lange- ( $\geq 3$  maanden) termijneffecten
- sensitiviteitsanalyses om de invloed van dosis, eerste- of tweedegeneratieantipsychotica, sponsoring door de farmaceutische industrie, zorgcontext op de resultaten te achterhalen.

## **Resultaten**

- meer verbetering van psychotische symptomen met clozapine versus controle op korte termijn (SMD -0,39 met 95% BI van -0,61 tot -0,17; N=20 vergelijkingen;  $I^2=68\%$ ) maar niet op lange termijn (N=11 vergelijkingen;  $I^2=39\%$ ); meer verbetering van positieve psychotische symptomen met clozapine versus controle op korte (SMD -0,27 met 95% BI van -0,47 tot -0,08; N=8 vergelijkingen;  $I^2=32\%$ ) en op lange termijn (SMD -0,25 met 95% BI van -0,43 tot -0,08; N=7 vergelijkingen;  $I^2=0\%$ ); meer verbetering van negatieve psychotische symptomen met clozapine versus controle op korte termijn (SMD -0,25 met 95% BI van -0,40 tot -0,10; N=7 vergelijkingen;  $I^2=6\%$ ) maar niet op lange termijn (N=8 vergelijkingen;  $I^2=64\%$ ); betere resultaten (zowel op korte als op lange termijn) in studies met gehospitaliseerde patiënten en in studies zonder farmaceutische sponsoring; betere resultaten op lange termijn wanneer de score voor psychose hoger was in het begin van de studie
- versus een controlegroep was er meer therapierespons met clozapine op korte (RR 1,17 met 95% BI van 1,07 tot 2,73; ARR 12,48% met 95% BI van 7,52 tot 17,43; NNT 9; N=8 studies) maar niet op lange termijn (N=5 studies); geen statistisch significant verschil wanneer men vergeleek met alleen tweedegeneratieantipsychotica; meer winst na exclusie van studies zonder farmaceutische sponsoring
- geen verschil tussen clozapine en controle in studie-uitval
- statistisch significant meer sialorree (NNH 4), tachycardie (NNH 7), stuipen (NNH 17), koorts (NNH 19), duizeligheid (NNH 11), sedatie (NNH 7), obstipatie (NNH 12), nausea en braken (NNH 19) en minder insomnia (NNT 13) en droge mond (NNT 7) met clozapine versus controle.

## **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat clozapine superieur is voor therapieresistente ziekte, maar wanneer een respons na 6 maanden uitblijft, zouden geneesmiddelen met minder ongewenste effecten overwogen moeten worden.

## **Financiering van de studie**

De eerste auteur kreeg gedeeltelijke financiële ondersteuning van het National Health and Medical Research Council via een beurs voor onderzoekers aan het begin van de carrière, Early Career Fellowships (NHMRC ECF).

## **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen belangenconflicten aangegeven.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De onderzoekers volgden de PRISMA-richtlijnen voor de rapportering van hun systematische review. Therapieresistentie is duidelijk gedefinieerd, maar slechts 6 studies voldeden aan alle criteria.

11 studies includeerden patiënten met behandelingsintolerantie in plaats van therapieresistentie. Er rijzen daarom vragen over de klinische homogeniteit van de geïncludeerde patiëntengroep. Een recente publicatie constateerde dat 50% van de studies over schizofrenie geen criteria en 45% onduidelijke criteria over therapierespons en therapieresistentie hanteerden (7). Op basis van deze vaststelling pleiten de auteurs voor striktere criteria, namelijk: de huidige symptomen zijn met een minimale duur en ernst volgens een gestandaardiseerde schaal aanwezig, er is daarnaast ook sprake van een matige tot ernstige functionele beperking (er was minstens 1 voorafgaande behandelingspoging), een eerdere behandeling bestond uit minstens 2 andere voldoende gedoseerde antipsychotica gedurende een minimale duur gegeven, therapietrouw werd systematisch gemonitord en de minimale criteria voor therapietrouw zijn bereikt, criteria die responsiviteit duidelijk aflijnen van resistentie zijn aanwezig. Ook op vlak van andere karakteristieken, zoals setting (ambulant of hospitaal), gebruikte controlemedicatie (eerste- of tweedegeneratieantipsychotica), follow-up (6 weken tot 78 weken) was er veel klinische heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies van de huidige systematische review. De onderzoekers voerden daarom een **subgroepanalyse** (korte versus lange termijn) en verschillende **sensitiviteitsanalyses** uit.

De zoektocht in de literatuur was uitgebreid en er kon geen selectiebias aangetoond worden. Selectie van studies, extractie van gegevens en beoordeling van studiekwaliteit gebeurde telkens door twee onafhankelijke onderzoekers. Door consensus werden discrepanties opgelost en een derde onderzoeker valideerde de data-extractie.

Globaal was de kwaliteit van de 21 geïncludeerde studies redelijk goed. 18 studies rapporteerden een adequate randomisatie en in 17 studies was er **concealment of allocation**. Alhoewel moeilijk te realiseren wegens het specifieke profiel van de ongewenste effecten zouden 18 studies toch **dubbelblind** uitgevoerd zijn. Voor alle studies was de studie-uitval correct beschreven en 17 studies rapporteerden intention-to-treat-gegevens.

### Interpretatie van de resultaten

Zowel op korte als op lange termijn scoorde clozapine beter dan andere antipsychotica in het verminderen van positieve symptomen bij therapieresistente schizofrenie. Voor wat betreft de negatieve symptomen zag men enkel op korte termijn meer verbetering met clozapine. Alhoewel consistent met de bevindingen van een gelijkaardige recente meta-analyse (8) kunnen de auteurs hiervoor geen directe verklaring geven. Ze suggereren wel de mogelijkheid dat clozapine in sommige studies ondergedoseerd is. Echter, zonder gegevens over plasmaconcentraties (slechts in 3 studies bekend) kan deze hypothese niet hard gemaakt worden. Omdat er ook voor therapierespons alleen meer effect was met clozapine op korte termijn, adviseren de auteurs om bij afwezigheid van respons na 6 maanden over te schakelen naar antipsychotica met minder negatieve bijwerkingen. Ze wijzen op het afwegen van een NNT=9 voor therapierespons op korte termijn met een NNH tussen 4 voor sialorree en 19 voor koorts. Klinisch relevante gegevens zoals herval en hospitalisatie werden buiten beschouwing gelaten. Evenmin zijn er voldoende gegevens over hematologische ongewenste effecten, maar kon men anderzijds geen verhoogde studie-uitval met clozapine vaststellen. In observationele studies is de meerwaarde van clozapine in het aantal opnamedagen of hospitalisaties wel aangetoond (9).

De sensitiviteitsanalyses leverden enkele interessante resultaten op. Zo blijkt dat – in tegenstelling tot vorige systematische reviews (7) – gesponsorde studies minder goede resultaten opleverden. De auteurs verklaren dit met het feit dat 12 van de 14 meest recente studies gesponsord waren door de producenten van tweedegeneratieantipsychotica terwijl oudere studies meestal gesponsord zijn door de producent van clozapine.

## Andere studies

Een ongeveer gelijktijdig gepubliceerde meta-analyse van Samara et al. (8) onderzocht de effectiviteit en tolerantie van verschillende antipsychotica voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie. De onderzoekers includeerden ongeveer dezelfde studies met clozapine. Op basis van een gewone en een netwerk meta-analyse concludeerde men dat er onvoldoende bewijs bestaat voor de superioriteit van clozapine tegenover tweedegeneratieantipsychotica, maar wel tegenover haloperidol.

## Besluit van Minerva

Op basis van deze correct uitgevoerd systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat clozapine op korte termijn beter dan andere antipsychotica positieve symptomen kan onderdrukken bij therapieresistente patiënten met schizofrenie. Verder onderzoek met een correcte definiëring van therapieresistentie en voldoende aandacht voor ongewenste effecten is absoluut noodzakelijk.

## Voor de praktijk

Hoewel alle belangrijke internationale richtlijnen clozapine als eerste farmacologische keuze vooropstellen voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie (1-5), kunnen we op basis van twee recent gepubliceerde meta-analyses besluiten dat er hiervoor weinig harde wetenschappelijke evidentie bestaat. In afwachting van verder onderzoek blijft clozapine een belangrijke tweedelijnsbehandelingsoptie voor patiënten met aanhoudende psychotische symptomen na eerdere behandelingspogingen met andere antipsychotica. Gedurende de eerste 18 weken van de behandeling moeten wekelijks bloedafnames met bepaling van de witte bloedcellen gebeuren, en vervolgens maandelijks tot 4 weken na het beëindigen van de behandeling. Ook moet de patiënt geïnformeerd worden over alarmsignalen, zoals plotse koorts, die kunnen wijzen op hematotoxiciteit (1,10). Een andere complicatie die de nodige aandacht vraagt, is het risico van ernstige obstipatie.

## Productnamen

- clozapine = Leponex

## Referenties

1. Clozapine. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, oktober 2017.
2. Clozapinebehandeling. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/10/2014. Laatste review: 05/08/2013.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG 178]. NICE, March 2014.
4. Barry SJ, Gaughan TM, Hunter R. Schizophrenia. BMJ Clinical Evidence. Web publication date: 28 June 2012 (based on May 2010 search).
5. Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry 2014;14:102. DOI: 10.1186/1471-244X-14-102
6. Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. Br J Psychiatry 2003;183:161-6.
7. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. Am J Psychiatry 2017;174:216-29. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
8. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2016;73:199-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2955
9. Nyakyoma K, Morriss R. Effectiveness of clozapine use in delaying hospitalization in routine clinical practice: a 2 year observational study. Psychopharmacol Bull 2010;43:67-81.
10. Schizofrenie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 25/02/2014. Laatste review: 25/02/2014. Laatste contextuele review: 11/12/2015.

# Gecombineerde leefstijlinterventies voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes

## Referentie

Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD011970.pub2

## Duiding

Katrien Benhalima, Endocrinologie, UZ Leuven

## Klinische vraag

Wat is het effect op moeder en kind van gecombineerde leefstijlinterventies met of zonder farmacotherapie als behandeling voor zwangerschapsdiabetes in vergelijking met de gebruikelijke opvolging of een andere leefstijlinterventie?

## Achtergrond

Zwangerschapsdiabetes is een steeds vaker voorkomende verwikkeling (1). De aandoening wordt gedefinieerd als “glucose-intolerantie of hyperglykemie ontstaan of voor het eerst vastgesteld tijdens de zwangerschap” (2). Diagnose en behandeling van zwangerschapsdiabetes zou het aantal ernstige perinatale verwikkelingen reduceren (3). Een behandeling bestaat in de eerste plaats uit voedings- en bewegingsadvies (1). Voor de meerwaarde van beide interventies bestaat er momenteel echter weinig evidentie (4,5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Pregnancy and Childbirth Group’s Trials Register (databank gebaseerd op een wekelijkse tot maandelijks zoektocht in CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, een handmatige zoektocht in 30 tijdschriften en syllabi van belangrijke congressen en een wekelijkse alert van 44 tijdschriften); tot 14/05/2016
- ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; tot 14/05/2016
- referentielijsten van gevonden studies
- geen taal- noch tijdsrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 15 RCT’s die gecombineerde leefstijlinterventies (combinatie van minstens 2 interventies zoals dieet, fysieke activiteit, educatie, gedragsveranderingstechnieken, zelfmonitoring van glykemie) vergelijken met gebruikelijke zorg of met een andere (gecombineerde) leefstijlinterventie
- exclusie van quasi-gerandomiseerde studies en van crossover-studies.

### Bestudeerde populatie

- 4 501 zwangere vrouwen (19 tot 1 000 per studie) van gemiddeld 29 tot 35 jaar oud (bekend in 11 studies), met een gemiddelde BMI  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> (bekend in 7 studies) en met zwangerschapsdiabetes (op basis van 6 verschillende diagnostische criteria), wel of niet onder behandeling met orale antidiabetica of insuline; 3 768 kinderen
- exclusie van patiënten met vooraf bestaande diabetes type 1 of 2.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - voor de moeders: hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap (inclusief pre-eclampsie, eclampsie en zwangerschapshypertensie), keizersnede, ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus
  - voor de pasgeborenen: perinatale (foetaal en neonataal) sterfte en kindersterfte, macrosomie, samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby (zoals mortaliteit, schouderdystocie, botfractuur, zenuwuitval), neurosensorische stoornissen op latere kinderleeftijd
- secundaire uitkomstmaten:
  - voor de moeder op korte termijn (zoals gebruik van supplementaire medicatie, hypoglykemie, glykemiecontrole, gewichtstoename, inductie van arbeid, post-partumbloeding en -infectie, perineaal trauma/scheur, borstvoedingspercentage, levenskwaliteit) en op lange termijn (zoals postnatale depressie, postnatale gewichtsretentie, glucose-intolerantie, cardiovasculaire gezondheid)
  - foetaal en neonataal (zoals doodgeboorte, neonatale mortaliteit, macrosomie, te laag geboortegewicht, geboortetrauma, zwangerschapsduur, vroeggeboorte, Apgar-score <7 na 5 minuten, geboortegewicht, geboortelengte, adipositas, neonatale hypoglykemie, RDS, neonatale icterus)
  - als kind op latere leeftijd (zoals gewicht, lengte, adipositas, glucose-intolerantie, dyslipidemie of metabool syndroom)
  - gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen (zoals aantal antenatale bezoeken, verwijzingen en hospitalisaties, opname op neonatale intensieve zorgen)
- subgroep- en sensitiviteitsanalyses in geval van heterogeniteit.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten: met gecombineerde leefstijlinterventies versus controle was er minder kans op macrosomie (RR 0,60 met 95% BI van 0,50 tot 0,71; N=6, n=2 994; I<sup>2</sup>=4%); er was geen verschil in hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap, risico van keizersnede, ontwikkeling van type 2 diabetes mellitus bij de moeder, perinatale mortaliteit en samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby; geen gegevens over het risico van neurosensorische stoornissen op latere kinderleeftijd
- secundaire uitkomstmaten:
  - bij de moeders die een gecombineerde leefstijlinterventie kregen was er een toename in gebruik van supplementair insuline (RR 2,54 met 95% BI van 1,19 tot 5,42; N=9, n=3254; I<sup>2</sup>=80%), meer glykemiecontrole (daling van postprandiale glykemie met een MD van -27,11 mg/dl (95% BI van -44,62 tot -9,61; N=4, n=588; I<sup>2</sup>=97%) en daling van HbA1c met een MD van -0,33 mmol/mol (95% BI van -0,47 tot -0,19; N=6, n=532; I<sup>2</sup>=66%), minder gewichtstoename (MD -1,30 kg met 95% BI van -2,26 tot -0,35; N=4, n=2930; I<sup>2</sup>=80%), minder kans op postnatale depressie (RR 0,49 met 95% BI van 0,31 tot 0,78; N=1); geen verschil in toename van hypoglykemie (N=1), inductie van arbeid (N=4), post-partumbloeding (N=2) en -infectie (N=1), perineaal trauma/scheur (N=1), borstvoedingspercentage (N=2), postnatale gewichtsretentie (N=1), glucose-intolerantie (N=1), cardiovasculaire gezondheid (N=1)
  - bij de pasgeborenen was er minder kans op macrosomie (RR 0,64 met 95% BI van 0,48 tot 0,87; N=7, n=3422; I<sup>2</sup>=65%), schouderdystocie (RR 0,38 met 95% BI van 0,21 tot 0,66; N=5, n=2894, I<sup>2</sup>=0%), vroeggeboorte (RR 0,71 met 95% BI van 0,53 tot 0,96; N=4, n=1797, I<sup>2</sup>=27%), er was ook een lager geboortegewicht (MD -109,64 g met 95% BI van -149,77 tot -69,51; N=6, n=3071, I<sup>2</sup>=0%) en vetmassa (MD -37,30 g met 95% BI van -63,97 tot -10,63; N=1, n=958); geen verschil in doodgeboorte (N=4), neonatale sterfte (N=5), te laag geboortegewicht (N=4), zwangerschapsduur (N=5), Apgar-score <7 na 5 minuten (N=1), geboortelengte, neonatale hypoglykemie (N=6), RDS (N=4), neonatale icterus (N=4)

- op latere kinderleeftijd was er geen verschil in gewicht (N=1), lengte (N=1), adipositas (N=3), glucose-intolerantie (N=1), dyslipidemie of metabool syndroom (N=1)
- er was geen verschil in antenatale bezoeken en verwijzingen (N=1), noch in opname op neonatale intensieve zorgen (N=3); er waren wel meer bezoeken bij een diëtist en diabeteseducator (N=1).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat vrouwen die een leefstijlinterventie kregen, minder postnatale depressies ontwikkelden en meer de post-partumgewichtstreefcijfers bereikten. Leefstijlinterventies verlaagden ook het risico van macrosomie en neonatale adipositas. Langetermijnvoordelen en -nadelen voor moeder en kind zijn slecht gerapporteerd en moeten verder onderzocht worden. Verder onderzoek moet ook achterhalen welke interventies het meest kosteneffectief zijn en door welke gezondheidswerkers ze best uitgevoerd worden.

### **Financiering van de studie**

Funding werd gerapporteerd in 7 studies en geen enkele studie werd gefinancierd door de farmaceutische industrie.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Dit werd gerapporteerd in 4 studies en bij 1 auteur werd een belangenconflict vermeld.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De auteurs van deze systematische review gebruikten een bestaande databank die regelmatig wordt geüpdatet met nieuw studiemateriaal uit 4 elektronische bronnen en 74 artikels. Daarnaast gingen ze ook op zoek naar (nog) niet gepubliceerde studies. Slechts 45 publicaties met resultaten van 15 verschillende RCT's konden geselecteerd worden. De kleinste studie includeerde slechts 19 deelnemers, de 2 grootste studies allebei ongeveer 1 000 deelnemers en de overgrote meerderheid van studies 300 of minder deelnemers. Voor veel primaire en secundaire uitkomstmaten was het aantal beschikbare studies om een betrouwbare meta-analyse uit te voeren dus te beperkt. Wat betreft de primaire uitkomstmaten waren voor het risico van keizersnede (10 studies) en macrosomie (6 studies) het grootste aantal studies beschikbaar. Voor perinatale mortaliteit, ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus bij de moeder en een samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby waren telkens slechts 2 studies beschikbaar. Voor heel wat secundaire uitkomstmaten werd er slechts 1 bruikbare studie gevonden. Geen enkele studie rapporteerde over neurosensorische problemen bij het kind op latere leeftijd of over de ontwikkeling van diabetes mellitus en adipositas op volwassen leeftijd. Naast de onnauwkeurigheid door een te klein aantal studies liggen ook de inconsistentie van de resultaten en het hoog risico van bias aan de basis van een lage tot zeer lage graad van evidentie voor de meeste uitkomstmaten. De 2 grootste RCT's, die de resultaten van deze systematisch review domineren (3,6), hebben een laag risico van **bias**. Voor de andere studies is het risico van bias veel hoger wegens onduidelijkheid over allocation concealment, blinding van de uitkomstevaluatie en selectieve rapportering van uitkomstmaten. Door het beperkte aantal studies per meta-analyse is er slechts 1 funnel plot (voor het risico van keizersnede) uitgevoerd om publicatiebias op te sporen. Tussen de geïncludeerde studies was er een belangrijke **klinische heterogeniteit**. Men gebruikte 6 verschillende diagnostische criteria voor de diagnose van zwangerschapsdiabetes. Er was bovendien ook een grote variatie in de samenstelling van de interventies. Het is dan ook onmogelijk om na te gaan welke interventie voor welke groep van patiënten het meeste effectief is.

### **Interpretatie van de resultaten**

De meta-analyse toont aan dat gecombineerde leefstijlinterventies, bestaande uit dieet, oefeningen, zelfmonitoring van glykemie en/of diabeteseducatie, het risico van macrosomie verminderen (matige **GRADE**). Deze winst vertaalt zich niet in een reductie van het aantal keizersnedes (lage **GRADE**),



inducties van de arbeid (hoge GRADE), perineale traumata/scheuren (matige GRADE), perinatale sterfte (lage GRADE) en een samengesteld eindpunt van overlijden en ernstige morbiditeit bij de baby (zeer lage GRADE). Men zag een daling van neonatale adipositas (lage GRADE) maar geen daling van adipositas op kinderleeftijd (matige GRADE). Bij de moeders had de interventie geen effect op hypertensieve aandoeningen (lage GRADE), maar er was wel een lager risico van postnatale depressie (lage GRADE) en een hogere kans op het bereiken van de post-partumgewichtstreefcijfers (lage GRADE). Het sneller weer op gewicht komen na de bevalling kan belangrijk zijn omdat gewichtsretentie na de bevalling geassocieerd is met meer risico van zwangerschapsverwikkelingen in een volgende zwangerschap en met meer risico van ontstaan van overgewicht bij de moeder later (7). De eerder teleurstellende resultaten van gecombineerde interventies versus gebruikelijke zorg zou men kunnen verklaren met het feit dat het starten van dieet- en bewegingsadvies (die als component in de meeste interventies aanwezig zijn) tijdens de zwangerschap te laat is om nog een significant effect op zwangerschapsverwikkelingen te kunnen hebben. Het is dan ook waarschijnlijk effectiever dat vrouwen met overgewicht of obesitas hun zwangerschap plannen en reeds voor de zwangerschap begeleid worden om te vermageren. Een grote Vlaamse RCT is momenteel lopende om bij vrouwen met overmatige gewichtstoename na de eerste zwangerschap het effect van leefstijlinterventies te evalueren op de preventie van zwangerschapsverwikkelingen tijdens een volgende zwangerschap (8).

## Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat een gecombineerde leefstijlinterventie voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes het risico van macrosomie vermindert. Verder onderzoek is nodig om de potentiële effecten op korte en op lange termijn bij moeder en kind te evalueren.

## Voor de praktijk

Het toepassen van leefstijlmaatregelen (dieet- en bewegingsadvies) vormt de belangrijkste hoeksteen voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes (1). Bij onvoldoende controle met leefstijlmaatregelen alleen is behandeling met insuline noodzakelijk (1,9-13). De huidige systematische review toont de meerwaarde aan van een gecombineerde interventie bestaande uit dieetadvies, opdrijven van fysieke activiteit, diabeteseducatie en zelfmonitoring van glykemie. Het implementeren van deze interventies vraagt om een multidisciplinaire aanpak van zwangerschapsdiabetes met het inschakelen van diabeteseducator, diëtist, endocrinoloog, vroedvrouw, gynaecoloog en huisarts.

**Referenties** zie website

# Welke behandelingen effectief voor molluscum contagiosum?

## Referentie

van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD004767.pub4

## Duiding

Marie-Anne Morren, Dienst huidziekten, Afdeling Kinderdermatologie, UZ Leuven, en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

## Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende behandelingen en beleidsstrategieën voor niet-genitale mollusca contagiosa bij personen zonder immuundeficiëntie?

## Achtergrond

Molluscum contagiosum of parelwratjes is een vaak voorkomende virale huidaandoening. De prevalentie bij kinderen van 0 tot 16 jaar wordt geschat op 3% (1). De aandoening geneest meestal spontaan bij personen zonder immuundeficiëntie. Zo zijn bij kinderen tussen 4 en 15 jaar de letsels na gemiddeld 13,3 maanden verdwenen (2). Behandeling is vaak wenselijk om cosmetische of sociale redenen of om lokale uitbreiding en overdracht van de ziekte tegen te gaan. Curettage en cryotherapie worden momenteel als eerstekeusbehandeling aanbevolen (3).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, LILACS; tot 21 juli 2016
- ISRCTN register, ClinicalTrials.gov, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register, Netherlands Trial Register; tot 4 augustus 2016
- Google (met combinatie 'molluscum' en namen van auteurs van relevante studies)
- literatuurlijsten van geïncludeerde studies en overzichtsartikels
- raadplegen van farmaceutische firma's en experts
- geen restrictie in taal of publicatiestatus.

### Geselecteerde studies

- 22 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect van een behandeling (zowel fysiek, topisch, systemisch, afwachtende houding) voor molluscum contagiosum onderzochten met een follow-up van 3 tot 28 weken (bij 5 studies >3 maanden); de meeste studies vonden plaats in ziekenhuizen in Noord-Amerika (N=8), Verenigd Koninkrijk (N=5) en Azië (N=8); gemiddeld waren de studies 10 jaar oud.

### Bestudeerde populatie

- 650 patiënten, voornamelijk kinderen en adolescenten (20 tot 379 per studie) met een klinische diagnose van molluscum contagiosum
- exclusie van personen met immuundeficiëntie en seksueel overgedragen molluscum contagiosum.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: klinische genezing (volledige of >90% verdwijning van huidletsels, beoordeeld door een arts) op korte termijn (tot drie maanden na de start van de behandeling)
- secundaire uitkomstmaten: klinische genezing op middellange (3 tot 6 maanden) en lange (>6 maanden) termijn, verbetering (inclusief genezing) op korte, middellange en lange termijn, tijd tot genezing, recidief na 3, 6 en 12 maanden, ongewenste effecten (zoals pijn, blaarvorming, overgevoeligheid, littekens, erosies, pigmentveranderingen), overzetting op andere personen, ziekte-gerelateerde levenskwaliteit.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
  - er was meer klinische genezing op korte termijn met mirte/citroen/essentiële olie dan met vehikel (olijfolie) (RR 17,88 met 95% BI van 1,13 tot 282,72; N=1; n=31); met benzoylperoxide 10%-crème dan met tretinoïne 0,05%-crème (RR 2,20 met 95% BI van 1,01 tot 4,79; N=1; n=30); met natriumnitriet 5% + salicylzuur 5%-crème dan met salicylzuur 5%-crème onder occlusie (RR 3,50 met 95% BI van 1,23 tot 9,92; N=1; n=30)
  - er was minder klinische genezing op korte termijn met imiquimod 5%-crème dan met cryotherapie (RR 0,60 met 95% BI van 0,46 tot 0,78; N=1; n=74) en KOH 10%-oplossing (RR 0,65 met 95% BI van 0,46 tot 0,93; N=2; n=67; I<sup>2</sup>=0%) en met jodiumolie of theeboomolie alleen dan met de combinatie jodiumolie + theeboomolie (resp. RR 0,07 met 95% BI van 0,01 tot 0,50; N=1; n=35 en RR 0,20 met 95% BI van 0,07 tot 0,57; N=1; n=37)
  - er was geen verschil in klinische genezing op korte termijn met imiquimod 5%-crème versus vehikel (N=4; n=850; I<sup>2</sup>=0%), met KOH 5%-oplossing versus NaCl 0,9%-oplossing (N=1; n=20), met KOH 2,5%-oplossing versus KOH 5%-oplossing (N=1; n=25), met KOH 10%-oplossing versus salicylzuur 14% + melkzuur 14%-collodium (N=1; n=33), met KOH 10%-oplossing versus curettage (N=1; n=34) en versus cryotherapie (N=1; n=30), met povidon-jood 10%-oplossing versus salicylzuur 50%-pleister (N=1; n=15), met povidon-jood 10%-oplossing versus povidon-jood 10%-oplossing + salicylzuur 50%-pleister (N=1; n=25), met salicylzuur 50%-pleister versus povidon-jood 10%-oplossing + salicylzuur 50%-pleister (N=1; n=30), met cantharidine 0,7%-crème versus vehikel (N=1; n=29), met salicylzuur 14% + melkzuur 14%-collodium versus curettage (N=1; n=34), met jodiumolie versus theeboomolie (N=1; n=34), met oraal calcarea carbonica versus placebo (N=1; n=20)
- secundaire uitkomstmaten:
  - meer ernstige lokale reacties met imiquimod 5%-crème versus vehikel (N=3; n=27; RR 4,33 met 95% BI van 1,16 tot 1,19, NNH >40).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat voor geen enkele interventie overtuigend is aangetoond dat ze effectief is voor de behandeling van molluscum contagiosum. Ze vonden bewijs van matige kwaliteit dat topisch imiquimod 5% niet effectiever is dan vehikel voor klinische genezing maar wel leidt tot meer ongewenste reacties op de plaats van aanbrengen. Ze vonden tevens bewijs van hoge kwaliteit dat er geen verschil is tussen de behandelingen op vlak van verbetering op korte termijn en dat er geen verschil is in het aantal algemene ongewenste effecten. Aangezien er geen bewijs is voor het voordeel van één behandeling, blijft het natuurlijke verloop afwachten sterk verdedigbaar om deze aandoening te behandelen.

## Financiering van de studie

National Institute for Health Research, Cochrane Infrastructure funding to the Cochrane Skin Group.

## Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review raadpleegden zeer veel verschillende databanken. Zelfs Google werd gebruikt. Ze gingen ook op zoek naar (nog) niet gepubliceerde studies en dat leverde 3 extra studies met imiquimod op. Om de klinische homogeniteit te verhogen excludeerde men studies bij patiënten met immuundeficiëntie (zoals HIV-patiënten) en genitale mollusca. Daardoor zijn het vooral kinderen en adolescenten die in de systematische review opgenomen zijn. De selectie van studies, de data-extractie en de beoordeling van het risico van bias gebeurde door twee onafhankelijke auteurs, eventueel aangevuld met een derde auteur wanneer er geen overeenstemming was. Slechts 5 studies hadden een laag risico van bias. Voor de meeste studies kon het risico van bias niet ingeschat worden door onduidelijkheid over concealment of allocation en door selectieve rapportering. In slechts 8 studies werd de toewijzing aan de studiegroepen nauwkeurig beschreven. 11 studies waren dubbelblind. Voor studies die een behandeling met cryotherapie of curettage vergelijken was blinding uiteraard niet mogelijk. De meeste studies waren zeer klein (slechts 5 studies includeerden meer dan 100 patiënten) en hadden een grote **studie-uitval** (tot 50% in 1 studie). Voor de meeste vergelijkingen was er bovendien slechts 1 studie beschikbaar. De meeste resultaten van de meta-analyse zijn dus niet nauwkeurig. Positief is dat de reviewers bij de secundaire uitkomstmaat “verbetering” ook patiënten met volledige genezing optelden om misleidende resultaten te vermijden.

### Interpretatie van de resultaten

Deze update van de review van de Cochrane Collaboration leverde slechts 11 nieuwe studies op. Door de kleinschaligheid van de meeste studies en de methodologische tekortkomingen zijn de conclusies nauwelijks verschillend van die van de vorige review van de Cochrane Collaboration (4). De toevoeging van 3 niet-gepubliceerde studies met een totaal van meer dan 800 deelnemers resulteerde wel in evidentie van matige kwaliteit dat imiquimod 5%-crème niet effectiever is dan placebo maar wel leidt tot meer lokale (ernstige) ongewenste effecten.

Meer dan de helft van de studies vergeleken 2 actieve behandelingen waardoor we het voordeel versus placebo of afwachten onmogelijk kunnen inschatten. Gemiddeld duurt het 13,3 maanden voor mollusca spontaan in resolutie gaan, maar bij 30% van de kinderen is er na 18 maanden en bij 13% na 2 jaar nog geen genezing (2). Bij atopisch eczeem of immuunsuppressie treden soms jarenlang recidieven op, ook op volwassen leeftijd, en is genezing vaak helemaal uitgesloten. Sommige van deze kinderen hebben bovendien meerdere honderden mollusca (deels door auto-inoculatie) met een belangrijke weerslag op de levenskwaliteit (2). Vermits deze virale infectie door contact van persoon tot persoon wordt overgedragen of indirect via besmette kledij, handdoeken of knuffels, ... (5) en aangezien er in elke kleuterklas ook kinderen met atopisch eczeem of (steeds meer) met een immuundeficiëntie aanwezig zijn, is niets doen in veel gevallen niet verantwoord.

Opmerkelijk is dat slechts 2 studies curettage als interventie-arm hadden. Eén studie includeerde slechts 50 patiënten verdeeld over 3 onderzoeksgroepen (curettage, cryotherapie, salicylzuur 14% + melkzuur 14%-collodium) en kon geen verschil in effect aantonen. De resultaten van de andere studie konden niet gebruikt worden omdat de uitkomstmaat ‘het aantal vereiste bezoeken’ niet overeenkwam met de vooropgestelde uitkomstmaten van de reviewers (6). In deze studie zag men wel dat patiënten in de curettagegroep (in vergelijking met 3 topische behandelingen) statistisch significant minder bezoeken nodig hadden en dat er tevens minder ongewenste effecten voorkwamen en de ouders meer tevreden waren. Ook een retrospectieve observationele studie toonde een grote succesratio na een eerste bezoek voor curettage (7). Voor cryotherapie waren slechts 2 kleine studies van lage kwaliteit beschikbaar waaruit we geen conclusies kunnen trekken.

Tot slot, klinisch belangrijke parameters zoals herval, overdracht op andere personen en levenskwaliteit, werden in de meeste studies niet onderzocht.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat er een sterk tekort aan bewijs bestaat over het gebruik van vaak voorkomende behandelingen voor molluscum contagiosum bij kinderen en adolescenten zonder immuundeficiëntie. Er bestaat wel voldoende bewijs tegen het gebruik van imiquimod-crème wegens afwezigheid van effect en het voorkomen van ernstige lokale huidreacties. Goed opgezette studies met curettage en cryotherapie zijn dringend nodig.

## Voor de praktijk

De Duodecim-richtlijn raadt aan om parelwrattjes te verwijderen met een speciale tang, een naald of een curette en om bij een angstig kind lokale lidocaïne/prilocaïne-crème 20 tot 30 minuten vóór de ingreep aan te brengen (3). Cryotherapie met vloeibare stikstof zou volgens dezelfde richtlijn een effectief alternatief zijn (3). De effectiviteit van diverse topische of systemische behandelingen voor de behandeling van molluscum contagiosum is onzeker (3). Deze systematische review van de Cochrane Collaboration kan alleen met hoge mate van zekerheid aantonen dat het gebruik van imiquimod afgeraden moet worden.

## Referenties

1. Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NA. Epidemiology of molluscum contagiosum in children: a systematic review. *Fam Pract* 2014;31:130-6. DOI: 10.1093/fampra/cmt075
2. Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, et al. Time to resolution and effect on quality of life of molluscum contagiosum in children in the UK : a prospective community cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:190-5. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71053-9
3. Molluscum contagiosum (parelwrattjes). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 17/05/2009. Laatste review: 25/04/2013.
4. van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004767.pub3
5. Brown J, Janniger CK, Schwartz RA, Silverberg NB. Childhood molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 2006;45:93-9. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02737.x
6. Hanna D, Hatami A, Powell J, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy and adverse events of four recognized treatments of molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2006;23:574-9. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2006.00313.x
7. Harel A, Kutz AM, Hadj-Rabia S, Mashiah J. To treat molluscum contagiosum or not-curettage: an effective, well-accepted treatment modality. *Pediatr Dermatol* 2016;33:640-5. DOI: 10.1111/pde.12968

# Bloedverdunners stoppen voor een niet-cardiale operatie?

## Referentie

Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg* 2017. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002279

## Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

## Klinische vraag

Wat is de kans op bloeding, sterfte, beroerte of hartinfarct wanneer men vóór een niet-cardiale heekundige ingreep een behandeling met antiaggregantia niet stopzet?

## Achtergrond

Het verderzetten of onderbreken van een antiaggregerende behandeling tijdens heekunde blijft controversieel wegens een mogelijks verhoogd bloedingsrisico wanneer niet gestopt wordt en een mogelijks verhoogd risico van ischemische complicaties wanneer wel gestopt wordt.

Wetenschappelijke onderbouwing voor het beleid hierover is schaars. Er bestaan aanwijzingen voor een matig verhoogd risico van perioperatieve bloedingen (1) bij continueren van antiaggregantia terwijl andere studies dit risico niet bevestigen (2), zelfs niet wanneer het gaat om een duale antiplaatjetherapie (zoals aspirine + clopidogrel) (3). Gevalideerde Belgische aanbevelingen zijn niet voorhanden. De (huis)arts moet zich behelpen met consensusrapporten (4).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Cochrane library, Web of Science, ClinicalTrials.gov (tot september 2016)
- referentielijsten van geïncludeerde studies
- experts
- congresmateriaal van de American Heart Association, de Society for Vascular Surgery, de American College of Surgeons, de American Society of Hematology
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 46 studies (8 RCT's, 13 prospectieve en 25 retrospectieve observationele studies) die het risico van perioperatief bloedverlies tijdens een niet-cardiale heekundige ingreep onderzochten bij patiënten die een orale plaatjesremmer innamen (75-500 mg/d aspirine  $\leq$  48 tot 72 uur preoperatief, 75 mg/d clopidogrel of 10 mg/d prasugrel  $\leq$  7 dagen preoperatief, 2\*90 mg/d ticagrelor  $\leq$  5 dagen preoperatief) versus patiënten die placebo of geen plaatjesremmer innamen
- exclusie van studies met hoge dosis (>500 mg) aspirine, intraveneuze antiaggregantia, onderzoeksmedicatie, ticlopidine, vitamine K-antagonisten, directe orale anticoagulantia (DOAC's) en van studies met uitsluitend cardiale, neurochirurgische, oftalmologische, tandheelkundige, dermatologische, percutane of endoscopische ingrepen.



### *Bestudeerde populatie*

- >30 000 (43 tot 13 35 patiënten per studie) patiënten van 18 jaar of ouder
- exclusie van studies met uitsluitend patiënten met een coronaire stent.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: aantal perioperatieve bloedingen, meer specifiek: het aantal noodzakelijke bloedtransfusies en het aantal nieuwe interventies wegens bloeding (heringrepen, angiografische embolisatie, conversie van minimaal invasieve naar open heelkunde)
- secundaire uitkomstmaten: hartinfarct, beroerte, totale sterfte.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat:
  - hoger risico van transfusie met aspirine versus controle (RR 1,14 met 95% BI van 1,03 tot 1,26; N=28 studies; I<sup>2</sup>=18%) en met duale antiplaatjetherapie versus controle (RR 1,33 met 95% BI van 1,15 tot 1,55, N=3 studies; I<sup>2</sup>=0%)
  - niet meer nieuwe interventies wegens bloeding met aspirine (N=27 studies; I<sup>2</sup>=0%), clopidogrel (N=7 studies; I<sup>2</sup>=0%) en duale antiplaatjetherapie (N=5 studies; I<sup>2</sup>=0%) versus controle
- secundaire uitkomstmaten:
  - geen verhoogd risico van myocardinfarct, CVA of totale sterfte met aspirine versus controle (N=6 RCT's: I<sup>2</sup>=0%).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het gebruik van antiaggregantia tijdens niet-cardiale heelkunde leidt tot een minimaal bloedingsrisico, zonder verschil in trombotische complicaties. In vele gevallen is het dus veilig om een behandeling met antiaggregantia verder te zetten bij patiënten voor wie het gebruik duidelijk geïndiceerd is.

### **Financiering van de studie**

Financiering niet vermeld.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review en meta-analyse vertrekt van een degelijke literatuurzoektocht, waarbij ook gezocht werd naar niet-gepubliceerde studies. De selectie, de beoordeling van de methodologische kwaliteit en de data-extractie gebeurde telkens door twee onafhankelijke onderzoekers. De **forest plots** van de primaire uitkomsten laten zien dat het hoofdzakelijk gaat om observationele studies en dan vooral om **retrospectieve cohortstudies**. Gezien de vraagstelling is dat niet echt verwonderlijk. Met een retrospectief observationeel onderzoek kan men immers snel een idee krijgen van de voor- en nadelen van een behandeling (5). Op zich is dat voor een meta-analyse geen onoverkomelijk probleem op voorwaarde dat de kwaliteit van alle geïnccludeerde studies voldoende goed is (6). Op basis van de Cochrane Risk of Bias Tool voor RCT's en de Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) voor observationele studies besluiten de auteurs dat voor de meeste studies het risico van bias laag is. Men stelde wel vast dat in de observationele studies de behandelingsgroep niet altijd vergelijkbaar was met de controlegroep en dat er in vergelijking met de RCT's meer oudere patiënten met meer comorbiditeit geïnccludeerd werden. Sensitiviteitsanalyses toonden aan dat studieopzet en studiebias geen invloed hadden op de resultaten. Tussen de studies bestaat een belangrijke klinische

heterogeniteit op vlak van operaties (heup, prostaat, nier, galblaas, pancreas, liesbreuk...) die op zich het transfusierisico kunnen beïnvloeden. Met subgroepanalyses per type operatie had men dit kunnen uitklaren, maar waarschijnlijk was er hiervoor te weinig **power**. Het valt trouwens op dat de meeste cohortstudies zeer klein waren. In de enkele geïnccludeerde RCT's merken we op dat 'het stopzetten van de aspirinebehandeling' meestal niet de primaire studieopzet was. Veel patiënten namen preoperatief immers geen bloedverdunners. Het is wel positief dat men, om vertekening te vermijden, voor de secundaire uitkomstmaten alleen de RCT's gebruikte.

### **Interpretatie van de resultaten**

De auteurs besluiten dat het gebruik van antiaggregantia tijdens niet-cardiale heelkunde leidt tot een minimaal bloedingsrisico. Enkele argumenten nopen wel tot voorzichtigheid om dit besluit zomaar over te nemen.

Uit de resultaten van de meta-analyse blijkt dat er wel degelijk een verhoogd bloedingsrisico bestaat wanneer men doorgaat met het nemen van antiaggregantia tijdens een heelkundige ingreep maar dat dit risico zich alleen vertaalt in een verhoogde kans op bloedtransfusie en niet in meer herinterventies of andere ernstige complicaties. Het risico van hematomen, de noodzaak tot het plaatsen van evacuerende drains of transfusie van bloedplaatjes wordt buiten beschouwing gelaten. Alleen de resultaten voor aspirine en duale antiplaatjetherapie zijn enigszins robuust. Voor de andere antitrombotica bestaat er onvoldoende degelijk onderzoek, inclusief voor de directe orale anticoagulantia. Kleine studies doen vermoeden dat er voor bepaalde operaties een belangrijke transfusienood bestaat wanneer aspirine verder ingenomen wordt, bijvoorbeeld in geval van laparoscopische radicale prostatectomie (RR 9,87 met 95% BI van 0,49 tot 200,64) en robotprostatectomie (RR 1,74 met 95% BI van 0,10 tot 30,32). De auteurs van de systematische review gaan er ook van uit dat het antiaggregerende effect van aspirine na meer dan 72 uur verdwenen is. Ze baseren zich hiervoor echter op een recente RCT (1) waarin de mediane stopdatum uiteindelijk toch 7 dagen (range 4 tot 8 dagen) bedroeg. Het is dus niet uitgesloten dat bij de patiënten in de controlegroep nog een zekere trombolytische activiteit aanwezig was, wat de besluiten over de verschillen in bloedingsrisico's tussen beide onderzoekarmen geminimaliseerd kan hebben. In geval van het stoppen van aspirine toont de analyse van 6 RCT's geen verhoogde kans op trombotische complicaties. De observationele studies waarin patiënten met een hogere ASA-score, oudere leeftijd en verhoogde CV-risicoprofielen opgenomen zijn, laten wel een trend tot meer complicaties zien. Door afwezigheid van studies kan in dat verband geen enkel besluit genomen worden over het effect van het stoppen met clopidogrel of duale antiplaatjetherapie op het risico van hartinfarct, beroerte of sterfte.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review en meta-analyse van hoofdzakelijk observationele studies laat niet toe om besluiten te trekken over het risico van bloeding of trombose wanneer antiaggregantia tijdens niet-cardiale heelkunde verder ingenomen worden. Verder onderzoek naar het risico van bloedingen bij bepaalde operaties met een groter bloedingsrisico en naar het risico van trombotische complicaties bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico is noodzakelijk.

## **Voor de praktijk**

Er bestaat een consensus om 7 dagen voor een ingreep te stoppen met aspirine in geval van primaire preventie (waar lage dosissen aspirine eigenlijk niet geïndiceerd zijn) en niet te stoppen wanneer er een belangrijke indicatie voor antitrombotica bestaat en/of de ingreep een laag bloedingsrisico heeft (tandheelkunde, dermatologische heelkunde, endoscopie, cataractoperatie) (4). Aangezien het risico van bloeding met clopidogrel en de nieuwere antiaggregantia hoger is, wordt aangeraden deze behandelingen 7 dagen vóór een heelkundige ingreep te stoppen, behalve in geval van 'majeure indicaties' (<3 maanden na het plaatsen van een coronaire stent wegens myocardinfarct). Indien

mogelijk is het echter beter de ingreep uit te stellen. De resultaten van de huidige systematische review en meta-analyse verandert niets aan deze aanbevelingen.

### Referenties

1. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494-1503. DOI: 10.1056/NEJMoa1401105
2. Wolf AM, Pucci MJ, Gabale SD, et al. Safety of perioperative aspirin therapy in pancreatic operations. *Surgery* 2014;155:39-44. DOI: 10.1016/j.surg.2013.05.031
3. Stone DH, Goodney PP, Schanzer A, et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. *J Vasc Surg* S011;54:779-84. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.03.003
4. Wanneer een medicamenteuze behandeling stoppen voor een heelkundige ingreep? *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;6:46-50.
5. Frieden TR. Evidence for health decision making - beyond randomized, controlled trials. *N Eng J Med* 2017;377:465-75. DOI: 10.1056/NEJMra1614394
6. Chevalier P. EBM-begrippen: evaluatie van de kwaliteit van studies. *Minerva* 2008;7(9):144.



### Wat zijn pre-post- (voor-na-) studies?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

De systematische review en meta-analyse over de effecten van verschillende behandelingsopties voor patellatendinopathie vertoont een belangrijk methodologisch probleem waardoor de gepubliceerde resultaten onbetrouwbaar zijn (1,2). Het is opmerkelijk dat dit probleem bij een eerste lezing nauwelijks opviel.

#### Wat is er juist aan de hand?

Een systematische review en meta-analyse heeft als doel de effectgrootte van één of meerdere behandeling(en) voor een bepaalde pathologie samen te vatten op basis van gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde studies. Belangrijk hierbij is dat telkens 2 groepen, met name de interventie- en de controlegroep, met elkaar vergeleken worden. De sterkste evidentie bekomt men wanneer de cijfers van gerandomiseerde studies met ongeveer dezelfde interventie en controle gebruikt worden. Afwijkingen hierop komen veelvuldig voor en vallen onder de term klinische heterogeniteit (3). Tal van analysemethodes (zoals **random-effects-analyse**, sensitiviteitsanalyse, subgroepanalyse, analyse van individuele patiëntgegevens) houden hiermee rekening. In sommige gevallen is het zelfs aangewezen om geen meta-analyse uit te voeren en enkel een beschrijving te geven van de individuele studies (3).

In de hoger vermelde systematische review en meta-analyse (1,2) zijn de auteurs op een totaal andere manier tewerk gegaan. Uit de originele studies namen ze namelijk uitsluitend de uitkomstmetingen in de interventiegroep in overweging. De gegevens uit de controlegroep werden niet gebruikt! Hun **effectgrootte** baseerden zij dan op het verschil in uitkomst (in casu VISA-P-score) vóór en na de interventie. Terwijl de originele studies veelal kleine gerandomiseerde studies waren, reduceerden de auteurs van de systematische review deze studies tot pre-post-studies zonder te vergelijken met een controle-arm.

Door het weglaten van de controle-arm is het voordeel van de **randomisatie** volledig verdwenen. De referentie om het effect van de interventie te toetsen valt weg waardoor men voor het vertekenend effect van een spontane (gunstige) natuurlijke evolutie van de aandoening niet meer kan corrigeren. Ook het effect van andere factoren die veranderen in de periode dat men de interventie toepast, zoals bijvoorbeeld een andere fysieke belasting of gewichtsvermindering, kan men niet meer onderscheiden van het effect van de uiteindelijke interventie. Daarnaast wordt het ook onmogelijk om te corrigeren voor verschillen in basiskenmerken van de deelnemers in de verschillende studies. Enkele van deze **confounders** zoals leeftijd, geslacht, duur van de symptomen, BMI,... kunnen het resultaat van de interventie sterk beïnvloeden.

#### Is er dan nergens plaats voor een pre-post-studie?

Deze studieopzet, die eerder als een cohortonderzoek beschouwd moet worden, kan aangewezen zijn om het effect van een interventie op bevolkingsniveau op te volgen zoals bijvoorbeeld het effect van rookverbod op publieke plaatsen. Wil men hier valide conclusies trekken, dan is een vergelijking met een controleregio, waar de bevolking en leefomstandigheden gelijkaardig zijn maar waar de interventie (nog) niet uitgevoerd wordt, noodzakelijk. Tevens moet er in de statistische analyse zoveel mogelijk voor confounders gecorrigeerd worden (4). Zonder controlegroep of correctie voor confounders is een meta-analyse van dergelijke studies niet betrouwbaar en dus niet zinvol.

## Besluit

Bij een pre-post-studie en bij uitbreiding ook bij een systematische review en meta-analyse van dit soort studies wordt de effectgrootte bepaald door het verschil tussen een meting vóór en een meting ná de interventie. Het vergelijken met een groep waarin de interventie niet wordt toegepast en het corrigeren voor confounders zijn noodzakelijk om valide besluiten te kunnen trekken.

### Referenties

1. de Caluwé JR, Vandeput D, Poelman T. Hoe patellatendinopathie behandelen? *Minerva* 2017;16(10):241-4.
2. Everhart JS, Cole D, Sojka JH, et al. Treatment options for patellar tendinopathy: a systematic review. *Arthroscopy* 2017;33:861-72. DOI: 10.1016/j.arthro.2016.11.007
3. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *Minerva* 2007;6(9):150.
4. Sedgwick P. Before and after study designs. *BMJ* 2014;349:g5074. DOI: 10.1136/bmj.g5074