



Inhoud juli 2022 volume 21 nummer 6

Editoriaal

- Pijn stillen met opioïden: management gewenst!
Gert Laekeman 113

Duiding

- Het nut van opiaatagonisten bij opioïdverslaving?
Gert Laekeman 115
- Kunnen verpleegkundigen helpen om de therapietrouw te verbeteren bij ouderen die een acuut myocardinfarct doormaakten?
Sam Cordyn, Tom- Poelman 119
- Prenatale voedings- en bewegingsinterventies: verminderen ze de gewichtstoename tijdens de zwangerschap en verbeteren ze de maternale en neonatale uitkomsten?
Mieke Embo 123
- Gesuperviseerd uitgebreid trainingsprogramma versus thuisoefenprogramma voor de behandeling van subacromiale pijnklachten?
Ann Cools, Tom Poelman 128
- Antidepressiva verminderen het risico van herval maar succesvol stoppen is wel mogelijk
Ellen Van Leeuwen, Thierry Christiaens 132
- Risico-batenprofiel van een standaard en een lagere dosis directe orale anticoagulantia versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie
Maxim Grymonprez, Andreas Capiiau 136
- Is systematische screening van voorkamerfibrillatie bij oudere patiënten nuttig?
Tom Poelman, Sarah Khadir 141
- Het effect van microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) op cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes
Laura Verbeyst 145

Methodologie

- Umbrella reviews: de top van de piramide?
Tom Poelman 150



Pijn stillen met opioïden: management gewenst!

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Zowel bij acute als chronische pijn heeft iedere patiënt recht op een doeltreffende pijnstilling. Wanneer paracetamol en NSAID's onvoldoende effect hebben, kan het gebruik van opioïden overwogen worden. Zo is tramadol bijzonder populair als narcotisch analgeticum in de meest diverse omstandigheden. Voorschriftplicht remt hier geenszins het gebruik af. Nochtans wees Minerva er reeds meermaals op dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs bestaat voor de doeltreffendheid van opioïden (inclusief tramadol) in vergelijking met andere pijnstilling bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn zoals neuropatische pijn (1-4), lage rugpijn (5,6), artrosepijn (7-10) en diabetische neuropathie (11,12).

Een recente Europese richtlijn geeft nogmaals concrete aanbevelingen voor de plaats van opioïden bij chronische niet-kankerpijn (13,14). Het kiezen van een preparaat hangt af van het pijnpatroon en het farmacokinetisch patroon van de medicatie. Wanneer de pijn over 24 uur wisselt, kiest men best niet voor een preparaat met een 24 uren werking zoals therapeutische klevers. Afhankelijk van het pijnpatroon kan men kiezen voor onmiddellijke vrijstelling (immediate release) of vertraagde vrijstelling (sustained release). Een snelwerkend preparaat (sublinguaal, druppelvorm) heeft het voordeel van snellere pijnstilling, maar verhoogt eveneens de kans op misbruik. Instellen van een behandeling gebeurt met zorg voor de beheersing van de pijn, maar ook met een blik op de toekomst. Indien mogelijk moet een simultane behandeling met benzodiazepines, gabapentine en pregabaline vermeden worden, wegens de sedatieve nevenwerkingen, ademhalingsdepressie en het risico van overdosering van opioïden. Patiënt en zorgomgeving spelen een belangrijke rol in de therapeutische aanpak. Behalve geneesmiddelen wordt bijvoorbeeld ook het gebruik van alcohol best gemonitord. De experts waarschuwen tevens voor gelijktijdig gebruik van antidepressiva (verhoogd risico van serotonine syndroom) en geneesmiddelen met een anticholinerge werking (verhoogde kans van tachycardie, hypertensie, agressiviteit en hallucinaties). Sommige opioïden zoals tramadol en oxycodon kunnen ook in monotherapie het QT-interval verlengen. Hoe hoger de leeftijd van de patiënt, hoe belangrijker het daarom is om de dosis langzaam op te titreren in functie van therapeutisch effect en nevenwerkingen. Opioïde analgetica zijn nooit aangewezen bij kinderen en adolescenten en in geval van zwangerschap of borstvoeding.

De Dienst voor Geneeskundige Evaluatie en Controle (DGEC) van het RIZIV stelt vast dat het gebruik van 5 opioïden in 10 jaar tijd sterk is gestegen. Het gaat meer bepaald om tramadol, oxycodon, tilidine (ondertussen van de markt gehaald), fentanyl pleisters en piritramide. In 2016 gebruikten 30 300 patiënten gemiddeld meer dan één dagdosis van een narcotisch analgeticum. Meer dan 7 300 patiënten kregen zelfs meer dan twee dagdosissen voorgeschreven. Ondertussen is dat laatste aantal gestegen tot boven 8 000. Meer dan 20% van de patiënten met een hoog en chronisch gebruik is jonger dan 50 jaar (15).

Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) stelt afbouwschema's ter beschikking. Overeenkomstig de situatie kan men kiezen met welke snelheid men wil afbouwen (*slowest, slower, faster, rapid*) (16). Spijts de verdienstelijke uitgebreide instructie voor afbouw, moeten we hierbij toch enkele kritische noten plaatsen. Afbouwen gaat gepaard met ongewenste effecten. In Minerva bespraken we dit thema reeds in het kader van niet-medicamenteuze maatregelen als hulp bij het afbouwen (17,18). In een duiding verder in dit nummer gaan we dieper in op medicamenteuze hulpmiddelen bij het afbouwproces (19,20).

Om overmatig gebruik te voorkomen is in de eerste plaats monitoring noodzakelijk en dit meteen vanaf de start van de behandeling, zowel in het ziekenhuis als ambulante. Patiënten kunnen quasi onbepaald voorschriften voor opioïden bekomen. Weigering om een geldig voorschrift uit te voeren in de apotheek is verre van vanzelfsprekend. De apotheker kan wel overmatig gebruik vaststellen. Via het gedeeld farmaceutisch dossier hebben apothekers inzicht in de aard en de hoeveelheid afgeleverde verpakkingen, maar niet in wie wanneer heeft voorgeschreven. Nog moeilijker wordt het wanneer de patiënt weigert om zijn identiteitskaart te laten inlezen. In dat geval kan een elektronisch voorschrift door de arts niet aangemaakt worden en door de apotheker niet opgehaald worden uit de

computer. Artsen en apothekers komen daardoor vaak onder druk te staan en fysiek geweld vanwege de patiënt is helaas mogelijk.

Wanneer de huisarts overmatig gebruik van opioïden vaststelt, kan in overleg met de patiënt een zorgovereenkomst voorgesteld worden (21). Jammer genoeg heeft een zorgovereenkomst slechts een beperkte waarde wanneer er geen transparantie is tussen de voorschrijvende arts(en) en afleverende apotheker(s). In tegenstelling met het gecontroleerd gebruik van methadon bij drugsverslaving, kan de patiënt nog steeds ‘shoppen’ zonder medeweten van de arts waarmee de zorgovereenkomst werd afgesloten. Daarom is het belangrijk dat ook de huisapotheker betrokken wordt bij het afsluiten van een zorgovereenkomst. Hiermee wordt de apotheker bedoeld aan wie de patiënt het opvolgen van zijn medicatiehistoriek toevertrouwt. De opvolging wordt onder andere geconcretiseerd door het opmaken van een medicatieschema in overleg met de patiënt en zijn huisarts (22). Daarnaast werken het RIZIV en de FOD Volksgezondheid aan VIDIS of Virtual Integrated Drug Information System (23). Dat systeem moet transparante informatie geven over voorschrijven en afleveren. VIDIS moet aldus persoonlijke begeleiding van de patiënt door zijn arts en apotheker mogelijk maken. Tot nog toe is VIDIS niet actief. Er wordt gewerkt om het systeem operationeel te krijgen in 2023.

Besluit

Gecontroleerde therapie en afbouw van opioïden op het terrein staat of valt met een transparante samenwerking tussen patiënt, arts en apotheker. In afwachting van de verdere uitwerking en implementatie van faciliterende instrumenten blijft het beheersen van de problematiek een bijna onoverkomelijke zorg.

Referenties: zie website

Het nut van opiaatagonisten bij opioïdverslaving?

Referentie

Santo TJ, Clark B, Hickman M, et al. Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:979-93. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0976

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met betrekking tot dit onderwerp

Klinische vraag

In welke mate beïnvloedt substitutie met opiaatagonisten de algemene en specifieke mortaliteit bij patiënten met een opioïdverslaving?

Achtergrond

In een eerdere bespreking van Minerva besloten we dat een gedragsmatige interventie bij mannen en vrouwen met een verslaving aan opioïden geassocieerd is met een betere pijnbeheersing, vooral qua pijntolerantie bij mannen en qua pijnintensiteit bij vrouwen, echter zonder merkbare verbetering in het gebruik van verslavende middelen (1,2). Ook besloten we uit een systematische review van goede methodologische kwaliteit dat buprenorfine nuttig kan zijn bij de behandeling van een opioïdverslaving en dat het effect niet verschilt met dat van een geleidelijk afgebouwde dosis methadon (3,4). Methadon en buprenorfine worden beschouwd als essentiële medicatie bij de aanpak van opioïdverslaving (5). Ze leiden tot een daling van de sterfte door overdosis, alsook tot een daling van de globale mortaliteit (6). Het verband tussen het gebruik van opiaatagonisten en het risico van overlijden door andere oorzaken is echter nog onduidelijk (7). Ook is niet duidelijk wanneer deze substitutie best gegeven wordt tijdens het ontwenningproces.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase, MEDLINE, PsycINFO tot 18 februari 2020
- experten en onderzoekers van lopende studies
- auteurs van studies geïncludeerd in een eerdere systematische review (6)
- systematische (Cochrane) reviews
- registers van klinische studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 15 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die de mortaliteit vergeleken tussen patiënten in behandeling met opiaatagonisten (buprenorfine in 7 studies) en patiënten zonder opiaatagonisten of met een alternatieve behandeling (detoxificatie in 5 studies)
- 36 observationele studies met rapportage van zowel mortaliteits- als individuele gegevens voor een tijdsperiode met en zonder substitutie met opiaatagonisten (methadon in 28 studies en buprenorfine in 8 studies)
- exclusiecriteria: reviews, editoriaalen, studieprotocollen, case-control studies, cross-sectionele studies, case reports, case series, kwalitatief onderzoek, deelnemers zonder opioïdafhankelijkheid, andere behandeling dan substitutie met methadon of buprenorfine, geen gegevens over mortaliteit tijdens follow-up, onvoldoende gegevens om de mortaliteit tijdens en buiten de behandelingsperiode te bepalen.

Bestudeerde populatie

- 3 852 patiënten (uit RCT's) en 749 634 patiënten (uit cohortstudies), meestal ambulante behandeld, een minderheid in gesloten instellingen.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: verschil in totale en specifieke mortaliteit tussen wel en geen substitutie met opiaatagonisten
- analyse met **random effects model**.

Resultaten

- *uit gerandomiseerd onderzoek*
 - geen statistisch significant verschil in globale mortaliteit tussen substitutie met opiaatagonisten versus controle (N=15 RCT's; 12 van de 15 studies hadden een studieduur van 6 tot 9 maanden en in 8 van de 15 studies was er >20% studie-uitval)
- *uit cohortonderzoek*
 - 50% lagere globale mortaliteit tijdens versus buiten een periode van substitutie met opiaatagonisten (RR 0,47 met 95% BI van 0,42 tot 0,53); deze associatie was consistent voor verschillende subgroepen (naargelang geslacht, leeftijd, geografische herkomst, HIV- en hepatitis C-status, wel of geen intraveneuze toediening van opioïden) en was onafhankelijk van de gebruikte opiaatagonist (RR 0,47 met 95% BI 0,41 tot 0,54 onder methadon en RR 0,34 met 95% BI van 0,26 tot 0,45 onder buprenorfine)
 - in vergelijking met de periode zonder substitutie met opiaatagonisten was er tijdens de behandeling een lagere mortaliteit door verwonding en vergiftiging (RR 0,34 met 95% BI van 0,27 tot 0,42), zelfmoord (RR 0,48 met 95% BI van 0,37 tot 0,61), kanker (RR 0,72 met 95% BI van 0,54 tot 0,98), alcohol-gerelateerd (RR 0,59 met 95% BI van 0,49 tot 0,72) en cardiovasculair-gerelateerd (RR 0,69 met 95% BI van 0,60 tot 0,79), maar was er wel een hogere mortaliteit door virale hepatitis (RR 1,35 met 95% BI van 1,15 tot 1,60)
 - men zag een hogere mortaliteit tijdens de eerste 4 weken in vergelijking met de totale periode van substitutie met opiaatagonisten (RR 1,92 met 95% BI van 1,10 tot 3,35); tijdens de eerste vier weken na de periode van substitutie met opiaatagonisten was er in vergelijking met de periode zonder behandeling een sterk verhoogd risico van mortaliteit (RR 6,01 met 95% BI van 4,32 tot 8,36)
 - substitutie met opiaatagonisten was geassocieerd met een lager risico van mortaliteit tijdens internering (RR 0,06 met 95% BI van 0,01 tot 0,46) en na internering (RR 0,09 met 95% BI van 0,02 tot 0,56).

Besluit van de auteurs

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat substitutie met opiaatagonisten gepaard gaat met een lagere mortaliteit. Nochtans blijven de toegang tot deze therapie en de tussenkomst van de ziekteverzekering beperkt. Het meer beschikbaar maken van deze behandelingsoptie zou kunnen leiden tot globaal belangrijke voordelen op bevolkingsniveau.

Financiering van de studie

Deze studie werd financieel mogelijk gemaakt via onderzoeksbeurzen van de Australian National Drug and Alcohol Research Centre en de University of New South Wales Sydney.

Belangenconflicten van de auteurs

Een aantal auteurs ontving onderzoekstoelagen en persoonlijke vergoedingen van farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze degelijk uitgevoerde systematische review en meta-analyse includeert een groot aantal studies en patiënten, maar er is onvoldoende informatie over de medische voorgeschiedenis van de patiënten, de toepassingsmodaliteiten van de interventie en de opsporing van **confounders**. Mogelijk beïnvloedde comorbiditeit van de patiënten in sterke mate het risico van overlijden en speelde deze confounder ook een rol bij het volhouden van de behandeling. Afhankelijk van het type comorbiditeit bestaan hierover in de literatuur tegenstrijdige gegevens. Negentien cohortstudies corrigeerden voor comorbiditeit en dit leverde geen verschil op in het risico van mortaliteit tijdens versus buiten de periode van substitutie met opiaatagonisten. De 12 RCT's hadden een hoog risico van bias, vooral omwille van de hoge studie-uitval (tot 20%). In de meeste cohortstudies werd niet gespecificeerd waarom patiënten de substitutietherapie stopten (omwille van studie-uitval of omdat de behandeling volgens plan beëindigd was). Sensitiviteitsanalyses die onder andere rekening hielden met studie-uitval konden echter geen verandering in de belangrijkste resultaten aantonen.

Interpretatie van de resultaten

In tegenstelling tot de observationele studies werd met de RCT's geen winst van opiaatagonisten op vlak van mortaliteit vastgesteld. Waarschijnlijk is dat volledig te wijten aan een tekort aan **power**. In de observationele studies stelde men immers een sterke winst vast van maar liefst 50% op vlak van mortaliteit tijdens gebruik van opiaatagonisten. Bovendien bleef deze winst behouden na correctie voor confounders. Mogelijks is de associatie tussen opiaatsubstitutie en mortaliteit zelfs nog onderschat omdat de analyse zich beperkte tot gegevens over patiënten die een behandeling met opiaatagonisten volgden of hadden gevolgd. Patiënten met een opioïdverslaving zonder enige vorm van behandeling werden buiten beschouwing gelaten. Voor sommige doodsoorzaken was de power in cohortonderzoeken echter wel beperkt, vooral wanneer men de associatie wou onderzoeken tussen een periode met en zonder behandeling. Het aantal specifieke studies was tevens te laag om een behandeling met opiaatagonisten tijdens of na internering correct in te schatten.

De veelheid aan studies en hun geografische spreiding geeft een beeld van de wereldwijde omvang van het probleem. De doodsoorzaken waren verscheiden: zelfmoord, intentionele of niet intentionele overdosis, verwondingen, leveraandoeningen, verkeersongevallen, alcoholintoxicatie, kanker, cardiovasculaire en respiratoire aandoeningen, HIV en andere infecties. De meeste studies vonden plaats in de ambulante sector, wat extrapolatie van de resultaten mogelijk maakt. De interventie was wel beperkt tot buprenorfine en methadon.

De resultaten werken aanmoedigend. Uit recente literatuur 'plukten' we nog enkele publicaties die bijkomende informatie aanleveren voor het referentiekader waarin kan gewerkt worden. Samsø Jofra et al. (2022) vonden geen verschil in volhouden van de therapie, levenskwaliteit, welgevoelen en tevredenheid over de behandeling tussen interim behandeling en standaard behandeling. Deze bevindingen pleiten voor het zo snel mogelijk instellen van een therapie. Er moet terdege rekening gehouden worden met de risicovolle situatie van de hier besproken studiebevolking (8). Vold et al. (2022) vonden dat 41% van de patiënten die een therapie volgden met opiaatagonisten in Noorwegen al één of meerdere zelfmoordpogingen hadden ondernomen. Er was geen verschil tussen mannen en vrouwen. Educatieniveau, toedienen van drugs via injectie, gebruik van alcohol of aard van de drug (amfetamine, benzodiazepines, cannabis, cocaïne, opioïden) hadden evenmin invloed (9). Marchand et al. (2022) deden kwalitatief onderzoek teneinde behandeling van verslaafde jongeren te optimaliseren. Een eerste aandachtspunt blijft het vinden van en verbonden blijven met centra. De administratieve weg ernaartoe moet zo eenvoudig mogelijk gehouden worden. Korte wachttijden en -lijsten en duidelijke informatie dragen bij tot de toegankelijkheid. Een tweede aandachtspunt betreft het onthaal van jongeren in de zorgomgeving. Respect en empathie vanwege de zorgverleners zijn van kapitaal belang. Een derde aandachtspunt is de individuele benadering van de patiënten met het oog op een therapie die rekening houdt met persoonlijke veiligheid, sociale noden en gezondheidsbehoeften (10).

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Ebpracticenet stelt als initieel doel de drugsgewoonte van de patiënt te stabiliseren om zo de vicieuze cirkel tussen de toenemende behoefte aan drugs en de daaropvolgende overdoses te voorkomen, en om te voorkomen dat ontwenningssverschijnselen, zoals convulsies of delirium ontstaan (11). De stabiliserende dosis mag normaliter niet hoger zijn dan de maximaal aanbevolen dosis, zelfs bij patiënten die een voorgeschiedenis van middelenmisbruik met soms zeer hoge doses hebben. De noodzaak aan hogere doses is een indicatie voor doorverwijzing naar een geschikte ontwenningsskliniek. Medicatie om ontwenning en de bijbehorende symptomen onder controle te houden, worden ofwel onder toezicht afgeleverd bij een instelling voor gezondheidszorg ofwel afgeleverd door een apotheek in het kader van een speciale overeenkomst. De vorderingen van de patiënt worden voldoende vaak gecontroleerd. Er moet altijd een elektronisch voorschrift opgemaakt worden indien beschikbaar.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van 15 RCT's en 36 cohortstudies toont aan dat patiënten met een opioïdverslaving een lager risico hebben op globale mortaliteit en mortaliteit door specifieke oorzaken (zoals ongevallen en zelfmoord) wanneer ze in behandeling zijn met buprenorfine of methadon. Meer onderzoek is nodig over de invloed van bepaalde patiëntkarakteristieken (zoals comorbiditeit) en de zorgcontext (zoals een professionele multidisciplinaire aanpak) op deze gunstige resultaten.

Referenties

1. Sculier J.P. Is er een kleine rol weggelegd voor psychosociale behandeling in de aanpak van chronische pijn bij een opioïdverslaving? *Minerva Duiding* 15/06/2021.
2. Ilgen MA, Coughlin LN, Bohnert AS, et al. Efficacy of a psychosocial pain management intervention for men and women with substance use disorders and chronic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1225-34. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2369
3. Chevalier P. Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden. *Minerva* 2018;17(1):3-7.
4. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5
5. World Health Organization. WHO Model list of essential medicines - 22nd List, 2021. Accessed July 4, 2022. Url: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
6. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2017;357:j1550. DOI: 10.1136/bmj.j1550
7. Santo TJ, Clark B, Hickman M, et al. Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:979-993. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0976
8. Samsó Jofra L, Puig T, Solà I, Trujols J. Interim opioid agonist treatment for opioid addiction: a systematic review. *Harm Reduct J* 2022; 19:7. DOI: 10.1186/s12954-022-00592-x
9. Vold JH, Løberg E-M, Aas CF, et al. Prevalence and correlates of suicide attempts in high-risk populations: a cross-sectional study among patients receiving opioid agonist therapy in Norway. *BMC Psychiatry* 2022;22:181. DOI: [10.1186/s12888-022-03829-y](https://doi.org/10.1186/s12888-022-03829-y)
10. Marchand K, Fogarty O, Pellatt KM, et al. "We need to build a better bridge": findings from a multi-site qualitative analysis of opportunities for improving opioid treatment services for youth. *Harm Reduct J* 2022;19:37. DOI: 10.1186/s12954-022-00623-7
11. Een patiënt met een drugsverslaving in de eerste lijn. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 08/09/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2019.

Kunnen verpleegkundigen helpen om de therapietrouw te verbeteren bij ouderen die een acuut myocardinfarct doormaakten?

Referentie

Calvo E, Izquierdo S, Castillo R, et al. Can an individualized adherence education program delivered by nurses improve therapeutic adherence in elderly people with acute myocardial infarction?: a randomized controlled study. *Int J Nurs Stud* 2021;120:103975. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.103975

Duiding

Sam Cordyn, verpleegkundig beleidsmedewerker Wit-Gele Kruis van Vlaanderen; Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij ouderen van 75 jaar of ouder die een myocardinfarct doormaakten het effect van een gestructureerde verpleegkundige interventie versus gewone zorg op therapietrouw een jaar na opname in het ziekenhuis?

Achtergrond

Na het doormaken van een acuut myocardinfarct worden leefstijlaanpassingen en cardiovasculaire medicatie als secundaire preventie aanbevolen (1). Bij ouderen zien we vaak een lagere therapietrouw als gevolg van een combinatie van verschillende fysieke (comorbiditeit, polyfarmacie), psychologische (onvoldoende vertrouwen), cognitieve (onvoldoende begrip van de noodzaak tot behandeling, cognitieve achteruitgang, depressie) sociale (alleen wonen), economische en demografische factoren (2). Een in Minerva besproken narratieve systematische review van 3 RCT's met korte follow-up en een hoog risico van bias voor verschillende domeinen toonde aan dat therapietrouw bevorderende interventies bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire voorgeschiedenis effectief zijn, zowel op vlak van therapietrouw als op vlak van klinische uitkomsten (3,4). Het ging hierbij om een sms-berichtje dat moest herinneren aan het volgende moment van geneesmiddeleninname (5), een vaste combinatie van meerdere geneesmiddelen in één pil (6), alsook om een opvolging door professionele gezondheidswerkers (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria (8): patiënten van 75 jaar of ouder die in een tertiair ziekenhuis in Barcelona waren opgenomen om een primaire percutane coronaire interventie te ondergaan binnen een tijdsspanne van 12 u na het ontstaan van pijn op de borst die suggestief was voor de diagnose van een acuut myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI) of een (vermoedelijk) de novo linkerbundeltakblok; vóór transfer naar het cathlab werden patiënten behandeld met een orale dosis aspirine, een P2Y₁₂-receptorantagonist en een intraveneus anticoagulans; keuze van toegangsweg, antitrombotische behandeling tijdens angiografie en stentmateriaal werd overgelaten aan de onderbouwde voorkeur van de behandelende arts
- exclusiecriteria: niet in staat zijn om vragen te beantwoorden in het kader van een geriatrisch assessment, opgenomen in een verpleeghuis of een sociaal gezondheidscentrum
- uiteindelijk includeerde men 143 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 82,2 (SD 4) jaar waarvan 58,7% mannen; 35,7% had diabetes mellitus, 76,9% hypertensie, 14,7% perifeer vaatlijden, respectievelijk 15,4%, 11,9% en 8,% hadden een voorgeschiedenis van CVA, myocardinfarct en hartfalen; de gemiddelde **Charlson comorbidity score** bedroeg 1,83; 18,2%

was kwetsbaar, 26,6% had een verhoogd risico van ondervoeding, 19,6% had een matige of ernstige cognitieve stoornis; 92,3% had een laag opleidingsniveau.

Onderzoeksopzet

Enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle onderzoeksgroepen :

- een verpleegkundige interventiegroep (n=68): deelnemers werden drie maanden na opname, samen met hun familie en zorgverleners, uitgenodigd voor een eenmalig bezoek bij een verpleegkundige in het ziekenhuis; de verpleegkundige had ervaring en was opgeleid in gezondheidseducatie en therapietrouw; tijdens een gestructureerd interview werd vooreerst gepeild naar noden en problemen van patiënten bij het naleven van hun behandeling; vervolgens gaf de verpleegkundige gezondheidsvoorlichting om de therapietrouw te verbeteren (zonder de patiënt te beschuldigen, met een duidelijke en eenvoudige boodschap aangepast aan de leeftijd, met betrekken van de patiënt in de opvolging van de aandoening, met detecteren van mogelijke twijfels, met geven van een contactnummer waarop patiënt en zorgverleners kunnen bellen voor verdere vragen); na 6 maanden werden de patiënten opgebeld en gevraagd naar mogelijke vragen en werd het belang van therapietrouw nogmaals benadrukt
- een controlegroep met usual care (n=75).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: therapietrouw 12 maanden na opname in het ziekenhuis; de patiënt werd als ‘therapietrouw’ beschouwd wanneer hij op vier instrumenten tegelijk ‘therapietrouw’ scoorde: de **Morisky-Green Levine Medication Adherence Scale**, de **Haynes-Sacket test**, het afhalen van alle voorgeschreven medicatie in de apotheek (wanneer ≥ 1 verpakking niet werd afgehaald, beschouwde men de patiënt niet als therapietrouw) en de aanwezigheid op geplande bezoeken bij arts of verpleegkundige (wanneer geen afspraken gemist werden of gemiste afspraken gerechtvaardigd konden worden, beschouwde men de patiënt als therapietrouw)
- secundaire uitkomstmaten: heropname, bezoeken aan de spoedafdeling, mortaliteit en oorzaken van sterfte (op basis van review van medische dossiers)
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- voor 119 van de 143 deelnemers kon men na 12 maanden de therapietrouw beoordelen
- na 12 maanden waren er statistisch significant meer patiënten therapietrouw in de verpleegkundige interventiegroep versus de controlegroep: respectievelijk 28/54 (51,9%) versus 14/65 (21,5%) met $p < 0,001$ voor het verschil; na **multivariate analyse** voor potentiële confounders (leeftijd, geslacht, diabetes mellitus, hemoglobine, uitvoeren van Instrumentele Activities of Daily Living (IADL), voedingsstatus, educatieniveau, gewijzigde voorschriften, duale antiplaatjetherapie, aantal ingenomen geneesmiddelen) was de therapietrouw meer dan viermaal groter in de verpleegkundige interventiegroep dan in de controlegroep (OR 4,51 met 95% BI van 1,89 tot 10,8; $p < 0,001$)
- geen verschil in secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Een significant percentage oudere patiënten met een myocardinfarct was niet therapietrouw na 12 maanden. Het percentage therapietrouwe patiënten was zeer variabel naargelang het gebruikte instrument. Een gestructureerde verpleegkundige interventie was onafhankelijk geassocieerd met een hogere therapietrouw, gemeten op een multidimensionale manier, in deze complexe groep van hoogrisico oudere patiënten met een myocardinfarct.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd met een Health Research and Innovation Strategic Plan, een intensiveringssubsidie (SLT002/16/00401) van de Catalaanse Generalitat.

Belangenvermenging van de auteurs

De auteurs verklaren geen potentiële belangenconflicten met betrekking tot hun onderzoek, auteurschap, en/of publicatie van dit artikel.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van deze RCT is correct uitgevoerd met **concealment of allocation**. Toch bleek achteraf dat enkele variabelen niet gelijk verdeeld waren tussen beide onderzoeksgroepen. Waarschijnlijk heeft dat te maken met het kleine aantal patiënten per subgroep (zoals 29 versus 22 patiënten met diabetes in respectievelijk de interventie- en de controlegroep). Om voor deze ongelijke verdeling te corrigeren gebruikten de onderzoekers een multivariate analyse voor de primaire uitkomstmaat. Blinding van patiënten en/of verpleegkundigen was voor deze interventie niet mogelijk. Verpleegkundigen die na 12 maanden de therapietrouw moesten controleren, alsook onderzoekers die de secundaire uitkomstmaten moesten opsporen in de medische dossiers, waren wel geblindeerd. De onderzoekers kozen voor een combinatie van verschillende instrumenten om de ‘therapietrouw’ te evalueren. Deze keuze voor een multidimensionele uitkomstmaat motiveren ze vanuit het inzicht dat therapietrouw bij ouderen een complexe mix is van sociale, economische, cognitieve en demografische factoren. We kunnen ons wel de vraag stellen of men de meest geschikte tools combineerde om de therapietrouw te evalueren (zie verder). De onderzoekers beweren dat ze de resultaten volgens intention to treat analyseerden maar het is niet duidelijk hoe men gecorrigeerd heeft voor de uitgevallen patiënten.

Interpretatie van de resultaten

Het feit dat deze studie werd uitgevoerd in slechts één ziekenhuis in Spanje zou de extrapolatie kunnen bemoeilijken. Anderzijds gaat het hier wel om een herkenbare patiëntenpopulatie van kwetsbare ouderen met veel comorbiditeit, cognitieve achteruitgang en een laag opleidingsniveau. In dat opzicht is de gekozen interventie ook relevant want mogelijks hebben meer technologische middelen weinig effect om therapietrouw in deze populatie te verbeteren. Het percentage therapietrouwe patiënten na 1 jaar varieerde sterk naargelang het gebruikte instrument. Zo kon men voor de Haynes-Sacket-test geen statistisch significant verschil aantonen. Mogelijk kan dit instrument minder goed therapietrouw evalueren bij ouderen omdat hier gesteund wordt op een subjectieve inschatting van de ingenomen medicatie. Er werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld tussen beide groepen wat betreft secundaire uitkomstmaten (heropname, bezoek aan spoedgevallen en mortaliteit). Wellicht is dit te wijten aan een tekort aan power of aan de beperkte follow-up. Ook is de vraag wat usual care in deze studie precies inhield. De rol van de huisarts en/of de apotheker wordt niet vermeld. Een gelijkaardige RCT waarbij niet-medisch geschoolde maar wel specifiek getrainde gezondheidswerkers werden ingezet om de therapietrouw te verbeteren bij patiënten na een ziekenhuisopname voor een acuut coronair syndroom toonde een hoge therapietrouw bij 97% van de patiënten versus bij 92% in de controlegroep en had ook een significante positieve invloed op de systolische bloeddruk (124,4 (SD 13,5) versus 128,0 (SD 15,9); $p=0,002$) en de BMI (24,4 (SD 3,7) kg/m^2 versus 25,0 (SD 3,8) kg/m^2 ; $p<0,0001$) (9). Het ging hier wel om een duidelijk grotere studiepulatie ($n=800$) die ook jonger (gemiddeld 55 jaar) was. Tevens gebruikte men een unidimensionele schaal om de therapietrouw te evalueren (patiënten waren therapietrouw wanneer ze voor antiplaatjesmedicatie, β -blokkers, ACE-inhibitoren (of sartanen) en statines $\geq 80\%$ van de voorschreven medicatie hadden ingenomen). Een multicenter RCT in Nederland waarbij 754 patiënten van gemiddeld 58 jaar met een acuut coronair syndroom na ontslag uit het ziekenhuis door een cardiovasculair verpleegkundige werden opgevolgd met een preventieprogramma dat bestond uit leefstijladviezen, opvolgen van biometrische risicofactoren en therapietrouw toonde na 1 jaar een verbetering van de therapietrouw voor diuretica en ACE-inhibitoren maar niet voor andere geneesmiddelen. Het ging hier wel om een secundaire uitkomstmaat (9).

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Volgens een Nederlandse richtlijn is het benaderen van therapietrouw vanuit verschillende invalshoeken effectiever dan vanuit één invalshoek. Zowel algemene voorlichting, praktische hulpmiddelen en gedragstherapie kunnen daarbij worden ingezet (10).

Een NICE-richtlijn (11) over therapietrouw voor geneesmiddelen biedt aan zorgverleners meerdere aanbevelingen om de therapietrouw te bevorderen:

- het hanteren van een aangepaste communicatiestijl waardoor elke individuele patiënt betrokken kan worden bij beslissingen over medicatie
- het geven van relevante informatie over aandoeningen en mogelijke behandelingen in gemakkelijk te begrijpen taal zonder jargon te gebruiken
- accepteren dat elke patiënt het recht heeft om te beslissen een geneesmiddel niet in te nemen op voorwaarde dat alle informatie die nodig is om een dergelijk besluit te nemen (zoals de risico's van het niet nemen van de medicatie) gegeven werd
- het gebruik van hulpmiddelen om informatie over geneesmiddelen toegankelijk en begrijpelijk te maken (bijvoorbeeld afbeeldingen, symbolen, grote letters, verschillende talen, een tolk)
- therapietrouw op een niet-oordelende manier routinematig en terugkerend bespreken bij het voorschrijven, verstrekken en reviewen van medicatie
- om therapietrouw te verbeteren kan er geen specifieke interventie voor alle patiënten aanbevolen worden maar moet elke interventie aangepast worden aan de specifieke problemen die een individuele patiënt met therapietrouw ervaart.

De laatste twee punten komen ook in de Nederlandse richtlijn duidelijk aan bod. In deze richtlijn wordt ook bijzondere aandacht gevraagd voor patiënten met chronische aandoeningen en polyfarmacie, patiënten die ontslagen zijn uit het ziekenhuis, alleenstaanden en patiënten met depressieve klachten of cognitieve problemen (10). Tot slot wordt er ook op gewezen dat het betrekken van meerdere disciplines bij therapietrouw de kans op een relevant effect bij ouderen met polyfarmacie groter maakt (10). Multidisciplinaire samenwerking moet daarom worden bevorderd.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde enkelblinde RCT bij ouderen die in het ziekenhuis waren opgenomen met een acuut mycordinfarct toont aan dat een gestructureerde verpleegkundige interventie, die vertrekt met een peiling naar specifieke noden en verder vooral gericht is op educatie, na 12 maanden leidt tot een verbetering van de therapietrouw, gemeten met een multidimensioneel instrument. Het ging echter om een unicenter studie met een korte follow-up en onvoldoende power om een verschil in klinische eindpunten aan te tonen. Ook de rol van andere zorgverleners zoals huisartsen en apothekers binnen een interdisciplinaire samenwerking wordt niet beschreven in deze studie, wat het moeilijk maakt om de resultaten te extrapoleren naar de Belgische context.

Referenties: zie website

Prenatale voedings- en bewegingsinterventies: verminderen ze de gewichtstoename tijdens de zwangerschap en verbeteren ze de maternale en neonatale uitkomsten?

Referentie

Teede HJ, Bailey C, Moran LJ, et al. Association of antenatal diet and physical activity-based interventions with gestational weight gain and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021;182:106-14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6373

Duiding

Mieke Embo, verpleegkundige en vroedvrouw
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij zwangere vrouwen het effect van prenatale voedings- en op fysieke activiteiten gebaseerde leefstijlinterventies op gemiddelde gewichtstoename tijdens de zwangerschap alsook op maternale en neonatale uitkomsten in vergelijking met de gebruikelijke zorg?

Achtergrond

Obesitas is een wereldwijd probleem en zou in 2025 naar schatting 21% van de vrouwelijke wereldbevolking treffen (1). Meta-analyses met meer dan 1,3 miljoen zwangerschappen tonen aan dat ongeveer de helft van de zwangere vrouwen een gewichtstoename kent die de internationale aanbevelingen overstijgt (2,3). Obesitas wordt geassocieerd met ongewenste zwangerschapsuitkomsten en kan op lange termijn leiden tot chronische ziekten en epigenetische gevolgen voor volgende generaties (2,4,5). Het is dus noodzakelijk dat preventie van obesitas zich ook richt op vrouwen die zwanger wensen te worden of al zwanger zijn (2,4). De literatuur toont aan dat er een verband bestaat tussen prenatale leefstijlinterventies en een verminderde prenatale gewichtstoename, alsook betere maternale en neonatale uitkomsten (3,5-8). Momenteel is er echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs over de optimale interventie en het verband tussen interventie, gewicht en uitkomsten.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- systematische review met literatuurzoektocht van 1990 tot 2017 (9)
- literatuursearch in MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database; van 1 februari 2017 tot 31 mei 2020
- literatuurlijsten van gevonden studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 117 RCT's die prenatale voedings- en op fysieke activiteiten gebaseerde leefstijlinterventies met of zonder gedragstherapie vergeleken met gebruikelijke prenatale zorg op vlak van klinisch relevante uitkomstmaten
- exclusie van studies over zwangerschapscomplicaties (zoals zwangerschapsdiabetes), studies met proefdieren, interventies die niet gericht zijn op leefstijl (zoals gewichtsovervolgving tijdens

zwangerschap), intermediaire uitkomstmaten, medicamenteuze en heelkundige gewichtsinterventies, studies uitgevoerd vóór 1990

- interventies werden onderverdeeld in gestructureerde dieetinterventies (N=14), gestructureerde interventies gericht op fysieke activiteit (N=53), combinatie van beiden waarbij minstens één gestructureerd was (N=19), combinatie van niet-gestructureerde interventies zoals ongestructureerde leefstijlondersteuning, geschreven informatie met gewichtsmonitoring, alleen gedragsondersteuning, onvoldoende beschrijving van dieet en/of fysieke activiteit.

Bestudeerde populatie

- in totaal 34 546 zwangere vrouwen; ruim vier vijfde van de studies zijn uitgevoerd in Westerse landen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde gewichtstoename tijdens de zwangerschap
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste maternale uitkomsten (zwangerschapsdiabetes, zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie, keizersnede, vroegtijdige bevalling) en ongewenste neonatale uitkomsten (abnormaal geboortegewicht (te hoog of te laag volgens zwangerschapsduur), opname op neonatale intensieve verzorging, foetale sterfte)
- analyse met random effects model.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - globaal leiden leefstijlinterventies versus gebruikelijke prenatale zorg tot een lagere gewichtstoename (zie tabel 1)
 - zowel alle gestructureerde (dieet en/of fysieke activiteit) als niet-gestructureerde leefstijlinterventies leiden tot een lagere gewichtstoename in vergelijking met gebruikelijke prenatale zorg (zie tabel 2)
- secundaire uitkomstmaten:
 - globaal leiden leefstijlinterventies versus gebruikelijke prenatale zorg tot een lager risico van zwangerschapsdiabetes en alle ongewenste maternale uitkomsten samen (zie tabel 1)
 - alle gestructureerde (dieet en/of fysieke activiteit) leiden tot een lager risico van ongewenste maternale uitkomsten in vergelijking met gebruikelijke prenatale zorg; een gestructureerd dieet leidt daarnaast ook tot minder ongewenste neonatale uitkomsten; niet-gestructureerde leefstijlinterventies hebben geen effect op de secundaire uitkomstmaten (zie tabel 3).

Tabel 1: Effect van prenatale leefstijlinterventies in het algemeen op primaire en secundaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat		Secundaire uitkomstmaten		
Vermindering gemiddelde gewichtstoename tijdens zwangerschap	95% BI	Lager risico van	OR	95% BI
-1,15 kg	-1,40 tot -0,91	zwangerschapsdiabetes	0,79	0,70-0,89
		ongewenste maternale uitkomsten	0,89	0,84-0,94

Tabel 2: Effect van specifieke prenatale leefstijlinterventies op de primaire uitkomstmaat

Leefstijlinterventie	Vermindering gemiddelde gewichtstoename tijdens zwangerschap	95% BI
Gestructureerd dieet	-2,63 kg	-3,87 tot -1,40
Gestructureerd schema met lichamelijke activiteiten	-1,04 kg	-1,33 tot -0,74
Gestructureerd schema met combinatie dieet en fysieke activiteiten	-1,35 kg	-1,95 tot -0,75
Combinatie van ongestructureerde interventies	-0,74 kg	-1,06 tot -0,43

Tabel 3: Effect van specifieke prenatale leefstijlinterventies op de secundaire uitkomstmaten

Leefstijlinterventie	Secundaire uitkomstmaat Lager risico van	OR	95% BI
Voeding	zwangerschapsdiabetes	0,61	0,45-0,82
	vroeggeboorte	0,43	0,22-0,84
	macrosomie	0,19	0,08-0,47
	opname neonatale IZ	0,68	0,48-0,95
	ongewenste maternale uitkomsten	0,75	0,61-0,92
Lichamelijke activiteit	ongewenste neonatale uitkomsten	0,44	0,26-0,72
	zwangerschapsdiabetes	0,60	0,47-0,75
	zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie	0,66	0,48-0,90
	keizersnede	0,85	0,75-0,95
	ongewenste maternale uitkomsten	0,78	0,71-0,86
Voeding en lichamelijke activiteit	zwangerschapsdiabetes	0,72	0,54-0,96
	ongewenste maternale uitkomsten	0,81	0,69-0,95
Combinatie van ongestructureerde interventies (o.a. ondersteuning levensstijl, geschreven informatie met gewichtsmonitoring, of begeleiding gedragsverandering)	/	/	/

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse toont met grote zekerheid (evidentieniveau 1) aan dat prenatale gestructureerde leefstijlinterventies met focus op dieet en lichamelijke activiteiten geassocieerd zijn met een verminderde gewichtstoename tijdens de zwangerschap en met een lager risico van ongewenste maternale en neonatale uitkomsten. De bevindingen ondersteunen de wereldwijde implementatie van dergelijke interventies in routinematige prenatale zorg en beleid.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door: de Australian government's Medical Research Future Fund (MRFF); de Australian Prevention Partnership Centre (under the MRFF Boosting Preventive Health Research Program); Horizons 2020-linked grant 11194234 van het National Health and Medical Research Council (NHMRC). Vier auteurs ontvingen daarnaast een beurs.

Belangenvermenging van de auteurs

De auteurs hebben gemeld dat er geen belangenconflicten zijn.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit is een wetenschappelijk goed uitgevoerde systematische review met meta-analyse. De literatuurzoektocht in 7 elektronische databanken werd uitgevoerd door 2 onafhankelijke onderzoekers en een derde onderzoeker werd ingeschakeld om bij discrepanties de knopen door te hakken. Op dezelfde manier ging men tewerk voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Hiervoor gebruikte men 4 domeinen van de Cochrane risk of bias tool. Gezien de aard van de interventie vonden de onderzoekers het niet opportuun om blinding van de deelnemers en selectieve rapportering te beoordelen. Uiteindelijk hadden 36 studies (of 30,8%) een hoog en 22 studies (of 18,8%) een laag risico van bias (respectievelijk hoog of laag risico van bias voor de domeinen randomisering en/of allocation concealment en/of blinding van de effectbeoordelaars en/of onvolledige studieresultaten). Voor elk domein afzonderlijk was het risico van bias van alle studies samen meestal laag of onduidelijk. Een **sensitiviteitsanalyse** kon geen verschil in effect op gewichtstoename aantonen tussen studies met hoog versus laag risico van bias. Een belangrijk pluspunt is dat de uitkomstmaten vooraf met de **Delphi-techniek** bepaald werden. Nieuw voor dit onderzoeksdomein is dat men de interventies classificeerde volgens het type van interventie. Deze classificatie gebeurde tevens door drie onafhankelijke onderzoekers en vormde de basis voor een subgroepanalyse. De studie kent echter ook een aantal beperkingen. Zo is er een inconsistente en onvolledige rapportering van de leefstijlinterventies, alsook van de gebruikelijke prenatale zorg. Meer standaardisatie is nodig om in verder onderzoek een duidelijker beeld van de sterkte van het bewijs te bekomen. Tot slot waren er verschillende definities voor enkele uitkomstmaten zoals voor zwangerschapsdiabetes, keizersnede en opname op een dienst neonatale intensieve zorgen. Vroeggeboorte en laag of hoog geboortegewicht volgens zwangerschapsduur waren wel duidelijk gedefinieerd.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten tonen aan dat prenatale gestructureerde leefstijlinterventies betreffende voeding en lichamelijke activiteiten tot een minder grote gewichtstoename tijdens de zwangerschap leiden en de maternale en neonatale uitkomsten verbeteren. Gestructureerde voedingsinterventies remmen gewichtstoename meer af dan gestructureerde op lichamelijke activiteiten gebaseerde interventies of een combinatie van interventies. De resultaten tonen een verband aan tussen voedingsinterventies en verbeterde maternale en neonatale uitkomsten waar dit voor de op lichamenlijk activiteiten gebaseerde interventies enkel het geval is voor maternale uitkomsten. In een duiding in Minerva van een gerandomiseerde gecontroleerde studie van matige kwaliteit wezen we reeds op het gunstige effect van oefenen/sporten tijdens een ongecompliceerde zwangerschap (zonder risico van vroegtijdige bevalling) ter preventie van zwangerschapsdiabetes, zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie (10,11).

De resultaten van de huidige studie zijn gebaseerd op een uitgebreide literatuurzoektocht en de uiteindelijke inclusie van een grote steekproef (meer dan 34 000 vrouwen) met diverse raciale en etnische bevolkingsgroepen, settings, landen, en soorten interventies. Deze heterogeniteit kan de extrapolatie van de resultaten bemoeilijken. Weliswaar zijn de meeste studies in Westerse landen uitgevoerd. Er is geen kosteneffectiviteitsanalyse gebeurd maar de gunstige effecten op maternale uitkomsten onderbouwen wel de kosteneffectiviteit die reeds beschreven werd in het kader van de invoering van leefstijlinterventies tijdens de zwangerschap (12).

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

In de richtlijn ‘preconceptie advies’ van Domus Medica wordt geadviseerd om het voedingspatroon te bevragen om specifiek te peilen naar ondergewicht of anorexia alsook naar obesitas of boulimie (13). Zowel de Belgische Richtlijn ‘zwangerschapsbegeleiding’ van Domus Medica (2015) (14) als de KCE Richtlijn (2019) raadt aan om tijdens het eerste prenatale consult de zwangere vrouw te wegen en de Body Mass Index (BMI) te bepalen (sterke aanbeveling – niveau van bewijskracht B) om haar vervolgens te informeren over de gewichtstoename die voor haar BMI als normaal beschouwd mag worden

(sterke aanbeveling – bewijsniveau A) (15). Ook wordt aanbevolen om het gewicht tijdens de zwangerschap verder te volgen (sterke aanbeveling). De recente KNOV Richtlijn ‘Prenatale verloskundige begeleiding’ (2021) wijst op het belang van gewichtscntrole (16). De NICE-richtlijn “Weight management before, during and after pregnancy” (2010) bevat de interventies die nodig zijn om overgewicht voor, tijdens en na de zwangerschap te voorkomen via gevarieerde voeding en lichamelijke activiteiten (17). Een tweede relevante richtlijn van NICE “Maternal and child nutrition” (2014) beveelt gestructureerde leefstijlinterventies aan voor de groep van obese zwangeren (18). De aanbeveling van de WHO (2016) ten slotte bevestigt het belang van een combinatie van gezonde voeding en fysieke activiteiten om gewichtstoename te beperken. Counseling vormt hierbij een belangrijke taak van de zorgverlening (19).

Besluit van Minerva

Deze uitgebreide en methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat prenatale gestructureerde leefstijlinterventies bestaande uit voedings- en/of op lichamelijke activiteit gebaseerde interventies leiden tot een verminderde gewichtstoename tijdens de zwangerschap en gepaard gaan met een daling van het risico van ongewenste maternale en neonatale uitkomsten. De bevindingen ondersteunen de implementatie van dergelijke interventies in de routinematige prenatale zorg en het beleid.

Referenties: zie website

Gesuperviseerd uitgebreid trainingsprogramma versus thuisoefenprogramma voor de behandeling van subacromiale pijnklachten?

Referentie

Schydrowsky P, Szkudlarek M, Madsen OR. Comprehensive supervised heavy training program versus home training regimen in patients with subacromial impingement syndrome: a randomized trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23:52. DOI: 10.1186/s12891-021-04969-0

Duiding

Ann Cools, fysiotherapeut, Universiteit Gent; Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Is een gesuperviseerd uitgebreid oefenprogramma superieur aan een thuisoefenprogramma op vlak van functioneren bij personen met een subacromiaal pijnsyndroom?

Achtergrond

Het subacromiaal pijnsyndroom, gedefinieerd als pijn en/of bewegingsbeperking in het abductietraject van de schouder, is de meest voorkomende schouderklacht, zowel in de algemene praktijk als binnen een sportspecifieke context (1,2). Subacromiale pijnklachten worden vaak geassocieerd met rotator cuff tendinopathie (3). De pathogenese van rotator cuff tendinopathie is multifactorieel en onder meer het gevolg van een ‘ongepaste’ belasting van de rotator cuff. Zowel overbelasting (repetitief belasten boven schouderhoogte zoals in werp- en slagsporten) als onderbelasting (sedentaire levensstijl) kunnen leiden tot klachten en degeneratieve veranderingen in de pezen van de rotator cuff, passend bij het principe van onevenwicht in belasting en belastbaarheid (4). In de literatuur bestaat er consensus over de waarde van oefentherapie in de behandeling van subacromiale pijnklachten en rotator cuff tendinopathie (5). Ongeacht de fase (reactieve tendinopathie, degeneratieve tendinopathie) vormt oefentherapie de sleutelcomponent voor de behandeling van rotator cuff tendinopathie. Dat werd onlangs nog bevestigd in een duiding van Minerva (6,7) en andere studies die aantonen dat oefentherapie en chirurgie evenwaardig zijn als behandeling van deze klachten (8,9). Ondanks het grote aantal studies binnen dit domein is er echter geen consensus over de oefenparameters en contextuele factoren zoals trainingsvolume en -intensiteit, het accepteren of vermijden van pijn, de modaliteit (isometrisch, concentrisch, excentrisch) (10).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 188 personen na doorverwijzing door de huisarts wegens een subacromiaal pijnsyndroom op basis van klinisch onderzoek (minstens 3 van de volgende 5 testen positief (pijn bij uitvoering): **Jobe**¹, **Hawkins**², **Neer**³, **painful arc**⁴, exorotatie tegen weerstand)
- exclusiecriteria: lopende schadeclaim, lopende aanvraag voor werkhervatting of pensionering wegens gezondheidsproblemen, uitstralende nekpijn, volledige rotator cuff ruptuur op echografie (bij alle patiënten werd een echografie verricht voor inclusie), frozen shoulder, acute luxatie of fractuur van de schouder, chronische pijnbehandeling voor een andere aandoening
- uiteindelijke inclusie van 126 personen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 60 (SD 13) jaar en een gelijke verhouding man-vrouw; in ongeveer de helft van de gevallen werd oedeem en in ongeveer een kwart werd een partiële ruptuur van de supraspinatuspees vastgesteld; de subscapularis- en de infraspinatuspees en het caput longum van de bicepspees waren op

echografie intact bij 80% tot 95% van de patiënten; de **Constant-Murley shoulder assessment score** varieerde tussen 36,3 (SD 9,7) en 37,7 (SD 11,6) en de **Shoulder Rating Questionnaire (SRQ)** varieerde tussen 50,2 (SD 14,9) en 54,1 (SD 14,5).

- ¹. De patiënt houdt beide armen in 90° elevatie in het scapulaire vlak met de duimen naar beneden. De onderzoeker duwt beide armen naar beneden en vraagt de patiënt om hiertegen weerstand te bieden. Deze test heet ook ‘empty can test’.
- ². De onderzoeker brengt de arm in 90° elevatie en voert een interne rotatie uit.
- ³. De onderzoeker stabiliseert het schouderblad en brengt de arm in 160° antiflexie.
- ⁴. Pijn in de schouder bij 60-120° abductie van de arm.

Onderzoeksopzet

Unicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen (11):

- gesuperviseerd trainingsprogramma (n=63): bestond uit 3 oefensessies per week onder supervisie van een kinesitherapeut; elke sessie bestond uit: 6 oefeningen om het bewegingsbereik van de schouder te herstellen (tot volledige passieve flexie, abductie en externe rotatie bekomen werd), 3 oefeningen om de rotator cuff te versterken (interne en externe rotatie en elevatie tot 90° in het scapulaire vlak tegen weerstand), 5 oefeningen om de scapulaire spieren te versterken (press-ups¹, push-ups², serratus punch³, roeioefeningen in staande en in zittende positie), 4 afsluitende stretchoefeningen (positie 60 seconden aanhouden en 4 maal herhalen); in elke sessie werden de spierversterkende oefeningen in 4 reeksen herhaald en de intensiteit van de reeksen steeg om de twee weken van 15 RM (weerstand waarbij de beweging 15 maal herhaald kan worden) naar 6 RM (weerstand waarbij de beweging 6 maal herhaald kan worden)
- thuisoefenprogramma (n=63): bestond uit: instructie om dagelijks volgende oefeningen uit te voeren: 1 oefening om het bewegingsbereik van de schouder te herstellen (schouder abduceren zonder optrekken) 5 maal per dag, 1 oefening om de scapulaire spieren te versterken (serratus punch) en 2 oefeningen om de rotator cuff te versterken (externe rotatie tegen weerstand in neutrale positie en in 90° abductie) 3 maal per dag, 2 stretchoefeningen 5 maal per dag; de spierversterkende oefeningen werden de eerste 9 weken met dezelfde weerstand uitgevoerd, maar met een toename van het aantal herhalingen van de beweging (van 10 naar 15 naar 20) om de drie weken; vanaf de 10^{de} week werd de patiënt gevraagd om de weerstand geleidelijk op te drijven
- beide groepen voerden het trainingsprogramma uit gedurende 12 weken en werden geadviseerd om, in geval van persisterende klachten, na 12 weken zonder supervisie verder te oefenen
- follow-up 4, 8 en 12 weken na de start van de behandeling en na 6 maanden.

¹. lichaam opduwen zittend in een stoel

². lichaam opduwen van de grond

³. liggend op de rug met arm in 90° antiflexie gewichten naar boven duwen

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: **Constant-Murley shoulder assessment score** en **Shoulder Rating Questionnaire (SRQ)**
- secundaire uitkomstmaten: passieve en actieve beweeglijkheid (gemeten met een goniometer), VAS voor pijn tijdens de uitvoering van specifieke testen voor de schouder (full can test, empty can test, lift off test, externe rotatie tegen weerstand, palm-up test, Yergason’s test), Neer’s test en Hawkins test positief of negatief
- intention to treat analyse met **Last Observation Carried Forward (LOCF)** voor ontbrekende gegevens.

Resultaten

- de studie-uitval bedroeg 13 deelnemers in de interventiegroep versus 19 in de controlegroep na 12 weken ($p=0,2$) en 21 versus 27 na 6 maanden ($p=0,3$); geen verschil in therapietrouw tussen beide groepen ($p=0,093$)
- na 6 maanden was de Constant-score toegenomen met 22,7 punten in de interventiegroep en met 23,7 punten in de controlegroep ($p=0,0001$ voor beide toenames versus de basismeting); hetzelfde gold voor de SRQ-score (toename met 17,7 en met 18,1 punten; $p=0,0001$), alsook voor alle secundaire uitkomstmaten
- tussen beide groepen was er geen statistisch significant verschil in verbetering van primaire en secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Er waren geen significante verschillen tussen een gesuperviseerd uitgebreid en intensief trainingsprogramma en een eenvoudig thuisoefenprogramma voor patiënten met een subacromiaal impingement syndroom.

Financiering van de studie

Danish Fund for the Professional Development of Specialist Clinics

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een **open-label** gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. De rekrutering en inclusie van deelnemers wordt uitgebreid besproken. Men maakte gebruik van gevalideerde klinische testen om de diagnose van een subacromiaal syndroom af te lijnen (12). De randomisatie gebeurde met kaartjes (waarop groep 1 of 2 vermeld stond) in gesloten enveloppes die ad random door de onderzoekers getrokken moesten worden. We kunnen spreken van een geslaagde randomisatie want er waren geen statistisch significante verschillen in basiskarakteristieken tussen beide groepen. De uitkomsten werden gemeten door dezelfde onderzoeker die blind was voor de toewijzing. De steekproefgrootte was a priori berekend. Hiervoor ging men uit van een klinisch relevant verschil van 10 punten op de Constant-Murley score en dit op basis van de resultaten van een eerdere studie (13). Ook de wetenschappelijke achtergrond voor de keuze van het programma en de oefeningen wordt uitvoerig besproken in het artikel. Met betrekking tot de interventie is het echter niet volledig duidelijk hoe de onderzoekers wilden differentiëren tussen het experimentele en het controle trainingsprogramma. Er zijn immers verschillen op diverse vlakken. Naast gesuperviseerd versus thuisprogramma zonder supervisie zijn er ook verschillen in het aantal oefeningen (en dus het trainingsvolume), alsook in de toegepaste principes van trainingsbelasting (stijgende weerstand in de interventiegroep versus stijgend aantal herhalingen in de controlegroep). Zoals de auteurs achteraf ook zelf vermelden, dienen de resultaten dus veeleer gezien te worden als een vergelijking tussen twee ‘programma’s’ en niet als een verschil in individuele parameters zoals trainingsvolume, belasting en al dan niet supervisie tijdens de behandeling. De onderzoekers voerden een intention-to-treatanalyse uit met last observation carried forward. Gezien er geen verschillen waren in studie-uitval tussen beide groepen mogen we deze resultaten als betrouwbaar beschouwen.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat de vooruitgang in de Constant-Murley-score ten opzichte van de beginwaarde voor beide groepen groter was dan het vooropgestelde klinisch relevante verschil van 10 punten. Tussen de groepen kon men echter geen statistisch significante verschillen aantonen, noch op het vlak van de primaire, noch op het vlak van de secundaire uitkomsten. De resultaten spreken dus in het voordeel van oefentherapie en de specifieke oefenparameters van het programma (volume,

frequentie, welke oefeningen...) lijken dus minder relevant te zijn dan het oefenen op zich. Daarmee worden de resultaten van een eerdere systematische review bevestigd (14). We moeten echter wel benadrukken dat er in de studie geen placebo- of wait-and-see-policy-arm opgenomen is, maar een systematische review van de Cochrane Collaboration (15) en een recentere umbrella review (5) hadden eerder al de meerwaarde van oefentherapie aangetoond. Bij de secundaire uitkomstmaten valt in de huidige studie vooral een toename van 20-35° voor de actieve en passieve abductie op. De abductie was ook het meest beperkt bij intake (variërend van 109° tot 119°). Daarnaast zien we ook ruime standaarddeviaties bij de metingen van het bewegingsbereik tijdens de intake, wat wijst op een grote variabiliteit in de populatie met betrekking tot deze variabele. Dat kan mogelijk een invloed gehad hebben op de uitvoerbaarheid van beide oefenprogramma's. Misschien waren sommige deelnemers niet in staat om de gevraagde oefeningen (thuis) uit te voeren.

Belangrijk voor de extrapolatie van de resultaten is dat zowel de leeftijd van de deelnemers als de echografische metingen doen vermoeden dat een groot deel van de populatie eerder een degeneratieve (partiële) scheur van de supraspinatuspees ontwikkeld had. Immers zijn volgens de wetenschappelijke literatuur de meest relevante predictoren voor degeneratieve rotator cuff scheuren een leeftijd >65 jaar, krachtsverlies bij exorotatie tegen weerstand en nachtelijke pijn (dit laatste werd in deze studie niet bevraagd) (16). Ook uit de echografische metingen blijkt dat slechts 7/126 patiënten 'degeneratie' vertoonden, en 30/126 een partiële ruptuur. In de huidige praktijk wordt heel veel aandacht besteed aan educatie. Deze is immers onontbeerlijk in het kader van de self-efficacy en self-management van de patiënt (17). In deze studie werd echter geen aandacht besteed aan patiënteducatie. Tot slot weten we niets over een verschil in ongewenste effecten tussen beide programma's en komen we evenmin iets te weten over de impact op de levenskwaliteit.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Het is belangrijk om de mogelijkheid van verwijzing voor oefentherapie bij schouderklachten en (dreigend) disfunctioneren met de patiënt te bespreken (1,18). De patiënt oefent dan onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut en krijgt oefeningen mee voor thuis. Het is onduidelijk hoe effectief deze interventie is (1). Oefentherapie lijkt de schouderfunctie bij patiënten met subacromiale schouderpijn enigszins te verbeteren op de korte termijn. Op de langere termijn (1 jaar) lijkt er geen verschil meer te zijn vergeleken met placebo of geen interventie (kwaliteit van bewijs: laag) (1). Mogelijk vermindert oefentherapie op korte termijn ook enigszins de schouderpijn. Op de langere termijn (1 jaar) lijkt er geen verschil meer te zijn vergeleken met placebo of geen interventie (kwaliteit van bewijs: laag) (1).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label RCT met blinde effectmeting toont aan dat bij patiënten van gemiddeld ongeveer 60 jaar oud, met een subacromiaal pijnsyndroom, een uitgebreid en intensief oefenprogramma 3x/week, gesuperviseerd door de kinesitherapeut, na 6 maanden even effectief is als een dagelijks uitgevoerd thuisprogramma, op vlak van verbetering van functioneren en verminderen van pijn. In beide groepen zag men ten opzichte van de beginmeting na 6 maanden echter wel een klinisch relevante verbetering van functioneren en vermindering van pijn.

Referenties: zie website

Antidepressiva verminderen het risico van herhal maar succesvol stoppen is wel mogelijk

Referentie

Lewis G, Marston L, Duffy L, et al. Maintenance or discontinuation of antidepressants in primary care. *N Engl J Med* 2021;385:1257-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2106356

Duiding

Ellen Van Leeuwen, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen, en Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de kans op herhal van depressie wanneer antidepressiva afgebouwd in plaats van verder ingenomen worden bij eerstelijnspatiënten die langdurig antidepressiva gebruiken?

Achtergrond

Als antidepressiva bij depressie nodig zijn, bevelen richtlijnen aan om herhal te voorkomen door de behandeling verder te zetten tot 6 maanden en bij hoog risico van herhal tot 2 jaar na verbetering van de klachten (1-3). Steeds meer patiënten die zich goed voelen gebruiken antidepressiva echter veel langer dan aanbevolen, tot zelfs jarenlang, zonder duidelijke indicatie. Dit langdurig gebruik is een belangrijke reden voor de toenemende consumptie van antidepressiva. Voor patiënten die zich goed voelen is angst voor herhal een belangrijke reden om het antidepressiva niet af te bouwen (4). In een recente Cochrane systematische review over de werkzaamheid en de veiligheid van verschillende methodes om langdurig gebruik van antidepressiva te stoppen kon men geen harde conclusies trekken wegens de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies (5). Een belangrijke beperking is dat de studies geen onderscheid maakten tussen onttrekkingsverschijnselen en de symptomen die bij een herhal van depressie horen. Ook vonden bijna alle studies die het effect van stoppen onderzochten plaats bij patiënten met 2 of meer depressieve episodes en in een gespecialiseerde (psychiatrische) setting. Er is een groot gebrek aan studies in de huisartspraktijk niettegenstaande antidepressiva daar het vaakst voorgeschreven worden (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 478 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar, 73% vrouwen, gerekruteerd in 150 huisartspraktijken in Engeland, met minstens 2 vroegere episodes van depressie (90% had reeds ≥ 3 depressies doorgemaakt) of met minstens 2 jaar gebruik van een standaarddosis sertraline (100 mg), fluoxetine (20 mg), citalopram (20 mg) of mirtazapine (30 mg) (70% gebruikte gedurende ≥ 3 jaar een antidepressivum), die van hun huidige episode van depressie hersteld waren en zich stabiel genoeg voelden om te stoppen met antidepressiva
- exclusie van (1) patiënten met depressieve klachten, (2) patiënten met een bipolaire stoornis, psychose of dementie, (3) zwangerschap/borstvoeding, (4) patiënten met onvoldoende kennis van het Engels, (5) patiënten die andere antidepressiva of niet de standaarddosis van de hoger vermelde antidepressiva innamen.

Studieopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=240) bouwde het antidepressivum af in 2 stappen over 8 weken (eerst -50%, dan -25% en tot slot stop) met vervanging van het antidepressivum door placebo
- controlegroep (n=238) gebruikte hetzelfde antidepressivum met dezelfde dosis verder.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: optreden van een depressieve episode binnen het jaar na het stoppen van het antidepressivum; depressie werd gedefinieerd als de aanwezigheid van sombere stemming en verlies van interesse/plezier in de afgelopen twee weken + minstens 1 ander symptoom wijzend op depressie (depressieve gedachten waaronder zelfmoordgedachten, moeheid, concentratieverlies of slaapstoornissen)
- secundaire uitkomstmaten: depressieve en angstklachten, ongewenste effecten van antidepressiva, onttrekkingsverschijnselen, fysieke en mentale gezondheidstoestand, en globale stemming, na 12, 26, 39 en 52 weken.
- intention-to-treatanalyse en per-protocolanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: terugkeer van depressie binnen het jaar zag men bij 56% van de patiënten die het antidepressivum stopten versus bij 39% van de patiënten die het antidepressivum voortzetten (HR 2,06 met 95% BI van 1,56 tot 2,70; $p < 0,001$)
- secundaire uitkomsten:
 - na 52 weken geen verschil tussen beide groepen in depressieve en angstklachten, ongewenste effecten, onttrekkingsverschijnselen, fysieke en mentale gezondheidstoestand en globale stemming
 - na 12 weken waren er iets meer depressieve klachten in de groep die het antidepressivum gestopt had in vergelijking met de groep die het antidepressivum had verdergezet, maar het verschil in **PHQ-9 score** tussen beide groepen was klein (6,3 (SD 5,1) in de stopgroep versus 4,1 (SD 3,8) in de controlegroep met een gemiddeld verschil van 2,2 (met 95% BI van 1,5 tot 2,8))
 - het aantal nieuwe of verslechterde onttrekkingsverschijnselen bij patiënten die het antidepressivum stopten was het hoogst na 12 weken (de **Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms (DESS)-score** bedroeg toen 3,1 (SD 3,5) in de interventiegroep versus 1,3 (SD 2,4) in de controlegroep (met een gemiddeld verschil van 1,9 (met 95% BI van 1,5 tot 2,3); deze score nam geleidelijk aan af maar bleef significant hoger in de stopgroep na 26 en 39 weken om uiteindelijk na 52 weken op hetzelfde niveau te komen.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten in de eerste lijn die zich goed genoeg voelden om te stoppen met antidepressiva had de groep die stopte met antidepressiva na 52 weken een hoger risico van herval van depressie dan de groep die de bestaande behandeling verderzette.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research

Belangenvermenging van de auteurs

Geen belangenvermenging vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het betreft hier een methodologisch goed opgezette gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten in de eerste lijn. De basiskennmerken van de patiënten in beide studie-armen waren vergelijkbaar, wat een argument is om te stellen dat het randomiseringsproces correct verlopen is. Om de doeltreffendheid van de blinding na te gaan – wat we op zich als zeer positief beoordelen – werd de patiënten gevraagd om te raden aan welke groep ze waren toegewezen. Ondanks identieke capsules en verpakkingen is de kans op **performance bias** reëel want 71% (162/228) van de patiënten in de interventiegroep tegenover 47% (108/232) in de controlegroep raadde correct hun randomisatiegroep vóór de blinding werd opgeheven. Dit suggereert dat patiënten hun toewijzing

aan de placebogroep goed konden inschatten, mogelijk wegens het ervaren van onttrekkingsverschijnselen of een terugkeer van de depressieve klachten. Dit kan de uitkomst beïnvloed hebben. De gedachte bij patiënten dat ze zouden kunnen verslechteren kan bijgedragen hebben tot een werkelijke verslechtering en uiteindelijk tot een herval van depressie. Mogelijk verklaart dit ook de hoge studieuitval in de interventiegroep.

Interpretatie van de resultaten

Op basis van het absolute verschil in herval (primaire uitkomstmaat) kunnen we berekenen dat er van de 6 patiënten die stoppen met het innemen van antidepressiva na 1 jaar één patiënt hervalt, die niet zou hervallen zijn indien hij of zij antidepressiva was blijven innemen (NNH 6 met 95% BI van 3 tot 19). Anderzijds moet ook gezegd worden dat een langdurige behandeling met antidepressiva geen garantie biedt om herval te voorkomen. Zo zagen we na 1 jaar toch nog een herval van 39% voor patiënten die antidepressiva voort innamen. Dit illustreert dat deze studie patiënten includeerde met een hoog risico van herval. In deze hoogrisicogroep is echter bewezen dat psychotherapie als alternatief voor antidepressiva het risico van herval kan verkleinen (7,8).

Er zijn echter een aantal factoren die de externe validiteit van de studie beperken:

- Ten eerste: Hoewel de studie werd uitgevoerd in de eerste lijn, includeerde men niet de typische patiënt met langdurig gebruik van antidepressiva in de huisartspraktijk. Meer dan 90% van de patiënten in de studie had immers een voorgeschiedenis van 3 of meer depressieve episodes, terwijl we weten dat de meerderheid van de patiënten met langdurig gebruik van antidepressiva in de huisartspraktijk geen of één vroegere depressie doormaakt. Dat maakt dat het risico van herval kleiner is in de huisartspraktijk dan in de bestudeerde populatie van deze studie (2,9). Daarom blijft het ook na deze studie onduidelijk hoe groot het effect is van het stoppen van langdurig gebruik van antidepressiva in de grote groep van patiënten met geen of één vroeger doorgemaakte depressie.
- Ten tweede: Van de 23 553 uitgenodigde patiënten met langdurig gebruik van antidepressiva reageerden slechts 1 466 (of 6%) positief op de uitnodigingsbrief en van deze fractie vond de huisarts minder dan de helft (n=666 patiënten of 41%) geschikt voor deelname. Van deze groep stemden uiteindelijk 478 patiënten (of 2% van alle uitgenodigden) in met studiedeelname. Het is dus mogelijk dat men patiënten selecteerde die eerder positief stonden tegenover het stoppen van antidepressiva. Als gevolg van deze selectiebias kan het succes van stoppen in werkelijkheid nog lager liggen dan in dit onderzoek. Het is ook opmerkelijk dat 20% van het aantal uitgenodigde patiënten moeite deed om expliciet 'nee' te antwoorden op de uitnodigingsbrief. De moeizame rekrutering voor studies die onderzoek doen naar het stoppen van antidepressiva is niet nieuw en illustreert ook de moeilijkheden die men in de praktijk ondervindt om patiënten te motiveren om te stoppen met antidepressiva. Ook zien we bij degenen die uiteindelijk wel deelnamen aan de studie een relatief grote uitval in beide studiegroepen. Dit kan te wijten zijn aan de interventie, maar het is ook goed denkbaar dat naast de belasting voor de patiënt door de interventie (zoals het invullen van lange vragenlijsten) ook de 'angst' om te hervallen hierin een rol speelde.
- Ten derde: Het is positief dat de studie onttrekkingsverschijnselen rapporteerde. Recente gegevens tonen dat deze frequenter optreden, ernstiger kunnen zijn en veel langer aanhouden dan voorheen gedacht (10). De afbouw in deze studie verliep in 2 stappen over 8 weken. Hoewel dit schema in overeenstemming was met de aanbevelingen op het moment dat de studie werd opgezet, bevelen de nieuwe internationale richtlijnen (2,3) aan om trager af te bouwen (over meerdere weken tot maanden) om het risico van onttrekkingsverschijnselen te beperken. Inmiddels weten we ook dat patiënten sterk verschillen in hun gevoeligheid om onttrekkingsverschijnselen te ervaren. De studie rapporteerde een piek van onttrekkingsverschijnselen op 12 weken, weliswaar met een grote standaarddeviatie. Het is dus mogelijk dat voor een deel van de patiënten het afbouwen over 8 weken te snel was en het ervaren van onttrekkingsverschijnselen enerzijds een reden was om vroegtijdig de studie te stoppen, maar anderzijds ook aanleiding gaf tot het zich slechter voelen wat bijdroeg tot het herval. Onttrekkingsverschijnselen overlappen immers met de

meeste domeinen van de depressieschaal die men in de studie gebruikte om depressie te detecteren. Daardoor is het ook mogelijk dat onttrekkingsverschijnselen bijgedragen hebben tot hogere scores op de depressieschaal en dus (ten onrechte) tot een hoger herhaalpercentage in de groep van patiënten die het antidepressivum stopte. Het is jammer dat de auteurs geen poging gedaan hebben om bij de analyse rekening te houden met deze overlap tussen onttrekkingsverschijnselen en tekenen van depressie. In dit verband is het enerzijds wel goed dat de auteurs venlafaxine en paroxetine, antidepressiva met korte halfwaardetijd, en dus een hoger risico van onttrekkingsverschijnselen, hebben uitgesloten, maar anderzijds bestaat dit risico ook voor de andere bestudeerde antidepressiva (sertraline en mirtazapine), die eveneens een korte halfwaardetijd hebben en zelfs ook voor fluoxetine, met zeer lange halfwaardetijd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Als antidepressiva bij depressie nodig zijn, adviseert de Belgische richtlijn Depressie het gebruik van antidepressiva minstens 6 maanden verder te zetten na een goede respons en ten minste 2 jaar bij personen met een verhoogd risico van herhaal (1). Deze aanbeveling is volledig in lijn met de NICE- en de NHG- richtlijn (2,3). Risicofactoren voor herhaal zijn patiënten met recidiverende depressie in het verleden, met restsymptomen, een voorgeschiedenis van ernstige depressie en patiënten waarbij herhaal met ernstige consequenties gepaard zou kunnen gaan. Zowel de NICE- als de NHG- richtlijn beveelt aan om over weken tot maanden af te bouwen, en de snelheid van het afbouwproces samen met de patiënt te bepalen en rekening te houden met de vlotheid van het afbouwproces (2,3). Uitleg over mogelijke onttrekkingsverschijnselen tijdens afbouwen is altijd aangewezen, zowel bij de opstart als bij de afbouw van antidepressiva. Bij het optreden van (ernstige) onttrekkingsverschijnselen raadt men aan om terug te keren naar de laagste dosis zonder onttrekkingsverschijnselen, en te kiezen voor een afbouw vanaf deze dosis met een meer geleidelijk afbouwschema qua doseringsstappen en tempo.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch goed uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij eerstelijnspatiënten, blijkt dat bij personen met recidiverende depressie 56% binnen het jaar hervalt na het stoppen van hun antidepressivum in vergelijking met een herhaal van 39% bij patiënten die hun antidepressivum verderzetten (wat neerkomt op een NNH van 6 voor stoppen). De studieresultaten zijn niet volledig extrapoleerbaar naar de huisartspraktijk omdat de meeste langdurige gebruikers van antidepressiva in de eerste lijn slechts één of zelfs geen vroegere depressie doormaakte, in tegenstelling tot de hoge recidiefkans in de studiepopulatie. Over het stoppen van antidepressiva is er nood aan studies bij patiënten met lichtere depressieve beelden, alsook over het effect van tragere afbouwschema's.

Referenties: zie website

Risico-batenprofiel van een standaard en een lagere dosis directe orale anticoagulantia versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Referentie

Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation* 2022;145:242-55.

Duiding

Maxim Grymonprez, Eenheid Farmaceutische Zorg, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Gent en Andreas Capiou; Universitair Ziekenhuis Gent, Eenheid Farmaceutische Zorg, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen; Dienst Apotheek, Universiteit Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van DOAC's in 'on-label' (standaard) en 'off-label' (lagere) dosis in vergelijking met warfarine, op vlak van effectiviteit (preventie van systemische trombo-embolieën) en veiligheid (majeure bloedingen) bij patiënten met voorkamerfibrillatie?

Achtergrond

Internationale richtlijnen bevelen intussen directe orale anticoagulantia (DOAC's) als eerste keuze aan voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij patiënten met voorkamerfibrillatie (1,2). De plaats van DOAC's bij voorkamerfibrillatie werd reeds uitgebreid besproken in Minerva. Zo gaven we duiding bij de vier gerandomiseerde gecontroleerde fase III (registratie)-studies (RCT's) van dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban (3-8). Deze studies toonden aan dat DOAC's een minstens evenwaardige effectiviteit hebben ten opzichte van warfarine (vitamine K-antagonist) voor de preventie van systemische trombo-embolie en dat ze daarbij significant minder intracranieële bloedingen maar wel meer gastro-intestinale bloedingen veroorzaken (3,4). Bijkomend hebben DOAC's enkele (praktische) voordelen ten opzichte van vitamine K-antagonisten. Zo kunnen ze toegediend worden in een vaste dosering zonder nood aan monitoring (geen INR-bepaling noodzakelijk), werken ze snel en vertonen ze minder interacties met voeding en comedatie (3). Recentelijk bespraken we de resultaten van een correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde studie bij Japanse ouderen (≥ 80 jaar) met voorkamerfibrillatie en minstens één extra risicofactor voor majeure bloedingen. Deze studie toonde aan dat een lage dosis edoxaban (15 mg/d) superieur was ten opzichte van placebo in de preventie van beroerte en systematische trombo-embolie zonder verschil in majeure bloedingen (9,10). Een vergelijking met een standaard dosis edoxaban (60 of 30 mg/d) of met warfarine werd echter niet gemaakt (11).

Samenvatting

Methodologie

Netwerk meta-analyse

Geselecteerde studies

- de COMBINE AF-databank met individuele patiëntgegevens van vier RCT's: RE-LY-studie, ROCKET-AF-studie, ARISTOTLE-studie, ENGAGE AF-TIMI 48-studie, die respectievelijk het effect van dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban versus warfarine bestudeerden bij patiënten met voorkamerfibrillatie
- de mediane follow-up duur van de studies bedroeg 26,6 (IQR 18,9-32,0) maanden.

Bestudeerde populatie

- 71 683 patiënten met een mediane leeftijd van 72 (IQR 65-77) jaar, 37,3% van het vrouwelijke geslacht, die voorkamerfibrillatie (23,2% paroxysmale voorkamerfibrillatie) hadden met een CHADS₂ score =2 in 34,2% en een CHADS₂ score ≥3 in 48,8% van de gevallen; 68,2% had eerder een vitamine K-antagonist gebruikt; bij baseline nam 33,8% aspirine en had 19,6% een creatineklaring ≤50 ml/min
- 29 362 patiënten gebruikten een ‘on-label’ (standaard) dosis DOAC (dabigatran 2x150 mg, rivaroxaban 1x20 mg (of 1x15 mg bij dosisreductiecriteria¹), apixaban 2x5 mg (of 2x2,5 mg bij dosisreductiecriteria²) en edoxaban 1x60 mg (of 1x30 mg bij dosisreductiecriteria³)); 29 272 patiënten gebruikten een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC (dabigatran 2x110 mg, edoxaban 1x30 mg (of 1x15 mg bij dosisreductiecriteria)) en 29 272 patiënten gebruikten warfarine.

¹. matige of ernstige nierinsufficiëntie

². ernstige nierinsufficiëntie of ≥2 volgens eigenschappen: ≥80 j, ≤60 kg, serumcreatinine ≥ 1,5 mg/dl

³. ≤60 kg of matige/ernstige nierinsufficiëntie of gelijktijdige inname van ciclosporine

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
 - voor effectiviteit: samengesteld eindpunt bestaande uit cerebrovasculair accident (CVA) (ischemisch of hemorragisch) en niet-cerebrale systemische trombo-embolie
 - voor veiligheid: majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten
 - voor effectiviteit: CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA, systemische trombo-embolie, globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, samengesteld eindpunt bestaande uit ischemisch CVA, systemische trombo-embolie en cardiovasculaire mortaliteit
 - voor veiligheid: bloeding, fatale bloeding, majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding, intracranieële bloeding, (majeure) gastro-intestinale bloeding
- voor alle uitkomstmaten vergeleek men een ‘on-label’ dosis en een ‘off-label’ dosis DOAC met warfarine en een ‘on-label’ dosis met een ‘off-label’ dosis DOAC gedurende een follow-up van 32 maanden
- intention to treat analyse voor de effectiviteitsuitkomsten en per protocol analyse voor de veiligheidsuitkomsten
- men onderzocht de **effectmodificatie** van leeftijd, geslacht en andere patiëntkarakteristieken op de resultaten.

Resultaten

- in vergelijking met warfarine was het gebruik van een ‘on-label’ dosis DOAC geassocieerd met een statistisch significant lager risico van een samengesteld eindpunt van CVA en niet-cerebrale systemische trombo-embolie (HR 0,81 met 95% BI van 0,74 tot 0,89) zonder verschil in het risico van majeure bloedingen; daarnaast zag men met een ‘on-label’ dosis DOAC versus warfarine statistisch significant minder CVA’s, hemorragische CVA’s, niet-cerebrale systemische trombo-embolie, (cardiovasculaire) sterfte, intracranieële bloedingen en fatale bloedingen, terwijl het risico van gastro-intestinale bloedingen statistisch significant verhoogd was (*tabel 1*)
- in vergelijking met warfarine was het gebruik van een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC geassocieerd met een statistisch significant lager risico van majeure bloedingen (HR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,88) maar was er geen verschil in een samengesteld eindpunt van CVA en niet-cerebrale systemische trombo-embolie; daarnaast was met een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC versus warfarine het risico van ischemische CVA’s statistisch significant verhoogd, terwijl het risico van hemorragische CVA’s, (cardiovasculaire) sterfte, bloedingen, majeure bloedingen, intracranieële bloedingen, fatale bloedingen, majeure of klinisch relevante niet-majeure bloedingen statistisch significant lager was (*tabel 1*)

- in vergelijking met een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC was het gebruik van een ‘on-label’ dosis DOAC geassocieerd met een statistisch significant lager risico van een samengesteld eindpunt van CVA en niet-cerebrale systemische trombo-embolie (HR 0,76 met 95% BI van 0,68 tot 0,86) zonder verschil in majeure bloedingen; het risico van CVA en ischemisch CVA was statistisch significant lager, terwijl het risico van hemorragisch CVA, intracranieële bloedingen en gastro-intestinale bloedingen statistisch significant hoger was met een ‘on-label’ dosis DOAC (tabel 1)
- het effect van ‘on-label’ en ‘off-label’ DOAC versus warfarine op de primaire uitkomstmaat voor effectiviteit was consistent voor alle leeftijden en dit zowel voor mannen als vrouwen; het risico van majeure bloedingen met ‘on-label’ en ‘off-label’ DOAC versus warfarine nam wel statistisch significant toe met de leeftijd; voor de primaire uitkomstmaat werd een statistisch significant grotere effectiviteit van ‘on-label’ DOAC versus warfarine vastgesteld bij patiënten die vooraf geen vitamine K-antagonisten gebruikten en bij patiënten met een lagere creatinineklaring; het verband tussen ‘on-label’ DOAC versus warfarine en majeure bloedingen was kleiner bij jongere patiënten met lager lichaamsgewicht, zonder diabetes, coronair hartlijden of voorafgaande gastro-intestinale bloedingen

Tabel 1. Overzicht van de bestudeerde eindpunten: zie pagina 140

Besluit van de auteurs

In vergelijking met warfarine hebben DOAC’s een gunstiger risico-batenverhouding bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

Financiering van de studie

Geen externe financiering voor de COMBINE AF database of voor dit artikel.

Belangenconflicten van de auteurs

Verschillende co-auteurs waren consultants voor één of meerdere DOAC producenten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Met een netwerk meta-analyse wilden de onderzoekers de impact van ‘on’- en ‘off-label’ dosissen van DOAC’s vergelijken met warfarine. Men kan zich echter wel de vraag stellen of de 4 geïnccludeerde RCT’s voldoende vergelijkbaar waren, zowel op vlak van studiekeurmerken (patiëntkarakteristieken, interventies, studiecontext, follow-up en eindpunten) als op methodologische vlak (risico van bias in de studies) (12). Zo hadden de deelnemers in de verschillende studies op basis van de gemiddelde CHADS₂-score niet hetzelfde risico van systemische trombo-embolie (3). Voor geen enkele studie was de gemiddelde HAS-BLED-score gekend (3). In tegenstelling met de andere studies was de RELY-studie een open-label studie (3). De primaire uitkomsten voor effectiviteit en veiligheid waren wel sterk vergelijkbaar. Een belangrijke methodologische sterkte is echter dat de netwerk meta-analyse werd uitgevoerd op basis van de individuele patiëntgegevens van 4 RCT’s die in een gemeenschappelijke databank opgenomen waren. Er waren geen klinisch significante verschillen tussen de drie behandelgroepen. In tegenstelling tot andere (netwerk) meta-analyses op basis van gegevens op studieniveau, konden de onderzoekers ‘time to event’- analyses (i.c. **Kaplan-Meier curves**) uitvoeren en de invloed van **effectmodifiers** (zoals leeftijd en geslacht) op de resultaten onderzoeken. Elke effectmodifier werd echter individueel getest in univariate i.p.v. multivariate analyses, die geen rekening hielden met de relatie tussen patiëntkarakteristieken (zoals leeftijd en nierfunctie). Bovendien werd het significantieniveau niet verstrengd waardoor het risico van type I-fouten verhoogt. Het onderzoek naar de invloed van effectmodifiers moet dus eerder als exploratief beschouwd worden. Tot slot moeten we opmerken dat de onderzoekers bij de analyse van de uitkomsten geen rekening hielden met therapieontrouw gedrag (bv. lage ‘time in therapeutic range’ bij vitamine K-antagonisten of vroegtijdig stoppen met het anticoagulans) en evenmin met studie-uitval.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat, in vergelijking met warfarine, het gebruik van DOAC's in 'on-label' dosissen geassocieerd is met een betere effectiviteit om systemische trombo-embolie te voorkomen, zonder verschil in majeure bloedingen. Uit de analyse van de effectmodifiers blijkt verder dat deze meerwaarde het sterkst tot uiting komt bij patiënten zonder voorafgaand gebruik van vitamine K-antagonisten en bij patiënten met een lagere creatinineklaring, onafhankelijk van leeftijd of geslacht. Bij jongere patiënten met lager lichaamsgewicht (onafhankelijk van geslacht) was bovendien het gebruik van 'on-label' gedoseerde DOAC's, in vergelijking met warfarine, geassocieerd met een lager risico van majeure bloedingen. Daarentegen was het gebruik van DOAC's in 'off-label' (lagere) dosis vergeleken met 'on-label' gedoseerde DOAC's geassocieerd met een lagere effectiviteit op vlak van trombo-embolische gebeurtenissen, terwijl het risico van majeure bloedingen niet verschilde. Voor de gereduceerde dosis van dabigatran moeten we echter opmerken dat men 2x110 mg beschouwde als 'off-label' dosis omdat de onderzoekers van de RELY-studie (5) geen dosisreductiecriteria voor dabigatran definieerden. Hierdoor zijn de resultaten van de 'off-label' (lagere) dosis DOAC mogelijk minder betrouwbaar (bv. bij patiënten van ≥ 80 jaar of met nierinsufficiëntie, wat dosisreductiecriteria zijn voor dabigatran).

Deze studie illustreert dus dat er onvoldoende evidentie is om bij patiënten zonder dosisreductiecriteria een gereduceerde dosis 'off-label' te gebruiken om majeure bloedingen te voorkomen. Omdat deze resultaten gebaseerd zijn op gegevens uit RCT's met strikte in- en exclusiecriteria (zoals exclusie van patiënten met recente trombo-embolie, bloeding of anemie) zijn de gevonden studieresultaten mogelijk niet volledig extrapoleerbaar naar alle 'real-life' patiënten met voorkamerfibrillatie. Zo is er bijvoorbeeld een ondervertegenwoordiging van bepaalde (kwetsbare) patiëntengroepen die momenteel alleen in observationele studies opgenomen zijn (13-16). Bovendien werden de individuele DOAC's onderling niet vergeleken, waardoor het niet duidelijk is in welke mate de gevonden resultaten toe te schrijven zijn aan een klasse-effect of dat er mogelijk significante verschillen tussen de DOAC's onderling bestaan (in het bijzonder op oudere leeftijd). Tot slot moeten we er ook op wijzen dat de follow-up beperkt was tot 32 maanden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

In afwezigheid van absolute contra-indicaties voor DOAC's (bv. mechanische hartkleppen en/of matige tot ernstige mitralisklepstenose) geven zowel de Europese (1) als de Amerikaanse (2) richtlijnen de voorkeur aan DOAC's boven vitamine K-antagonisten voor de trombo-embolische preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie wanneer anticoagulatie aangewezen is. 'Off-label' lager doseren van DOAC's wordt afgeraden, gezien de suboptimale trombo-embolische profylaxe (1).

Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens van vier RCT's die op klinisch en methodologisch vlak niet helemaal vergelijkbaar zijn, toont aan dat het gebruik van DOAC's in 'on-label' (standaard) dosis geassocieerd is met een lager risico van systemische trombo-embolie ten opzichte van warfarine en dat zonder verschil in majeur bloedingsrisico. Deze gunstige resultaten voor 'on-label' gedoseerde DOAC's versus warfarine zijn consistent bij mannen en vrouwen en zijn ook onafhankelijk van de leeftijd. Daarentegen was het gebruik van DOAC's in 'off-label' (lagere) dosis geassocieerd met meer trombo-embolieën in vergelijking met 'on-label' gedoseerde DOAC's en dat zonder verschil in het risico van majeure bloedingen.

Referenties: zie website

Tabel 1. Overzicht van de bestudeerde eindpunten.

BI: betrouwbaarheidsinterval; CVA: cerebrovasculair accident; HR: hazard ratio; SE: systemische embolie; vs: versus. Resultaten in “vet”: significant lager risico; resultaten in “cursief”: significant hoger risico.

Vergelijking	Bestudeerde eindpunten												
	Effectiviteit							Veiligheid					
	CVA of SE	Ischemisch CVA	Hemorragisch CVA	Elk type CVA	SE	Sterfte	Cardio-vasculaire sterfte	Majeure bloeding	Intracraniële bloeding	Gastro-intestinale bloeding	Fatale bloeding	Majeure of klinisch relevant non-majeure bloeding	Elk type bloeding
‘On-label’ dosering DOAC vs warfarine	HR 0,81; 95% BI (0,74-0,89)	HR 0,95; 95% BI (0,86-1,06)	HR 0,49; 95% BI (0,40-0,60)	HR 0,82; 95% BI (0,75-0,90)	HR 0,71; 95% BI (0,51-0,99)	HR 0,92; 95% BI (0,87-0,97)	HR 0,89; 95% BI (0,83-0,96)	HR 0,86; 95% BI (0,74-1,01)	HR 0,45; 95% BI (0,37-0,56)	<i>HR 1,31; 95% BI (1,08-1,57)</i>	HR 0,60; 95% BI (0,47-0,78)	HR 0,87; 95% BI (0,75-1,02)	HR 0,86; 95% BI (0,74-1,00)
‘Off-label’ lagere dosis DOAC vs warfarine	HR 1,06; 95% BI (0,95-1,19)	<i>HR 1,35; 95% BI (1,19-1,54)</i>	HR 0,33; 95% BI (0,23-0,46)	HR 1,07; 95% BI (0,95-1,20)	HR 1,05; 95% BI (0,70-1,60)	HR 0,90; 95% BI (0,83-0,97)	HR 0,90; 95% BI (0,82-0,96)	HR 0,63; 95% BI (0,45-0,88)	HR 0,28; 95% BI (0,21-0,37)	HR 0,85; 95% BI (0,62-1,18)	HR 0,42; 95% BI (0,29-0,61)	HR 0,70; 95% BI (0,59-0,82)	HR 0,73; 95% BI (0,65-0,82)
‘On-label’ dosering DOAC vs ‘off-label’ lagere dosis DOAC	HR 0,76; 95% BI (0,68-0,86)	HR 0,71; 95% BI (0,62-0,81)	<i>HR 1,51; 95% BI (1,04-2,18)</i>	HR 0,77; 95% BI (0,68-0,87)	HR 0,68; 95% BI (0,44-1,05)	HR 1,02; 95% BI (0,95-1,11)	HR 0,99; 95% BI (0,90-1,10)	HR 1,37; 95% BI (0,95-1,96)	<i>HR 1,64; 95% BI (1,17-2,30)</i>	<i>HR 1,53; 95% BI (1,07-2,17)</i>	HR 1,44; 95% BI (0,97-2,15)	HR 1,25; 95% BI (1,00-1,55)	HR 1,18; 95% BI (0,98-1,43)

Is systematische screening van voorkamerfibrillatie bij oudere patiënten nuttig?

Referentie

Svensson E, Friberg L, Frykman V, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:1498-1506. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01637-8

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Sarah Khadir, Minerva, UGent
, Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Leidt screening van voorkamerfibrillatie (VKF) gevolgd door een gepaste antistollingsbehandeling tot een daling van de incidentie van CVA, systemische trombo-embolie en globale mortaliteit zonder toename van ernstige bloedingen bij een oudere populatie (75-76 jaar)?

Achtergrond

Op extrasystolie na, is voorkamerfibrillatie (afgekort VKF en ook atriale fibrillatie genoemd) de meest voorkomende hartritme stoornis. Uit een landelijk registratieonderzoek in Nederland is gebleken dat zowel de incidentie als de prevalentie van voorkamerfibrillatie toenemen met de leeftijd. Zo stijgt de incidentie van 0,1 per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse van 25 tot 44 jaar naar een incidentie van 6,3 (mannen) tot 8,6 (vrouwen) per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse ≥ 75 jaar. Ook de prevalentie stijgt van 0,6 (mannen) tot 0,2 (vrouwen) per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse van 25 tot 44 jaar naar een prevalentie van 44,7 (mannen) tot 43,3 (vrouwen) per 1 000 personen per jaar in de leeftijdsklasse ≥ 75 jaar (1). Verwacht wordt dat door de toenemende vergrijzing en de betere behandelingsmogelijkheden voor myocardinfarct en hartfalen deze cijfers in de toekomst zullen toenemen (2). Het is aangetoond dat voorkamerfibrillatie het risico van trombo-embolie, vooral van ischemisch CVA, met een factor 5 doet toenemen (3), alsook gepaard gaat met een verhoogde mortaliteit (4). Om trombo-embolie door voorkamerfibrillatie te voorkomen wordt aan alle patiënten met een CHA₂DS₂-VASC-score ≥ 2 een antistollingsbehandeling aanbevolen (2). Uit een screeningsonderzoek is gebleken dat bij 25 tot 30% van de gedetecteerde patiënten met voorkamerfibrillatie deze aandoening nog niet was vastgesteld (5). Dat is een belangrijke vaststelling want: hoe vroeger voorkamerfibrillatie wordt opgespoord, hoe sneller een behandeling met orale anticoagulantia kan worden gestart, wat mogelijks zou kunnen leiden tot een lagere morbiditeit en mortaliteit van voorkamerfibrillatie.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 28 768 bewoners van 75 of 76 jaar, gerekruteerd in de Zweedse regio's Halland en Stockholm (6)
- geen exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde, gecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- uitnodiging voor screening van voorkamerfibrillatie (n=14 387): personen ontvingen in een periode van ± 2 jaar drie schriftelijke uitnodigingen voor screening van voorkamerfibrillatie
 - deelnemers met gekende voorkamerfibrillatie die nog niet behandeld waren met orale anticoagulantia werden naar de cardioloog doorverwezen voor bevestiging van de diagnose en verdere follow-up

- deelnemers zonder gekende voorkamerfibrillatie werden gevraagd om een ‘handheld’ ECG-toestel te gebruiken met één afleiding; wanneer geen voorkamerfibrillatie aanwezig was vroeg men om dit toestel dag gedurende 2 weken tweemaal per verder te gebruiken; de diagnose van voorkamerfibrillatie werd gesteld bij 1 episode van 30 seconden of >2 episodes van 10 tot 29 seconden met onregelmatig hartritme zonder p-toppen; deelnemers met voorkamerfibrillatie werden doorverwezen naar een cardioloog voor opstarten van orale anticoagulantia en verdere follow-up
- geen uitnodiging voor screening van voorkamerfibrillatie (n=14 381).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ischemisch of hemorragisch CVA, systemische trombo-embolie, bloeding met een ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) tot gevolg en globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: detectie van voorkamerfibrillatie, start en therapietrouw van orale anticoagulatie, ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) wegens hart- en vaatziekten, ischemisch CVA, veneuze trombo-embolie, dementie, kosteneffectiviteitsanalyse
- men maakte gebruik van verschillende landelijke databanken om de eindpunten op te sporen
- follow-up: minstens 5 jaar
- alle analyses gebeurden volgens intention to treat.

Resultaten

- van de 28 768 gerandomiseerde deelnemers vielen er voor de start van de studie 408 uit in de screeningsgroep en 385 in de controlegroep wegens overlijden of migratie; er was geen studie-uitval tijdens het verloop van de studie; van de 13 979 uitgenodigden voor screening namen er 7 165 (51,3%) effectief deel aan de screening; alle deelnemers die in de analyse opgenomen zijn, werden minstens gedurende 5,6 jaar (mediaan 6,9 jaar met IQR van 6,5 tot 7,2 jaar) opgevolgd
- van de primaire uitkomstmaten: er waren randsignificant minder events in de screeningsgroep (4 456 [31,9%] van 13 979); 5,45 per 100) dan in de controlegroep (4 616 [33,0%] van 13 996; 5,68 per 100) met een hazard ratio (HR) van 0,96 (95% BI van 0,92 tot 1,00; p=0,045); in beide groepen gecombineerd waren de meest voorkomende events globale mortaliteit (6 464 [71,2%] van de 9 072 events), naast 2 879 (31,7%) ziekenhuisopnames ten gevolge van een ernstige bloeding, 1 596 (17,6%) ischemische CVA's, 292 (3,2%) hemorragische CVA's en 114 (1,3%) systemische trombo-embolieën; er was geen statistisch significant verschil tussen de screeningsgroep en de controlegroep in de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat
- van de secundaire uitkomstmaten: er waren geen statistisch significante verschillen in de secundaire uitkomstmaten tussen de screeningsgroep en de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat screening van voorkamerfibrillatie in vergelijking met standaardzorg een klein netto voordeel oplevert, wat erop wijst dat screening veilig en voordelig is in oudere populaties.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door de Stockholm County Council, de Swedish Heart & Lung Foundation, King Gustav V and Queen Victoria's Freemasons' Foundation, de Klebergaska Foundation, de Tornspiran Foundation, de Scientific Council van de Halland Regio, de Southern Regional Healthcare Committee, de Swedish Stroke Fund, Carl Bennet AB, Boehringer Ingelheim, Bayer en Bristol Myers Squibb-Pfizer.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkele externe instantie speelde een rol in de onderzoeksopzet, de gegevensverzameling, de analyse en de rapportering.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van alle bewoners op basis van geboortedatum (in 1936 of 1937) en wonende in twee afgeleide regio's in Zweden, via het persoonlijke identificatienummer, laat toe om het nut van systematische screening van voorkamerfibrillatie bij ouderen te onderzoeken. Tijdens de studie werd de initiële primaire uitkomstmaat door de onderzoekers uitgebreid van 'ischemische beroerte' naar een samengestelde uitkomstmaat. Bij de berekening van de steekproefgrootte was men uitgegaan van een jaarlijks risico van ischemisch CVA van 7% bij patiënten van 75 jaar met onbehandelde voorkamerfibrillatie. Nieuwe studies, uitgevoerd tussen 2012 en 2017, toonden echter aan dat het risico slechts 3% bedraagt in deze leeftijdsgroep (7). Mogelijks heeft dat te maken met het feit dat men in tegenstelling tot vroegere epidemiologische studies in recentere studies, behalve patiënten met permanente voorkamerfibrillatie, ook patiënten met paroxysmale voorkamerfibrillatie includeert. Wegens het tekort aan power om een verschil in ischemisch CVA te kunnen aantonen, kozen de onderzoekers uiteindelijk voor een samengesteld eindpunt dat naast ischemisch CVA, ook hemorragisch CVA, systemische trombo-embolie, bloeding met een ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) als gevolg en globale mortaliteit bevatte. Het feit dat deze keuze werd gemaakt tijdens het verloop van de studie is op methodologisch vlak problematisch (8). Enerzijds waren de verschillende componenten van het samengesteld eindpunt op zich allemaal klinisch relevant voor patiënten met voorkamerfibrillatie. Anderzijds gaat de combinatie van ischemisch en hemorragisch CVA in tegen de vereiste dat men met de behandeling eenzelfde tendens van werkzaamheid op vlak van de verschillende individuele componenten moet kunnen verwachten.

De randomisatie in twee groepen gebeurde computergestuurd. De studie verliep open-label maar de uitkomstmaten werden op een anonieme manier via een link tussen het persoonlijk identificatienummer van de deelnemers en de nationale databanken van routinematig verkregen klinische gegevens opgespoord. Niettegenstaande de grote nauwkeurigheid van deze databanken is het echter toch mogelijk dat sommige gebeurtenissen verkeerd gediagnosticeerd of gemist zijn. De intention-to-treatanalyse is zeker betrouwbaar want er werd geen studie-uitval gerapporteerd.

Interpretatie van de resultaten

Met screening zag men een daling van het samengestelde eindpunt maar deze daling is slechts randsignificant. Bovendien kwam het resultaat overeen met een number needed to screen van 91. Het is onduidelijk wat hiervan de klinische relevantie is. Noch voor de verschillende componenten van de samengestelde uitkomstmaat, noch voor de secundaire uitkomstmaten kon immers een positief effect van screening aangetoond worden. De auteurs wijzen er wel op dat de resultaten mogelijk onderschat zijn. Enerzijds ziet men de laatste jaren een grotere awareness rond voorkamerfibrillatie ontstaan wegens het toenemend gebruik van laagdrempelige technologie om het hartritme te volgen. Anderzijds neemt onder impuls van recente richtlijnen het gebruik van anticoagulatetherapie bij voorkamerfibrillatie toe. Voor een juiste interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met het risico van een **healthy user effect** in deze studie. Bewoners die ervoor kozen om deel te nemen aan de screening waren gezonder en hadden een hogere socio-economische status. De personen die uitgenodigd waren voor screening maar niet deelnamen, hadden vaker comorbiditeit, een lagere opleiding en een lager inkomen in vergelijking met personen die wel gingen op de uitnodiging voor screening. Het is mogelijk dat een hogere participatiegraad in de uitgenodigde groep een groter effect van screening had verwezenlijkt. De auteurs tonen in dat verband ook aan dat de geografische afstand een grote impact had op het bijwonen van de screening. Om hieraan te verhelpen hebben de onderzoekers van de STROKESTOP II-studie (in progress) ervoor gezorgd dat alle screeningscentra dicht bij de bewoners geplaatst zijn om de deelname te

vergroten (9). Interessant is dat de auteurs hier ook de link leggen met opportunistische screening, die bijvoorbeeld door huisartsen wordt uitgevoerd, om meer personen voor screening aan te trekken. Uit de studieresultaten kunnen we niet precies achterhalen hoeveel patiënten met de novo voorkamerfibrillatie uiteindelijk gedetecteerd werden. Dat maakt het moeilijk om deze brede vorm van screening (waarbij men uitsluitend rekening houdt met de leeftijd) te vergelijken met andere screeningsprogramma's die zich focussen op specifiekere patiëntengroepen (bijvoorbeeld patiënten met hypertensie, diabetes, hartfalen, ischemisch hartlijden, kleplijden). Ook kunnen we uit deze studie niets afleiden over mogelijke ongewenste effecten als gevolg van screening. Continu geconfronteerd worden met zijn/haar hartritme zou bij sommige patiënten stress en angst kunnen induceren. Omdat het hartritme slechts een korte periode gemonitord wordt, kan er bovendien ook een vals gevoel van veiligheid optreden waarbij er te laat medische hulp wordt ingeroepen wanneer er zich symptomen van hartritme stoornissen voordoen. Tot slot is het nog niet duidelijk of de kosten van deze systematische screening economisch in balans zijn met de totale uitgaven voor de medische zorg in de gemeenschap.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de NHG-standaard wordt opportunistische in plaats van systematische screening van voorkamerfibrillatie aanbevolen. Praktisch kan dit gebeuren door ook het hartritme te beoordelen bij patiënten bij wie de bloeddruk routinematig gemeten wordt, zoals bij personen met hypertensie, hartfalen, diabetes mellitus (2). Ook de recentere ESC (European Society of Cardiology)-richtlijn beveelt opportunistische screening van voorkamerfibrillatie aan bij patiënten ≥ 65 jaar en bij patiënten met hypertensie (10).

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde, gecontroleerde studie toont aan dat systematische screening van voorkamerfibrillatie bij ouderen van 75-76 jaar leidt tot een randsignificante daling van een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit ischemisch of hemorragisch CVA, systemische tromboembolie, bloeding met een ziekenhuisopname (van minstens één overnachting) en globale mortaliteit. Het is moeilijk om de klinische relevantie van dit resultaat correct in te schatten omdat er daarnaast tussen beide groepen geen verschil op vlak van de afzonderlijke uitkomstmaten kon worden vastgesteld. Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke ongewenste effecten. Ook de invloed van een healthy user effect moet verder onderzocht worden. Ook is het nog niet duidelijk in hoeverre de mogelijke gezondheidswinst opweegt tegen de economische kost van een uitgebreide systematische screeningstrategie.

Referenties: zie website

Het effect van microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) op cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes

Referentie

Xu B, Fu J, Qiao Y, et al. Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2021;113:1515-30. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa435

Duiding

Laura Verbeyst, Expertisecentrum Health Innovation (UCLL)

Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vragen

1. Wat is het effect van een hogere inname in vergelijking met een lagere inname van microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) op cardiometabole risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes?
2. Hoe onderbouwd is het effect van bestaande dieetinterventies op de reductie van cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes?

Achtergrond

Darmbacteriën produceren essentiële vitaminen en aminozuren en helpen bij het neutraliseren van toxines. Deze microbiota (verzameling van bacteriën) bevat 250 tot 800 maal meer genen (het microbiom) dan het menselijke genoom. Veel genen van het microbiom produceren moleculen die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van aandoeningen zoals obesitas en type 2-diabetes (1). Microbiota-accessible carbohydrates (microbiota toegankelijke koolhydraten of MAC's) zijn een diverse groep poly- en oligosacchariden die als gevolg van hun resistentie voor degradatie en absorptie in het maag-darmstelsel beschikbaar zijn voor de darmmicrobiota (2). Als belangrijkste fermentatieproduct zouden korteketenvezuren, zoals boterzuur, de insulineresistentie verbeteren en het verzadigingsgevoel versterken, wat op zijn beurt de progressie van type-2 diabetes zou kunnen voorkomen (1,2). Het effect van MAC's uit de voeding op cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met type 2-diabetes is echter nog onduidelijk (3).

Samenvatting

Methodologie

- *Om de eerste klinische vraag te kunnen beantwoorden voerden de onderzoekers een systematische review en meta-analyse uit:*

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en CINAHL, tot 17 september 2020
- referentielijsten van gevonden artikels
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij volwassenen met type 2-diabetes, die een hoge met een lage inname van MAC's vergeleken en rapporteerden over glucosehomeostase, vethomeostase, antropometrische markers, insulinemetingen en inflammatoire markers
- exclusiecriteria: zwangerschap, diagnose van acute ziekte, studies waarbij slechts een deel van de populatie type 2-diabetes had, studies met multifactoriële interventies of zonder interventies met MAC's, studies die alleen focusten op veranderingen van HbA1c gedurende minder dan 6 weken, studies met een controlegroep die bestond uit een koolhydraatarm dieet of een dieet met lage glycemische index

- uiteindelijk selecteerde men 45 RCT's, waarvan 12 cross-over RCT's, met een studieduur van meestal 6 tot 12 weken (uitersten van 2 weken tot 1 jaar),

Bestudeerde populatie

- 1 995 volwassenen met een gemiddelde leeftijd tussen 38,8 en 66,65 jaar, in de meeste studies evenveel vrouwen als mannen, met type 2-diabetes sinds 2,1 tot 15,3 jaar, met een gemiddelde HbA1c van 8,1% (uitersten 6,3% en 12,0%) en een gemiddelde BMI van 29,2 kg/m² (uitersten 23,7 kg/m² en 39,9 kg/m²)

➤ *Om de tweede klinische vraag te kunnen beantwoorden voerden de onderzoekers een umbrella review uit:*

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en CINAHL, tot 17 september 2020
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: meta-analyses van RCT's die het effect van bestaande dieetinterventies op cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes onderzochten en die gepoolde resultaten met 95% betrouwbaarheidsintervallen, heterogeniteit, publicatiebias, aantal primaire studies en andere essentiële informatie rapporteerden
- exclusiecriteria: studiepopulatie zonder patiënten met type 2-diabetes, geen cardiovasculaire risicofactoren als uitkomstmaat, geen dieetinterventies, meta-analyses zonder gewogen gemiddelde verschillen, gestandaardiseerde gemiddelde verschillen, geen 95% betrouwbaarheidsintervallen
- uiteindelijk selecteerde men 26 meta-analyses met 35 dieetinterventies en 158 gepoolde resultaten.

Uitkomstmeting

➤ *Voor de meta-analyse:*

- primaire uitkomstmaat: HbA1c
- secundaire uitkomstmaten: nuchtere glycemie, nuchtere insulinemie, **HOMA-index**, totaal cholesterol, HDL-en LDL-cholesterol, totaal glyceriden, BMI, lichaamsgewicht, diastolische bloeddruk, systolische bloeddruk, CRP-, TNF- α - en IL-10-concentratie
- pooling met random effects models
- sensitiviteitsanalyse en subgroepanalyse indien voor een uitkomstmaat ≥ 10 studies beschikbaar waren
- gebruik van GRADE om de sterkte van het bewijs te bepalen.

➤ *Voor de umbrella review:*

- uitkomstmaat: effect op cardiovasculaire risicofactoren
- om de bewijskracht te bepalen maakte men gebruik van een aangepaste NutriGrade tool, bestaande uit 9 items: methodologische kwaliteit volgens **AMSTAR-2** (0 tot 2 punten), grootte van het effect (0 tot 1 punt), omgaan met heterogeniteit (0 tot 1 punt), directheid van de resultaten (0 tot 1 punt), publicatiebias (0 tot 1 punt), RCT als onderzoeksdesign (0 tot 1 punt), aantal studies (0 tot 1 punt), aantal deelnemers (0 tot 1 punt), belangenvermenging (0 tot 1 punt); een score >8 betekent hoge, 6 tot 8 matige, 4 tot 6 lage en <4 zeer lage kwaliteit van het bewijs.

Resultaten

➤ *Voor de meta-analyse:*

- in vergelijking met een verminderde inname van MAC's, verlaagde een verhoogde inname van MAC's het HbA1c met gemiddeld 0,43% (95% van -0,55 tot -0,31; $I^2=41\%$) (GRADE matig)

- een verhoogde inname van MAC's verlaagde in vergelijking met een verminderde inname van MAC's tevens de nuchtere glycemie (gemiddeld -32 mg/dl met 95% BI van -40 tot -24 mg/dl; $I^2=54\%$) (GRADE matig), de nuchtere insulinemie (SMD -0,37 met 95% BI van -0,67 tot -0,07; $I^2=76\%$) (GRADE laag) en de HOMA-index (SMD -0,66 met 95% BI van -1,00 tot -0,33; $I^2=80\%$) (GRADE matig)
- een verhoogde inname van MAC's verlaagde de totale cholesterolemie (gemiddeld -11 mg/dl met 95% BI van -15 tot -7 mg/dl; $I^2=35\%$) (GRADE hoog), LDL-cholesterol (gemiddeld -7 mg/dl met 95% BI van -12 tot -2 mg/dl; $I^2=61\%$) (GRADE laag) en triglyceriden (gemiddeld -10 mg/dl met 95% BI van -17 tot -3 mg/dl; $I^2=9\%$) (GRADE laag) en verhoogde de HDL-cholesterol (gemiddeld +1,5 mg/dl met 95% BI van +0,4 tot +3 mg/dl; $I^2=55\%$) (GRADE matig)
- een verhoogde inname van MAC's verlaagde de BMI (gemiddeld -0,47 kg/m² met 95% BI van -0,64 tot -0,31; $I^2=0\%$) (GRADE hoog), het lichaamsgewicht (gemiddeld -1,3 kg met 95% BI van -1,7 tot -0,9; $I^2=0\%$) (GRADE hoog) en de systolische bloeddruk (gemiddeld -3 mmHg met 95% BI van -5,6 tot -0,5; $I^2=37\%$) (GRADE matig), maar had geen effect op de diastolische bloeddruk (GRADE laag)
- een hogere inname van MAC's verlaagde de CRP- en TNF- α -concentratie en verhoogde de IL-10-concentratie (GRADE laag).

➤ **Voor de umbrella review:**

- de bewijskracht van het gunstige effect van MAC's op cardiovasculaire risicofactoren was matig voor nuchtere insulinemie, HOMA-index, HDL-en LDL-cholesterol, diastolische bloeddruk en hoog voor HbA1c, nuchtere glycemie, totale cholesterol, totale triglyceriden, BMI, gewicht en systolische bloeddruk.

Besluit van de auteurs

In vergelijking met een lagere inname van MAC's, verbetert een verhoogde inname van MAC's de glycemie, de bloedlipiden, het lichaamsgewicht en de inflammatoire markers bij personen met type 2-diabetes.

Financiering van de studie

De auteurs melden dat ze geen financiering ontvingen voor deze studie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflict.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor de rapportering van de systematische review en meta-analyse maakten de auteurs gebruik van de **PRISMA-richtlijnen**. De studieselectie, de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Tegenstrijdigheden werden via consensus met andere onderzoekers opgelost. Men schatte het risico van bias in met de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**. 55% van de studies vertoonde een laag risico van bias bij de randomisatie; bij 30% was er duidelijk concealment of allocation; 45% had een laag risico van bias bij de blindering van de deelnemers en de effectbeoordelaars. In de andere gevallen was het risico van bias voor deze criteria meestal onduidelijk. 35% van de studies had bovendien een onduidelijk risico van rapporteringsbias.

Ook de umbrella review werd volgens de PRISMA-richtlijnen gerapporteerd. En, ook hier voerden twee onafhankelijke onderzoekers de studieselectie, de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de meta-analyses uit. Een derde beoordelaar loste tegenstrijdigheden op. Om de methodologische kwaliteit te beoordelen maakten de onderzoekers gebruik van AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)-2. Hieruit bleek dat twee meta-analyses een uiterst lage, 7 een lage, 11 een matige en 6 een hoge methodologische kwaliteit hadden. De belangrijkste reden voor een lage tot uiterst lage methodologische kwaliteit waren de afwezigheid

van een vooraf geregistreerd studieprotocol, gebrek aan gegevens over sponsoring of kwaliteit van de geïncludeerde RCT's en geen opsporing van publicatiebias. Op basis van deze methodologische kwaliteit en het aantal geïncludeerde studies beslisten de onderzoekers welke meta-analyse geselecteerd moest worden wanneer meerdere meta-analyses dezelfde onderzoeksvraag behandelden. Voor netwerkmeta-analyses werden de effectgroottes herrekend op basis van de primaire studies. Wanneer oorspronkelijk een fixed effects model werd gebruikt, herrekende men de effectgroottes volgens het random effects model. Om de bewijskracht van het effect van de verschillende dieetinterventies op de cardiovasculaire uitkomstmaten te bepalen maakten de onderzoekers gebruik van een aangepaste versie van de NutriGrade tool (4). Dit instrument werd als alternatief voor GRADE geïntroduceerd omdat het meer rekening houdt met de specificiteit van onderzoek over voeding (4). RCT's over voedingsinterventies vertonen vaak beperkingen, zoals geen mogelijkheid voor placebogecontroleerd onderzoek, gebrek aan blinding, lagere compliantie van de deelnemers, meer uitval en meer cross-over, terwijl goed uitgevoerde cohortstudies een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de bepaling van de bewijskracht (4). Een vergelijking van NutriGrade met GRADE bracht echter weinig verschillen aan het licht (4). Als bijkomend voordeel kan NutriGrade, mits extra aanpassingen zoals de toevoeging van het resultaat van AMSTAR-2, helpen om aan de kwaliteitsvereisten van een umbrella review te voldoen (5). Resultaten van de umbrella review werden meestal gedowngraded wegens lage kwaliteit van de meta-analyses, te weinig studies en deelnemers, inconsistente en onnauwkeurige resultaten.

Interpretatie van de resultaten

De meta-analyse van RCT's suggereert dat een hogere inname van MAC's in vergelijking met een lagere inname van MAC's de glycemie, de bloedlipiden, het lichaamsgewicht en de inflammatoire markers verbetert bij volwassenen met type 2-diabetes. Dit resultaat is congruent met het resultaat van de umbrella review. We moeten hierbij wel benadrukken dat het om intermediaire eindpunten gaat. De studies waren van te korte duur om een verschil in micro- en macrovasculaire complicaties, laat staan in mortaliteit te kunnen aantonen. Een verschil in HbA1c van ongeveer 0,4% zou wel klinisch relevant kunnen zijn in deze geaggregeerde studiepopulatie met een gemiddelde HbA1c van 8%. De klinische relevantie van het effect op andere parameters, in het bijzonder op de bloedlipiden is echter onduidelijk. De vaak belangrijke statistische heterogeniteit in de onderzoeksresultaten maakt het in sommige gevallen moeilijk om de juiste conclusies te trekken.

De onderzoekers voerden ook subgroepanalyses uit waaruit bleek dat de effectgrootte verschilde volgens regio, type interventie, type MAC en dosis MAC. Zo bleek dat het effect van MAC's op een verlaging van HbA1c kleiner was in Europese studies en helemaal afwezig was in Noord- en Zuid-Amerikaanse en Afrikaanse studies. Alleen MAC's in de vorm van voedingssupplementen leidden tot een statistisch significante daling van HbA1c, terwijl voedingsmiddelen en voedingspatronen rijk aan MAC's geen effect hadden op HbA1c. Alleen niet-verteerbare polysacchariden zorgden voor een significante daling van het HbA1c in tegenstelling tot resistent zetmeel, resistent dextrine, niet-verteerbare oligosacchariden en voeding rijk aan MAC's. Het effect op HbA1c en nuchtere glycemie was ook groter wanneer de dagdosis MAC's hoger was dan 10 g.

Opvallend is dat MAC's, net zoals op HbA1c, ook op vethomeostase en adipositas weinig invloed had in Westerse populaties. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat het Westerse dieet weinig MAC's bevat, waardoor het microbiom weinig divers en talrijk is. Dit is moeilijk omkeerbaar, zelfs na introductie van MAC's. De meerderheid van de studies duurden 6 tot 12 weken. Mogelijk was dit te kort om een effect op lange termijn te kunnen waarnemen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

De Belgische richtlijn van Domus Medica (2015) beveelt aan om volwassenen met type 2-diabetes door te verwijzen naar een diëtist voor gepersonaliseerd voedingsadvies (GRADE 1A). Patiënten met overgewicht moeten worden aangemoedigd om minstens 5 tot 10% van hun lichaamsgewicht te verliezen (GRADE 1A). Verder wordt een evenwichtige en gevarieerde voeding aanbevolen. Er wordt in deze richtlijn geen aanbeveling over MAC's gegeven (6). De recent gepubliceerde richtlijn van NICE (2022) beveelt type 2-diabetespatiënten aan om vezelrijk te eten (7). De Hoge Gezondheidsraad (HGR 2016) beveelt een dagelijkse consumptie van minstens 25 gram

voedingsvezels aan voor de algemene Belgische volwassen bevolking. Ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen worden 30 gram voedingsvezels per dag aanbevolen. De HGR gaf, wegens gebrek aan voldoende studies, nog geen specifiek advies over het type voedingsvezel, zoals fermenteerbaar versus niet-fermenteerbaar (8). Microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) zijn onverteerbare oligo- en polysacchariden waarmee de microbiota zich voedt. Meestal gaat het om oplosbare en dus fermenteerbare voedingsvezels. Onder andere resistent zetmeel, bèta-glucanen, fructo-oligosacchariden, inuline, slijm en pectine behoren tot de groep MAC's. Resistent zetmeel wordt gevonden in producten die zijn gekookt en gekoeld zoals rijst, aardappelen en haver, alsook in zoete aardappelen, kastanjes, erwten, linzen, boekweit en cassave. Beta-glucanen zitten in bijvoorbeeld algen, haver en paddenstoelen. Fructo-oligosacchariden en inuline zijn vooral terug te vinden in knoflook, uien, asperges en bananen. Slijmstof wordt voornamelijk gevonden in agar-agar, chiazaad, tomaat en lijnzaad. De meest pectine-rijke voedingsmiddelen zijn onder andere bosbessen, kruisbessen, citroenen, mandarijnen, appels, kweeperen, sinaasappels en druiven. Cellulose, hemicellulose, lignine en zemelen, die in volkorengranen voorkomen, zijn onoplosbare vezels en maken dus geen deel uit van de MAC's (9).

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) leiden tot een statistisch significante verbetering van de glykemie en andere cardiovasculaire risicofactoren bij type 2-diabetespatiënten. De klinische relevantie van het effect op deze intermediaire uitkomstmaten is echter nog onduidelijk. De resultaten zijn bovendien vaak zeer heterogeen en uit subgroepanalyses blijkt dat verder onderzoek op langere termijn in specifieke populaties noodzakelijk is om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Ook uit de umbrella review blijkt dat verder methodologisch kwalitatief onderzoek over voedingsinterventies bij type 2- diabetici noodzakelijk is.

Referenties

1. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA* 2017;317:355-6. DOI: 10.1001/jama.2016.20099
2. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018;36:776-80. DOI: 10.1126/science.aau5812
3. Xu B, Fu J, Qiao Y, et al. Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2021;113:1515-30. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa435
4. Schwingshackl L, Knüppel S, Schwedhelm C, et al. Perspective: NutriGrade: a scoring system to assess and judge the meta-evidence of randomized controlled trials and cohort studies in nutrition research. *Adv Nutr* 2016;7:994-1004. DOI: 10.3945/an.116.013052
5. Poelman T. Umbrella reviews: de top van de piramide? *Minerva* 2022;21(7):150-4 .
6. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/Ebpracticenet* 5/05/2015. Laatste update: 21/12/2017.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline (NG28). Published 2015 Updated 2022.
8. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Advies 9285. HGR 2016.
9. Microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's). Website Gezonder leven, 14/02/2022.



Umbrella reviews: de top van de piramide?

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Het is een open deur intrappen dat we als patiënt, gezondheidswerker en beleidsmaker overspoeld worden met de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en dat we steeds meer nood hebben aan syntheses van primair studiemateriaal (1). Een systematisch literatuuronderzoek verzamelt op basis van een vooraf opgesteld studieprotocol gerandomiseerde gecontroleerde studies en/of observationele studies, waarvan de resultaten vervolgens gepoold kunnen worden in een meta-analyse of een netwerk meta-analyse. In heel wat bijdragen van Minerva werd het nut en de valkuilen van systematische reviews en meta-analyses (2-9), inclusief netwerk meta-analyses (10) besproken. Bovendien bespreken we in zo goed als elk nummer van Minerva minstens één systematische review en meta-analyse over een medisch of paramedisch onderzoeks domein. Daarom zijn we ervan overtuigd dat onze trouwe lezers de waarde van een systematische review en (netwerk) meta-analyse correct kunnen inschatten.

Intussen heeft ook de hoeveelheid systematische reviews en meta-analyses pandemische proporties aangenomen. Vandaar dat nu ook systematische reviews en meta-analyses steeds meer gebundeld worden tot ‘overview systematische reviews’ of ‘reviews van reviews’ of nog ‘umbrella reviews’ (11). In dit nummer bespreken we een systematische review en meta-analyse over het nut van microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) in het dieet van diabetespatiënten (12,13). De onderzoekers beslisten echter om ook een umbrella review uit te voeren. Wat is een umbrella review eigenlijk en bestaan er hiervoor ook criteria om de methodologische kwaliteit te beoordelen? In het tijdschrift *Evidence Based Mental Health* alsook in *Geneesmiddelenbulletin* verschenen enkele nuttige bijdragen die ons hierbij kunnen helpen (11,14).

We zouden de kwaliteit van een umbrella review in tien punten kunnen samenvatten:

1. Hebben we een umbrella review nodig om een klinisch relevante vraag te kunnen beantwoorden?

Dit is een belangrijke vraag om te voorkomen dat we overspoeld worden door een tsunami van umbrella reviews die eigenlijk niet nodig zijn om als zorgverlener kwaliteitsvolle zorg te kunnen blijven leveren. De beslissing om een umbrella review uit te voeren moet daarom voldoende gegrond zijn. Gaat het bijvoorbeeld om een controversieel onderwerp met tegenstrijdige bevindingen of werd potentiële bias van de onderzoeksresultaten nog niet systematisch onderzocht? Een oriënterend literatuuronderzoek met bijzondere aandacht voor verschillende meta-analyses over het onderwerp kan daarom een eerste stap zijn. Ten tweede moet het vooraf duidelijk zijn dat het wegnemen van onzekerheid rond een bepaald thema noodzakelijk is om onze klinische kennis te bevorderen. Tot slot moet vooraf nagekeken worden of er wel voldoende meta-analyses over het onderwerp bestaan. Ook hier kan een oriënterend literatuurzoektocht met eventuele uitbreiding naar andere en grotere databases zeker nuttig zijn. Hoe meer meta-analyses we kunnen samenvoegen, hoe groter de statistische power wordt en de nauwkeurigheid van de resultaten verbetert. Bijkomend kan hierdoor de focus rond de te onderzoeken topic verbreden en de klinische impact van de uiteindelijke resultaten groter worden.

Zo werd in de duiding over MAC's een aanvullende umbrella review uitgevoerd om het nut van MAC's uit te breiden naar het nut van alle bestaande dieetinterventies bij patiënten met type 2-diabetes. Volgens de onderzoekers is deze uitbreiding relevanter dan de focus op één dieetinterventie. Het is voor ons als clinicus inderdaad interessant om een zicht te krijgen op de plaats van MAC's binnen het brede arsenaal aan dieetinterventies bij patiënten met type 2-diabetes.

2. Is er vooraf een studieprotocol opgesteld?

Zoals voor elke wetenschappelijke studie is het essentieel om het studieprotocol vooraf op te zetten en op te laden in een internationale databank zoals **PROSPERO** (15) of te publiceren in een open-access tijdschrift. Het protocol van de umbrella review moet duidelijk aangeven hoe de literatuurzoektocht, de data-extractie en de statistische analyse zal gebeuren. Ook moeten, zoals voor elke systematische review, vooraf specifieke in- en exclusiecriteria gedefinieerd worden. De rapportage van het literatuuronderzoek moet voldoen aan de **Preferred Reporting Items**

for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)-richtlijnen. Tot slot is het belangrijk dat de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde meta-analyses beoordeeld wordt.

Het protocol van de umbrella review over MAC's is beschreven in PROSPERO (16). Wat opvalt is dat in het protocol ook verwezen wordt naar het zoeken van meta-analyses van observationele studies. Dat vinden we echter niet meer terug in de uiteindelijke publicatie. De PRISMA-richtlijnen worden wel gebruikt voor de rapportage. De onderzoekers gebruikten de gevalideerde AMSTAR-2 tool om de methodologische kwaliteit van de meta-analyses te beoordelen.

3. Zijn er vooraf consistente en betrouwbare variabelen gedefinieerd?

Om de associatie tussen bepaalde onafhankelijke (zoals risicofactoren of interventies) en afhankelijke variabelen (meestal klinische uitkomsten) te kunnen onderzoeken in een umbrella review moeten deze variabelen vooraf duidelijk gedefinieerd worden. Hier primeert een pragmatische aanpak waarbij de variabelen van de verschillende meta-analyses zoveel mogelijk overgenomen worden. Het heeft geen zin om variabelen te groeperen of op te splitsen wanneer in de huidige literatuur hiervoor geen aanwijzingen bestaan. Dat kan extra belangrijk zijn wanneer het gaat om complexe (para-) medische interventies. Wanneer men hier teveel sleutelt aan de oorspronkelijke variabelen weet men achteraf vaak niet meer wat men aan het poolen is. Daaraan gekoppeld moet a priori ook gekozen worden of de primair gepoolde resultaten dan wel de gepoolde resultaten van subgroepanalyses gebruikt zullen worden. De voorkeur gaat meestal uit naar primair gepoolde resultaten omdat ze vaak de meeste power hebben. Wat wordt gedaan bij overlap wanneer twee of meer systematische reviews of meta-analyses ongeveer dezelfde variabelen onderzochten of ongeveer dezelfde individuele studies includeerden? Alleszins moet men vermijden dat dezelfde primaire onderzoeken meermaals in de umbrella review opgenomen worden (11) en zo de power van sommige resultaten onterecht opblazen. Op welke basis men de ene of de andere systematische review zal selecteren moet op voorhand vastliggen.

De umbrella review over MAC's includeerde alleen meta-analyses die het effect van bestaande dieetinterventies op cardiovasculaire risicofactoren onderzochten. Wanneer er meer dan 1 meta-analyse met dezelfde klinische vraag gevonden zou worden, lag in het protocol op voorhand vast dat de meta-analyse met de hoogste AMSTAR 2-score en/of het grootste aantal geïncludeerde studies en/of de laagste heterogeniteit geselecteerd zou worden.

4. Is er een gemeenschappelijke effectmeting?

Afhankelijk van het onderzoeksdesign en de analysetechniek van de geïncludeerde studies, gebruiken systematische reviews en meta-analyses vaak verschillende meetinstrumenten om de effectgrootte in te schatten. Om in een umbrella review de effectgrootte voor alle uitkomstmaten op een eenvoudige manier te kunnen vergelijken is een gemeenschappelijke effectmaat noodzakelijk. Vaak moet men hiervoor de effectmaat van uitkomstmaten uit individuele meta-analyses converteren naar een andere vergelijkbare effectmaat, maar dat is echter niet altijd mogelijk. Zo kan men bijvoorbeeld uit een **OR (odds ratio)** geen **RR (relatief risico)** berekenen wanneer men de incidentie niet kent in de niet-blootgestelde groep. De waarden van **HR's (Hazard Ratio's)**, **IRR's (Incidence Rate Ratio's)**, **OR's** en **RR's** zijn wel vergelijkbaar wanneer de incidentie van de uitkomstmaat in de onderzoekspopulatie klein is (17). Ook zijn de waarden van **Cohen's d** en **Hedges'g** vergelijkbaar wanneer de variantie tussen patiënten en controles niet te groot is en wanneer de steekproefgrootte niet te klein is. Voor de omzetting naar een andere effectmaat bestaan er verschillende wiskundige formules.

In de umbrella review over MAC's herberekende men de effectgroottes van netwerk meta-analyses naar deze van de originele studies.

5. Is de heterogeniteit en zijn de potentiële bronnen van bias gerapporteerd?

Zoals voor elke systematische review moet een umbrella review ook de heterogeniteit en de potentiële bronnen van bias evalueren en rapporteren voor alle studies die in elke meta-analyse geïncludeerd zijn. De bewijskracht voor een effect zal kleiner zijn wanneer er tussen studies belangrijke heterogeniteit bestaat en wanneer er significante publicatie- en rapporteringsbias aanwezig is (3,4).

In de umbrella review over MAC's werd er rekening gehouden met statistische heterogeniteit. Wanneer in een meta-analyse een fixed effects model gebruikt was, herberekende men alle resultaten met het random effects model op basis van de primaire studies. Wanneer een meta-analyse meer dan 10 studies includeerde zonder publicatiebias te rapporteren werd publicatiebias herberekend met de Egger's test.

6. Wordt de graad van bewijskracht op een objectieve manier weergegeven?

Belangrijk is om hiervoor een gevalideerd instrument, zoals GRADE, te gebruiken.

In de umbrella review over MAC's gebruikte men een specifiek instrument om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen. De modified NutriGrade tool hield rekening met de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde meta-analyses, alsook met de heterogeniteit en de publicatiebias.

7. Zijn er sensitiviteitsanalyses uitgevoerd?

Dit kan belangrijk zijn om gevonden associaties nauwkeuriger te onderzoeken.

Hiervan is geen sprake in de umbrella review over MAC's.

8. Zijn de resultaten transparant gerapporteerd?

Om de resultaten weer te geven kunnen verschillende tabellen en diagrammen gebruikt worden. Hier geniet men een zekere vrijheid op voorwaarde dat de lezer een snel overzicht krijgt van de effectgrootte en de graad van evidentie voor de verschillende uitkomstmaten.

De samenvattende tabel in de publicatie over MAC's vermeldt op een overzichtelijke manier de uitkomstmaten, alsook de kwaliteit van het bewijs voor het effect van verschillende diëten. De effectgroottes worden echter niet vermeld.

9. Is de geschikte meta-analytische software gebruikt?

De meta-analytische software moet voldoende sterk zijn om te kunnen accommoderen met random effects modellen, om de heterogeniteit tussen studies te kunnen onderzoeken, om betrouwbaarheidsintervallen te kunnen berekenen, om potentiële rapporteringsbias te kunnen opsporen.

Hierover vinden we niets terug, noch in de publicatie, noch in het protocol van de umbrella review over MAC's.

10. Is er rekening gehouden met de beperkingen van umbrella reviews?

Zoals voor alle vormen van synthetiserend onderzoek kan een umbrella reviews alleen maar gebruik maken van wat onderzoekers eerder onderzocht en gepubliceerd hebben in primaire bronnen. Voor umbrella reviews komt hier natuurlijk nog bij dat primaire studies (RCT's, observationele studies) ooit door een systematische review en meta-analyse geïdentificeerd moeten zijn. Bij twijfel over de volledigheid zou men eventueel voor elk subdomein een extra literatuuronderzoek kunnen uitvoeren. Men kan echter niet vermijden dat dit gepaard kan gaan met methodologische problemen, zoals het ontstaan van nieuwe subgroepen wat de interpretatie van de finale resultaten bemoeilijkt, het binnensluipen van nieuwe vormen van bias uiteindelijk, enz. Deze inspanning zou bovendien ook zoveel energie vragen dat ze het nut van een umbrella reviews in vraag stelt. We moeten ook goed beseffen dat een umbrella reviews naast het risico mogelijk belangrijke studies te missen ook veel beperkingen van de geïncludeerde studies kan adopteren.

Besluit

Zijn umbrella reviews nu de top van de piramide? Ja en nee. Wanneer ze correct worden uitgevoerd, misschien wel. Naast de hoger beschreven criteria kunnen we hier ook verwijzen naar een apart hoofdstuk over 'overview of reviews' in het handboek van de Cochrane Collaboration (18). In een 'wetenschappelijke' wereld die steeds sneller evolueert hebben umbrella reviews misschien wel een voordeel omdat ze sneller gemaakt kunnen worden dan systematische reviews (11). Anderzijds, en dat is eigenlijk niet verschillend met wat we vroeger reeds besloten over 'gewone' systematische reviews en meta-analyses, zijn ze maar zo sterk als de zwakste schakel, namelijk de RCT's, de observationele studies en de kwalitatieve studies die het fundament van onze piramide vormen.

Referenties: zie website