

Inhoud juli 2024 volume 23 nummer 6

Duiding

- Verband tussen consumptie van ultrabewerkt voedsel en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes?
Sofie Joossens 114
- Directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor de behandeling van diepe veneuze trombose
Simon Van Cauwenbergh 118
- Effectiviteit van een thuisgebaseerde biopsychosociale interventie voor oudere personen met een laag inkomen?
Julie Vanderlinden 122
- Gluteale tendinopathie: educatie en fysiotherapie kosteneffectiever dan corticosteroïdinfusies of een afwachtende houding?
Barbara Claus 127
- Meer ongewenste effecten te verwachten na het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden?
Paul De Cort 131
- Leidt oraal semaglutide tot gewichtsverlies bij volwassenen met overgewicht of obesitas?
Nena Van Hemelryck 135
- Invloed van diverse vormen en intensiteiten van fysieke activiteit op mortaliteit?
Daphne Kos 140
- Beïnvloedt fysieke activiteit de geestelijke gezondheid van personen met een neurobiologische ontwikkelingsstoornis?
Annemie Desoete 144
- Cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid: werkzame behandelcomponenten en behandelvormen?
Pauline Stas 148

Methodologie

- Wat is een component-netwerkm-meta-analyse?
Tom Poelman 153

Verband tussen consumptie van ultrabewerkt voedsel en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, et al; Moli-sani Study Investigators. Ultraprocessed food consumption is associated with all-cause and cardiovascular mortality in participants with type 2 diabetes independent of diet quality: a prospective observational cohort study. *Am J Clin Nutr* 2023;118:627-36. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.07.004

Duiding

Sofie Joossens, lector Voeding- en dieetkunde (UCLL).
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het verband tussen de inname van ultrabewerkt voedsel en (cardiovasculaire) mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes?

Achtergrond

Uit een gezondheidsenquête van Sciensano, uitgevoerd tussen 2014 en 2015 in België, stelde men bij volwassenen een inname van ultrabewerkt voedsel vast van 36,4% wat neerkwam op 29,6% van de dagelijkse energie-inname (1). In Minerva bespraken we reeds de resultaten van een grootschalige Franse prospectieve cohortstudie die een zwak verband aantoonde tussen de consumptie van ultrabewerkt voedsel en verhoogde mortaliteit (2,3). Een andere grootschalige Braziliaanse cohortstudie, eveneens geduid in Minerva, toonde aan dat de consumptie van ultrabewerkt voedsel in beperkte mate samenhangt met een snellere cognitieve achteruitgang (4,5). En in een recente duiding van Minerva van een grootschalige cohortstudie ten slotte kwamen we tot het besluit dat de consumptie van ultrabewerkt voedsel bij moeders mogelijk samenhangt met een verhoogd risico van overgewicht en obesitas bij hun kinderen (6,7). Type 2-diabetes komt steeds vaker voor en is een belangrijke doodsoorzaak (8-10). Zo hebben mensen met type 2-diabetes driemaal meer kans op vroegtijdig overlijden, voornamelijk ten gevolge van hart- en vaatziekten (9,12). Cohortstudies toonden reeds meermaals de beschermende rol aan van gezonde voeding in de preventie van type 2-diabetes (11-15). We kunnen ons daarom terecht afvragen in welke mate ultrabewerkt voedsel ook een invloed heeft op (cardiovasculaire) sterfte bij personen met type 2-diabetes (16).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- selectie van deelnemers uit de Moli-sani-studie, een prospectieve cohortstudie (11) die tussen 2005 en 2010 ad random 24 325 personen ouder dan 35 jaar rekruteerde uit het bevolkingsregister van Molise (regio in Centraal-Zuid Italië) om onderzoek te verrichten naar risicofactoren voor niet-overdraagbare aandoeningen
- voor de huidige cohortstudie includeerde men 1 065 deelnemers met type 2-diabetes op basis van hun gebruik van antidiabetica; het ging hierbij om 419 vrouwen (39,3%) en 646 mannen (60,7%) met een gemiddelde leeftijd van 65,2 jaar (range 38,3 jaar tot 90,5 jaar); de meeste deelnemers hadden ook hypertensie (n=665; 62,4%), hadden overgewicht of obesitas (n=939; 88,2%) en volgden een aangepast dieet om de suikerspiegel onder controle te houden (n=640; 60,1%); 54% rookte of had gerookt, 27,2% had hyperlipidemie en 17,7% een cardiovasculaire aandoening.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohortstudie

- via een eenmalig interview bij aanvang van de studie registreerde men de voedselinname met de gevalideerde semi-kwantitatieve European Prospective Investigation into Cancer and

Nutrition Study-voedselfrequentievragenlijst, aangepast aan een Italiaanse populatie; de vragenlijst bestond uit 14 secties met 248 vragen over 188 verschillende voedingsproducten; men peilde naar de voedselinname van de voorbije 12 maanden

- de onderzoekers brachten alle voedingsproducten volgens de **Nova-classificatie** onder in 4 categorieën met toenemend niveau van bewerking: 1) vers of minimaal bewerkt voedsel (zoals fruit en melk), 2) bewerkte culinaire ingrediënten (zoals olie en boter), 3) bewerkt voedsel (zoals vis in blik), 4) ultrabewerkt voedsel met overwegend industriële bestanddelen en weinig ‘oorspronkelijk’ voedsel (zoals frisdranken, snoep)
- ze berekenden het procentuele aandeel van ultrabewerkt voedsel (gram per dag) in het totale gewicht van dagelijks geconsumeerd voedsel en dranken (gram per dag)
- de algemene voedingskwaliteit van de deelnemers werd gemeten met de Mediterrane Dieetscore (MDS): deelnemers kregen: een score 1 voor gezonde voeding wanneer de inname van fruit, groenten, noten, vis, ...groter was dan de geslachtsspecifieke mediane consumptie van de volledige Moli-sani-studiepopulatie; een score 1 voor schadelijke voeding wanneer de inname van vlees en melkproducten lager was dan de geslachtsspecifieke mediane consumptie van de Moli-sani-studiepopulatie; voor ethanol kende men aan mannen met een consumptie van 10-50 g/d en aan vrouwen met een consumptie van 5-25 g/d respectievelijk 1 punt toe.

Uitkomstmeting

- berekening van het verband tussen consumptie van ultrabewerkt voedsel en (cardiovasculaire) mortaliteit met een **Cox proportional hazards model** (waarbij de tijd voor elke deelnemer begon op het moment van inclusie in de studie en men bij inclusie corrigeerde voor de leeftijd van elke deelnemer):
 - multivariaat gecorrigeerde HR voor (cardiovasculaire) mortaliteit in 2^{de}, 3^{de}, 4^{de} kwartiel versus 1^{ste} kwartiel van hoeveelheid inname van ultrabewerkt voedsel; men corrigeerde voor geslacht, leeftijd, energie-inname, woonst (urbaan of ruraal) en woning (huurwoning, eigen woning of meerdere woningen), opleidingsniveau, rookstatus, BMI, vrijetijdsbesteding, voorgeschiedenis van kanker, COPD, hypertensie, hyperlipidemie, aspirinegebruik, duur van type 2-diabetes, glykemieverlagend dieet, MDS)
 - multivariaat gecorrigeerde HR voor (cardiovasculaire) mortaliteit met hoeveelheid inname van ultrabewerkt voedsel als continue variabele (dosis-responsanalyse)

Resultaten

- de gemiddelde inname van ultrabewerkt voedsel bedroeg $7,4 \pm 5,0\%$ met een gemiddelde energiebijdrage van $14,2 \pm 6,8\%$; het ging hierbij meestal om bewerkt vlees (22,4%), knäckebröd (16,6%), industriële pizza (11,2%) en taartjes en pudding (8,8%)
- tijdens een mediane follow-up van 11,6 (IQR 10,2 tot 12,9) jaar of 11 480 persoonsjaren registreerde men 308 overlijdens waarvan 129 overlijdens wegens een cardiovasculaire oorzaak
- in vergelijking met de laagste inname van ultrabewerkt voedsel (1^{ste} kwartiel) was de hoogste inname (4^{de} kwartiel) geassocieerd met een hogere globale mortaliteit (HR 1,64 met 95% BI van 1,19 tot 2,25) en cardiovasculaire mortaliteit (HR 2,55 met 95% BI van 1,53 tot 4,24)
- er was een lineair verband tussen 1% toename in consumptie van ultrabewerkt voedsel en globale en cardiovasculaire mortaliteit (respectievelijk $p < 0,001$ en $p < 0,0001$).

Besluit van de auteurs

Een bij de start van deze studie hogere consumptie van ultrabewerkt voedsel bij personen met type 2-diabetes was geassocieerd met een lagere overleving en hogere sterfte aan hart- en vaatziekten, onafhankelijk van de kwaliteit van het dieet. Naast aanpassing van het dieet op basis van voedingsbehoeften zouden voedingsrichtlijnen voor de behandeling van type 2-diabetes ook de beperking van de inname van ultrabewerkt voedsel moeten opnemen.

Financiering van de studie

Een van de auteurs werd financieel ondersteund door Fondazione Umberto Veronesi; de registratiefase van de Moli-sani-studie werd ondersteund door onderzoekssubsidies van de Pfizer Foundation (Rome, Italië), het Italiaanse ministerie van Universiteit en Onderzoek (Programma Triennale di Ricerca), en het Instrumentatielaboratorium (Milaan, Italië); de huidige analyses werden gedeeltelijk ondersteund door onderzoekssubsidies en door het Italiaanse ministerie van Volksgezondheid; de financiers leverden geen bijdrage bij het ontwerpen, verzamelen, analyseren en interpreteren van gegevens of bij het schrijven van het manuscript of de beslissing om het artikel te publiceren.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren dat er geen belangenconflicten zijn.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Sterktes van deze prospectieve observationele cohortstudie zijn onder meer de lange opvolging van de deelnemers, het gebruik van een gevalideerde voedselvragenlijst aangepast aan een Italiaanse populatie en het in rekening brengen van heel wat potentiële confounders. We kunnen echter niet uitsluiten dat belangrijke confounders over het hoofd gezien zijn. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de invloed van beroep en stress op de voedselkeuze. Toewijzing van alle etenswaren en dranken aan Nova-groepen is door twee onafhankelijke onderzoekers uitgevoerd en discrepanties werden besproken met een derde onderzoeker. De voedselvragenlijst was echter niet specifiek ontworpen om voedingsgegevens volgens de Nova-classificatie te verzamelen. Daardoor zijn veel ultrabewerkte voedingsmiddelen niet opgenomen (zoals kant-en-klare maaltijden, energierepen en afslankproducten). Ook moeten we opmerken dat de classificatie van bepaalde voedingsmiddelen met meerdere ingrediënten op een conservatieve manier gebeurde. Dat wil zeggen dat de onderzoekers bij twijfel sommige voedingsmiddelen eerder aan Nova-klasse 3 in plaats van aan Nova-klasse 4 toewezen (zo rekende men alle soorten brood (ook industrieel brood) tot Nova-klasse 3 en niet tot Nova-klasse 4). Dit alles samen met het feit dat men bij de voedingsgegevens steunde op zelfrapportage, wat tot een sociale wenselijkheidsbias kon geleid hebben, kon uitmonden in een onderschatting van het negatieve effect van ultrabewerkt voedsel. Omdat de opvraging van voedingsinformatie slechts eenmalig liep kon men longitudinale wijzigingen in het voedingspatroon niet in rekening brengen.

Beoordeling van de resultaten

In deze studie stelde men een verband vast tussen een hogere consumptie van ultrabewerkt voedsel en verminderde overleving en hogere sterfte door hart- en vaatziekten bij personen met type 2-diabetes. Deze associatie was onafhankelijk van de totale energie-inname en de globale voedingskwaliteit. Voor dit laatste baseerde men zich op de mate waarop de deelnemers zich aan een mediterraan dieet hielden. Het verband tussen het mediterraan dieet en verminderde mortaliteit werd aangetoond in een meta-analyse van observationele studies (17). Het feit dat veelgebruikers van ultrabewerkt voedsel vaak ook een ongezond voedingspatroon hebben kan dus de associatie tussen ultrabewerkt voedsel en verhoogde mortaliteit niet volledig verklaren. De studie werd uitgevoerd bij Italianen met type 2-diabetes. Bij de extrapolatie van de resultaten naar een Belgische populatie moeten we dus rekening houden met verschillen in bijvoorbeeld voeding, lichaamsbeeld en algemene levensstijl. De resultaten zijn wel in overeenstemming met deze van een grootschalige Franse prospectieve cohortstudie waarbij men eveneens een zwak verband aantoonde tussen de consumptie van ultrabewerkte voeding en verhoogde mortaliteit in een algemene populatie (3). De resultaten gelden mogelijk niet voor zwangere personen en personen met mentale stoornissen of problemen in besluitvormingsprocessen omdat deze groepen uitgesloten waren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Minimale consumptie van ultrabewerkte voeding wordt geadviseerd aan de Belgische bevolking aan de hand van de voedingsdriehoek (18). De WHO promoot een gezonde levensstijl ter preventie en voor de behandeling van type 2-diabetes (19). In de richtlijnen van de task force voor diabetes en cardiovasculaire aandoeningen (een samenwerking tussen de European Society of Cardiology (ESC) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD)) wordt een gezond voedingspatroon, zoals het mediterraan dieet, in relatie gebracht met een verminderd cardiovasculair risico voor mensen met type 2-diabetes (20).

Besluit van Minerva

Deze Italiaanse prospectieve observationele cohortstudie die veel relevante confounders in rekening bracht, waaronder de algemene voedselkwaliteit, toont aan dat er een statistisch significant verband bestaat tussen de inname van ultrabewerkt voedsel en meer (cardiovasculaire) sterfte bij patiënten met type 2-diabetes. De grootte van de relatie is mogelijk onderschat door enkele methodologische tekortkomingen die gepaard gaan met het gebruik van een zelfrapportagevragenlijst die niet helemaal overeenkwam met de Nova-classificatie.

Referenties zie website

Dit artikel kwam tot stand tijdens de Schrijversdag van Minerva in september vorig jaar. Onder begeleiding van ervaren redactieleden werkten nieuwe auteurs, zowel artsen als paramedici, aan de duiding van een artikel dat door Minerva geselecteerd werd. Zoals altijd werd de duiding peer-reviewed door de redactie.

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor de behandeling van diepe veneuze trombose

Referentie

Wang X, Ma Y, Hui X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub3

Duiding

Simon Van Cauwenbergh, arts, onderzoeker, expertisecel WOREL. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is voor de langetermijnbehandeling van diepe veneuze trombose (DVT) de werkzaamheid en veiligheid van directe orale anticoagulantia (DOAC's) in vergelijking met conventionele anticoagulantia (niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht (LMWH's), fondaparinux en vitamine K-antagonisten)?

Achtergrond

Voor de behandeling van een diepe veneuze trombose (DVT) worden zowel vitamine K-antagonisten (VKA) als directe orale anticoagulantia (DOAC's) (factor Xa-inhibitoren zoals rivaroxaban, apixaban, edoxaban of trombine-inhibitoren zoals dabigatran) gedurende minstens drie maanden aanbevolen (1). Vanwege het gebruiksgemak en een lager risico van bloedingen gaat de voorkeur naar DOAC's (1). In Minerva gaven we reeds duiding bij verschillende RCT's die aantoonen dat dabigatran (2-5), apixaban (6-9), rivaroxaban (10,11), ximelagatran (12,13) en edoxaban (14,15) niet-inferieur zijn ten opzichte van klassieke anticoagulantia. Evenmin kon een verschil tussen DOAC's onderling worden aangetoond. Het risico van bloedingen werd echter nog onvoldoende onderzocht. Een Cochrane systematische review over de werkzaamheid en veiligheid van DOAC's voor de langetermijnbehandeling van longembolie is recent besproken in Minerva (16,17). Recent verscheen een update van de Cochrane systematische review over DOAC's als behandeling voor DVT (18).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Vascular Specialised Register via Cochrane Register of Studies (CRS-Web), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Register of Studies Online (CRSO), MEDLINE via Ovid, Embase via Ovid, CINAHL via Ebsco, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; tot 2 maart 2022
- referentielijsten van relevante artikels
- geen restrictie voor taal, publicatiejaar en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gepubliceerde en lopende (indien preliminaire resultaten beschikbaar) gerandomiseerde gecontroleerde studies waarbij patiënten met bevestigde DVT gedurende minstens 3 maanden een orale trombine- of factor Xa-inhibitor toegediend kregen in vergelijking met een andere DOAC of een conventioneel oraal anticoagulans
- exclusiecriteria: studies met niet oraal toegediende DOAC's

- uiteindelijk includeerde men 21 RCT's met een studieduur van 3 tot 12 maanden; 11 RCT's waren reeds geïncludeerd in de oorspronkelijke Cochrane review en 10 nieuwe RCT's identificeerde men voor de update; 4 RCT's onderzochten de trombine-inhibitoren ximelagatran (N=1) en dabigatran (N=3) respectievelijk versus LMWH gevolgd door warfarine en versus warfarine; 18 RCT's onderzochten de factor Xa-inhibitoren apixaban (N=5), rivaroxaban (N=9) en edoxaban (N=4) versus heparine in combinatie met vitamine K-antagonisten (VKA) (N=12), LMWH (N=3) en VKA (N=3).

Bestudeerde populatie

- in totaal includeerde men 30 895 volwassenen (14 tot 8 395 per studie) met DVT, bevestigd met standaard beeldvormingstechnieken (venografie, impedantie-plethysmografie, compressie-echografie van het volledige been, proximale compressie-echografie); deelnemers waren gemiddeld 32,9 tot 68,8 jaar oud; de studies werden uitgevoerd in Japan (N=3), Nederland (N=2), Brazilië (N=1), de VS (N=1), Pakistan (N=1), Egypte (N=1), Zuid-Korea (N=1), Rusland (N=1) of waren multinationalaal (N=10).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: recidief veneuze trombo-embolie (VTE), recidief DVT, recidief longembool
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, posttrombotisch syndroom, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, ongewenste effecten zoals majeure bloedingen
- subgroepanalyses op basis van duur van de behandeling (<3 maanden versus >3 maanden), aanwezigheid van actieve kanker en type factor Xa-inhibitor
- sensitiviteitsanalyses met exclusie van studies met hoog risico van bias op minstens één domein en van studies met ximelagatran.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - trombine-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 7 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van recidief VTE, DVT en longemboolie (N=3, n=5 994, GRADE matig)
 - factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 3 tot 12 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van recidief VTE (N=13, n=17 505, GRADE matig), recidief DVT (N=9, n=16 439, GRADE matig), fataal (N=6, n=15 166, GRADE matig) en niet-fataal longembool (N=7, n=15 082, GRADE matig)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - trombine-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 7 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van algemene mortaliteit (N=1, n=2 489, GRADE matig)
 - na 7 maanden statistisch significant minder majeure bloedingen met trombine-inhibitoren (OR 0,58 met 95% BI van 0,38 tot 0,89; N=3, n=5 994, GRADE hoog)
 - factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 3 tot 6 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van algemene mortaliteit (N=9, n=10 770, GRADE matig)
 - na 3 tot 12 maanden statistisch significant minder majeure bloedingen met factor Xa-inhibitoren (OR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,89; N=17, n=18 066, GRADE hoog)
 - er waren onvoldoende gegevens beschikbaar over posttrombotisch syndroom en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

Besluit van de auteurs

De huidige systematische review suggereert dat DOAC's in vergelijking met conventionele antistollingstherapie mogelijk superieur zijn op vlak van veiligheid (majeure bloedingen) en waarschijnlijk equivalent zijn op vlak van effectiviteit. Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil

tussen DOAC's en conventionele antistollingstherapie op vlak van preventie van recidief VTE, recidief DVT, longembolie en globale mortaliteit. DOAC's verminderden het aantal majeure bloedingen in vergelijking met conventionele antistollingstherapie. De zekerheid van het bewijs was matig tot hoog.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (UK); Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, The Scottish Government, UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze update van een Cochrane systematische review van 2015 (19) over de effectiviteit en veiligheid van DOAC's voor de langetermijnbehandeling van DVT is opgezet volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebruikte men de Cochrane risk of bias tool. Geen enkele studie had een hoog risico van selectiebias. Voor 2 studies was het risico van selectiebias echter onduidelijk door een onvolledige beschrijving van het randomiseringsproces. In slechts 1 studie was er een hoog risico van performance bias wegens het ontbreken van informatie over blinding van deelnemers en studiepersoneel. Voor 2 andere studies die zelfrapportagelijsten voor respectievelijk posttrombotisch syndroom en levenskwaliteit gebruikten was het risico van performance- en detectiebias onduidelijk. Attrition bias was mogelijk aanwezig voor 4 studies wegens onduidelijkheid over de reden van studie-uitval (N=1), verdeling van studie-uitval over de onderzoeksgroepen en een hoge studie-uitval >20% (N=3). Er was mogelijk rapporteringsbias voor 5 studies. Globaal kunnen we het risico van bias van de geïncludeerde studies dus als beperkt beschouwen. Vandaar dat de onderzoekers de zekerheid van het bewijs (GRADE) voor de gepoolde uitkomsten niet hebben gedowngraded wegens risico van studiebias. Voor alle vergelijkingen was er bovendien ook een lage statistische heterogeniteit.

Slechts 1 sensitiviteitsanalyse die studies met een hoog risico van bias voor minstens één domein excludeerde, toonde een verschillend resultaat in vergelijking met de primaire analyse: het verschil tussen factor Xa-inhibitoren en conventionele anticoagulantia verdween voor majeure bloedingen (OR 0,76 met 95% BI van 0,55 tot 1,05; N=11). Maar gezien het brede betrouwbaarheidsinterval voor deze uitkomst zou dit ook te maken kunnen hebben met een gebrek aan statistische power van deze analyse.

Beoordeling van de resultaten

Op vlak van recidief VTE en DVT en op vlak van longembolie zag men geen statistisch significant verschil tussen conventionele anticoagulantia enerzijds en trombine-inhibitoren en factor Xa-inhibitoren anderzijds. Wegens onnauwkeurigheid van de resultaten als gevolg van een beperkte steekproefgrootte en een laag aantal geregistreerde gebeurtenissen moesten de auteurs de zekerheid van het bewijs downgraden van GRADE hoog naar matig. Daarnaast zag men zowel voor trombine-inhibitoren als voor factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia een daling van het aantal majeure bloedingen. Hiervoor schatten de onderzoekers de zekerheid van het bewijs als hoog in. Als we rekening houden met het resultaat van de sensitiviteitsanalyse voor factor Xa-inhibitoren is het echter niet meer duidelijk in hoeverre deze inschatting van GRADE nog valide is. Een subgroupanalyse kon een verschil in de incidentie van majeure bloedingen met factor Xa-inhibitoren aantonen tussen personen met kanker (OR 0,78 met 95% BI van 0,42 tot 1,43; N=5, n=5 170) en zonder kanker (OR 0,60 met 95% BI van 0,39 tot 0,91; N=12, n=15 986). Ook hier is het moeilijk om vaste conclusies te trekken aangezien deze analyse sterk afhangt van één studie met een hoog risico van attrition- en rapporteringsbias.

Uit de resultaten blijkt ten slotte dat er dringend extra onderzoek nodig is met betrekking tot levenskwaliteit. Want richtlijnen wijzen toch vaak op het gebruiksgemak van DOAC's ten opzichte van VKA's. Mogelijk zijn algemene vragenlijsten over levenskwaliteit niet sensitief genoeg om verschillen op dat vlak waar te nemen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De eerstelijnsrichtlijn "diepveneuze trombose en longembolie" van NHG (2023) vermeldt dat DOAC's en VKA's gelijkwaardig zijn wat betreft effectiviteit. Er is wel een voorkeur voor DOAC's omwille van het gebruiksgemak en een mogelijk lager risico van bloedingen. Apixaban en rivaroxaban kunnen meteen na de diagnose worden opgestart met een oplaaddosis van respectievelijk 2*10 mg gedurende 7 dagen en 2*15 mg gedurende 21 dagen, gevolgd door een onderhoudsdosis van 2*5 mg en 1*20 mg per dag (1). Dabigatran en edoxaban worden na minstens 5 dagen behandeling met een heparine met laag moleculair gewicht opgestart aan een dosis van respectievelijk 2*150 mg en 1*60 mg per dag met dosisaanpassing naargelang de nierfunctie.

Besluit van Minerva

Deze update van een Cochrane systematische review van RCT's, die een beperkt risico van bias hebben, bevestigt dat er voor de langetermijnbehandeling (≥ 7 maanden) van diepe veneuze trombose geen verschil bestaat tussen DOAC's en conventionele anticoagulantia in voorkomen van recidief veneuze trombo-embolie, recidief diepe veneuze trombose en longembolie. Er zouden wel minder majeure bloedingen voorkomen met trombine-inhibitoren (na 7 maanden) en met factor Xa-inhibitoren (na 3 tot 12 maanden). Voor dit laatste bestaat er echter minder zekerheid na het uitvoeren van een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met het risico van bias van de geïncludeerde studies. Er is dus extra onderzoek nodig naar de veiligheid van verschillende DOAC's onderling, alsook in bepaalde subgroepen. Ook op vlak van levenskwaliteit moet er verder onderzoek gebeuren.

Referenties zie website

Effectiviteit van een thuisgebaseerde biopsychosociale interventie voor oudere personen met een laag inkomen?

Referentie

Rahmati M, Keshvari M, Koyanagi A, et al. The effectiveness of community ageing in place, advancing better living for elders as a biobehavioural environmental approach for disability among low-income older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2023;52:afad053. DOI: 10.1093/ageing/afad053

Duiding

Julie Vanderlinden, onderzoeker
Odisee Hogeschool en VUB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een thuisgebaseerde biopsychosociale interventie (CAPABLE) in vergelijking met een aandachts- en educatiecontrolegroep of gebruikelijke zorg op veiligheidsrisico's in de thuissituatie, het dagelijks functioneren, *falls efficacy*, depressie, pijn en levenskwaliteit bij thuiswonende oudere personen die leven onder de armoedegrens?

Achtergrond

Een toename in fysieke beperking en de daarmee gepaard gaande stress en verminderde levenskwaliteit zorgen op termijn dat oudere personen meer hulp nodig hebben bij het uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven. Daardoor wordt zorgverlening op termijn vaak noodzakelijk (1-3). Inzetten op zelfstandigheid en opbouwen van zelfvertrouwen bij deze oudere personen faciliteert het langer thuis kunnen wonen en vermindert of vertraagt het aantal opnames in residentiële woonvormen en ziekenhuizen (3-6). In het bijzonder vormen oudere personen met een laag inkomen een extra uitdaging omdat een gestegen zorgvraag bij hen ook gepaard gaat met een hogere financiële belasting. Minerva besprak reeds meermaals interventies bij thuiswonende ouderen. Zo bleken omgevingsinterventies effectief om het aantal vallen te verminderen (7-10). Functionele taken waren in vergelijking met cognitieve training effectief voor het verbeteren van het dagelijks probleemoplossend vermogen, de functionele status en het mentaal welzijn van oudere personen met milde cognitieve achteruitgang (MCI) (11,12). Mobiliteitstraining leidde tot een verbetering in mobiliteit (5,6) en oefeningen met weerstandsbanden verminderden de kwetsbaarheid (na 24 weken) en de depressieve klachten (na 12 en 24 weken) bij kwetsbare ouderen (13,14). In een systematische review met meta-analyse, eveneens geduid in Minerva, bleek dat niet-medicamenteuze multidomeininterventies versus enkelvoudige interventies meer effect hadden op het cognitief functioneren bij personen met MCI (15,16). In deze duiding bespreken we het effect van een specifieke thuisgebaseerde biopsychosociale interventie (CAPABLE) bij oudere personen die onder de armoedegrens leven (1).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE/PubMed, CINAHL, EMBASE; tot augustus 2022
- referentielijsten van geïncludeerde studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - studies die het effect van CAPABLE* onderzochten bij oudere personen (≥ 55 jaar) met een laag inkomen en minstens één van de volgende uitkomsten rapporteerden: veiligheidsrisico's in de thuissituatie, dagelijkse activiteiten (ADL), instrumentele dagelijkse activiteiten (IADL), levenskwaliteit, *falls efficacy* (= zelfzekerheid om niet te vallen tijdens activiteiten), depressie en pijn
 - studies bij oudere personen (≥ 55 jaar) zonder cognitieve beperking, die moeite hebben met minstens één ADL of twee IADL en een inkomen verwerven dat lager is dan twee keer de armoedegrens
- exclusiecriteria: studies met onvoldoende data en studies die geen steekproefgrootte rapporteerden
- uiteindelijke selectie van 7 studies (n=2 921) waarvan 3 RCT's (n=686), 1 pilot-RCT (n=40), 1 cohortstudie (n=1 620) en 2 casestudies (n=381); alle studies zijn uitgevoerd in de Verenigde Staten; de duurtijd van het CAPABLE-programma's varieerde van 5 tot 12 maanden en bestond uit 4 tot 10 sessies; het aantal professionals ingezet in het CAPABLE-programma's varieerde van 1 tot 11 verpleegkundigen en 1 tot 6 ergotherapeuten (over de klusjesmannen wordt niets gerapporteerd); de controlegroepen bestonden uit usual care (N=1), wachtlijst met educatie als controle (N=1) en aandachtscontrolegroepen (N=3).

Bestudeerde populatie

- in totaal 2 921 deelnemers (waarvan 1 117 in de CAPABLE interventiegroepen en 1 804 in de controlegroepen); de gemiddelde leeftijd varieerde van 65 tot 79 jaar; in 72 tot 96% van de gevallen ging het om een vrouwelijke populatie.

* CAPABLE is een biopsychosociale interventie bestaande uit 10 sessies van een uur die over een periode van 6 maanden gegeven worden door een ergotherapeut (tot 6 sessies), een verpleegkundige (tot 4 sessies) en een klusjesman. De interventie bestaat uit meerdere componenten: assessment aan de hand van een semigestructureerd interview, zelfrapportage en observatie door de ergotherapeut, educatie, interactieve identificatie van drempels bij het functioneren en gezamenlijke discussie over mogelijke oplossingen; deze componenten worden aangepast aan de doelen en het risicoprofiel van de persoon.

Uitkomstmeting

- effect op veiligheidsrisico's in thuissituatie zoals afwezigheid van handgrepen of aangepaste uitrusting, objecten op de vloer, struikelgevaar, rommel, verlichting
- effect op activiteiten van het dagelijks leven (ADL) en op instrumentele dagelijkse activiteiten (IADL)
- effect op levenskwaliteit, gemeten met de EuroQuality-5Dimensions-3levels
- effect op *fall efficacy*, gemeten voor 10 activiteiten op een schaal van 0-10
- effect op depressie, gemeten met de Patient Health Questionnaire 9
- effect op pijn, gemeten met het minimum data set (MDS) International resident assessment instrument (InterRAI instrument) en Brief inventory for pain assessment
- men berekende eerst het verschil in uitkomst tussen voor en na de toepassing van het CAPABLE-programma (pre-post-test) en vervolgens tussen de CAPABLE-groep en de controlegroep
- continue variabelen werden gepoold en uitgedrukt als gemiddeld verschil (MD) of gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD).

Resultaten

- zie tabel 1 voor de uitgebreide resultaten
- CAPABLE was geassocieerd met een lager risico van veiligheidsincidenten in de thuissituatie na de interventie in vergelijking met voor de interventie (N=1 RCT en 2 casestudies)

- CAPABLE was geassocieerd met een verbetering van ADL na de interventie in vergelijking met voor de interventie (N=3 RCT's en 2 casestudies); ook in vergelijking met een controlegroep was er meer verbetering van ADL in 3 RCT's maar niet in 1 casestudie
- CAPABLE was geassocieerd met een verbetering van ADL na de interventie in vergelijking met voor de interventie (N=3 RCT's en 2 casestudies); ook in vergelijking met een controlegroep was er meer verbetering van ADL (N=3 RCT's en 1 casestudie)
- CAPABLE was geassocieerd met een verbetering van depressie na de interventie in vergelijking met voor de interventie (N=1 RCT en 1 casestudie)
- CAPABLE was geassocieerd met een verbetering van fall efficacy na de interventie in vergelijking met voor de interventie maar niet in vergelijking met een controlegroep (N=3 RCT's)
- CAPABLE was geassocieerd met een verbetering van pijn na de interventie in vergelijking met voor de interventie (N=1 RCT en 1 casestudie) maar niet in vergelijking met een controlegroep (N=1 RCT en 1 cohortstudie)
- CAPABLE was geassocieerd met een verbetering van de levenskwaliteit na de interventie in vergelijking met voor de interventie (N=2 RCT's) maar niet in vergelijking met een controlegroep (N=2 RCT's).

Tabel 1. Gemiddeld verschil (95% betrouwbaarheidsinterval, p-waarde en I² indien beschikbaar) voor verschillende uitkomstmaten per studiedesign.

	RCT's (incl. pilot-RCT)		Cohort studie		Case studies
	Pre-post	Interventie- controle	Pre-post	Interventie- controle	Pre-post
Veiligheidsrisico's (N=3, n=417)	-4,5 (van -5,23 tot 3,77; p=0,00001) N=1	/	/	/	-1,93 (van -2,16 tot -1,69; p=0,00001; I ² =0%) N=2
Dagelijkse activiteiten (N=6, n=848 pre-post; N=4, n=2 005 interventie- controle)	-1,78 (van -1,84 tot -1,72; p=0,00001; I ² =21) N=3	-0,90 (-1,35 tot -0,45; p=0,0001; I ² =86%) N=3	-0,71 (-1,23 tot -0,19; p=0,008) N=1	Niet significant N=1	-1,90 (van -2,27 tot -1,53; p=0,00001; I ² =0%) N=2
Instrumentele dagelijkse activiteiten (N=6, n=849 pre-post; N=4, n=2 005 interventie- controle)	-1,53 (van -2,52 tot -0,55; p=0,002; I ² =97%) N=3	-0,53 (-0,61 tot -0,45; p=0,0001; I ² =0%) N=3	-0,81 (-1,02 tot -0,60; p=0,00001) N=1	-1,05 (-1,21 tot -0,89; p=0,00001) N=1	-1,14 (-1,48 tot -0,81; p=0,00001; I ² =0%) N=2
Depressie (N=2, n=170)	Pre-post -2,53 (-4,98 tot -0,08; p=0,04; I ² =98%) (1 RCT en 1 casestudie)				
Fall efficacy (N=3, n=208 pre-post; N=3, n=400 interventie- controle)	-8,87 (van -10,07 tot -7,67; p=0,00001; I ² =0%) N=3	Niet significant N=3	/	/	/
Pijn (N=2, n=170 pre-post; N=2, n=1701 controle- interventie)	Pre-post -1,53 (van -1,78 tot -1,28; p=0,0001; I ² =0%) (1 RCT en 1 casestudie) Vergelijking controle- en interventiegroep: geen statistisch significant verschil (I ² =99%) (1 RCT en 1 cohortstudie)				
Levenskwaliteit	-1,40 (van -2,04 tot -0,76; p=0,0001; I ² =69%) N=2	Niet significant N=2	/	/	/

Besluit van de auteurs

De CAPABLE-interventie kan een veelbelovende strategie zijn om via een aanpak op vlak van individu en omgeving, de gezondheidsongelijkheid en beperkingen te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren bij thuiswonende oudere volwassenen met een laag inkomen en met beperkingen.

Financiering van de studie

Er werd geen financiering gerapporteerd.

Belangenconflicten van de auteurs

Er waren geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het protocol van deze systematische review met meta-analyse werd vooraf niet gepubliceerd, waardoor we niet kunnen controleren of de studie is uitgevoerd zoals vooraf gepland. Voor de rapportering volgde men wel de PRISMA-aanbevelingen. De zoektocht naar literatuur werd door twee onderzoekers uitgevoerd in vier verschillende databanken met vooraf gedefinieerde zoektermen. Data-extractie en beoordeling van de methodologische kwaliteit gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers en discrepanties werden samen met een derde onderzoeker via consensus opgelost. Behalve 5 RCT's includeerde men ook 2 casestudies en 1 cohortonderzoek. De beoordeling van de methodologische kwaliteit gebeurde dan ook enerzijds met de **Newcastle-Ottawa Scale** (17) voor de cohort- en casestudies en anderzijds met de Cochrane Collaboration tool (18) voor de RCT's. De observationele studies waren van hoge kwaliteit (Newcastle-Ottawa Scale tussen 8 en 9) en alle RCT's, ook de pilot-RCT, hadden een laag risico van bias. Uiteraard hield men geen rekening met performance bias omdat voor deze interventie blinding van deelnemers en behandelaars niet mogelijk is. Er waren evenmin aanwijzingen voor publicatiebias. Toch kunnen we afwezigheid van publicatiebias in vraag stellen aangezien bij 6 van de 7 studies dezelfde auteurs betrokken waren. Zo is de casestudie van 2015 een preliminaire analyse van de 100 eerste deelnemers van de casestudie van 2016, waardoor een overlap van deelnemers hoogst waarschijnlijk is. Het was de bedoeling om voor elk studiedesign een aparte meta-analyse uit te voeren, maar de reviewers zijn hierin niet consistent. Zo worden voor depressie en pijn RCT's en observationele studies samengenomen om een gepoold resultaat te bekomen. Ook het includeren van de pilot-RCT in meta-analyses kan vragen oproepen. Een pilotstudie is immers niet opgezet om het effect van een behandeling te meten maar wel om de haalbaarheid en uitvoerbaarheid van een geplande RCT te onderzoeken. Mogelijk heeft dat geleid tot een hoge statistische heterogeniteit in de meeste meta-analyses. In weerwil van wat de onderzoekers voorgenomen hadden, voerde men geen sensitiviteitsanalyses uit. Alleen de RCT's (N=3), de pilot-RCT (N=1) en de cohortstudie hadden naast een interventiegroep ook een controlegroep. De controlegroep uit de cohortstudie betreft echter een studiegroep die gebruikelijke zorg had gekregen voor de eigenlijke studie. Dat staat dus zeer ver van een gerandomiseerde studie met parallelle onderzoeksgroepen. Merk hierbij op dat de meta-analyse over pijn gepaard ging met een zeer hoge statistische heterogeniteit ($I^2=99%$).

Beoordeling van de resultaten

De resultaten suggereren verbeteringen op vlak van alle uitkomstmaten na implementatie van het CAPABLE-programma. Wanneer men echter naar de vergelijkingen kijkt tussen interventie- en controlegroepen, rest er alleen een positief effect op vlak van (instrumentele) activiteiten van het dagelijks leven. De rapportage van pre-post-vergelijkingen geeft dus een positiever beeld van de interventie. Maar om het effect van een interventie correct in te schatten moet men altijd vergelijken met een groep waarin de interventie niet werd toegepast. Dat kwam reeds uitgebreid aan bod in een methodologisch artikel van Minerva (19). De klinische relevantie van de gevonden verschillen is bovendien niet duidelijk. Ook worden de eigenschappen (leeftijd en geslacht) van de geïncludeerde

deelnemers summier weergegeven. Hierdoor is het moeilijk te bepalen naar welke populatie de resultaten al dan niet geëxtrapoleerd kunnen worden. Behalve met een grote statistische heterogeniteit voor enkele vergelijkingen moeten we ook rekening houden met een belangrijke klinische heterogeniteit. Zo is het CAPABLE-programma niet in elke studie op dezelfde manier toegepast (verschil in frequentie van bezoeken en duurtijd van de follow-up; verschillende betrokken hulpverleners) en is het niet duidelijk wat er in de controlegroepen van de RCT's en de cohortstudie gebeurd is. Alle geïnccludeerde studies werden bovendien uitgevoerd in de Verenigde Staten. Ook dat bemoeilijkt de extrapoleerbaarheid naar andere continenten/landen. Het is onduidelijk of deze interventie in België kan worden toegepast. De training tot deze interventie lijkt online te gebeuren volgens de CAPABLE-website, maar is niet gratis. Ondanks dat auteurs geen belangenvermenging rapporteren, kunnen we hier toch een commercieel tintje ontwaren. Belangrijk hierbij is om te vermelden dat er geen gegevens bekend zijn over ongewenste effecten en studie-uitval.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de richtlijnen Healthy ageing van WHO (2) en een recente literatuurstudie (20) worden volgende determinanten van gezond verouderen beschreven: fysieke activiteit, gezonde voeding, zelfinzicht, attitude, levenslang leren, geloof, sociale steun, financiële zekerheid, betrokkenheid in de maatschappij en zelfstandigheid. Het CAPABLE-programma zet in op verbetering van mobiliteit, functie en langer thuis blijven wonen. Dat komt overeen met een aantal determinanten zoals beschreven in de literatuur om oudere personen langer, gezond, thuis te laten wonen. De link tussen valangst, valpreventie en mobiliteit, beweging en gezonde voeding wordt ook beschreven in eerdere internationale en Vlaamse richtlijnen en adviezen voor oudere personen (15,16). Evaluatie en aanpassen van de thuisomgeving wordt in meerdere richtlijnen eveneens aangeraden als valpreventie voor thuiswonende ouderen (21-23) wat kan bijdragen tot langer zelfstandig thuis wonen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van zowel RCT's als observationele studies suggereert in pre-postvergelijkingen dat een biopsychosociale thuisgebaseerde interventie voor oudere personen, een positieve invloed heeft op uitkomstmaten die verband houden met risico's in de thuissituatie, dagelijks functioneren, vallen, depressie en levenskwaliteit. In vergelijking met een controlegroep is de effectiviteit echter minder duidelijk en mogelijk klinisch niet relevant. Bovendien moeten we ook wijzen op meerdere methodologische tekortkomingen, zoals een onvolledige beschrijving van de bestudeerde populaties, belangrijke klinische heterogeniteit van de geïnccludeerde studies, statistische heterogeniteit in enkele meta-analyses en een niet uitgesloten risico van publicatiebias.

Referenties zie website

Gluteale tendinopathie: educatie en fysiotherapie kosteneffectiever dan corticosteroïdinfiltaties of een afwachtende houding?

Referentie

Wilson R, Abbott JH, Mellor R, et al. Education plus exercise for persistent gluteal tendinopathy improves quality of life and is cost-effective compared with corticosteroid injection and wait and see: economic evaluation of a randomised trial. *J Physiother* 2023;69:35-41. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.11.007

Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Welke strategie bij gluteale tendinopathie is het meest kosteneffectief voor de gezondheidszorg en de maatschappij: fysiotherapie met educatie, een corticosteroïdinfiltratie of een afwachtende houding?

Achtergrond

Gluteale of gluteus tendinopathie, ook bekend als het trochanter major pijnsyndroom, uit zich als een hinderlijke pijn die uitstraalt vanuit de heup naar de laterale zijde van het bovenbeen. Het pijnsyndroom treft 10-25% van de bevolking, komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen en kan chronische vormen aannemen (1,2). Behandelopties zijn: oefentherapie, corticosteroïdinfiltaties, shockgolftherapie, toedienen van bloedplaatjesrijk plasma (bij tendinopathie graden 1 en 2). Corticosteroïdinfiltaties worden aangestipt als optie in geval van aanhoudende inflammatie, maar hebben net als NSAID's slechts een kortdurend effect (3,4). Minerva besprak in 2022 het effect van shockgolftherapie in combinatie met oefentherapie en rapporteerde een effect op pijn op korte en middellange termijn (5,6). In ernstige gevallen heeft de pijn een impact op fysieke, sociale en werkgerelateerde activiteiten met een negatieve repercussie op de levenskwaliteit, wat vergelijkbaar is met ernstige gonartrose. Voor beide aandoeningen zijn daarnaast ook de economische verliezen bekend (7,8). Hierbij moeten we ook in rekening brengen dat gluteale tendinopathie meestal de jongere, nog actieve bevolkingsgroep (40-60 jaar) treft. Dit doet de vraag rijzen naar welke aanpak van gluteale tendinopathie vanuit maatschappelijk standpunt het meest kosteneffectief is: corticosteroïdinfiltaties, fysiotherapie met educatie of een afwachtende houding (met de kans op spontane resolutie). In een prospectieve enkelblinde RCT (9) had fysiotherapie met educatie na 1 jaar significant meer succes op een globale schaal dan een corticosteroïdinfiltratie (NNT=5) en een afwachtend beleid (NNT=4). Alhoewel de pijn in alle groepen verbeterde, zag men na 1 jaar meer pijnverlichting met fysiotherapie met educatie, alsook met corticosteroïdinfiltaties allebei versus een afwachtend beleid. Tussen fysiotherapie met educatie en corticosteroïdinfiltaties was er geen verschil in pijnverlichting. In een nieuwe publicatie gaan de onderzoekers in op de onderlinge kosteneffectiviteit van deze behandelingen (10).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 204 eerstelijnspatiënten met persisterende laterale heupklachten als gevolg van gluteale tendinopathie (pijnscore $\geq 4/10$; bevestigd op MRI) uit de regio's Brisbane en Melbourne, Australië
- de gemiddelde leeftijd bedroeg 55 jaar (range 35-70 jaar) en er waren 82% vrouwen
- bij aanvang van de studie bedroeg op een pijnschaal van 0 tot 10 de gemiddelde score 4,9 (SD 1,0) en op een gezondheidsschaal van 0 tot 20 de gemiddelde score 4,7 (SD 4,4).

Studieopzet

Kostenutiliteitsanalyse na 1 jaar

- parallel uitgevoerd met een RCT (9) die 1) fysiotherapie + educatie gedurende 8 weken (14 bezoeken bij een kinesitherapeut met begeleide oefeningen gedurende 30 minuten + uitleg over/ aandacht voor graduele opbouw van de peesbelasting; met tussen de bezoeken door dagelijkse oefeningen thuis) (n=69) vergeleek met 2) eenmalige infiltratie met Celestone chronodose® of Kenacort A40® (corticosteroidinfiltratie) (n=66) en met 3) bezoek bij een kinesitherapeut voor algemeen bewegingsadvies (*wait-and-see*) (n=69)
- voor de opbouw van de kosten en de utiliteiten (QALY) werden onderstaande parameters gecollecteerd en gewaardeerd:
 - **kosten:** aan kostenzijde werden de gezondheidsgerelateerde medische consumptie en de niet-gezondheidsgerelateerde kosten (zoals het werkverlet en de verplaatsingskosten door ziekte) per 6 maanden bevraagd bij de deelnemers; het medicatiegebruik in de afgelopen week werd bij elk bezoek bevraagd (om recall bias te vermijden) en geëxtrapolerd; voor de gezondheidsgerelateerde kosten van fysiotherapie, de corticosteroidinfiltratie en het eenmalig bezoek bij de kinesitherapeut in de *wait-and-see* arm berekende men de door het gezondheidssysteem terugbetaalde prestaties (in Australian Dollar kwam dit respectievelijk neer op 840 AU\$, 156 AU\$ en 60 AU\$ (1 AU\$ = 0,61 euro)); de *intention-to-treat* kostenanalyse gebeurde door een onafhankelijke gezondheidseconoom
 - **utiliteiten:** patiënten vulden tijdens de studie de generische **EQ-5D-3L-vragenlijst** in (op 0, 4, 8, 12, 26, 52 weken), die peilt naar 5 algemene gezondheidsdomeinen: mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten (privé en werk), pijn/ongemak en angst/depressie; men vertaalde deze scores naar de voorkeursutiliteiten (op een gezondheidsindex van 0 tot 1; 0=dood; 1=perfect gezond), opgemeten voor de Australische populatie (elke score uit de EQ-5D-3L-vragenlijst correspondeert dus met een utiliteit tussen 0 en 1); het resultaat werd uiteindelijk uitgedrukt in QALY's (dit is: de kwalitatieve score op de gezondheidsindex * tijd), hier concreet als de gewogen utiliteiten van de patiënten in elke studierm over een periode van 1 jaar.

Uitkomstmeting

- incrementele kosteneffectiviteitsverhouding/-ratio (ICER) na 1 jaar tussen fysiotherapie/educatie en corticosteroidinfiltratie en tussen fysiotherapie/educatie en *wait-and-see*
- voor elke 2-aan-2-vergelijking berekende men de ratio van het kostenverschil en het effectverschil om de ICER (kost per gewonnen QALY) te bekomen; de verschillen werden gecorrigeerd voor de basiskarakteristieken (type patiënt, basisutiliteitsscores en -kosten, studielocatie)
- ICER's werden vergeleken met het Australische bruto nationaal product (BNP) van 68 000 AU\$ om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit; bij ICER < BNP spreekt men van kosteneffectiviteit
- sensitiviteitsanalyses door de wijziging van de types en hoogtes van de geïncludeerde kosten.

Resultaten

- de gemiddelde jaarlijkse kosten en QALYs van de verschillende strategieën waren:
 - 6 979 AU\$ (SD 9 077) en 0,86 (SD 0,11) QALYs voor fysiotherapie/educatie
 - 5 033 AU\$ (SD 6 372) en 0,83 (SD 0,12) QALYs voor de corticosteroid-injectie
 - 5 162 AU\$ (SD 6 471) en 0,79 (SD 0,15) QALYs voor *wait-and-see*
- de gezondheidsgerelateerde consumptie verschilde niet tussen de groepen (pijnmedicatiegebruik was wel lager in de fysiotherapie/educatie-arm); de niet-gezondheidsgerelateerde kosten (zoals werkverlet en verplaatsingskosten) en de interventiekosten (om elke strategie te kunnen aanbieden) waren het hoogst in de fysiotherapie/educatie arm

- QALYs over 1 jaar waren statistisch significant hoger met fysiotherapie/educatie dan met de andere twee strategieën (*zie eerste lijn in de tabel*)
- er waren geen statistisch significante totale kostenverschillen tussen de 3 strategieën onderling; de verschillen waren numeriek wel groter voor het maatschappelijk perspectief dan voor het gezondheidszorgperspectief (*zie tweede lijn in de tabel*)
- fysiotherapie/educatie was kosteneffectief ten opzichte van een corticosteroidinfiltratie en ten opzichte van een *wait-and-see* aanpak vanuit het maatschappelijk perspectief én vanuit het gezondheidszorgperspectief (*zie derde lijn in de tabel*)

Tabel. Kosten- en effectverschillen van de bestudeerde strategieën in de economische analyse over 1 jaar.

	fysiotherapie/educatie versus corticosteroid-injectie	fysiotherapie/educatie versus <i>wait-and-see</i>
Vershil in QALYs (90% BI)	0,05 (0,02 tot 0,09)	0,06 (0,03 tot 0,10)
Vershil in kosten in AU\$ (90% CI)		
-maatschappelijk perspectief	663 (-1 876 tot 3 201)	1 680 (-860 tot 4 220)
-gezondheidszorg perspectief	291 (-1 161 tot 1 744)	198 (-1 201 tot 1 597)
Incrementele kosteneffectiviteitsratio: ICER in AU\$/QALY		
-maatschappelijk perspectief	12 719*	29 258*
-gezondheidszorg perspectief	5 592*	3 444*

*ICER < BNP van 68 000 AU\$ = kosteneffectief; BI = betrouwbaarheidsinterval.

- sensitiviteitsanalyses veranderden niets aan de conclusie, maar duiden de interventiekost wel als beïnvloedende parameter op het gevonden resultaat aan

Besluit van de auteurs

Fysiotherapie met educatie voor de behandeling van gluteale tendinopathie verbetert de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en is kosteneffectief ten opzichte van een corticosteroidinfiltratie en een afwachtend beleid.

Financiering van het onderzoek

Het oorspronkelijke onderzoek werd gefinancierd door een programmabeurs van de National Health and Medical Research Council (NHMRC). Eén auteur ontving steun van een hoofdonderzoeker van dezelfde organisatie.

Belangenconflicten van de auteur

Er zijn geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze kostenutiliteitsanalyse werd uitgevoerd parallel aan een gerandomiseerde interventionele studie (9). Dit vormt een voordeel want op deze manier konden behalve de geobserveerde klinische uitkomsten meteen ook utiliteiten, medische consumptie en werkabsenteïsme voor het economisch onderzoek worden bevraagd en dienden er dus weinig extrapolaties uit andere databronnen te gebeuren. Deze troef is tegelijkertijd ook een beperking omdat men zo wellicht een geselecteerde populatie in de economische studie bestudeerde (tendinopathie bevestigd op MRI, ernstgraad niet vermeld) terwijl een economisch onderzoek over kosten en utiliteiten vooral geïnteresseerd is in de dagelijkse aanpak van alle patiëntprofielen (tendinopathieën zonder radiologische bevestiging, patiënten die om een of andere reden de behandeling vroegtijdig afbreken). De auteurs hielden daar deels rekening mee door de kostenanalyse *intention-to-treat* uit te voeren. Het is nu wel zo dat in de

studie waarop deze economische analyse is gebaseerd de uitval zeer beperkt was (een kleine 10%). Alle kosten (behalve de *per protocol* vaste interventiekosten) vertoonden brede standaarddeviaties. Er waren geen significante kostenverschillen tussen de strategieën, wat aannemelijk is in een relatief kleine ambulante populatie (n=204) over één jaar.

Voor de berekening van de verschillen in QALY's tussen de bestudeerde strategieën werd gebruik gemaakt van de gemeten utiliteiten bij de patiënten aan de hand van de algemene EQ-5D-vragenlijst, afgenomen op verschillende momenten verspreid over de studieperiode van één jaar. Deze techniek is echter weinig sensitief om ziektespecifieke verschillen (zoals heupklachten) op te sporen. Dat betekent dat het detecteren van een statistisch significant verschil met deze generieke vragenlijst bij patiënten die aan het begin van de studie een vergelijkbare algemene levenskwaliteit hadden, waarschijnlijk niet op toeval zal berusten. Enige voorzichtigheid is evenwel nog steeds aan de orde omdat de vragenlijsten afgenomen werden bij patiënten die niet geblindeerd waren voor hun behandeling.

Beoordeling van de resultaten

De gunstige kosteneffectiviteit van de strategie fysiotherapie/educatie ten opzichte van een corticosteroidinfiltratie en ten opzichte van een *wait-and-see*-aanpak is dus toe te schrijven aan een verschil in QALY's. De hamvraag is of dit ook tot uiting zal komen in de dagelijkse praktijk en over een langere periode dan de relatief korte tijdshorizon van één jaar. De auteurs laten ook enkele discussiepunten onbelicht: wat verklaart bijvoorbeeld het hogere werkverlet in de fysiotherapie/educatie arm? Wanneer dit te maken zou hebben met afwezigheid op het werk door verplaatsingen naar de kinesitherapeut, kan de suggestie gewekt worden dat het werkverlet niet door ziekte veroorzaakt is. In de sensitiviteitsanalyse is evenmin duidelijk hoe een gewijzigde interventiekost van elk van de strategieën de kosteneffectiviteit beïnvloedde. Dat is nochtans belangrijk om te weten want interventiekosten hangen rechtstreeks samen met het studieprotocol en kunnen in de praktijk anders uitdraaien. Een één-op-één-vertaling van het resultaat van deze economische analyse naar de Belgische setting is eigenlijk niet mogelijk wegens de lokale karakteristieken (voornamelijk op vlak van kosten) van elk gezondheidszorgsysteem. Ook de waardering van utiliteiten is een lokaal gegeven en een extrapolatie naar de Belgische setting dient met enige voorzichtigheid te gebeuren. Zo heeft België een eigen utiliteitentabel voor de EQ-5D-scores (11). Australië heeft daarenboven een andere munteenheid: 1 AU\$ = 0,61 euro. Los daarvan kunnen een aantal bevindingen toch algemeen vertaald worden: over de periode van één jaar houden de patiënten in de fysiotherapie/educatie-arm er een betere gezondheidsstandaard op na zonder substantiële verschillen in totale kosten met de andere interventies. Patiënten hebben bovendien minder pijn (bevinding uit de interventionele studie (9)) en gebruiken minder pijnmedicatie (bevinding uit de economische studie (10)). Pijnmedicatie heeft een lage kost en weegt daarom niet door in het kostenverschil. Er is in België geen expliciete *willingness to pay* (WTP)-afkapwaarde voor een gunstige ICER (12), maar intrinsiek wordt wel eens 40 000 euro per gewonnen QALY aangenomen. Omgezet met de valutakoers (*wat uiteraard een simplistische benadering is, zie boven*) zou dit dus ook gunstige ICER's in onze zorgcontext kunnen opleveren.

Besluit van Minerva

Deze kostenutiliteitsstudie in een Australische zorgcontext toont aan dat fysiotherapie met educatie kosteneffectief is ten opzichte van een corticosteroidinfiltratie en een afwachtend beleid bij gluteale tendinopathie. De absolute cijfers kunnen echter niet geëxtrapoleerd worden naar de Belgische zorgcontext.

Referenties zie website

Meer ongewenste effecten te verwachten na het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden?

Referentie

Jodicke AM, Tan EH, Robinson DE, et al. Risk of adverse events following the initiation of antihypertensives in older people with complex health needs: a self-controlled case series in the UK. *Age Aging* 2023;52:afad177. DOI: 10.1093/ageing/afad177

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het val-en fractuurrisico en wat is het risico van acuut nierfalen bij het opstarten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden?

Achtergrond

In *Minerva* bespreken we reeds studies die aantoonen dat ook bij 65-plussers en zelfs bij 80-plussers met hypertensie het bereiken van bloeddrukdaling door antihypertensiva een gunstig effect heeft op harde eindpunten. En dat evenredig aan de grootte van de daling in systolische en in mindere mate in diastolische bloeddruk (1-4). Anderzijds moet de clinicus ook aandacht besteden aan de verhoogde gevoeligheid van oudere personen voor de ongewenste effecten van antihypertensiva, zoals syncope, vallen met eventueel geassocieerde fracturen, elektrolytstoornissen en acuut nierfalen (5). De studie die we hier zullen bespreken zoekt naar de frequentie van ernstige ongewenste effecten van antihypertensiva bij oudere personen met complexe zorgnoden (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van patiënten uit de Clinical Practice Research Datalink (CPRD GOLD), een eerstelijnsdatabank met geanonimiseerde patiëntgegevens (demografische gegevens, aandoeningen, medicatievoorschriften, laboratoriumgegevens, gezondheidsgerelateerde leefstijlfactoren, verwijzingen naar de tweede lijn) van meer dan 17 miljoen huisartsenpatiëntendossiers in het Verenigd Koninkrijk
- inclusiecriteria:
 - patiënten ouder dan 65 jaar
 - minstens 1 jaar geregistreerd in een huisartsenpraktijk, die voldoet aan de richtlijnen
 - geen antihypertensiva gekregen in het jaar voor de start van de studie
 - minstens 1 dag opvolging mogelijk
 - complexe zorgnoden op basis van 3 verschillende indicatoren in het jaar voor de start van de studie (zie verder)
- uiteindelijke inclusie van 42 483 antihypertensiva-naïeve personen met complexe zorgnoden.

Onderzoeksopzet

Prospectief cohortonderzoek

- op basis van de aanwezige zorgnoden deelde men de volledige cohorte op in 3 cohorten (eenzelfde deelnemer kon hierbij voorkomen in meer dan één cohort):
 - hospitalisatiecohort: ongeplande hospitalisatie in het voorbije jaar (n=25 210)
 - frailtycohort: ≥ 3 beperkingen op de **Electronic Frailty Index (eFI)** (n=18 211)
 - polyfarmaciecohort: inname van minstens 10 verschillende geneesmiddelen per dag (n=14 955)

- valincidenten werden opgevolgd met de CPRD GOLD-databank, fracturen met de CPRD GOLD-databank en de HES (Hospital Episodic Statistics)-databank en acuut nierfalen (acuut nierfalen en ongespecificeerd nierfalen, respectievelijk codes N17 en N19 in ICD-10) met de HES-databank
- individuele blootstelling aan antihypertensiva werd gemeten vanaf de dag van het eerste voorschrift met een antihypertensivum tot het moment dat de patiënt de praktijk verliet, de praktijk stopte met registeren, de patiënt stierf of de studie na 9,7 jaar werd stopgezet; als blootstelling kwam alleen continu gebruik in aanmerking, gedefinieerd als een interval <90 dagen tussen twee vervolgvorschriften
- wanneer men meerdere fracturen of verschillende rapportages van nierfalen binnen een periode van 30 dagen registreerde, werd het duplicaat uit de dataset verwijderd.

Uitkomstmeting

- associatie tussen voorkomen van valincidenten, fracturen en acuut nierfalen enerzijds en blootstelling aan antihypertensiva anderzijds in de 3 cohorten
- voor de analyse maakte men gebruik van de **Self Controlled Case Series (SCCS)-methode**
- de incidentie tijdens de blootgestelde en niet-blootgestelde periode werd vergeleken om uiteindelijk de **incidence rate ratio's (IRR's)** te berekenen voor valincidenten en fracturen tussen dag 0 en 30 en na meer dan 31 dagen en van acuut nierfalen tussen dag 0 tot 30, tussen dag 31 tot 90 en na meer dan 91 dagen
- sensitiviteitsanalyses met exclusie van personen die stierven tijdens de studie, alleen rekening houdend met de eerste gebeurtenis per patiënt, met inclusie van een periode van 30 dagen zonder blootstelling voorafgaand aan het gebruik van antihypertensiva, met exclusie van patiënten met een voorgeschiedenis van vallen, fracturen of acuut nierfalen.

Resultaten

- van de 42 483 geïncludeerde personen vielen er 7 240 (17%) en liepen er 5 164 (12,2%) minstens 1 fractuur op en werd er bij 450 (1,1%) acuut nierfalen vastgesteld tijdens een mediane follow-up van ongeveer 5 jaar; de mediane leeftijd van de personen die vielen bedroeg 79 jaar en het ging in 67% van de gevallen om vrouwen; bij de personen die een fractuur opliepen was de mediane leeftijd 78 jaar en ging het in 75% van de gevallen om vrouwen; personen met acuut nierfalen waren mediaan 79 jaar oud, in 54% van de gevallen waren het mannen en 24% had chronisch nierfalen
- de blootstelling aan antihypertensiva tijdens de follow-up bedroeg 46% bij de personen die vielen, 45% bij de personen met een fractuur en 58% bij de personen met acuut nierfalen; in alle groepen bedroeg de behandelingsduur met antihypertensiva mediaan 1,7 jaar en diuretica waren de meest voorgeschreven antihypertensiva
- voor alle cohorten zag men tijdens de eerste 30 dagen na opstarten van antihypertensiva een toename in valrisico van 35% tot 50%: IRR 1,35 (95% BI van 1,09 tot 1,66) in de hospitalisatiecohort, IRR 1,37 (95% BI van 1,10 tot 1,69) in de frailtycohort en IRR 1,53 (95% BI van 1,24 tot 1,89) in de polyfarmaciecohort; in alle cohorten was er geen toename in valrisico, voor de totale blootstellingstijd, noch voor de blootstelling na 31 dagen
- alleen voor de frailtycohort zag men tijdens de eerste 30 dagen na opstarten van antihypertensiva een toename in fractuurrisico (IRR 1,38 met 95% BI van 1,03 tot 1,84), waarvan het merendeel andere dan heup- en wervelfracturen (IRR 1,46 met 95% BI van 1,04 tot 2,04); voor blootstelling na 31 dagen en voor andere cohorten konden geen statistisch significante associaties vastgesteld worden
- voor alle cohorten zag men tijdens de eerste 30 dagen na opstarten van antihypertensiva een vier- tot zesvoudige toename in acuut nierfalen: IRR 4,27 (95% BI van 2,35 tot 7,73) in de hospitalisatiecohort, IRR 5,05 (95% BI van 2,49 tot 10,23) in de frailtycohort en IRR 6,83 (95% BI van 3,36 tot 13,86) in de polyfarmaciecohort; in de frailtycohort was er ook een statistisch significante toename tussen 31 en 90 dagen (IRR 3,08 met 95% BI van 1,50 tot 6,32)

en na 91 dagen (IRR 1,91 met 95% BI van 1,07 tot 3,42) merkbaar; in de polyfarmaciecohorten was het risico ook verhoogd tussen 31 en 90 dagen (IRR 3,11 met 95% BI van 1,42 tot 6,78).

Besluit van de auteurs

Een behandeling met antihypertensiva bij oudere patiënten was geassocieerd met een groter risico van acuut nierfalen en tijdelijk ook met een verhoogd risico van vallen in de eerste 30 dagen na het opstarten van de antihypertensieve medicatie.

Financiering van de studie

National Institute for Health and Care (NIHR) Research Oxford Biomedical Research Centre.

Belangenvermenging van de auteurs

Eén auteur ontvangt financiering van de UK National Institute for Health and Care Research (NIHR) en het Oxford NIHR Biomedical Research Centre; zijn onderzoeksgroep krijgt financiering door de European Medicines Agency and Innovative Medicines Initiative en van meerdere farmaceutische firma's; de andere auteurs vermelden afwezigheid van enig belangenconflict.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit beschrijvend epidemiologisch onderzoek van de gevolgen van een frequente interventie in de eerste lijn (opstart van antihypertensiva) maakt gebruik van betrouwbare gegevens uit een zeer uitgebreide representatieve databank van inwoners van het Verenigd Koninkrijk. Een ander pluspunt is dat men voor de analyse gebruik maakt van de **self controlled case series (SCCS)-methode**. Hierbij corrigeren proefpersonen zichzelf voor grotendeels tijd-onafhankelijke confounders (zoals geslacht, ras, sociale en medische voorgeschiedenis,...) die men vaak moeilijk kan meten in observationele studies (zoals het stadium van frailty). Het niet kunnen corrigeren voor nieuw ontstane comorbiditeit en recente medicatiewijziging in de loop van de observatieperiode is dan weer een nadeel van de methode. Leeftijd was de enige tijd-afhankelijke confounder waarvoor de onderzoekers dan ook konden corrigeren. Er werden veel sensitiviteitsanalyses uitgevoerd maar deze brachten geen nieuwe informatie aan, behalve dat men bij beperking tot de eerste val en het uitsluiten van overleden patiënten tijdens de verdere follow-up een hoger valrisico vaststelde in de polyfarmaciecohorten. Dit zou kunnen suggereren dat minder zieke oudere personen ook onderhevig zijn aan vallen bij het opstarten van een bloeddrukverlagend middel. Het was niet mogelijk om vooraf geplande subgroepanalyses per klasse van bloeddrukverlagend middel uit te voeren wegens een tekort aan gegevens. We kunnen dus geen uitspraken doen over medicatiegroepen die met meer of minder ongewenste effecten gepaard gaan.

Beoordeling van de resultaten

Binnen de 30 dagen na het starten van antihypertensiva bij antihypertensiva-naïeve oudere personen met grote zorgnood zien we dat het risico van acuut nierfalen vier- tot zesmaal verhoogd is en het risico van valaccidenten met 30-50% is toegenomen. Deze studie focuste op meer ernstige ongewenste effecten, maar we moeten bij het opstarten van een antihypertensieve behandeling in deze patiëntengroep echter ook rekening houden met andere ongewenste effecten zoals duizeligheid, evenwichtsstoornissen en posturale hypotensie (5).

Een eerdere meta-analyse van 58 RCT's (n=280 638, gemiddelde follow-up 3 jaar) vond geen bewijs voor een associatie tussen antihypertensiva en een verhoogd valrisico (RR 1,05 met 95% BI tussen 0,89 en 1,23) (5). We moeten hierbij wel opmerken dat de meest kwetsbare ouderen met de hoogste zorgnood in de geïncludeerde RCT's ondervertegenwoordigd waren en de reviewers vooral keken naar de ongewenste effecten van een chronische behandeling. Men kon wel een significante stijging van 18% voor acuut nierfalen (RR 1,18 met 95% BI van 1,01 tot 1,39) vaststellen, wat minder is dan in de hier besproken studie.

De gehanteerde streefwaarden voor de bloeddruk worden niet vermeld in het artikel. Daarenboven is alleen de voorschrijfdatum van de medicatie bekend en weten we niet of de patiënten de medicatie ook effectief kochten en/of (trouw) innamen. Omdat de aanvangsbloeddruk gemiddeld ongeveer 135/76 mmHg bedroeg, zou dit er kunnen op wijzen dat men lagere streefwaarden hanteerde. De SPRINT-studie toonde het belang van het steeds scherper stellen van de streefwaarden voor bloeddrukbehandeling (7,8), maar op basis van de resultaten van deze studie zouden we toch geneigd zijn om bij kwetsbare oudere personen boven de 80 jaar met verhoogde bloeddruk best de streefwaarden van 140/90 mmHg te behouden en zelfs te kiezen voor hogere waarden bij 80-plussers (150/80-90 mmHg), alsook om de dosis voorzichtig op te titreren.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet vermeldt het grote belang van de inschatting van frailty bij hypertensie en het voorzichtig opstarten van een kleine dosis antihypertensiva die geleidelijk verhoogd wordt, rekening houdend met mogelijke orthostatische hypotensie (9). BCFI vermeldt dat bij 65-plussers een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling moet vermeden worden gezien de kans op hypoperfusie van de vitale organen groot is (10). De NICE-richtlijnen raden 1 tot 2 weken na het opstarten van een RAAS of diureticum een controle van de nierfunctie aan (11,12).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde prospectieve cohortstudie toont een significante toename van acuut nierfalen en valaccidenten gedurende de eerste 30 dagen na het opstarten van antihypertensiva bij 65-plussers met hoge zorgnood. Bovendien tonen de resultaten ook een significante toename in aantal fracturen na vallen bij kwetsbare oudere personen in dezelfde periode.

Referenties zie website

Leidt oraal semaglutide tot gewichtsverlies bij volwassenen met overgewicht of obesitas?

Referentie

Knop FK, Aroda VR, do Vale RD; et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:705-19. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01185-6

Duiding

Nena Van Hemelryck, diëtist.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect op gewichtsverlies van oraal semaglutide versus placebo, in combinatie met leefstijlinterventies, bij volwassenen met obesitas of overgewicht?

Achtergrond

Semaglutide, een glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analoog, dat ook gebruikt wordt voor de behandeling van type 2-diabetes, werd in 2022 door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd als behandeling van obesitas (BMI ≥ 30) en overgewicht (BMI ≥ 27) met één of meerdere gewichtsgelateerde comorbiditeiten (1,2). In Minerva bespraken we de resultaten van een placebogecontroleerde RCT van goede methodologische kwaliteit die aantoonde dat wekelijks subcutaan toegediend semaglutide 2,4 mg, in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging, een significante gewichtsreductie van ongeveer 12% oplevert na 68 weken behandeling bij volwassenen met overgewicht en gewichtsgelateerde comorbiditeiten of met obesitas, allebei zonder diabetes mellitus. Alvorens het geneesmiddel op grote schaal in te zetten in de dagelijkse praktijk wezen we op de onduidelijkheid over de duurzaamheid van het gewichtsverlies, de noodzaak van een onderhoudsbehandeling, het effect op comorbiditeit, mortaliteit en ongewenste effecten op lange termijn (3,4). Eenzelfde effect zag men bij adolescenten maar ook hier waren er vragen over het effect na één jaar, de grote variabiliteit in individuele respons en het ontbreken van een duidelijk evalueerbare risicobatenverhouding. Er werd dan ook aanbevolen om het gebruik van semaglutide bij adolescenten voor te behouden in het kader van gestructureerde en ervaren multidisciplinaire groepen (5,6). Een nieuwe studie onderzocht het effect en de ongewenste effecten van een meer toegankelijke orale vorm van semaglutide (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers in 50 poliklinische centra in negen landen in Oost-Azië, Europa en Noord-Amerika
- inclusiecriteria: mannen of vrouwen, ouder dan 18 jaar (≥ 20 jaar voor Japanse deelnemers) met een BMI ≥ 30 kg/m² of een BMI ≥ 27 kg/m², met één of meer gewichtsgelateerde complicaties of comorbiditeiten (hypertensie, dyslipidemie, obstructief slaapapneusyndroom, hart- en vaatziekten) en die minstens één poging hadden ondernomen om lichaamsgewicht te verliezen via een dieet
- exclusiecriteria: zelfgerapporteerde verandering in lichaamsgewicht van meer dan 5 kg in de afgelopen 90 dagen; doorgemaakte of geplande bariatrische heelkunde; HbA1c $\geq 6,5\%$; voorgeschiedenis van type 1- of type 2-diabetes
- uiteindelijke inclusie van 667 volwassenen, waaronder 73% vrouwen en 74% blanken, met een gemiddelde leeftijd van 50 (SD 13) jaar, een gemiddelde BMI van 37,5 (SD 6,5) kg/m², een gemiddeld gewicht van 105,4 (SD 22,2) kg en een gemiddelde buikomtrek van 113,6 (SD 14,6) cm.

Onderzoeksopzet

triple geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:

- oraal semaglutide 50 mg (n=334): werd opgestart aan een dosis van 3 mg per dag en elke 4 weken (naargelang getolereerd) opgedreven tot 7 mg, 14 mg, 25 mg en ten slotte tot 50 mg per dag; wanneer deelnemers een dosis van 50 mg/dag niet verdroegen mochten ze een lagere dosis innemen (op voorwaarde dat men minstens nog 1 keer met de hoogste dosis probeerde); de medicatie moest minstens 30 minuten voor het ontbijt met een glas water ingenomen worden
- placebo (n=333): tabletten met een gelijkaardig uitzicht
- alle deelnemers kregen 4-wekelijks dieetadvies (500 kcal per dag minder t.o.v. het totale energieverbruik op het tijdstip van randomisatie) en bewegingsadvies (150 minuten per week) van een diëtist of een gelijkaardig geschoolde zorgverlener; daarnaast werden alle deelnemers aangemoedigd om hun voedingsinname en beweging te registreren via een app
- na 68 weken werd de behandeling stopgezet en volgde men de deelnemers nog 7 weken verder op.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - procentuele verandering in lichaamsgewicht t.o.v. de beginwaarde na 68 weken
 - aantal deelnemers met minstens 5% gewichtsverlies t.o.v. de beginwaarde na 68 weken
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal deelnemers met minstens 10%, 15% en 20% gewichtsverlies t.o.v. de beginwaarde na 68 weken
 - verandering in patiëntgerapporteerd fysiek functioneren t.o.v. de beginwaarde na 68 weken, gemeten met de **Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT)** en de **Short Form 36v2 Health Survey acute version (SF-36v2)**
 - ongewenste effecten, ongewenste effecten die aanleiding gaven tot medicatiestop en ernstige ongewenste effecten tot 75 weken
- intention-to-treat-analyse met imputatie van ontbrekende gegevens.

Resultaten

- na 68 weken gebruikte 86% nog steeds semaglutide (hiervan nam 80% een dosis van 50 mg) en 78% placebo
- van de primaire uitkomstmaten:
 - na 68 weken was het gewicht gemiddeld met 15,1% (SD 0,5) gedaald in de semaglutidegroep versus 2,4% (SD 0,5) in de placebogroep: geschat verschil van -12,7% met 95% BI van -14,2 tot -11,3; $p < 0,0001$
 - na 68 weken bereikten 269/317 (85%) deelnemers in de semaglutidegroep versus 76/295 (26%) deelnemers in de placebogroep minstens 5% gewichtsverlies: OR 12,6 met 95% BI van 8,5 tot 18,7, $p < 0,0001$
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - in de semaglutide-versus de placebogroep bereikten na 68 weken statistisch significant meer deelnemers minstens 10%, 15% en 20% gewichtsverlies en scoorde de semaglutidegroep statistisch significant beter op fysiek functioneren (*zie tabel 1*)
 - na 75 weken constateerde men meer ongewenste effecten in de semaglutide-versus de placebogroep (*zie tabel 2*); het ging hierbij vooral om gastro-intestinale stoornissen zoals nausea en braken, diarree en constipatie, verminderde eetlust, dyspepsie, die ook vaker aanleiding gaven tot medicatiestop in de interventiegroep; tussen beide groepen was er geen verschil in ernstige ongewenste effecten.

Tabel 1. Resultaten van de secundaire uitkomstmaten voor de semaglutide- versus de placebogroep na 68 weken.

	Oraal semaglutide 50 mg (n=334)	Placebo (n=333)	OR of geschat verschil (95% BI)	p-waarde
Deelnemers met $\geq 10\%$ gewichtsverlies	220/317 (69%)	35/295 (12%)	OR 14,7 (9,6 tot 22,6)	p<0,0001
Deelnemers met $\geq 15\%$ gewichtsverlies	170/317 (54%)	17/295 (6%)	OR 17,9 (10,4 tot 30,7)	p<0,0001
Deelnemers met $\geq 20\%$ gewichtsverlies	107/317 (34%)	8/295 (3%)	OR 18,5 (8,8 tot 38,9)	p<0,0001
Wijziging in IWQOL-Lite-CT (punten)	14,7 (1,1), n=309	4,2 (1,1); n=281	geschat verschil 10,5 (7,5 tot 13,6)	p<0,0001
Wijziging in SF-36v2 (punten)	2,5(0,3); n=309	0,2(0,3); n=281	geschat verschil 2,3 (1,4 tot 3,2)	p<0,0001

Tabel 2. Ongewenste effecten in de semaglutide- versus de placebogroep na 75 weken.

	Oraal semaglutide 50 mg (n=334)			Placebo (n=333)		
	N	Aantal events	Event rate*	N	Aantal events	Event rate*
Totaal aantal ongewenste effecten	307/334 (92%)	2500	561,3	285/333 (86%)	1577	366,7
Ernstige ongewenste effecten	32/334 (10%)	44	9,9	29/333 (9%)	48	11,2
Ongewenste effecten die leiden tot stoppen behandeling	19/334 (6%)	27	6,1	12/333 (4%)	17	4,0
Fatale events	0	-	-	0	-	-

*event rate = aantal gebeurtenissen per 100 patiëntjaren.

Besluit van de auteurs

Bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder type 2-diabetes leidde een dagelijkse orale toediening van semaglutide 50 mg tot een superieure en klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht in vergelijking met placebo.

Financiering van de studie

Novo Nordisk, de financierder, ontwierp het onderzoek, hield toezicht op de uitvoering ervan en de onderzoekslocaties, verzamelde en analyseerde de gegevens en nam de rol van de datamonitoringcommissie op zich (zoals overeengekomen met de regelgevende instanties, gezien het goed gekarakteriseerde veiligheidsprofiel van semaglutide); de onderzoekers waren verantwoordelijk voor onderzoeksgelateerde medische beslissingen en gegevensverzameling; dit artikel werd opgesteld en herzien onder leiding van de auteurs die verantwoordelijk waren voor alle beslissingen met betrekking tot publicatie, met schrijf- en redactionele ondersteuning betaald door de financierder.

Belangenconflicten van de auteurs

Diverse auteurs gaven betaald advies aan, ontvingen onderzoeksgelden en honoraria voor lezingen van, en namen deel aan symposia op kosten van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder Novo Nordisk, de financierder van de studie; de hoofdauteur is aandeelhouder van een weight loss clinic en patenthouder voor GIP-peptide-analogen (een andere medicatie voor obesitas/diabetes type 2); 3 auteurs werden als medical writer gefinancierd door Novo Nordisk; 3 auteurs zijn werknemers en 2 zijn aandeelhouders van Novo Nordisk.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze RCT werd methodologisch correct uitgevoerd. Men randomiseerde de deelnemers in blokken van 4 volgens een 1:1-verhouding met behulp van een webgebaseerd interactief responsstelsel. De studie is triple blind uitgevoerd omdat men placebotabletten gebruikte die visueel identiek waren aan de semaglutidetabletten en omdat de data-analisten voor de toewijzing gemaskeerd waren. Er was geen verschil in patiëntkenmerken tussen de twee groepen na randomisatie. De steekproefgrootte was berekend op 660 deelnemers (330 per groep) om met 99% power superioriteit van semaglutide versus placebo voor beide primaire uitkomstmaten aan te tonen. Om medicatiestop tijdens de behandelperiode van 68 weken te vermijden voorzag het protocol dat deelnemers bij ervaren intolerantie een lagere dosis dan 50 mg semaglutide mochten innemen. Van de geïncludeerde deelnemers nam 82% de voorgeschreven medicatie op week 68 van de studie: 86% in de interventiegroep en 78% in de controlegroep. De medicatiestop in de interventiegroep had vooral te maken met ongewenste effecten terwijl de medicatiestop in de placebogroep vaker te wijten was aan andere zaken, zoals fouten in het protocol. Van de 287 semaglutidegebruikers op week 68 namen er 229 (79,8%) een volledige dosis van 50 mg/dag. Ten opzichte van de originele studiegroep van 334 deelnemers betekent dit dat slechts 68,5% van de interventiegroep de voorgeschreven dosis van 50 mg/dag innam op week 68. Opvallend is ook dat slechts 1 deelnemer in de semaglutidegroep een bijkomende gewichtsverlagende behandeling gebruikte versus 17 in de placebogroep. Zowel een lagere dan voorgeschreven dosis semaglutide als de bijkomende gewichtsverlagende behandeling in de placebogroep kunnen tot een verdunning van het effect geleid hebben. Naast een intention-to-treat-analyse met imputatie van ontbrekende gegevens voerden de onderzoekers daarom ook een per-protocol-analyse uit die alleen rekening hield met de gegevens in de periode vanaf de eerste inname van de medicatie tot 3 dagen na de laatste ingenomen dosis of tot wanneer een bijkomende gewichtsverlagende behandeling gestart werd. Voor beide primaire uitkomstmaten bleek het effect in de per-protocol analyse groter te zijn, namelijk een gemiddeld gewichtsverlies van -15 kg (95% BI van -17,1 tot -14,2) en een OR van 55,2 (95% BI van 33,0 tot 92,4) voor het bereiken van 5% gewichtsverlies met semaglutide versus placebo.

Voor de analyse van de ongewenste effecten gebruikte men alleen de gegevens van patiënten die daadwerkelijk een eerste dosis van de voorgeschreven therapie kregen, maar omdat in de praktijk alle gerandomiseerde patiënten een eerste dosis ontvingen zoals voorgeschreven, vormt dit geen probleem voor de validiteit van de studie. Bovendien kon men 94% van alle deelnemers tot 75 weken verder opvolgen.

Beoordeling van de resultaten

Het gemiddelde extra gewichtsverlies van ongeveer 13% na 68 weken semaglutide versus placebo stemt ongeveer overeen met het resultaat dat men behaalde met subcutaan toegediend semaglutide (1x/week) in dezelfde doelgroep (3-4). Hetzelfde geldt voor het aantal deelnemers met een gewichtsreductie van 5% of meer. Een gewichtsdaling van 5% wordt als een klinisch relevant doel beschouwd bij de medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht (8). In deze studie werd echter ook een gewichtsverlies van 10% en 15% behaald door respectievelijk 69% en 54% van de orale semaglutidegroep versus 12% en 6% van de controlegroep. 34% van de patiënten in de semaglutidegroep behaalden zelfs een gewichtsverlies van 20% of meer (versus 3% in de controlegroep).

Het extra gewichtsverlies met oraal semaglutide versus placebo gaat echter gepaard met meer ongewenste effecten, voornamelijk gastro-intestinale ongewenste effecten. Ook deze bevindingen komen overeen met eerdere studies (3-6). Het opvallend hoge aantal ongewenste effecten in de controlegroep kan deels verklaard worden door het registreren van covid-19-infecties, die tijdens de studieperiode bij iets meer dan een derde van de deelnemers in beide studiegroepen voorkwamen. Neoplasmata zag men meer in de semaglutidegroep dan in de placebogroep (9% versus 5%). Hoewel dit verschil vooral veroorzaakt werd door goedaardige neoplasmata en een toevallsbevinding zou kunnen zijn, moet deze vaststelling toch aanzetten tot verder onderzoek om de veiligheid op lange termijn van deze geneesmiddelen te bepalen. In het verleden werden eveneens zeldzame, maar ongewenste effecten beschreven bij het gebruik van subcutaan toegediend semaglutide (9,10), wat tot voorzichtigheid moest aanmanen. De generaliseerbaarheid van de resultaten van de OASIS 1-studie wordt wellicht beperkt door het kleine aantal deelnemers (n=667) en de uitgebreide exclusiecriteria, waaronder zelfgerapporteerde gewichtsveranderingen van meer dan 5 kg in de afgelopen 90 dagen, eerdere of geplande chirurgie voor gewichtsverlies, HbA1c van 6,5% of hoger en een voorgeschiedenis van type 1- of type 2-diabetes. Bovendien hadden slechts 54 van de 667 deelnemers een BMI tussen 27 en 30, waardoor we de resultaten niet kunnen extrapoleren naar alle personen met overgewicht. Het grootste vraagteken blijft echter staan achter de effecten van oraal semaglutide op lange termijn. In de STEP-4 trial stelde men immers vast dat na stopzetting van subcutaan semaglutide het gewicht opnieuw sterk toenam ondanks voortzetting van dieet- en bewegingsinterventies (11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Europese richtlijnen adviseren om bij patiënten met overgewicht en obesitas in eerste instantie in te zetten op leefstijlinterventies. Wanneer dit onvoldoende resultaat oplevert, kan bij patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² of een BMI ≥ 27 kg/m² met een obesitasgerelateerde aandoeningen (zoals hypertensie, type 2-diabetes, slaapapneu) een farmacotherapeutische interventie aanvullend opgestart worden (12-15). Merk hierbij op dat in onze zorgcontext zowel oraal als subcutaan semaglutide alleen terugbetaald wordt bij personen met type 2-diabetes.

Besluit van Minerva

Deze triple geblindeerde RCT van zeer goede methodologische kwaliteit toont aan dat het gebruik van eenmaal daags oraal semaglutide 50 mg bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder type 2-diabetes leidt tot een significant grotere afname van het lichaamsgewicht vergeleken met placebo na 68 weken behandeling. Het is echter nog onduidelijk wat de effecten zijn op lange termijn, zowel wat de duurzaamheid van het gewichtsverlies als de veiligheid van de medicatie betreft.

Referenties zie website

Invloed van diverse vormen en intensiteiten van fysieke activiteit op mortaliteit?

Referentie

López-Bueno R, Ahmadi M, Stamatakis E, et al. Prospective associations of different combinations of aerobic and muscle-strengthening activity with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. *JAMA Intern Med* 2023;183:982–90. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.3093

Duiding

Daphne Kos, ergotherapeute, KU Leuven en Nationaal MS Center Melsbroek.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Welke combinatie van matige aerobe fysieke activiteit, intensieve aerobe fysieke activiteit en spierversterkende activiteiten is optimaal om de globale mortaliteit en de mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen en kanker te verlagen?

Achtergrond

In diverse duidingen van Minerva concludeerden we dat regelmatige fysieke activiteit tijdens de vrije tijd de gezondheid van volwassenen bevordert en het sterftecijfer verlaagt (1-11). Zelfs een of twee sessies fysieke activiteit per week kan de globale, cardiovasculaire en kankergerelateerde mortaliteit verminderen, ongeacht of men voldoet aan de huidige richtlijnen voor fysieke activiteit (4,5). Meer bewegen overdag (vanaf ≥ 6000 stappen per dag versus ≤ 4000 stappen per dag) is geassocieerd met een lagere mortaliteit (6,7). Indien men gedurende langere periodes moet zitten (tijdens werk of transport), is het aangewezen om dagelijks 60-75 minuten matig actief te zijn ter compensatie van dit sedentair gedrag (8,9). Spierversterkende oefeningen alleen levert bij 70-plussers geen gezondheidsvoordelen op (10,11), terwijl spierversterkende oefeningen in combinatie met aerobe fysieke activiteit het sterftecijfer wel verlaagt bij 65-85 jarigen (12). Er blijft echter veel onzekerheid bestaan over de meest effectieve combinatie van vorm en intensiteit van aerobe fysieke activiteit en spierversterkende oefeningen bij volwassenen. Een prospectieve cohortstudie had als doel hierop een duidelijker zicht te krijgen (13).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekruterende van 646 201 volwassenen (18 jaar en ouder) personen uit de algemene populatie in de Verenigde Staten die deelnamen aan de National Health Interview Survey (NHIS); dat zijn individuele interviews die men van 1997 tot 2018 uitvoerde bij ad random geselecteerde gezinnen
- exclusie van personen met chronische aandoeningen (zoals kanker, hartziekte, emfyseem of CVA), personen waarbij men geen gegevens had over of die niet in staat waren om aerobe of kracht oefeningen uit te oefenen en personen waarvan geen gegevens beschikbaar waren over chronische aandoeningen, functionele beperkingen, huwelijksstatus, opleiding, alcoholgebruik, rookgedrag en BMI; voor de analyse sloot men ook personen uit die overleden tijdens de eerste 2 jaar van follow-up
- uiteindelijk includeerde men 500 705 personen met een gemiddelde leeftijd van 46,4 (SD 17,3) jaar, 58% vrouwen en 77% blanken.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohortstudie

- de gegevens van het cohort werden gelinkt aan het nationaal sterfteregister (National Death Index records) tot 31 december 2019; men maakte onderscheid in globaal overlijden, overlijden door cardiovasculaire oorzaak en kankergerelateerde mortaliteit

- via gevalideerde vragen (tijdens de interviews) sprokkelde men informatie over fysieke vrijetijdsactiviteiten:
 - zelf gerapporteerde frequentie en duur van lichte tot matige en van intensieve fysieke activiteit (dit zijn activiteiten van minstens 10 minuten die enerzijds licht zweten en kleine tot matige toename van ademhalings- en hartfrequentie veroorzaken en anderzijds hevig zweten en forse toename van ademhalings- en hartfrequentie veroorzaken)
 - zelf gerapporteerde frequentie (aantal/week) van spierversterkende oefeningen (zoals gewichtheffen of calisthenics)
- vervolgens bracht men de activiteiten onder in verschillende categorieën:
 - 6 categorieën voor lichte tot matige fysieke activiteit: 0 min/week, >0-75 min/week, >75-150 min/week, >150-225 min/week, >225-300 min/week, en >300 min/week
 - 4 categorieën voor intensieve fysieke activiteit: 0 min/week, >0-75 min/week, >75-150 min/week, >150 min/week
 - 2 categorieën voor spierversterkende oefeningen: < 2 keer/week, ≥ 2 keer/week

Uitkomstmeting

- men zocht het verband tussen verschillende combinaties van fysieke activiteit en totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en kankergerelateerde mortaliteit
- hiervoor gebruikte men een **Cox proportional hazards model**, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras (zwart, blank of ander), huwelijksstatus, opleidingsgraad, rookstatus, alcoholconsumptie, chronische aandoening (hypertensie en/of diabetes), BMI, functionele beperking, jaar van interview en opgetelde wekelijkse duur van matige en intensieve fysieke activiteit
- voor elke combinatie berekende men een hazard ratio (met 95% BI), alsook een gewogen mortaliteitsratio; voor dit laatste vermenigvuldigde men de **Population Attributable Fractions (PAF's)** voor overlijdens toegeschreven aan verschillende combinaties van fysieke activiteit met de mortaliteitsratio (per 1000 volwassenen per jaar) van de volledige studiebevolking
- verschillen in gewogen mortaliteitsratio tussen combinaties van fysieke activiteit werden berekend met **Poisson regressie**
- sensitiviteitsanalyse: voor totale mortaliteit verwijderde men de sterftcijfers door ongeval; voor oorzaaksspecifieke mortaliteit gebruikte men een **Fine-Gray model** om te corrigeren voor mortaliteit door andere risicofactoren dan cardiovasculaire aandoeningen of kanker; om **reverse causation bias** te voorkomen excludeerde men de eerste 5 jaar van observatie.

Resultaten

- tijdens een mediane follow-up van 10 jaar (5 575 096 persoonsjaren) stierven 56 148 personen, waarvan 17 213 door een cardiovasculaire gebeurtenis en 12 939 door kanker
- in vergelijking met geen fysieke activiteit zag men voor alle combinaties van fysieke activiteit een statistisch significante daling van totale mortaliteit; gaande tot een maximale daling met 50% (HR 0,50 met 95% BI van 0,42 tot 0,59) voor 0-75 min/week matige fysieke activiteit + >150 min/week intensieve fysieke activiteit + spierversterkende oefeningen ≥2 sessies/week; wat neerkwam op een gewogen mortaliteitsratio van 9,8 versus 4,9 per 1000 personen per jaar
- in vergelijking met geen fysieke activiteit zag men voor 39 van de 47 combinaties van fysieke activiteit een statistisch significante daling van cardiovasculaire mortaliteit; gaande tot een maximale daling met 70% (HR 0,30 met 95% BI van 0,15 tot 0,57) voor >150-225 min/week matige fysieke activiteit + >0-75 min/week intensieve fysieke activiteit + spierversterkende oefeningen ≥2 sessies/week; wat neerkwam op een gewogen mortaliteitsratio van 0,9 versus 2,9 per 1000 personen per jaar
- in vergelijking met geen fysieke activiteit zag men voor 20 van de 47 combinaties van fysieke activiteit een statistisch significante daling van kankergerelateerde mortaliteit; gaande tot een maximale daling met 56% (HR 0,44 met 95% BI van 0,23 tot 0,82) voor >0-75 min/week intensieve fysieke activiteit + >300 min/week matige fysieke activiteit + spierversterkende

oefeningen ≥ 2 sessies/week; wat neerkwam op een gewogen mortaliteitsratio van 1,0 versus 2,2 per 1000 personen per jaar.

Besluit van de auteurs

Deze cohortstudie laat zien dat een evenwichtige combinatie van verschillende niveaus van matige en intensieve fysieke aerobe activiteiten en spierversterkende activiteiten geassocieerd zijn met een optimale verlaging van het sterfterisico. Hogere dan aanbevolen niveaus van matige en intensieve activiteit kunnen het risico van kankersterfte en totale sterfte verder verlagen.

Financiering van de studie

Eén van de co-auteurs heeft financiering ontvangen, doch het is niet duidelijk van welke bron.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen relevante belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze prospectieve cohortstudie vertrekt van een grote en representatieve steekproef van de Amerikaanse bevolking. Tijdens een mediane opvolging van 10 jaar gebruikte men het nationaal sterfteregister om zowel de totale mortaliteit als de mortaliteit door cardiovasculaire gebeurtenissen en kanker op te volgen. Anderzijds werd de fysieke activiteit in kaart gebracht door middel van een eenmalige zelfgerapporteerde meting. Dat kan tot recall bias geleid hebben en we moeten er ook rekening mee houden dat zelfgerapporteerde fysieke activiteit algemeen overschat wordt, vooral door degenen die weinig actief zijn (14). Bovendien wordt ook geen rekening gehouden met het feit dat fysieke activiteit kan wijzigen in de tijd.

Om de impact van verschillende niveau's van fysieke activiteit op mortaliteit te bepalen gebruikte men een Cox proportional hazards model waarbij men corrigeerde voor de meeste relevante confounders zoals onder andere leeftijd, geslacht, BMI, alcoholgebruik en rookstatus. Er werd echter geen rekening gehouden met voeding. En dat terwijl voeding, zowel de hoeveelheid alsook de samenstelling en het patroon van voedselinname, een belangrijke rol speelt in het risico op het ontstaan van en sterfte door cardiovasculaire aandoeningen en kanker (15,16). Men corrigeerde ook voor de opgetelde wekelijkse duur van matige en intensieve fysieke activiteit, wat belangrijk kan zijn omdat het aantal personen in de groep dat de aanbevolen activiteit van >150 minuten matige fysieke activiteit en >75 minuten intensieve fysieke activiteit en >2 sessies krachtoefeningen per week niet volgde 9 tot 10 maal groter was dan de andere groepen. De onderzoekers voerden ook enkele interessante sensitiviteitsanalyses uit die echter geen andere resultaten opleverden.

Beoordeling van de resultaten

De belangrijkste bevinding van deze cohortstudie is dat er een minimale hoeveelheid van matige fysieke activiteit, intensieve fysieke activiteit en spierversterkende oefeningen aanwezig moet zijn voor een gunstige associatie tussen fysieke activiteit en daling van totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en kankergerelateerde mortaliteit. De resultaten suggereren ook dat hogere niveaus dan de aanbevolen hoeveelheid matige en intensieve fysieke activiteit nodig zijn om respectievelijk het risico van kankergerelateerde sterfte en totale sterfte optimaal te verlagen. Voor wat betreft sterfte door cardiovasculaire aandoeningen lijkt het erop dat om een optimale daling van het risico te bekomen matige en intensieve fysieke activiteit volgens de aanbevolen niveaus (respectievelijk >150-225 min/week en >0-75 min/week) voldoende zijn, op voorwaarde dat ze gecombineerd worden met minstens 2 spierversterkende sessies per week. In verband met de extrapolatiebaarheid van de resultaten moeten we opmerken dat het in de huidige studie meestal gaat om hoog opgeleide personen. De gemiddelde BMI bedroeg ongeveer 26,5 kg/m² en ongeveer een kwart van de deelnemers had een functionele beperking. Bovendien gaat het om een Amerikaanse populatie die qua fysieke activiteit mogelijk verschilt met de Belgische populatie. Zelfs uit een analyse van de

Eurobarometer voor sport en fysieke activiteit bleken er heel wat verschillen in fysieke (in)activiteit te bestaan tussen Europese landen, waarbij 40,2% van de respondenten in België inactief bleek te zijn (17). In de hier besproken studie was 72,3% van de steekproef beperkt actief.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO 2020) beveelt volwassenen tussen 18 en 64 jaar aan om minstens 150-300 minuten/week matig intens fysiek actief te zijn, of minstens 75-150 minuten/week zeer intense fysieke activiteit te beoefenen, of een gelijkwaardige combinatie van activiteit met matige en krachtige intensiteit aan te houden. Volwassenen wordt tevens aangeraden spierversterkende activiteiten te doen waarbij alle belangrijke spiergroepen 2 of meer dagen per week betrokken zijn (18). De WHO beveelt aan om bij volwassenen te beginnen met kleine hoeveelheden fysieke activiteit en geleidelijk de frequentie, intensiteit en duur in de loop van de tijd op te drijven.

Besluit van Minerva

Deze prospectieve cohortstudie met gegevens over de fysieke activiteit van een Amerikaanse populatie suggereert dat een combinatie van evenwichtige niveaus van matige en intensieve fysieke aerobe activiteiten en spierversterkende activiteiten geassocieerd is met een optimale verlaging van het algemeen sterfterisico en het sterfterisico door cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Hogere dan aanbevolen niveaus van fysieke aerobe activiteiten kunnen het risico van kankersterfte en sterfte door alle oorzaken verder verlagen. Deze grootschalige cohortstudie is van goede methodologische kwaliteit en hield rekening met een ruim aantal confounders. Met de invloed van voedselinname en voedingspatroon werd echter geen rekening gehouden in de analyses.

Referenties zie website

Beïnvloedt fysieke activiteit de geestelijke gezondheid van personen met een neurobiologische ontwikkelingsstoornis?

Referentie

Liu C, Liang X, Sit CH. Physical activity and mental health in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2024, 178:247-57. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2023.6251

Duiding

Annemie Desoete, hoogleraar Ugent en Arteveldehogeschool
.Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van fysieke activiteit op de geestelijke gezondheid van kinderen en adolescenten met een neurobiologische ontwikkelingsstoornis?

Achtergrond

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen verwijzen in de Diagnostic and Statistical Manual DSM-5 (1) naar een bundeling van verschillende aandoeningen, waaronder aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD), autismespectrum stoornis (ASS), verstandelijke beperking, motorische stoornissen (zoals coördinatie-ontwikkelingsstoornis (DCD)) en leerstoornissen. Veel kinderen en jongeren met deze ontwikkelingsstoornissen ervaren mentale gezondheidsproblemen (1). De voordelen van fysieke activiteit op vlak van mentale gezondheid en cognitief functioneren bij kinderen en jongeren werd reeds in verschillende studies aangetoond (2-4). In een eerdere duiding van Minerva bespraken we een systematische review die aantoonde dat regelmatige lichaamsbeweging bij kinderen en adolescenten met ADHD gunstig is met betrekking tot de belangrijkste symptomen van ADHD en de executieve functies (5,6). Daarnaast duidden we in Minerva een andere systematische review die eveneens aantoonde dat fysieke activiteit een klein positief effect kan hebben op de communicatie van kinderen en jongeren met ASS (7,8). Een nieuwe systematische review onderzocht het effect van fysieke activiteit op verschillende soorten neurobiologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen en jongeren (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Web of Science (WoS), PsycINFO, SPORTDiscus, MEDLINE, CINAHL Complete en ERIC; tot mei 2023
- referentielijsten van geïncludeerde studies
- alleen Engelstalige studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies die het effect van fysieke activiteit onderzochten op de geestelijke gezondheid van 5-17 jarigen met een ontwikkelingsstoornis
 - fysieke activiteit kon zowel slaan op kortdurende (1 sessie) als langdurende (≥ 1 sessie/week gedurende ≥ 2 weken) interventies
 - uitkomsten van geestelijke gezondheid moesten gerelateerd zijn aan cognitieve functies, psychologisch welbevinden, internaliserende problemen (emotionele

problemen zoals angst, depressie,...) of externaliserende problemen (gedragsproblemen zoals agressief gedrag, delinquent gedrag, sociale problemen,...); gemeten aan de hand van neurocognitieve taken of vragenlijsten

- exclusiecriteria: studies met gezonde kinderen of adolescenten als controlegroep
- uiteindelijk selecteerde men 76 studies (waarvan 52 gerandomiseerd); 59 studies werden gebruikt voor de meta-analyse; 54 studies gebruikten fysieke activiteit met cognitieve elementen, 14 aerobe oefeningen, 5 een combinatie van aerobe en cognitieve oefeningen en 3 studies gebruikten meerdere interventiegroepen met aerobe of cognitieve oefeningen; in 5 studies waren de interventies kortdurend en in 71 duurden ze lang; de duur van de sessies (5-120 minutes/sessie), de frequentie (1-7/week), het totale aantal sessies (1-144 sessies) en de totale duur van de interventie (5-16680 minuten) varieerde sterk tussen studies.

Bestudeerde populatie

- 3 007 kinderen en jongeren (12 tot 145 per studie) tussen 5-17 jaar met een aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD; N=31), een autismespectrum stoornis (ASS; N=19), een verstandelijke beperking (N=15), een coördinatie-ontwikkelingsstoornis (DCD; N=6) of een leerstoornis (N=5).

Uitkomstmeting

- effectgrootte van fysieke activiteit versus controle, uitgedrukt in **Hedges g**
- **moderator-analyse** met type ontwikkelingsstoornis, studiedesign, type fysieke activiteit, setting, duur en intensiteit van de interventie alsook duur, frequentie, aantal en totale duur van de sessies.

Resultaten

- fysieke activiteit ging gepaard met een matig tot groot significant positief effect op zowel de algemene geestelijke gezondheid als het cognitief functioneren, het psychologisch welbevinden, internaliserende en externaliserende problemen (zie tabel 1)

Tabel 1. Hedges' *g* met 95% BI, *p*-waarde, aantal studies *N* en *I*² van het effect van fysieke activiteit op de geestelijke gezondheid en de deeldomeinen.

	<i>g</i> (95% BI)	<i>p</i> -waarde	<i>N</i> ; <i>I</i> ²
Algemene mentale gezondheid	0,65 (0,50; 0,85)	<0,001	<i>N</i> =59; <i>I</i> ² =78,50%
Cognitief functioneren	0,74 (0,48; 0,99)	<0,001	<i>N</i> =44; <i>I</i> ² =83,86%
Psychologisch welbevinden	0,56 (0,16; 0,96)	0,01	<i>N</i> =9; <i>I</i> ² =60,39%
Internaliserende problemen	0,72 (0,34; 1,10)	<0,001	<i>N</i> =5; <i>I</i> ² =75,35%
Externaliserende problemen	0,58 (0,28; 0,89)	<0,001	<i>N</i> =14; <i>I</i> ² =60,38%

- fysieke activiteit ging gepaard met een matig tot groot significant positief effect op specifieke cognitieve functies, angst en depressie (als onderdeel van internaliserende problemen) en gedragsstoornissen (als onderdeel van externaliserende problemen) (zie tabel 2); voor levenskwaliteit (onderdeel van psychologisch welbevinden), somatische klachten (onderdeel van internaliserende problemen) en oppositionele stoornis (ODD; onderdeel van externaliserende problemen) werd geen statistisch significant effect gevonden

Tabel 2. Hedges *g* met 95% BI, *p*-waarde van het effect van fysieke activiteiten op subdomeinen.

	<i>g</i> (95% BI)	<i>p</i> -waarde
Cognitieve flexibiliteit	0,49 (0,31; 0,66)	<0,001
Impulscontrole	0,54 (0,18; 0,91)	0,006
Werkgeheugen	0,40 (0,14; 0,67)	0,007
Hogere executieve functies	0,83 (0,25; 1,41)	0,01
Complexe aandacht	1,47 (0,66; 2,27)	0,002
Gedragmatige executieve functies	0,40 (0,14; 0,65)	0,006
Angst en depressie	0,81 (0,31; 1,32)	0,003
Gedragstoornissen	0,61 (0,19; 1,04)	0,008

- het effect van fysieke activiteit op de algemene geestelijke gezondheid werd gemodereerd door de frequentie van sessies, het aantal en de totale duur van de sessies; op internaliserende problemen door type van fysieke activiteit; op cognitief functioneren door het aantal en de totale duur van de sessies; op psychologisch welbevinden door de frequentie en de duur van de sessies; op externaliserende problemen door de duur van de sessies.

Besluit van de auteurs

De bevindingen van deze studie suggereren dat kinderen en adolescenten met verschillende soorten neurobiologische ontwikkelingsstoornissen gegroepeerd mogen worden om interventies gericht op fysieke activiteit uit te voeren. De studie bevestigt dat bij deze nieuw gediagnosticeerde populatie fysieke activiteiten gunstig zijn voor de algemene geestelijke gezondheid, alsook voor specifieke domeinen van de geestelijke gezondheid. Interventies gericht op fysieke activiteit moeten aangepast worden wanneer ze gericht zijn op enkele specifieke domeinen van de geestelijke gezondheid.

Financiering van de studie

Er wordt geen specifieke financiering voor de studie gerapporteerd.

Belangenconflicten van de auteurs

Er worden geen belangenconflicten gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De rapportering van deze systematische review en meta-analyse gebeurde conform de PRISMA-aanbevelingen. Het protocol werd geregistreerd in PROSPERO. Voor de literatuurzoektocht deed men een beroep op meerdere databanken en gebruikte men adequate zoektermen. Zowel de in- en exclusie van artikels als de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geselecteerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Wat betreft de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies moeten we wel opmerken dat ongeveer een derde van de studies (24 van de 76) niet gerandomiseerd was. Selectiebias, waarbij bepaalde deelnemers preferentieel aan de interventie werden toegewezen, is dus niet uitgesloten. De steekproefgroottes zijn vaak ook zeer klein.

De geïncludeerde studies waren klinisch zeer heterogeen (*zie verder*). Deze belangrijke klinische heterogeniteit heeft zich mogelijk vertaald in een belangrijke statistische heterogeniteit van de resultaten. Merken we in het kader van deze statistische heterogeniteit ook op dat sommige steekproefgroottes zeer klein waren. Op basis van funnel plots kon men echter geen publicatiebias aantonen en na het verwijderen van outliers in sensitiviteitsanalyses bleven de effectgroottes nagenoeg onveranderd.

Beoordeling van de resultaten

Bij de beoordeling van de resultaten moeten we rekening houden met de belangrijke klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies. Alhoewel ‘neurobiologische ontwikkelingsstoornissen’ in de DSM-5 samen gebundeld zijn en de auteurs aangeven dat er veel overlap bestaat tussen verschillende ontwikkelingsstoornissen kunnen ze toch op bepaalde gebieden verschillen. Bovendien ging het in bijna de helft van de gevallen om een populatie met ADHD en slechts in 9% (N=6) om coördinatie-ontwikkelingsstoornissen en in 7% (N=5) om leerstoornissen. We kunnen ons daarom de vraag stellen of de resultaten geëxtrapolerd mogen worden naar alle neurobiologische ontwikkelingsstoornissen. Moderator analyses met betrekking tot het type ontwikkelingsstoornis konden echter geen statistisch significante verschillen aantonen, wat onrechtstreeks impliceert dat fysieke activiteit over al deze stoornissen heen voordelig kan zijn. De leeftijdsrange was zeer breed (5-17 jaar) en de informatie over gender ontbrak. Van kinderen en jongeren uit lager dan wel middelbaar onderwijs worden mogelijk andere zaken verwacht met betrekking tot cognitieve inspanningen, stilzitten,... Ook dat kan de extrapolatie van de resultaten naar bepaalde leeftijdsgroepen bemoeilijken en we krijgen geen duidelijk zicht op eventuele geslachtsverschillen. Verder varieerde ook de inhoud van de fysieke interventie heel sterk. Zo ging het om aerobics, yoga, fitness, evenwichtsoefeningen, dans, zwemmen, karate, judo, taekwondo, raket sport, paardrijden tot Chinese ‘Mind-body oefeningen’. Ook de gebruikte controlegroepen worden in de studie niet duidelijk beschreven.

Hoe dan ook, de positieve effecten van fysieke activiteiten op de geestelijke gezondheid van kinderen met neurobiologische ontwikkelingsstoornissen is op basis van de gevonden resultaten matig tot sterk te noemen. Het feit dat men dezelfde positieve effecten ook ziet op meerdere (sub-)domeinen maakt de resultaten meer robuust. De uitgevoerde moderator analyses tonen een toename in effectgrootte wanneer de sessies meer en regelmatig plaatsvinden. De auteurs laten in het midden of fysieke activiteiten aan te raden zijn als een alternatief voor of als een aanvulling op andere behandelingen voor de aanpak van een neurobiologische ontwikkelingsstoornis.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijnen voor ASS (10), verstandelijke beperking (11), dyslexie (12) en in het protocol voor dyscalculie (13) wordt fysieke activiteit niet expliciet vermeld. In de richtlijnen voor motorische problemen zoals coördinatie-ontwikkelingsstoornissen (14,15) staat wel vermeld dat men moet rekening houden met motorische en met niet-motorische aspecten van het functioneren van het kind. Ook bij ADHD pleit men voor voorlichting, ouder- en leerkrachtbegeleiding en eventueel gedragstherapie (16,17), maar stelt men ook ‘zorg voor beweging’ voor: laat het kind klusjes doen waarbij het kan bewegen, zoek een geschikte sport of bewegingsactiviteit’. Toch bundelde men recent ook daar de krachten om in een open brief (18) en webinar (19) te waarschuwen tegen een wildgroei van behandelingen waarbij motorische oefeningen gebruikt worden die misleidende informatie bieden over ontwikkelingsstoornissen bij coördinatie-ontwikkelingsstoornissen (20).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse toont aan dat fysieke activiteiten een positief effect kunnen hebben op de geestelijke gezondheid van kinderen en jongeren met een neurobiologische ontwikkelingsstoornis. De geïncludeerde studies zijn in een derde van de gevallen niet gerandomiseerd wat tot selectiebias kan leiden. Bovendien zijn ze zowel klinisch als statistisch zeer heterogeen wat de extrapolatiebemoediging bemoeilijkt.

Referenties zie website

Cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid: werkzame behandelcomponenten en behandelvormen?

Referentie

Furukawa Y, Masatsugu S, Yamamoto R, et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults : a systematic review and component network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2024;81:357-65. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5060

Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Hoe werkzaam zijn verschillende componenten en behandelvormen van cognitieve gedragstherapie om remissie van chronische slapeloosheid bij volwassenen te bekomen?

Achtergrond

Chronische slapeloosheid wordt gekenmerkt door aanhoudende (>3 maanden) klachten van inslapen, doorslapen, vervroegd wakker worden met als gevolg een verstoring van dagelijkse activiteiten (1). Naar schatting zou 6 tot 14,8 % van de volwassen bevolking in West-Europa lijden aan chronische slapeloosheid (2). Meta-analyses tonen aan dat Cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CGT-I) gepaard gaat met verbeterde slaapkwaliteit bij personen met chronische slapeloosheid (3,4). In een eerdere duiding van Minerva bespraken we reeds de werkzaamheid en kosteneffectiviteit van slaaprestrictietherapie door een getrainde eerstelijnsverpleegkundige wanneer men vergelijkt met advies over slaaphygiëne plus standaardzorg (5,6). Ook gaven we duiding bij een RCT die aantoonde dat een vereenvoudigde vorm van CGT met slaaprestrictie voor meer verbetering zorgde dan slaapadvies alleen (7,8). Zowel de klinische relevantie als de duurzaamheid van het effect waren echter onduidelijk. Slaaprestrictie is een van de componenten van CGT-I. Het is echter niet duidelijk welke andere specifieke componenten of behandelvormen (bijvoorbeeld in groep of individueel, online of face-to-face,...) van CGT-I al dan niet werkzaam zijn. Hier inzicht in krijgen zou kunnen helpen om behandelingen efficiënter te gaan ontwikkelen en implementeren (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met component netwerkmeta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycInfo, tot 21 juli 2023
- WHO International Clinical Trials Registry Platform
- referentielijsten van geïnccludeerde studies
- geen restrictie op basis van datum of publicatiestatus
- wel beperkt tot studies met voldoende gegevens in het Engels.

Geselecteerde studies:

- inclusiecriteria:
 - gerandomiseerde gecontroleerde studies die CGT-I vergeleken met een andere vorm van CGT-I of een controleconditie (wachtlIJst, geen behandeling, psycho-educatie (educatie over slaaphygiëne), aandachts- of psychologische placebocontrole, standaardzorg) voor de behandeling van chronische slapeloosheid bij volwassenen,

- formeel gediagnosticeerd of op basis van verhoogde scores op een gevalideerde zelfrapportagevragenlijst)
 - CGT-I werd gedefinieerd als een psychotherapeutische interventie met één of meer cognitieve of gedragsmatige componenten (cognitieve herstructurering; constructief denken; mindfulness en Acceptance and Commitment Therapy (ACT); slaaprestrictie; stimuluscontrole; paradoxale intentie; relaxatie)
 - ook personen met psychiatrische of fysieke co-morbiditeit werden geïncludeerd, alsook andere (aanvullende) farmacologische of psychologische behandelingen waren toegestaan, op voorwaarde dat er een gelijke verdeling was tussen de verschillende studiegroepen
- uiteindelijke inclusie van 241 studies, gepubliceerd tussen 1980 en 2023; de studies bestudeerden cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie, cognitieve therapie, relaxatietherapie, psycho-educatie, aandachts- of psychologische placebocontrole, gebruikelijke zorg, geen behandeling of wachtlijst.

Bestudeerde populatie:

- uiteindelijke inclusie van 31 452 deelnemers (n=4 tot 946 per studiegroep) met een gemiddelde leeftijd van 45,4 jaar (SD 16,6); 67% vrouwen; in 180 van de 241 (75%) studies hadden de deelnemers comorbiditeit; de gemiddelde score op de **Insomnia Severity Index (ISI)** bij aanvang was 16,8 (SD 4,8) wat overeenkomt met matig ernstige slapeloosheid; 21% van de deelnemers gebruikte slaapmedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: behandelingseffect of remissie, gedefinieerd als het bereiken van een bevredigende score op een zelfrapportagevragenlijst (bij voorkeur ISI-score ≤ 7) na behandeling
- secundaire uitkomstmaten:
 - studie-uitval (als proxy voor aanvaardbaarheid van de interventie)
 - zelfgerapporteerde slaapcontinuïteit (a.d.h.v. een slaapdagboek): slaapefficiëntie, totale slaaptijd, duur tot inslapen, tijd wakker na inslapen (doorslapen)
 - remissie op lange termijn
- om het effect van verschillende behandelingen te vergelijken gebruikte men een netwerkmeta-analyse, waarbij de resultaten worden uitgedrukt in odds ratio's met psycho-educatie als referentie
- in de component-netwerkmeta-analyse berekende men de toegevoegde effecten van specifieke componenten en behandelvormen, uitgedrukt als incremental odds ratio's.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat:
 - in vergelijking met psycho-educatie was de kans op remissie statistisch significant groter met cognitieve gedragstherapie (OR 3,79; 95% BI 3,21-4,47), gevolgd door gedragstherapie (OR 2,50; 95% BI 1,93-3,24) en cognitieve therapie (OR 2,49; 95% BI 1,59-3,92), maar niet met relaxatietherapie ($I^2=43\%$ met 95% BI 34-52%; geen publicatie-en rapporteringsbias)
 - toevoeging van cognitieve herstructurering, mindfulness en ACT, slaaprestrictie, stimuluscontrole en een face-to-face behandeling gaf een grotere kans op remissie, terwijl op een wachtlijst staan samenhang met een lagere kans op remissie ($I^2 = 50\%$ met 95% BI 42-57%) (*zie tabel*)

Tabel. Incremental OR's (met 95% BI) van verschillende componenten voor de primaire uitkomstmaat.

Componenten	Aantal studie-groepen	Incremental OR (95%BI)
Educatie component		
Slaaphygiëne educatie	324	NS
Slaapdagboek	433	NS
Cognitieve component		
Cognitieve herstructurering	203	1,68 (1,28-2,20)
Mindfulness/ACT	58	1,49 (1,10-2,03)
Constructief denken	21	NS
Gedragmatige component		
Slaaprestrictie	244	1,49 (1,04-2,13)
Stimuluscontrole	249	1,43 (1,00-2,05)
Paradoxe intentie	20	NS
Relaxatie	174	0,81 (0,64-1,02)
Andere componenten		
Aspecifiek behandel-effect	423	NS
WachtlIJst	102	0,64 (0,47-0,89)
Toedieningsvorm		
Individueel	228	NS
Groep	100	NS
Face-to-face	287	1,83 (1,19-2,81)
Online therapeutische begeleiding	39	NS
Menselijke aanmoediging bij zelfhulp	49	NS
Geautomatiseerde aanmoediging bij zelfhulp	41	NS

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen significante verschillen voor studie-uitval
 - hogere kans op slaapefficiëntie bij toevoegen van de componenten slaaprestrictie (toename met 2,4%; 95% BI 0,2-4,7%), stimuluscontrole (toename met 2,8%; 95% BI 0,6-5,0%), paradoxe intentie (toename met 3,6%; 95% BI 0,3-7,0%) en groepsbehandeling (toename met 3,2%; 95% BI 0,2-6,2%)
 - verbetering in inslapen bij toevoeging van de component stimuluscontrole (7 minuten sneller met 95% BI 3-11 minuten)
 - verbetering in doorslapen bij toevoeging van de component slaaprestrictie (11 minuten minder wakker met 95% BI -18 tot -5 minuten) en groepsbehandeling (9 minuten minder; 95% BI -17 tot -1 minuten), terwijl geautomatiseerde aanmoedigingen het doorslapen verminderden (8 minuten meer wakker met 95% BI 0-16 minuten)
 - minder kans op remissie op lange termijn bij toevoeging van de component wachtlIJst (OR 0,57; 95% 0,33-0,99).

Besluit van de auteurs

De bevindingen suggereren dat de componenten cognitieve herstructurering, mindfulness en ACT, slaaprestrictie, stimuluscontrole en face-to-face behandeling deel uitmaken van effectieve CGT-I behandelingen. Het is echter mogelijk dat niet-gedetecteerde interacties de resultaten kunnen ondermijnen. Meer grootschalige, goed opgezette studies zijn nodig om de bijdrage van verschillende behandelcomponenten in CGT-I te bevestigen.

Financiering van de studie

Deels door beurzen van de Japan Agency for Medical Research and Development en van Japan Society for the Promotion of Science.

Belangenconflicten van de auteurs

Zes andere auteurs verklaren dat ze subsidies van universiteit en overheid en (consultancy)vergoedingen van farmaceutische (Pfizer, Boehringer, Angelini Pharma) en andere bedrijven (Sony, Panasonic) ontvingen; één auteur schreef behandelprotocollen en boeken voor CGT-I, geeft les over CGT-I en is oprichter van Hypknowledge, LLC.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd uitgevoerd op basis van een op voorhand gepubliceerd protocol en is gerapporteerd volgens de PRISMA richtlijnen. Ook de bestudeerde componenten van CGT-I zijn op voorhand duidelijk gedefinieerd en beschreven. De literatuurzoektocht verliep breed met duidelijk weergegeven zoektermen. Zowel de selectie van studies als de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit gebeurde door onafhankelijke paren van onderzoekers. Onenigheden werden in samenspraak met een derde onderzoeker opgelost. Men rapporteerde de interbeoordelaar betrouwbaarheid voor screening ($k=0,70$; 95% BI 0,66-0,74 met 85,1% overeenkomst) en beoordeling van bias ($k=0,33$; 95% CI 0,20-0,45 met 53,4% overeenkomst). Beoordeling van het risico van bias gebeurde met de risk of bias tool van de Cochrane collaboration. De resultaten hiervan worden slechts beperkt weergegeven in het artikel zelf: 35% ($N=85$) heeft een hoog, 56% ($N=135$) een matig en 9% ($N=21$) een laag risico van bias. In het supplement geeft men per studie het risico van bias, maar een samenvatting van de voornaamste bronnen van bias ontbreekt. De uitgevoerde funnel plots geven geen indicatie voor publicatie- of rapporteringsbias. Omdat kleinere studies consistent andere resultaten rapporteerden dan grotere studies, voerden de auteurs echter wel een sensitiviteitsanalyse uit. Deze leverde vergelijkbare resultaten op. Aanvullend deed men ook sensitiviteitsanalyses voor hoge studie-uitval en hoog risico van bias, maar ook hier werden de resultaten telkens bevestigd. Post hoc gebeurden er ook een aantal subgroupanalyses voor leeftijd, geslacht, gebruik van slaapmedicatie, comorbiditeiten, ernst van slapeloosheid bij aanvang. Deze factoren hadden geen impact op het relatieve behandel-effect van de verschillende componenten.

Als behandel-effect definieerden de onderzoekers remissie als het al dan niet bereiken van een op voorhand gedefinieerde afkapwaarde op een gevalideerde zelfrapportage-vragenlijst voor slaap. Hoewel de subjectieve ervaring van slaapkwaliteit belangrijk is bij het inschatten van de ernst van slapeloosheid, hadden objectieve metingen van slaap een nuttige aanvulling kunnen zijn. Bij de interpretatie van de resultaten moeten we er ook rekening mee houden dat sommige bestudeerde componenten in de geïncludeerde studies slechts beperkt aanwezig waren. Dat kan mogelijk een tekort aan power voor heel wat vergelijkingen van de component netwerkmeta-analyse in de hand gewerkt hebben.

Beoordeling van de resultaten

De auteurs proberen een antwoord te formuleren op de vraag welke behandelcomponenten en behandelvormen werkzaam zijn bij cognitieve gedragstherapie als behandeling voor chronische slapeloosheid (CGT-I). Dat lijkt ons een relevante vraag voor de klinische praktijk, maar biedt deze component-netwerkmeta-analyse betrouwbare antwoorden? Een component-netwerkmeta-analyse laat toe om de effectiviteit van componenten van interventies in te schatten zonder dat deze afzonderlijk zijn bestudeerd. In een methodologisch artikel gaan we hier verder op in (10). Dit vereist echter dat men de componenten duidelijk kan definiëren en onderscheiden van elkaar. Voor psychologische interventies is dat echter niet altijd zo vanzelfsprekend omdat veel interventiecomponenten met elkaar kunnen overlappen. Zo zullen stimuluscontrole of slaaprestrictie bijvoorbeeld gedeeltelijk overlappen met psycho-educatie, niettegenstaande er aparte definities en protocollen voor bestaan. In deze component-netwerkmeta-analyse gaat men uit van de assumptie dat de werkzaamheid van de componenten puur additief is. Men zou verwachten dat sommige componenten elkaar versterken. Het effect van mogelijke interacties werd dan ook nagegaan in een post hoc sensitiviteitsanalyse. Maar men kon geen invloed van interacties op de resultaten aantonen. De componenten werden als aan- of afwezig (binair) ingeschat op basis van de beschrijvingen van interventies in de originele studies. Hierdoor hield men echter geen rekening met de concrete inhoud

van de gebruikte technieken en de mate waarin ze ook effectief gebruikt zijn. Dat bemoeilijkt de extrapolatie van de resultaten naar de klinische praktijk.

Voor veel componenten wordt geen statistisch significant effect gevonden. Zo blijken de educatiecomponenten paradoxale intentie en relaxatie geen statistisch significante bijdrage te leveren aan de remissie, ondanks het feit dat ze zeer vaak deel uitmaken van CGT-I. Mogelijk is dit te verklaren door een gebrek aan power of door een overlap tussen componenten onderling, wat tot een onderschatting van het additieve effect geleid heeft.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn van WOREL op Ebpracticenet wordt een getrapte aanpak benadrukt bij het inzetten van niet-medicamenteuze interventies voor slapeloosheid: als eerste stap een slaapdagboek, gevolgd door het geven van voorlichting en slaaphygiëeadvies. Indien dit niet voldoende is: inzetten op spanningsverlagende technieken, cognitieve technieken, stimuluscontrole, slaaprestrictie en beweging (11). In de NHG-Standaard wordt aanbevolen om altijd voorlichting te geven en bij resistente vormen van slapeloosheid gedragsmatige behandeling (stimuluscontrole, slaaprestrictie, ontspanningsoefeningen en cognitieve therapie) en structurele lichaamsbeweging toe te passen (12). De behandeling dient individueel, als zelfhulp (bij voorkeur met coaching van hulpverlener) of in groepsverband te gebeuren. In de nieuwe Europese richtlijn rond slapeloosheid wordt CGT-I aangeraden als eerstelijnsbehandeling voor chronische slapeloosheid bij volwassenen (incl. personen met comorbiditeiten) (13). Met betrekking tot CGT-I worden als voornaamste componenten psycho-educatie, slaaphygiëne, relaxatietherapie, slaaprestrictie en stimuluscontrole aangehaald. Er wordt aangehaald dat op basis van de beschikbare evidentie slaaprestrictie, stimuluscontrole, relaxatietherapie en paradoxale intentie effectief zijn en dat psycho-educatie of slaaphygiëne minder effectief lijken te zijn.

Besluit van Minerva

Uit deze component-netwerkm-meta-analyse blijken cognitieve herstructurering, mindfulness en Acceptance and Commitment Therapy, slaaprestrictie, stimuluscontrole en face-to-face behandelvormen de meest effectieve componenten van cognitieve gedragstherapie te zijn voor de behandeling van chronische slapeloosheid bij volwassenen. Ondanks de inclusie van een groot aantal studies moeten de resultaten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. De onderzochte behandelcomponenten zijn vaak in beperkte mate aanwezig, zijn niet altijd duidelijk gedefinieerd en overlappen vaak met elkaar.

Referenties zie website



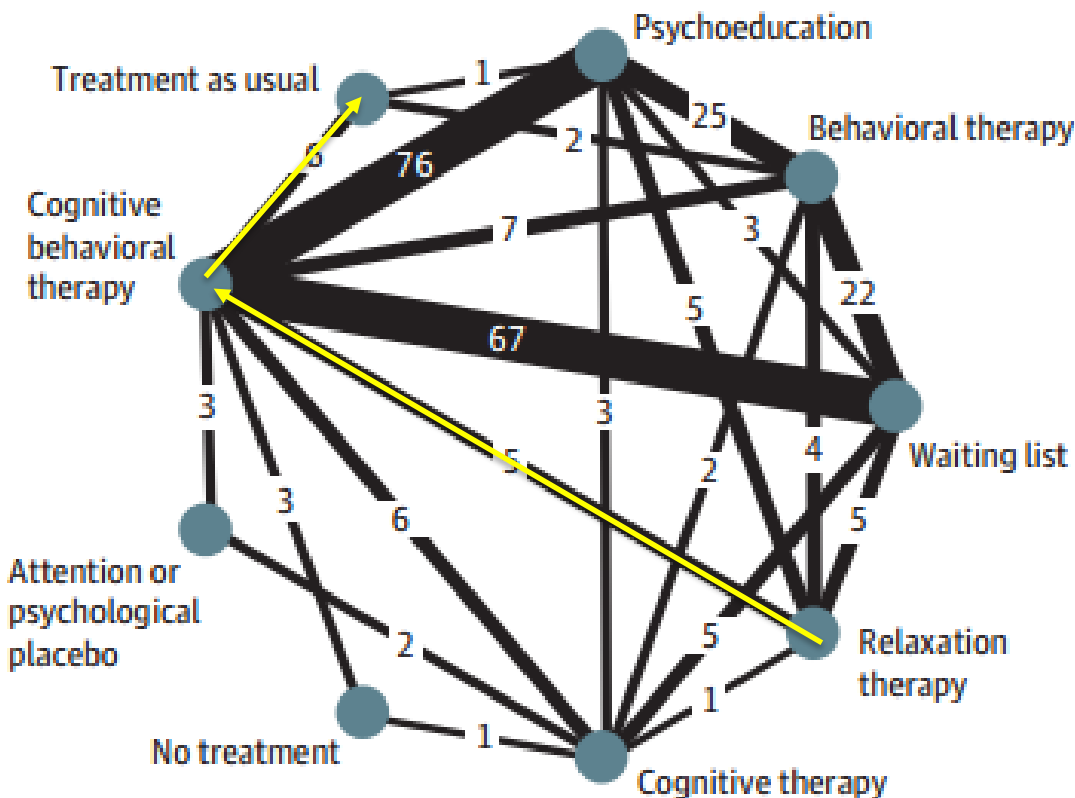
Wat is een component-netwerkm-meta-analyse?

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

In dit nummer van Minerva geven we duiding bij een component-netwerkm-meta-analyse over het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid (1,2). We hadden al eerder een component-netwerkm-meta-analyse besproken over het nut van gedragsinterventies bij rookstop. Daaruit bleek toen dat er sterk bewijs bestaat voor het effect van de componenten ‘counseling’ en ‘financiële incentives’ die vaak deel uitmaken van dergelijke interventies. Voor andere componenten was er matig tot laag bewijs voor het effect op rookstop. Bovendien bestond er nog onduidelijkheid over mogelijke interacties tussen de verschillende componenten en over het additieve effect van verschillende componenten (3,4). In dit methodologisch artikel gaan we verder in op ‘componenten van interventies’, ‘additief effect’, ‘interacties’,...

Wat is een netwerkm-meta-analyse?

Om te begrijpen wat een component-netwerkm-meta-analyse precies inhoudt, is het belangrijk om te herhalen wat het nut is van een netwerkm-meta-analyse en aan welke methodologische criteria dergelijk onderzoeksdesign moet voldoen. Wanneer men na een systematische literatuurzoektocht meerdere studies identificeert over het effect of de veiligheid van verschillende interventies, kan men deze studies met elkaar verbinden via een netwerk. Figuur 1 illustreert dergelijk netwerk over het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid (2).

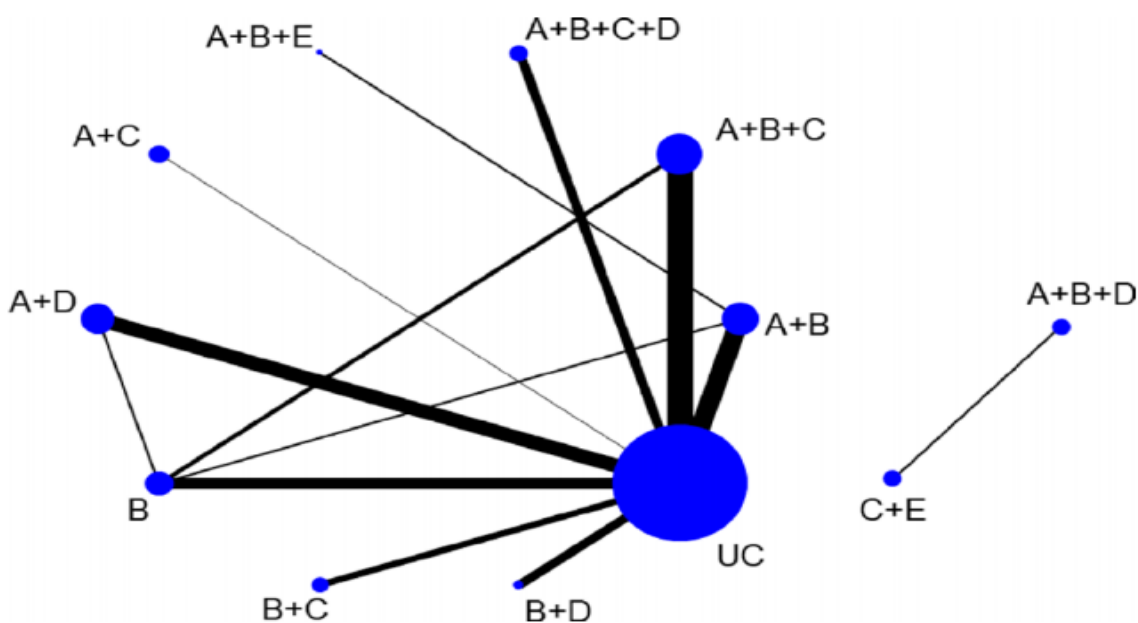


Figuur 1. Netwerkm-meta-analyse van studies die het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid onderzochten (bron: Furukawa Y, Masatsugu S, Yamamoto R, et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults: a systematic review and component network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2024;81:357-65. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5060).

De interventies worden voorgesteld als knopen. De verbindingen tussen deze knopen symboliseren het aantal directe vergelijkingen tussen interventies onderling of tussen interventies en ‘treatment as usual’ (UC) in de verschillende RCT’s. Hoe dikker deze verbindingen, hoe meer directe vergelijkingen gevonden zijn. Zo is cognitieve gedragstherapie 76x direct vergeleken met psycho-educatie maar slechts 6x met UC. In geen enkele studie vergeleek men relaxatietherapie direct met UC. Maar er bestaat wel een indirecte verbinding tussen relaxatietherapie en UC via cognitieve gedragstherapie (gele pijlen)! Dus, niettegenstaande er nooit een studie werd uitgevoerd die relaxatietherapie rechtstreeks met UC vergelijkt, kunnen we gebruik maken van de *transitiviteit* om relaxatietherapie indirect te vergelijken met UC via cognitieve gedragstherapie als gemeenschappelijke behandeling. Deze indirecte vergelijking zal echter alleen valide resultaten opleveren wanneer de **effectmodificatoren** (variabelen die het verschil in effect tussen relaxatietherapie en UC kunnen beïnvloeden) gelijk verdeeld zijn. Transitiviteit is dus alleen mogelijk wanneer de gebruikte studies die enerzijds relaxatietherapie vergelijken met cognitieve gedragstherapie en anderzijds cognitieve gedragstherapie vergelijken met UC voldoende vergelijkbaar zijn op vlak van klinische (patiëntkenmerken, studiecontext, follow-up) en methodologische kenmerken. We spreken ook van *similariteit*, wat dus een voorwaarde is voor transitiviteit. Waarom is dat zo belangrijk? Stel dat cognitieve gedragstherapie effectiever is bij personen met ernstiger vormen van slapeloosheid en ook in deze populatie vooral vergeleken werd met UC. En stel dat relaxatietherapie vooral onderzocht werd bij personen met mildere vormen van slapeloosheid. Dan is het mogelijk dat we het effect van relaxatietherapie versus UC zullen overschatten in een indirecte vergelijking. Let op, naast de similariteit is het ook belangrijk dat de resultaten van directe vergelijkingen voldoende *homogeen* zijn (zoals voor elke meta-analyse) en dat de resultaten van de directe vergelijkingen *consistent* zijn met de resultaten van de indirecte vergelijkingen (5).

Wat is nu een component-netwerkmeta-analyse?

Vaak worden er weinig studies uitgevoerd met complexe interventies, waardoor ook netwerkmeta-analyses van complexe interventies weinig nauwkeurige resultaten kunnen presenteren. Complexe interventies kunnen echter vaak opgedeeld worden in verschillende onderdelen of componenten. Zo kan men cognitieve gedragstherapie opsplitsen in cognitieve componenten (zoals cognitieve herstructurering) en gedragscomponenten (zoals slaaprestrictie en stimuluscontrole). Om de rest van het verhaal gemakkelijker te begrijpen gaan we over op een fictief voorbeeld. In onderstaande figuur 2 kunnen we interventie A+B+C opdelen in de componenten A, B en C. Interventie A+B bestaat uit de componenten A en B zonder component C.



Figuur 2. Fictief voorbeeld van een component-netwerkmeta-analyse (bron: <https://ebm.bmj.com/content/28/3/183>)

We zien dat de meeste interventies vergeleken zijn met UC. Zoals voor elke interventie kunnen we ook voor elke component het effect (d) versus UC berekenen. De effectgrootte van interventie A+C is dan het effect van component A opgeteld bij het effect van component C ($d_{A+C} = d_A + d_C$). Bij deze optelling gaan we echter uit van de veronderstelling dat de componenten met elkaar niet interageren. Dergelijk **additief model** wordt bijvoorbeeld toegepast in de component-netwerkmeta-analyse die het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid

onderzocht (2). Voor de meeste complexe interventies is het echter niet ondenkbaar dat meerdere componenten met elkaar interageren. Deze interacties kunnen ertoe leiden dat we het effect van individuele componenten overschatten of onderschatten. Met andere woorden: één of meerdere parameters kunnen het effect van d_{A+C} vergroten ($d_{A+C} > d_A + d_C$) of verkleinen ($d_{A+C} < d_A + d_C$). Met deze interacties kan men rekening houden in een **interactiemodel**. Om dergelijk model beheersbaar te maken is het wel belangrijk om op basis van theoretische of klinische kennis a priori de meest relevante interactietermen te definiëren.

Bijkomende voordelen van een component-netwerkm-meta-analyse?

Het feit dat men in een component-netwerkm-meta-analyse individuele componenten vergelijkt in plaats van interventies biedt ook de mogelijkheid om componenten van interventies die buiten het netwerk van studies vallen mee op te nemen in de analyse. Zo is de interventie A+B+D direct vergeleken met interventie C+E, maar niet met andere interventies van het netwerk (zie figuur 2). In een gewone netwerkm-meta-analyse kunnen we deze studies niet gebruiken in de analyse. Beide interventies bestaan echter uit componenten die ook aanwezig zijn in interventies binnen het netwerk. Op die manier kunnen we het aantal indirecte vergelijkingen fors uitbreiden waardoor de uiteindelijke resultaten nauwkeuriger zullen zijn.

Een ander voordeel is dat men met de resultaten van een component-netwerkm-meta-analyse een ‘meest optimale’ behandeling kan construeren door de meest effectieve componenten te combineren. Verder onderzoek zal dan moeten uitmaken of deze hypothetische behandeling werkelijk een meerwaarde betekent.

Wat zijn de valkuilen van een component-netwerkm-meta-analyse?

Een component-netwerkm-meta-analyse vereist gedetailleerde informatie over de verschillende interventies in elke studie. Niet alle studies rapporteren echter de interventies op een gedetailleerde manier, waardoor het moeilijk is om componenten te definiëren.

Soms is het niet mogelijk om componenten strikt van elkaar te onderscheiden omdat sommige eigenschappen elkaar overlappen. Dat is bijvoorbeeld het geval voor de component-netwerkm-meta-analyse over chronische slapeloosheid (2). In de duiding gaan we daar verder op in (1).

Ten slotte kan er ook een selectiebias in componenten optreden: Als bepaalde componenten vaker dan andere onderzocht zijn, kan dit de resultaten vertekenen en leiden tot een onevenwichtig beeld van de effectiviteit van verschillende componenten.

Besluit

Een component-netwerkm-meta-analyse vergelijkt componenten of onderdelen van interventies met elkaar via directe en indirecte vergelijkingen. Dit onderzoeksdesign laat toe om nog meer studiegegevens te gebruiken dan netwerkm-meta-analyses die zich beperken tot een vergelijking van interventies. Vooral voor complexe interventies kan dit een meerwaarde betekenen om het effect van de behandelingen nauwkeuriger in te schatten. Net zoals bij netwerkm-meta-analyses is transitiviteit alleen mogelijk wanneer studies voldoende vergelijkbaar of similair zijn. Voorts is het bij component-netwerkm-meta-analyses belangrijk om de componenten zo nauwkeurig mogelijk af te lijnen en om rekening te houden met mogelijke interacties tussen de componenten.

Referenties

1. Stas P. Cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid: werkzame behandelcomponenten en behandelvormen? *Minerva* 2024;23(6):149-152.
2. Furukawa Y, Masatsugu S, Yamamoto R, et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults : a systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2024;81:357-65. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5060
3. Boudrez H, Poelman T. Het nut van gedragsinterventies bij rookstop: een component netwerk meta-analyse. *Minerva* 2022;21(2):26-30.
4. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordonez-Mena JM, et al. Behavioral interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD013229.pub2
5. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
6. Tsokani S, Seitidis G, Mavridis D. Component network meta-analysis in a nutshell. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2023;28:183-6. Url: <https://ebm.bmj.com/content/28/3/183>