



# Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

## Inhoud november 2020 volume 19 nummer 9

### Duiding

- Orthopedische steunzolen versus corticosteroïdinfiltaties bij fasciitis plantaris  
Jean-Marc Feron 102
- ADHD-gerelateerde cognitieve stoornissen: zijn niet-farmacologische interventies effectief?  
Justine Diehl 106

### Bondi

- Kan hydraterende crème atopisch eczeem voorkomen?  
Olivier Van Overschelde 110

# Orthopedische steunzolen versus corticosteroidinfiltraties bij fasciitis plantaris

## Referentie

Whittaker GA, Munteanu SE, Menz HB, et al. Effectiveness of foot orthoses versus corticosteroid injection for plantar heel pain: the SOOTHE randomized clinical trial. *J Orthop Sport Phys Ther* 2019;49:491-500. DOI: 10.2519/jospt.2019.8807

## Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale UCLouvain

## Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met fasciitis plantaris de effectiviteit van orthopedische steunzolen in vergelijking met een echogeleide corticosteroidinfiltratie op pijn, functioneren en levenskwaliteit op korte, middellange en lange termijn (4, 8 en 12 weken)?

## Achtergrond

Fasciitis plantaris is de meest voorkomende oorzaak van hielpijn bij volwassenen. Deze frequent voorkomende aandoening in de huisartspraktijk veroorzaakt hinderlijke pijn bij het stappen en kan de arbeidscapaciteit en de levenskwaliteit aantasten. Een fysieke aanpak -stretchoefeningen, orthopedische steunzolen, nachtsplaken en indien mogelijk gewichtsverlies- wordt vaak als eerste stap in de behandeling aangeboden (1). Wanneer deze eerste maatregelen falen, stelt men vaak een corticosteroidinfiltratie in depotvorm voor. Minerva besprak reeds de effectiviteit van extracorporale schokgolven (2-5) en stretchoefeningen (6,7) voor de behandeling van fasciitis plantaris. Ook bespraken we in Minerva een meta-analyse die de effectiviteit en de veiligheid van lokale corticosteroidinjecties vergeleek met andere interventies (8,9). Daaruit bleek dat corticosteroidinjecties op korte termijn effectiever waren dan sommige andere behandelingen, zoals orthopedische steunzolen en autologe bloedinjecties, maar dat de effectiviteit op lange termijn minder groot was. Opmerkelijk is dat er in vergelijking met de placebo-injectie geen voordelen op korte en middellange termijn konden aangetoond worden. Wanneer men studies met een hoog risico van bias excludeerde, zag men geen significante resultaten meer. (Bijna) alle resultaten hadden echter een zeer lage kwaliteit van bewijs volgens GRADE. Zou een nieuwe studie de bewijskracht kunnen versterken?

## Samenvatting

### Methodologie

#### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: 113 volwassen patiënten, onder wie 63 vrouwen, met een diagnose van hielpijn sinds meer dan 4 weken, en een gemiddelde pijnintensiteit >30 mm op een visuele analoge schaal van 100 mm
- exclusiecriteria: patiënten die in een periode van 4 weken voor de behandeling gelijk welke behandeling kregen of die in de voorbije 6 maanden orthopedische steunzolen droegen, een corticosteroidinjectie toegediend kregen of een operatie ondergingen of patiënten die lijdten aan een systemische, inflammatoire of neurologische aandoening.

### Studieopzet

Een gerandomiseerde, enkelblinde (alleen de effectbeoordelaars waren geblindeerd), klinische studie met een actieve comparator, uitgevoerd in een podologiecentrum van La Trobe University in Bundoora, Australië; de twee groepen waren zeer vergelijkbaar wat betreft leeftijd, geslacht, BMI, opleiding, toewijzing aan de voorkeursbehandeling, duur van de symptomen en ernst van de pijn bij randomisatie.

De patiënten werden in twee groepen verdeeld:

- interventiegroep (n=57) kreeg orthopedische steunzolen (53 genoten effectief van deze behandeling); de inlegzolen waren dubbellaags, strekten zich uit over de hele lengte van de voet en waren telkens door dezelfde podoloog gemaakt
- controlegroep (n=56) kreeg een corticosteroïdinjectie (50 genoten effectief van deze behandeling); de corticosteroïden (combinatie van betamethasonacetaat en betamethason-natriumfosfaat) werden steeds onder echogeleiding mediaal 1cm boven de gewichtsdragende lijn van de hiel ingespoten zonder de plantaire fascia te penetreren
- patiënten in beide groepen werden geadviseerd om zelf stretchoefeningen uit te voeren.

### Uitkomstmeting

- de primaire uitkomstmaten waren pijn op 4 en 12 weken, beoordeeld met de subschaal voor pijn van de Foot Health Status Questionnaire (FHSQ) (10), gaande van 0 tot 100 (0 staat voor de ergste voetpijn); het minimale klinisch significante verschil werd vastgelegd op 12,5 punten;
- secundaire uitkomstmaten waren gemiddelde pijn over de laatste 7 dagen, pijn bij de eerste stap, voetfunctie, kwaliteit van leven, fysieke activiteit, pijngerelateerd vermijdingsgedrag, fasciadikte, verloren werkdagen en verloren sport- of oefensessies;
- intention-to-treat-analyse;
- toepassing van ANCOVA.

### Resultaten

- Resultaten met betrekking tot de **primaire uitkomstmaten**: zie tabel.

Tabel: resultaten met betrekking tot de primaire uitkomstmaten.

|                    | Pijn (FHSQ) 0 – 100 (0 = ergste)            |  |  |                                     |          |
|--------------------|---|--|--|-------------------------------------|----------|
|                    | Groep orthopedische steunzolen (n=53) +- DS | Groep corticosteroïdinfiltratie (n=50) +- DS | Vershil * tussen de groepen [met 95% BI] | Statistisch significant verschil ?  | p-waarde |
| <b>bij aanvang</b> | 38,4 +-17,3                                 | 38,5 +-17,0                                  |  |                                     |          |
| <b>op 4 weken</b>  | 65,7 +-19,4                                 | 73,9 +-21,6                                  | -8,2 [-15,8 tot -0,6]                    | Ja, in het voordeel van infiltratie | 0,034    |
| op 8 weken         | 67,4 +-21,9                                 | 66,1 +-26,1                                  | 1,2 [-7,8 tot 10,3]                      | Neen                                | 0,790    |
| <b>op 12 weken</b> | 73,4 +-20,9                                 | 64,8 +-26,0                                  | 8,5 [0,2 tot 16,8]                       | Ja, in het voordeel van steunzolen  | 0,045    |

\* Verschillen aangepast met de ANCOVA-techniek.

- deze resultaten tonen aan dat een corticosteroïdinfiltratie effectiever is dan orthopedische steunzolen voor het verminderen van pijn 4 weken na de interventie; deze tendens gaat verloren na 8 weken en draait om in het voordeel van steunzolen na 12 weken; de resultaten bereikten niet het minimale klinisch significante verschil van 12,5 punten op de FHSQ-subschaal voor voetpijn;
- wat betreft de secundaire uitkomstmaten zag men alleen voor gemiddelde pijn over de laatste 7 dagen een statistisch significant resultaat na 12 weken in het voordeel van de orthopedische

steunzolen ;voor de andere uitkomsten, gericht op voetfunctie, kwaliteit van leven, fysieke activiteit, fasciadikte, pijngerelateerd vermijdingsgedrag, verloren werkdagen of sportsessies, waren er (bijna) geen verschillen;

- de ongewenste effecten waren over het algemeen van korte duur (minder dan 1 week) en bestonden uit zwelling, kneuzing en pijn in de corticosteroïdinjectiegroep en kramp, ongemak, pijnlijk voetgewelf en proximale voet- en kuitpijn in de voetzoolgroep; een deelnemer die gerandomiseerd was in de groep met orthopedische steunzolen liep een scheur in de fascia plantaris op: hij bleef in de studie en kreeg een aanpassing van de behandeling en ondersteunende tape tot de symptomen afgenomen waren.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat een corticosteroïdinfiltatie effectiever is dan orthopedische steunzolen na 4 weken behandeling, maar dat dit effect verdwijnt. Na 12 weken waren de steunzolen effectiever. Het gaat echter om een klinisch minimaal verschil wat mogelijk door patiënten niet opgemerkt wordt.

### **Financiering van de studie**

Financiering niet vermeld.

### **Belangenconflicten van auteurs**

De auteurs verklaren dat zij geen banden of financiële betrokkenheid hebben met een organisatie of entiteit die een direct financieel belang heeft bij het onderwerp of het materiaal dat in het artikel wordt besproken.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Selectiebias lijkt niet aanwezig te zijn. Er was een correcte sequentie van toewijzing en concealment of allocation. De kenmerken van de deelnemers waren vrij vergelijkbaar in de twee groepen. Wegens de eigenschappen van de interventies was het niet mogelijk om de deelnemers te blinderen. De voorkeur van de deelnemers voor een van beide interventies werd wel bevraagd en achteraf bleek dat toewijzing aan de interventie van de voorkeur in beide groepen vergelijkbaar was. De beperkte steekproefgrootte had tot gevolg dat de 95% betrouwbaarheidsintervallen rond de resultaten breed waren. Er lijkt geen sprake te zijn van attrition bias of van selectieve vermelding van de resultaten. Naast de primaire uitkomstmaat pijn was er een ruime keuze van uitkomstmaten met inbegrip van functioneren en kwaliteit van leven.

Methodologisch is het vooral jammer dat er een controlegroep (placebo-injectie of geen interventie) ontbreekt. De opzet van de studie gaat uit van de veronderstelling dat orthopedische steunzolen of corticosteroïdinfiltaties effectiever zijn dan controle-interventies. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (11), die in het artikel genoemd wordt, toonde echter geen duidelijke superioriteit van corticosteroïdinfiltaties ten opzichte van controle-interventies en adviseerde expliciet om andere studies met een placebo-controlegroep uit te voeren. Het is een gemiste kans dat de auteurs hiermee geen rekening gehouden hebben.

### **Interpretatie van de resultaten**

Deze gerandomiseerde studie bevestigt de besluiten van de meta-analyse gepubliceerd door dezelfde auteurs (9) en is grotendeels in overeenstemming met de systematisch review van de Cochrane Collaboration (11). Daarin zag men een klein voordeel van corticosteroïdinfiltaties versus placebo op pijn op korte termijn, maar met een onduidelijke klinische relevantie. Een verkennend onderzoek naar de ongewenste effecten in 21 studies vermeldt 2 gevallen van fasciaruptuur en 3 gevallen van infectie na corticosteroïdinfiltatie.

Een systematische review uit 2014 door de American Physical Therapy Association raadt corticosteroïdinfiltaties af, omdat het kleine voordeel in kortdurende pijnstilling teniet wordt gedaan door de risico's die de procedure met zich meebrengt (12).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Voor patiënten met fasciitis plantaris raadt NICE (13) rust, ijs, pijnmedicatie (inclusief NSAID's), stretchoefeningen, inlegzolen en corticosteroïdinfusies aan (13). Voor refractaire fasciitis plantaris spreekt NICE ook over autologe bloedinjecties en extracorporale schokgolfterapie, zonder deze evenwel aan te raden. Ebractinenet stelt dat glucocorticosteroiden/anesthesie-injecties plaatselijk ingespoten kunnen worden in de mediale zijde van de hiel tot een diepte van 2,5 tot 3 cm ter hoogte van de pijnlijke insertieplaats van de fascia plantaris. Indien nodig kunnen de injecties met tussenpozen van 3 weken, met een maximum van 2 tot 3 keer, herhaald worden (1).

## **Besluit van Minerva**

Bij volwassen patiënten die sinds meer dan 4 weken te kampen hebben met een fasciitis plantaris, geven echogeïde lokale corticosteroïdinjecties een verlichting van de pijn na 4 weken. Op langere termijn (12 weken) zijn orthopedische steunzolen echter statistisch significant effectiever dan injecties. Er is geen klinisch relevant verschil in werkzaamheid tussen de twee interventies met betrekking tot functioneren, kwaliteit van leven, fysieke activiteit, verloren werkdagen, pijngerelateerd vermijdingsgedrag of fasciadikte. Deze studie was niet opgezet om een superioriteit van beide interventies ten opzichte van placebo aan te tonen. Elk van deze twee interventies heeft specifieke ongewenste effecten.

### **Referenties**

1. Hielpijn (fasciitis plantaris). Ebractinenet. Laatste update: 24/07/2017. Laatste contextnaam: 28/10/2017. Geraadpleegd op 17/10/2020.
2. Vermeersch V, Poelman T. Extracorporale schokgolfterapie voor de behandeling van chronische fasciitis plantaris? *Minerva* 2016;15(6):143-6.
3. Gollwitzer H, Saxena A, DiDomenico LA, et al. Clinically relevant effectiveness of focused extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:701-8. DOI: 10.2106/JBJS.M.01331
4. De Muijnck M. Extracorporale schokgolfterapie bij hielspoor. *Minerva* 2004;3(8):125-6.
5. Haake M, Buch M, Schoellner C et al. Extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. *BMJ* 2003;327:75-9. DOI: 10.1136/bmj.327.7406.75
6. Vanderstraeten G. Stretchoefeningen bij chronische fasciitis plantaris. *Minerva* 2004;3(8):123-4.
7. DiGiovanni BF, Nawoczenski DA, Lintal ME et al. Tissue-specific plantar fascia-stretching exercise enhances outcomes in patients with chronic heel pain. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg* 2003;85A:1270-7. DOI: 10.2106/00004623-200307000-00013
8. Feron J-M. Zijn corticosteroïdinjecties nuttig bij fasciitis plantaris? *Minerva* 2020;19(5):56-9.
9. Whittaker GA, Munteanu SE, Menz HB, et al. Corticosteroid injection for plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:378. DOI: 10.1186/s12891-019-2749-z
10. Bennett PJ, Patterson C, Wearing S, Baglioni T. Development and validation of a questionnaire designed to measure foot-health status. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998;88:419-28. DOI: 10.7547/87507315-88-9-419
11. David JA, Sankarapandian V, Christopher PR, et al. Injected corticosteroids for treating plantar heel pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD009348.pub2
12. Robroy L, Davenport TE, Reischl SF, et al. Heel pain - plantar fasciitis: revision 2014. *J Orthop Sports Phys Ther* 2014;44:A1-33. DOI: 10.2519/jospt.2014.0303
13. Institute for Health and Care Excellence. Extracorporeal shockwave therapy for refractory plantar fasciitis. *Interventional procedures guidance [IPG311]*. Published date: 26 August 2009. Url: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg311/chapter/2-The-procedure>

# ADHD-gerelateerde cognitieve stoornissen: zijn niet-farmacologische interventies effectief?

## Referentie

Lambeiz B, Harwood-Gross A, Golumbic EZ, Rassovsky Y. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;120:40-55. DOI:10.1016/j.jpsychires.2019.10.007

## Duiding

Justine Diehl, Unité de Biostatistiques et Recherche Clinique, CHU de Caen

## Klinische vraag

Wat is het effect van niet-farmacologische interventies op cognitieve stoornissen bij patiënten met attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)?

## Achtergrond

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) met of zonder hyperactiviteit is de meest voorkomende neurologische ontwikkelingsstoornis bij kinderen (1). De prevalentie bedraagt 5% met een sterk overwicht bij mannen (drie keer meer jongens dan meisjes) (2). ADHD wordt meestal gekenmerkt door een triade van symptomen: impulsiviteit, hyperactiviteit en gebrek aan concentratie (3). Op lange termijn kan deze stoornis leiden tot een breuk met de school of zelfs tot criminaliteit en kan ze in verband worden gebracht met andere mentale stoornissen (4,5). Ze wordt vaak in de kindertijd gediagnosticeerd maar blijft bestaan tijdens de adolescentie en op volwassen leeftijd. De aantasting van de uitvoerende functies, hogere hersenfuncties die ervoor zorgen dat men zijn gedrag aanpast aan elke situatie, leidt tot cognitieve stoornissen (6,7)\*. Patiënten met ADHD hebben een tekort aan concentratievermogen, mentale flexibiliteit, inhibitie en controle van het gedrag, alsook minder planningscapaciteit en werkgeheugen (8).

In het algemeen bestaat de eerstelijnsbehandeling uit psychostimulantia (9). In Minerva bespraken we reeds twee observationele studies over de medicamenteuze behandeling van ADHD. Hierbij hebben we het gehad over de mogelijke meerwaarde op korte termijn (10,11) en de potentieel schadelijke gevolgen voor de schoolresultaten bij een te late opstart (12,13). Een oorzakelijk verband kon echter niet aangetoond worden. Mogelijke terughoudendheid van de ouders ten aanzien van deze behandeling, ongewenste effecten (slapeloosheid, anorexie, hoofdpijn) en het uitblijven van een verbetering in cognitief functioneren op lange termijn (14) zorgen ervoor dat ook andere benaderingen in overweging genomen worden. Verschillende niet-farmacologische interventies zijn mogelijk, die zich meestal - maar niet uitsluitend - baseren op psychologische inzichten (15): meditatieve benaderingen (mindfulness), dieet met omega 3-verrijking, cognitieve gedragstherapie, zomerprogramma's en schoolinterventies, oudertraining, muziektherapie, niet-invasieve hersenstimulatie type transcraniële magnetische stimulatie (rTMS), neurofeedback, ...

Deze farmacologische en niet-farmacologische strategieën zijn zeker niet tegenstrijdig en kunnen elkaar aanvullen. In feite ziet men net duidelijke verbeteringen wanneer psychologische en gedragsinterventies worden opgestart voorafgaand aan medicatie (16).

Er zijn geen duidelijke aanbevelingen die de bestaande interventies rangschikken. Hoewel veel systematische reviews en meta-analyses het onderwerp al hebben behandeld, wordt de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt door de inclusie van niet-gerandomiseerde studies, door studiepopulaties die niet beperkt zijn tot ADHD, en vooral door het ontbreken van objectieve meetinstrumenten voor cognitief functioneren. Het doel van deze studie is dan ook om deze tekortkomingen aan te pakken, en een antwoord te vinden op de klinische vragen:

- Wat is de meest effectieve niet-farmacologische interventie voor de verbetering van uitvoerende functies?
- Welke uitvoerende functie is meest vatbaar voor verbetering?

# Samenvatting

## Methodologie

Systematische review met meta-analyse volgens de aanbevelingen van PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Protocol*).

### Geraadpleegde bronnen

- de auteurs gingen op zoek in PsycNET en vervolgens Google Scholar naar studies die tussen januari 1980 en december 2017 werden gepubliceerd
- taalrestrictie : alleen Engelstalige publicaties.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria : de auteurs includeerden Engelstalige RCT's gericht op patiënten die voldoen aan de DSM- of ICD-criteria voor de diagnose van ADHD zonder rekening te houden met de versie van deze referentiehandboeken; bovendien moesten de studies vergelijkend zijn, pre- en postmetingen hebben en een van de uitvoerende functies evalueren waarin we geïnteresseerd zijn aan de hand van een objectief en gevalideerd meetinstrument; daarnaast moesten zij statistische gegevens of informatie presenteren die men kan gebruiken om een effectgrootte (d-waarde) te berekenen; voor het geval dat deze data niet beschikbaar waren, nam men per e-mail contact op met de auteurs om alsnog de relevante gegevens te verkrijgen
- exclusiecriteria: studies die de effecten van een interventie uitsluitend op fysiologische of neurologische functies (zoals depressie, fitheid of gezichtsvermogen) onderzochten, alsook studies die geen vergelijkingsgroep hadden of die gebaseerd waren op subjectieve uitkomstmaten
- van de in totaal 808 gevonden studies elimineerden de auteurs er 157 om redenen van taalgebruik (geen Engels) of duplicatie, 367 omdat ze niet overeenkwamen met de 4 onderzochte soorten interventies, en 250 omdat ze geen betrekking hadden op cognitieve evaluaties; van de 34 studies die men uiteindelijk analyseerde, werden er 18 behouden, waarvan er één in feite bestond uit 2 afzonderlijke studies; uiteindelijk heeft de analyse dus betrekking op 19 studies.

### Studiepopulatie

- de onderzoekspopulatie omvatte patiënten met ADHD van verschillende leeftijden (kinderen, adolescenten en volwassenen, de oudste was 50 jaar) en de meeste werden met medicatie behandeld (4 studies waren gericht op patiënten zonder behandeling).

### Uitkomstmeting

- de primaire uitkomstmaten zijn:
  - effectgrootte op verbetering van uitvoerende functies voor elke niet-farmacologische interventie (lichaamsbeweging, neurofeedback, cognitieve training en cognitieve gedragstherapie)
  - identificatie van de uitvoerende functies (de aandacht, de inhibitie, de flexibiliteit en het werkgeheugen) die het meest vatbaar zijn voor verbetering door de gevonden niet-farmacologische interventies
- heterogeniteit werd beoordeeld door de  $I^2$  test van Higgins en de Cochrane Q test.

### Resultaten

- voor lichaamsbeweging zag men de hoogste gemiddelde effectgrootte (d-waarde=0,93); anderzijds toonde de evaluatie van de cognitieve functies dat er 49 effectgroottes waren voor de uitvoerende functies waarin we geïnteresseerd zijn (aandacht, inhibitie, mentale flexibiliteit en werkgeheugen); de analyses vonden een homogene effectgrootte van gemiddeld tot groot afhankelijk van de interventie; voor inhibitie werd de grootste gemiddelde effectgrootte gevonden (d-waarde=0,685)

- volgens de auteurs verbeterden de cognitieve functies significant bij deelnemers die geen medicatie gebruikten met een effectgrootte van 0,67 (met 95% BI van -3,76 tot 4,84;  $Q=0,05$ ;  $p<0,05$ ;  $I^2=0$ ,) ; ook studies met deelnemers die medicatie namen toonden een homogene effectgrootte van 0,68 (met 95% BI van -3,54 tot 5,05;  $Q=0,05$ ;  $p<0,05$ ;  $I^2=0$ ), wat dus neerkomt op een iets hoger effect met niet-farmacologische benadering dan met medicatie.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs concluderen dat niet-farmacologische interventies een positief effect hebben op de cognitieve symptomatologie van ADHD en naast de standaardbehandeling met medicatie nuttig zijn bij de behandeling van deze patiënten.

### **Financiering van de studie**

De studie werd gefinancierd door het Ministerie van Wetenschap, Technologie en Ruimtevaart van Israël.

### **Belangenconflicten van auteurs**

De auteurs hebben verklaard dat er geen sprake is van belangenvermenging.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De auteurs zochten slechts in 2 databases: PsycNET, de referentie voor psychologisch onderzoek (deze database is afkomstig van de American Psychological Association) en Google Scholar. Misschien kunnen we betreuren dat ze PubMed niet hebben geraadpleegd, al lijkt PsycNET meer aangepast aan het specifieke onderzoek van de auteurs. Ze waren niet geïnteresseerd in somatische of zelfs psychiatrische (stemmings)uitkomsten.

De onderzoeksmethodologie is goed beschreven. Ze was echter beperkt tot publicaties in het Engels, wat tot bias kan leiden. Men zocht naar de termen ‘interventie’ en ‘ADHD’ in de abstracts van de studies. De onderzoekers screenen ook de studies die in eerder gepubliceerde literatuuroverzichten vermeld waren.

De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd door 2 auteurs beoordeeld met behulp van de kwaliteitsbeoordelingsinstrumenten van het National Institute of Health (17) Het NIH-instrument kreeg de voorkeur omdat het vollediger leek en dus een uitgebreidere beoordeling van de kwaliteit van de geïncludeerde studies mogelijk maakte dan het Cochrane Bias Risk Assessment Tool for Randomized Controlled Trials (RCT's). Het lijkt er niet op dat de auteurs dit onafhankelijk van elkaar deden (dit wordt niet vermeld). De auteurs van studies met onduidelijke of ontbrekende gegevens werden rechtstreeks gecontacteerd. Het risico van publicatiebias werd onderzocht aan de hand van een funnel plot, maar de verschillende mogelijke vormen van bias van de studies worden niet beschreven hoewel dit vooropgesteld werd.

De selectie van studies (inclusie- en exclusiecriteria) is goed beschreven. Voor de analyse van de resultaten extraheerde men uit elke studie statistische gegevens (gemiddelden, standaardafwijkingen, aantal deelnemers, ...) voor zowel de pre- als de post-metingen. Vervolgens werd voor elk van de onderzochte neuropsychologische functies de effectgrootte adequaat berekend (18).

Heterogeniteit werd beoordeeld aan de hand van een Q- en  $I^2$ -test. Voor de primaire analyses van de resultaten was er een hoge mate van heterogeniteit met Q-waarden van 28,57 ( $p>0,05$ ) en  $I^2$ -waarden van 61,5. Dit suggereert de aanwezigheid van een of meerdere moderatoren. Men identificeerde medicatie als een potentiële moderator. Terwijl het merendeel van de studies zowel deelnemers met medicatie als zonder medicatie includeerde, beperkte men zich in 4 studies tot deelnemers zonder medicatie. Na het opsplitsen van de studies in twee meta-analyses met enerzijds deelnemers met medicatie en anderzijds zonder medicatie kon men voor beide een homogene effectgrootte genereren. De diagnose werd meestal gesteld op basis van de anamnese en de subjectieve beoordelingsschalen van ouders of leerkrachten (19). De systematische review includeerde alleen studies waarbij objectieve maten werden gebruikt om het effect van de geëvalueerde interventies te beoordelen (20).



De resultaten worden zoals gewoonlijk op verschillende plaatsen in het artikel weergegeven maar zijn niet altijd consistent.

Globaal genomen kunnen we dus veel methodologische beperkingen aanhalen.

### **Interpretatie van de resultaten**

Het belang van deze studie is dat ze zich richt op niet-medicamenteuze benaderingen, wat origineel is in vergelijking met de klassieke behandeling van ADHD die grotendeels steunt op het voorschrijven van psychostimulantia. Er zijn zeer weinig gegevens die de populatie precies beschrijven, wat het moeilijk maakt om de resultaten te extrapoleren. Met name is het moeilijk om te beoordelen of een medicamenteuze behandeling al dan niet geassocieerd werd, of er tegelijkertijd andere therapeutische benaderingen waren en wat het geslacht van de deelnemers was. Het voordeel van de bestudeerde interventies ligt in het ‘complementaire’ en niet-medicamenteuze karakter ervan.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In Frankrijk heeft de Haute Autorité de Santé in 2013 richtlijnen voor de praktijk gepubliceerd. Deze richtlijnen zijn gewijd aan kinderen en jongeren maar zeggen niets over een niet-medicamenteuze aanpak. In België beveelt het ADHD-zorgpad op basis van internationale aanbevelingen en op advies van de Hoge Gezondheidsraad psychotherapie met in het bijzonder cognitieve gedragstherapie aan: conditioneringstechnieken, tijdmanagementmethoden, probleemoplossingstechnieken, zelfcontrole, stress- en emotiemanagement, ontspanning, omgevingsmanagement, training van sociale vaardigheden, effectieve communicatievaardigheden, enzovoort (21). Een medicamenteuze behandeling wordt niet aanbevolen vóór de leeftijd van 6 jaar. Na 6 jaar kan een medicamenteuze aanpak overwogen worden in combinatie met een niet-medicamenteuze aanpak in gevallen van lichte tot matige ADHD die niet reageert op een niet-farmacologische behandeling alleen, alsook in gevallen van ernstige ADHD. (22)

## **Besluit van Minerva**

Deze meta-analyse met veel methodologische beperkingen suggereert dat bij patiënten met ADHD een niet-medicamenteuze benadering gunstig kan zijn op ADHD-gerelateerde cognitieve symptomatologie.

### **\* Praktisch voorbeeld van de toepassing van cognitieve functies**

Wanneer men bijvoorbeeld besluit om zichzelf aan een kopje koffie te helpen, zijn hierbij verschillende uitvoerende functies betrokken. Dit zijn onder andere het zetten van koffie (planning), vervolgens het uitreiken van de arm, het openen van de hand en de vingers, het op de juiste manier kantelen om het kopje vast te pakken (bewegingscontrole), het inschenken van de koffie (aandacht), en het stoppen zodat men niet morst (inhibitie). Je kunt je dan realiseren dat er geen suiker meer is en besluiten om honing toe te voegen (flexibiliteit). De uitvoerende functies stellen ons dus in staat om al onze dagelijkse activiteiten uit te voeren zonder erover na te denken.

**Referenties** zie website



### Kan hydraterende crème atopisch eczeem voorkomen?

#### Referentie

Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al; BEEP study team. Daily emollient during infancy for prevention of eczema : the BEEP randomized controlled trial. Lancet 2020;395:962-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8

#### Duiding

Olivier Van Overschelde, assistant en Médecine générale, UCLouvain

In 2015 bespraken we in Minerva een preliminaire studie bij 124 kinderen in Groot-Brittannië en de VS die het nut onderzocht van het dagelijks gebruik van een emolliens bij zuigelingen ter preventie van atopisch eczeem (1,2). We concludeerden dat het dagelijks gebruik van een emolliens haalbaar is, niet gepaard gaat met ongewenste effecten en tot een significante afname van de incidentie van atopisch eczeem op de leeftijd van 6 maanden leidt in de interventiegroep versus de controlegroep (22% versus 43%; RR van 0,50 met 95% BI van 0,28 tot 0,90;  $p=0,017$ ). Deze resultaten moesten echter nog bevestigd worden in een grotere studie. Merken we op dat een vergelijkbare studie bij 118 kinderen in Japan eenzelfde tendens in de resultaten liet zien: op 32 weken had 32% van de kinderen in de emolliensgroep eczeem tegenover 47% in de controlegroep (RR van 0,48 met 95% BI van 0,27 tot 0,86) (3). Deze preliminaire resultaten vormden een bemoedigende basis om een klinische studie met een groter aantal deelnemers uit te voeren.

Chalmers et al. voerden een pragmatische, multicenter, gerandomiseerde gecontroleerde studie met parallelle groepen uit in 12 ziekenhuizen en 4 eerstelijnsgezondheidszorgcentra in het Verenigd Koninkrijk (4). Inclusiecriteria waren: à terme geboren zuigelingen (na ten minste 37 weken zwangerschap) met een hoog risico om eczeem te ontwikkelen (d.w.z. ten minste een eerstegraadsfamilielid met eczeem, allergische rhinitis of door een arts gediagnosticeerde astma); moeders met een leeftijd van 16 jaar of ouder; volwassenen die instemden met het onderzoek moesten Engels begrijpen. De exclusiecriteria omvatten: vroeggeboorte (vóór 37 weken zwangerschap); een broer (inclusief een tweeling) die toevallig aan het onderzoek was toegewezen; een ernstige en gegeneraliseerde huidaandoening die de opsporing of de evaluatie van eczeem kon bemoeilijken; een ernstig gezondheidsprobleem waardoor deelname van de familie aan het onderzoek moeilijk was; een aandoening waarvoor het gebruik van een emolliens afgeraden zou kunnen worden. Men includeerde uiteindelijk 1 394 pasgeborenen. De interventiegroep ( $n=693$ ) kreeg de opdracht om één van de twee emolientia die de onderzoekers ter beschikking stelden (Diprobase of Doublebase gel) minstens één keer per dag en na elk badje aan te brengen op de volledige huid van hun kind tot de leeftijd van 1 jaar. De controlegroep ( $n=701$ ) gebruikte geen emolliens. Beide groepen kregen daarnaast algemene instructies voor de verzorging van de huid van hun kind. Opgemerkt moet worden dat de auteurs hebben getracht de resultaten te observeren in reële omstandigheden. Zo was er dus geen herinneringsinstrument voor de ouders in de interventiegroep beschikbaar.

De primaire uitkomstmaat was de diagnose van eczeem in het voorbije jaar, vastgesteld aan de hand van objectieve criteria op de leeftijd van 2 jaar. De resultaten laten zien dat :

- de therapietrouw in de emolliensgroep 88% bedroeg op 3 maanden, 82% op 6 maanden en 74% op 1 jaar
- op de leeftijd van 2 jaar werd bij 23% van de kinderen in de emolliensgroep en bij 25% van de kinderen in de controlegroep in de laatste 12 maanden eczeem vastgesteld (RR van 0,95 met 95% BI van 0,78 tot 1,16;  $p=0,61$ ; of een gecorrigeerd risicoverschil van -1,2% met 95% BI van -5,9 tot 3,6); er was dus geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen
- het gemiddelde aantal gedetecteerde huidinfecties in het eerste jaar per kind bedroeg 0,23 (SD=0,68) in de emolliensgroep tegenover 0,15 (SD=0,46) in de controlegroep, wat neerkomt op een gecorrigeerde incidentieratio van 1,55 met een 95% BI van 1,15 tot 2,09

- er is ook geen bewijs dat de toepassing van een emolliens het risico op de ontwikkeling van voedingsallergieën vermindert; er was een niet-significante toename van voedingsallergieën in de emolliensgroep in vergelijking met de controlegroep.

Deze studie met een correcte methodologie levert dus een resultaat op dat haaks staat op de bevindingen van de preliminaire studie. De zwakte van de preliminaire resultaten wordt gecompenseerd, enerzijds door de grotere steekproefgrootte en door het feit dat het hier om een multicenter studie gaat (waardoor we de resultaten beter kunnen extrapoleren), anderzijds door het feit dat we beschikken over langetermijngegevens omdat de meting na 2 jaar wordt gedaan in plaats van na de eerste 6 maanden.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Deze studie bestudeert de impact van het dagelijks gebruik van een emolliens op de preventie en niet op de behandeling van atopisch eczeem. Op het vlak van preventie is het interessant om ouders het belang van de huidbarrière aan te leren en hen advies te geven wat betreft de verzorging ervan, te weten: gebruik milde reinigingsproducten en shampoos die speciaal voor kinderen zijn ontwikkeld, vermijd zeep, schuimbaden en babydoekjes (5).

Het is belangrijk te vermelden dat opflakkingen van eczeem onvermijdelijk zijn, zelfs als de hygiënemaatregelen strikt worden nageleefd (6). Het vroegtijdig voorkomen van opflakkingen door een basisbehandeling met steroïden of immunomodulatoren is het onderwerp van lopend onderzoek (6). Ebpracticenet wijst erop dat er momenteel geen effectieve profylactische behandeling beschikbaar is (7).

## **Besluit**

Deze correct uitgevoerde RCT toont aan dat het dagelijks aanbrengen van een emolliens (Diprobase of Doublebase-gel) in het eerste levensjaar de ontwikkeling van eczeem niet voorkomt bij kinderen met een hoog risico (familiale voorgeschiedenis van eczeem, astma, allergische rhinitis).

Bovendien laten de resultaten van deze studie een toename zien van de gemiddelde incidentie van huidinfecties per kind. Dit is echter een secundaire uitkomstmaat, die verder opgevolgd en bevestigd moet worden.

### **Referenties**

1. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
2. Lapeere H. Nut van hydraterende crème in de preventie van atopisch eczeem? *Minerva* 2015;14(8):92-3.
3. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060
4. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al; BEEP study team. Daily emollient during infancy for prevention of eczema : the BEEP randomized controlled trial. *Lancet* 2020;395:962-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8
5. The National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care un to 8 weeks after birth. NICE 2015.
6. Rossetti G, Laffitte E, Eigenmann PA, et al. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique. *Rev Med Suisse* 2005;1:30212.
7. Atopische dermatitis bij kinderen: klinisch beeld, diagnose en behandeling. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update: 17/02/2017. Laatste contextnazicht: 2/03/2019.