



Inhoud februari 2022 volume 21 nummer 1

Editoriaal

- Enkele belangrijke evoluties binnen Minerva
Tom Poelman 2

Duiding

- Is geregeld fietsen geassocieerd met een daling van de globale en cardiovasculaire mortaliteit bij diabetespatiënten?
Jean-Paul Sculier 4
- Werkzaamheid, aanvaardbaarheid en veiligheid van spierrelaxantia bij niet-specifieke lagerugpijn?
Jean-Marc Feron 8
- Vergelijking van gliflozinen, incretinemimetica en metformine in de preventie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met type 2-diabetes
Michel Vanhaeverbeek 12
- Een nieuwe studie naar behandelingen voor schouderpijn
Jean-Jacques Rombouts 18
- Verkorting adjuvante hormoontherapie met een aromataseremmer van 10 naar 7 jaar bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerde hormoonreceptorpositieve borstkanker na excisiechirurgie
Jean-Paul Sculier 22



Enkele belangrijke evoluties binnen Minerva

Beste lezer van Minerva

Eerst en vooral wens ik jullie in naam van de hele redactie en het dagelijks bestuur van Minerva het allerbeste toe voor 2022. Bij dit nieuwe publicatiejaar van Minerva-duidingen had ik jullie graag willen informeren over enkele belangrijke evoluties binnen Minerva.

Zoals jullie wellicht weten is Minerva een core-partner van het EBP (Evidence Based Practice)-netwerk, reeds van bij de oprichting hiervan. Dit netwerk heeft als voornaamste doelstelling de EBP-informatie te stroomlijnen tussen alle EBP-organisaties in België. Recent werd Minerva als informatiebron geaccrediteerd door Cebam. Voor de disseminatie (verspreiding) van onze EBP-informatie werken we nauw samen met ebpracticenet (ebpnet.be) en CDLH (Cebam Digital Library for Health). De gepubliceerde richtlijnen op ebpnet vullen wij aan met duidingen over nieuwe evidentie. Op de website van CDLH kan je ons raadplegen onder de rubriek ‘Kritische artikelbesprekingen’. Ook via de zoekmachine van CDLH en via de Evidence Linker (koppeling met het elektronisch medisch dossier van huisartsen) kom je onze duidingen op het spoor. Minerva werkt daarnaast ook samen met WOREL (Werkgroep Richtlijnen Eerste Lijn) en andere stakeholders zoals BCFI aan de update van Belgische richtlijnen. Binnen het EBP-netwerk zullen deze samenwerkingsinitiatieven met andere organisaties in de toekomst nog verder verfijnd worden.

Volledig in lijn met de missie van het EBP-netwerk om álle partners binnen de eerstelijnsgezondheidszorg op korte termijn voldoende EBP-informatie aan te bieden hebben wij onze focus verder verbreed naar alle zorgberoepen. Bij de keuze van bronnen waaruit we wetenschappelijke artikels selecteren om te onderwerpen aan een kritische analyse van de methodologie houden we rekening met de interesse van huisartsen, apothekers, ergotherapeuten, verpleegkundigen, vroedkundigen, logopedisten, kinesisten, diëtisten, podologen, tandartsen en psychologen. Onze redactie van huisartsen en apothekers is al enkele jaren versterkt met een verpleegkundige, een ergotherapeute, een logopediste, en we hopen in de toekomst ons team nog verder te diversifiëren. Uiteraard zullen we ook dit jaar inspanningen blijven leveren om onze schrijverspool, het kloppende hart van Minerva, verder uit te bouwen. Hierbij, meteen een warme oproep om deel te nemen aan onze jaarlijkse opendeurdag waar je met alle vragen terecht kan over het duiden van wetenschappelijke artikels voor Minerva. Voor nieuwe duiders blijven we voldoende coaching voorzien en dit jaar organiseren we ook een heuse ‘schrijversdag’.

De keuze om meer te diversifiëren heeft natuurlijk ook enkele consequenties. De focus van ons tijdschrift zal naast medicamenteuze behandelingen nog meer liggen op niet-medicamenteuze behandelingen, diagnostiek, preventie, zorgorganisatie,... De beslissing om een artikel over geneesmiddelen te duiden zal in overleg met de redactie van BCFI gebeuren. Voor specifieke informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van geneesmiddelen steunen we op de expertise van het BCFI. Wanneer het gaat over de plaats van geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen binnen de eerstelijnsaanpak van aandoeningen zal je kunnen blijven rekenen op Minerva. Om gericht informatie te kunnen opsporen die voor jou relevant is, hebben we in onze website een nieuwe zoekfunctie ingebouwd die selectie op basis van zorgberoep mogelijk maakt (in progress).

Tot slot hebben we binnen de redactie beslist om de lay-out van onze duidingen te uniformiseren. Het onderscheid tussen de lay-out van lange en korte duidingen zal wegvallen. Sommige lezers merkten terecht op dat onze ‘kortjes’ vaak niet overzichtelijk waren. Daarom zullen we de structuur van onze lange duidingen (achtergrond, klinische vraag, samenvatting van de oorspronkelijke studie, methodologische beschouwingen, interpretatie van de resultaten, verwijzing naar de huidige richtlijnen en besluit van Minerva) als vast sjabloon gebruiken voor zowel lange duidingen (vooral over nieuwe onderwerpen) als kortere duidingen (voor onderwerpen waarover we in Minerva al vaak geschreven hebben).

Rest mij jullie nog veel leesplezier toe te wensen in 2022.
In naam van het dagelijks bestuur en de hele redactie, bedankt voor het vertrouwen in Minerva.

Tom Poelman, hoofdredacteur

Is geregeld fietsen geassocieerd met een daling van de globale en cardiovasculaire mortaliteit bij diabetespatiënten?

Referentie

Ried-Larsen M, Rasmussen MG, Blond K, et al. Association of cycling with all-cause and cardiovascular disease mortality among persons with diabetes: the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *JAMA Intern Med* 2021;181:1196-205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.3836

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenconflicten met dit onderwerp

Klinische vraag

Is geregeld fietsen geassocieerd met een daling van de mortaliteit in een populatie van fietsende versus niet-fietsende diabetespatiënten?

Achtergrond

De rol van lichaamsbeweging in de aanpak van type 2-diabetes heeft een positieve impact, zoals blijkt uit verschillende duidingen van Minerva. Een programma dat aërobe oefeningen combineert met weerstandstraining, leidde tot een (lichte) daling van het HbA1c (1,2). Een meta-analyse uit 2012 liet een bescheiden effect zien op de verlaging van HbA1c, maar kon de doeltreffendheid van een interventie ter bevordering van lichaamsbeweging op het vlak van de metabole controle van diabetes op lange termijn niet aantonen (3,4). Een andere meta-analyse concludeerde dat lichaamsbeweging bij type 2-diabetes een gunstig effect had op de mortaliteit (5). Een gerandomiseerde gecontroleerde multicenterstudie in de Verenigde Staten bij mensen met type 2-diabetes én overgewicht of obesitas kon geen langetermijneffect van intensieve leefstijlverandering op cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen (6,7). Hoewel verschillende studies de doeltreffendheid van een intensief, strikt caloriearm dieetprogramma bevestigen, is het belangrijk om de doeltreffendheid van het soort lichaamsbeweging beter te documenteren (8-11). We bespreken hier een recente Europese studie die het effect van fietsen in een populatie van diabetespatiënten evalueerde op de cardiovasculaire mortaliteit (12).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- EPIC-cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) van 23 centra in 10 West-Europese landen
- van de 492 763 personen in het cohort hadden er 10 995 diabetes bij aanvang tussen 1992 en 1998; de huidige analyse omvat 7 459 deelnemers, van wie 4 701 (63,0%) met bevestigde diabetes en 4 699 (63,0%) niet-fietsers; de gemiddelde leeftijd bedraagt 55,9 jaar (SD 7,7), de gemiddelde diabetesduur 7,7 jaar (SD 8,1) en 3 924 proefpersonen (52,6%) zijn vrouwen.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohortstudie

- men berekende bij fietsers de gemiddelde aan fietsen bestede tijd naar en/of van het werk en tijdens de vrije tijd in de winter en de zomer tot één variabele: de totale jaarlijkse fietstijd, vervolgens ingedeeld in 0, 1-59, 60-149, 150-299 en 300 of meer minuten/week
- fietsers werden vergeleken met niet-fietsers
- tijdens de tweede in een subgroep uitgevoerde evaluatie tussen 1996 en 2011 (5 423 proefpersonen) werd rekening gehouden met veranderingen in fietstijd.

Uitkomstmeting

- eindpunt voor de primaire doelstelling: totale mortaliteit
- eindpunt voor de secundaire doelstelling: cardiovasculaire mortaliteit
- de analyses werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en centrum en, in sommige modellen, voor andere soorten van lichaamsbeweging, diabetesduur en sociaal-demografische en levensstijlfactoren.

Resultaten

- de follow-up bedroeg 110 944 persoonsjaren en registreerde 1 673 sterfgevallen door alle oorzaken.
- vergeleken met de referentiegroep van personen die bij aanvang aangaven niet te fietsen, bedroegen de multivariate gecorrigeerde hazard ratio's voor mortaliteit door alle oorzaken 0,78 (met 95% BI van 0,61 tot 0,78), 99), 0,76 (met 95% BI van 0,65 tot 0,88), 0,68 (met 95% BI van 0,57 tot 0,82) en 0,76 (met 95% BI van 0,63 tot 0,91) voor respectievelijk 1-59, 60-149, 150-299 en 300 minuten/week of meer fietsen
- in een subgroepanalyse die rekening hield met de evolutie in de tijd besteed aan fietsen met een follow-up van 57 802 persoonsjaren, tekende men in totaal 975 sterfgevallen door alle oorzaken op
- vergeleken met degenen die in beide evaluaties aangaven niet te fietsen, bedroegen de gecorrigeerde hazard ratio's voor de globale mortaliteit 0,90 (95% BI van 0,71 tot 1,14) bij degenen die fietsten en vervolgens stopten, 0,65 (95% BI van 0,46 tot 0,92) bij aanvankelijke niet-fietsers die met fietsen begonnen, en 0,65 (95%-BI 0,53 tot 0,80) bij degenen die in beide evaluaties aangaven te fietsen
- vergelijkbare resultaten werden waargenomen voor de cardiovasculaire mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat in hun cohortstudie fietsen, los van andere vormen van lichaamsbeweging, geassocieerd was met een lager risico van mortaliteit door alle oorzaken alsook op cardiovasculaire aandoeningen bij personen met diabetes. Deelnemers die tussen de start van het cohort en de tweede evaluatie begonnen te fietsen, hadden een significant lager risico van globale en cardiovasculaire mortaliteit.

Financiering van de studie

Deze studie werd ondersteund door het Health Research Fund van Instituto de Salud Carlos III; vijf Spaanse regionale overheden en het Catalan Institute of Oncology.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs melden vergoedingen maar buiten dit werk. De andere auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologie (interne validiteit)

De auteurs presenteren hun onderzoek als een prospectieve cohortstudie. Dit is niet helemaal juist. Hoewel ze voor hun analyse gebruik maakten van een cohort, was dit cohort niet opgezet om een antwoord te geven op de studiedoelstellingen. De meest opvallende vaststelling is dat het type diabetes (1 versus 2) niet werd gedocumenteerd, wat in een echt prospectief design een methodologische fout zou zijn. De studie is derhalve een retrospectieve (post hoc-)analyse. In deze opzet kunnen de auteurs niet corrigeren voor ontbrekende gegevens.

De dosis-responsrelatie tussen fietsen en de daling van de globale en cardiovasculaire mortaliteit is niet duidelijk. Mogelijke verklaringen zijn de eventuele rol van dodelijke fietsongevallen, luchtverontreiniging, sterfgevallen door overmatige lichamelijke activiteit, fouten bij de bepaling van de blootstelling, confounders waarmee geen rekening werd gehouden (roken, cardiovasculaire

voorgeschiedenis, lopende behandelingen, enzovoort). Sensitiviteits- en subgroepanalyses stelden geen heterogeniteit vast in de waargenomen associatie. Met een goed uitgevoerde prospectieve studie hadden de meeste van deze valkuilen vermeden kunnen worden.

De gegevens werden verkregen aan de hand van vragenlijsten die men verzamelde in de jaren negentig in het kader van de initiële evaluatie. De tweede vragenlijst werd 5 jaar later ingevuld, maar uit het artikel is niet duidelijk op te maken of dit ook werkelijk gebeurde (laatste datum: 2011 terwijl de laatste inclusie dateerde van 1998). Dit doet een gebrek aan nauwkeurigheid vermoeden in de follow-up. Mortaliteitsgegevens waren afkomstig van nationale registers.

Beoordeling van de resultaten (externe validiteit)

Fietsen was geassocieerd met een daling van de globale mortaliteit met minstens 24% in vergelijking met niet-fietsers, en fietsen over een periode van 5 jaar was geassocieerd met een daling van minstens 35% in globale mortaliteit vergeleken met niet-fietsen. De auteurs beschrijven een vermindering van hazard ratio, maar geven niet aan hoeveel patiënten moeten fietsen om één sterfgeval te voorkomen. De gerapporteerde gegevens zijn weliswaar gecorrigeerd en gecategoriseerd, maar laten niet toe om deze informatie te berekenen. Bovendien moet rekening worden gehouden met de evolutie van het fietsen in de 21^{de} eeuw door de ontwikkeling van de elektrische fiets die gepaard gaat met een geringere fysieke inspanning.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het consensusrapport van 2018 van de American Diabetes Association (ADA) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD), dat in 2019 werd bijgewerkt (13,14), beveelt bij alle mensen met type 2-diabetes meer lichaamsbeweging aan om de glykemiecontrole te verbeteren. Een breed gamma aan bewegingsvormen, waaronder recreatieve activiteiten (bijvoorbeeld wandelen, zwemmen, tuinieren, joggen, tai chi en yoga), kan het HbA1c-niveau aanzienlijk verlagen. De combinatie van dieetaanpassing om gewichtsverlies te bekomen en lichaamsbeweging verbetert de hyperglykemie en vermindert de cardiovasculaire risicofactoren meer dan dieetinterventies of lichaamsbeweging alleen. Dat wordt ondersteund door Canadese klinische praktijkrichtlijnen (15). Bij type 1-diabetes wordt, zoals voorgesteld door NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (16), lichaamsbeweging aanbevolen om het cardiovasculaire risico te verminderen. Geen van de richtlijnontwikkelaars noemt specifiek fietsen om dit doel te bereiken.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze cohortstudie tonen dat fietsen geassocieerd is met een lager risico van globale en cardiovasculaire mortaliteit bij mensen met diabetes, rekening houdend met andere vormen van lichaamsbeweging en risicofactoren. Studies met herhaalde evaluaties van de fietsactiviteit en de registratie van fietsgerelateerde ongevallen zijn nodig om de dosis-responsrelatie tussen fietsen en mortaliteit nader te bepalen. We moeten rekening houden met de methodologische beperkingen van deze studie, die in feite een post-hocanalyse is van een prospectief cohort met gebreken (bijvoorbeeld het niet identificeren van de diabetestypes) en potentiële bias (bijvoorbeeld ontbrekende gegevens). De verkregen resultaten moeten worden geverifieerd door nieuwe ad-hocstudies.

Referenties

1. Wens J. Sporten verbetert de HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes mellitus? Minerva bondig 28/09/2011.
2. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2253-62. DOI: 10.1001/jama.2010.1710
3. Thibaut R. Type 2-diabetes: de werkzaamheid van interventies die fysieke oefeningen promoten. Minerva bondig 15/09/2013.

4. Avery L, Flynn D, Van Wersch A. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care* 2012;35:2681-9. DOI: 10.2337/dc11-2452
5. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1285. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3130
6. Wens J. Heeft een intensieve leefstijlaanpassing een gunstig cardiovasculair effect bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva bondig* 15/03/2014.
7. The Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914
8. Chevalier P. Langdurige remissie van type 2-diabetes mellitus met een intensief gewichtscontroleprogramma. *Minerva* 2019;18(5):57-61.
9. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1
10. Vanhaeverbeek M. Wat is na 2 jaar het vervolgeffect op de remissie van diabetes van een intensief afslankprogramma met behulp van caloriearme diëtetiek bij patiënten met type 2-diabetes in de eerste lijn? *Minerva bondig* 15/04/2020.
11. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3
12. Ried-Larsen M, Rasmussen MG, Blond K, et al. Association of cycling with all-cause and cardiovascular disease mortality among persons with diabetes: the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *JAMA Intern Med* 2021;181:1196-205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.3836
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701. DOI: 10.2337/dci18-0033
14. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-93. DOI: 10.2337/dci19-0066
15. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: Key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2019;65:14-24.
16. Amiel SA, Pursey N, Higgins B, Dawoud D, Guideline Development Group. Diagnosis and management of type 1 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h4188. DOI: 10.1136/bmj.h4188

Werkzaamheid, aanvaardbaarheid en veiligheid van spierrelaxantia bij niet-specifieke lagerugpijn?

Referentie

Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;374:n1446. DOI: 10.1136/bmj.n1446

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL
Geen belangenconflict met dit onderwerp

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid, aanvaardbaarheid en veiligheid van geneesmiddelen met een spierrelaxerend effect voor volwassen patiënten met niet-specifieke lagerugpijn?

Achtergrond

Minerva verkende reeds meerdere therapeutische opties voor lagerugpijn, waaronder de spierrelaxerende werking van bepaalde moleculen, vertrekkende van de hypothese dat ze de pijn verlichten en de functie verbeteren door een vermindering van de spiercontractuur, die zeer vaak gepaard gaat bij dit syndroom. Deze hypothese, die men niet onderzocht voor diazepam, wat in België nochtans vaak voorgeschreven wordt voor acute lagerugpijn, toont geen enkel voordeel ten opzichte van placebo (1,2). Wat de indicatie voor niet-benzodiazepine spierrelaxantia in het geval van niet-specifieke lagerugpijn betreft, spreken de praktijkrichtlijnen elkaar tegen: de Amerikaanse richtlijn raadt ze aan (3), terwijl de Belgische praktijkrichtlijn van KCE ze afraadt (4), en de NICE-richtlijn er geen uitspraak over doet (5). Sindsdien zijn nieuwe studies over dit onderwerp verschenen. Een stand van zaken met betrekking tot de kennis hieromtrent lijkt nuttig.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar in Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Cochrane Back and Neck Group's trial register (via CENTRAL), ClinicalTrials.gov, het register van klinische studies van de EU en de International Clinical Trials van de Wereldgezondheidsorganisatie
- de literatuurreferenties van de gescreende full-textartikels en van vroegere systematische reviews werden doorzocht
- ook werd gezocht via PROSPERO naar alle lopende en recent voltooide systematische reviews.

Geselecteerde studies

- er werden gerandomiseerde klinische studies geïncludeerd met volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met niet-specifieke lagerugpijn, ongeacht de duur, die een geneesmiddel met spierrelaxerende werking voorgeschreven kregen, waarvan het effect werd vergeleken met placebo, standaardzorg, uitstel van zorg, of geen behandeling
- studies die de combinatie van twee geneesmiddelen vergeleken (bijvoorbeeld spierrelaxans plus ontstekingsremmer versus ontstekingsremmer alleen), werden eveneens in de review opgenomen

- de moleculen die in deze systematische review als spierrelaxerende geneesmiddelen worden beschouwd, zijn volgens de WHO Anatomical Therapeutic Chemical:
 1. middelen bij spierspasticiteit: ze worden gebruikt om de verhoogde spierspanning (spasticiteit) te verminderen, die vaak gepaard gaat met cerebrale parese, multiple sclerose en ruggenmergletsel. Voorbeelden: baclofen, dantroleen
 2. niet-benzodiazepine antispasmodica: ze worden gebruikt om acute spierkrampen te verminderen die vaak gepaard gaan met spierbeschadiging. Deze geneesmiddelen hebben ook een sterk sederende werking. Voorbeelden: carisoprodol, cyclobenzaprine, metaxalone, methocarbamol, thiocolchicoside, tizanidine, tolperisone, orfenadrine
 3. benzodiazepinen: ze worden gebruikt om acute spierspasmen te verminderen die vaak gepaard gaan met spierbeschadiging. Deze geneesmiddelen hebben ook een sterk sederende werking, evenals een anxiolytische, hypnotische en anticonvulsieve werking. Voorbeeld: diazepam
 4. varia: hoewel minder vaak geclassificeerd als spierrelaxantia, worden verschillende andere geneesmiddelen voorgeschreven omdat ze spierspasmen of spierspanning (spasticiteit), of beide, verminderen. Deze omvatten de botulinetoxinen en niet-benzodiazepine hypnotica. Voorbeelden: botulinetoxine, eszopiclone
- men includeerde 49 studies, waarvan er 31 in aanmerking kwamen voor een kwantitatieve analyse.

Bestudeerde populatie

- in totaal 6 505 volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met niet-specifieke lagerugpijn.

Uitkomstmeting

- de primaire eindpunten zijn pijn en aanvaardbaarheid (therapietrouw aan de voorgeschreven behandeling)
- secundaire eindpunten zijn functie, veiligheid (ongewenste effecten (eventueel ernstige)) en het aantal patiënten dat de studie verliet vanwege een ongewenst effect (=tolerantie).
- alle analyses werden gestratificeerd volgens klinisch gebruik van het spierrelaxerend middel (antispasmodicum, niet-benzodiazepine antispasmodicum, benzodiazepine en andere) en de duur van de lagerugpijn in de geïncludeerde studies; acuut (0-6 weken), subacuut (6-12 weken), chronisch (>12 weken) en gemengd (deelnemers met meerdere duurtijden van de symptomen).

Resultaten

- de volgende tabel geeft een overzicht van de resultaten voor niet-benzodiazepine spierrelaxantia bij acute (<2 weken) lagerugpijn.

Eindpunt	Uitkomstmeting	Resultaat	Zekerheid
Pijnintensiteit	gemiddeld verschil op een schaal van 0 tot 100	-7,7 (met 95% BI van -12,1 tot -3,3)	Zeer laag
Functie	gemiddeld verschil op een schaal van 0 tot 100	-3,3 (met 95% BI van -7,3 tot 0,7)	Zeer laag
Risico van ongewenst effect	relatief risico	1,6 (met 95% BI van 1,2 tot 2,0)	Laag tot zeer laag
Aanvaardbaarheid (risico van niet-naleving)	relatief risico	0,8 (met 95% BI van 0,6 tot 1,1)	Laag tot zeer laag

- het aantal studies dat andere spierrelaxantia of andere duurtijden van lagerugpijn onderzocht, was beperkt en gaf geen zekerheid wegens hun hoge risico van bias.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de werkzaamheid en de veiligheid van spierrelaxantia zeer onzeker is. Er zijn aanwijzingen van (zeer) geringe zekerheid dat niet-benzodiazepine spierrelaxantia een statistisch significant effect kunnen hebben op de pijn bij acute lagerugpijn, maar dit effect is klinisch niet relevant. Er is geen bewezen effect op de functie. Deze geneesmiddelen hebben veel ongewenste effecten. Grootschalige, placebogecontroleerde studies van hoge kwaliteit zijn dringend nodig om meer zekerheid te bekomen.

Financiering van de studie

Geen specifieke fondsen uit non-profit of commerciële sector ontvangen.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs hebben hun belangen gemeld en er zijn geen financiële banden noch activiteiten die dit werk kunnen hebben kunnen beïnvloeden.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)

Deze systematische review met meta-analyse werd uitgevoerd volgens de meest recente en rigoureuze methoden en criteria aanvaard in de literatuur. Twee auteurs identificeerden onafhankelijk van elkaar de studies. De auteurs voerden de data-extractie uit en beoordeelden het risico van bias van de geïncludeerde studies met behulp van de Cochrane risk of bias tool, alsook de mate van zekerheid met behulp van de GRADE-tool. Het PRISMA-instrument werd gebruikt voor de rapportage van de systematische review en de meta-analyse. De sensitiviteitsanalyses van de effecten gebeurden naar behoren en de heterogeniteit tussen de studies werd nagegaan. Dankzij de sterke uitbreiding van het aantal geïncludeerde studies, de nauwgezette analyse van bias en de homogenisering van de gegevens konden de conclusies van een eerdere meta-analyse worden genuanceerd, met een uiterst voorzichtige interpretatie van de resultaten (6).

Een methodologische beperking behelst het criterium aanvaardbaarheid, dat slechts een beperkte validiteit heeft, aangezien het heel goed mogelijk is dat patiënten hun behandeling hebben gestaakt omdat ze gewoon hersteld waren.

Interpretatie van de resultaten van de review

De beweegreden voor deze systematische review met meta-analyse is dat spierrelaxantia in de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk nog steeds op grote schaal worden gebruikt. Voor andere landen zijn geen gegevens beschikbaar. Alleen voor niet-benzodiazepine antispasmodica bij acute en gemengde lagerugpijn kon een meta-analyse worden uitgevoerd. Er was een hoge mate van heterogeniteit ($I^2 = 80\%$) voor acute lagerugpijn. De resultaten van deze systematische review suggereren op zijn minst om uiterst voorzichtig te zijn met het gebruik van spierrelaxantia bij lagerugpijn. Er zijn geen statistische argumenten die pleiten voor een gunstige risico-batenverhouding voor deze betrekkelijk heterogene therapeutische klasse.

Van alle in deze systematische review bestudeerde moleculen zijn er in België nog slechts enkele verkrijgbaar: tizanidine (Sirdalud®), baclofen en diazepam. In Frankrijk zijn twee moleculen beschikbaar: thicolchicoside (een colchicinerivaat dat onder de naam Coltramyl® op de markt wordt gebracht) en methocarbamol (Lumirelax®). Carisoprodol, met meprobamaat als metabooliet, is alleen in de Verenigde Staten verkrijgbaar. Chloorzoxazon, dat uit de handel werd genomen wegens ernstige levertoxiciteit en in België nog in bepaalde magistrale bereidingen wordt aangetroffen, werd in deze studie niet onderzocht (7).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticienet signaleert dat "spierverslappers effectiever zijn dan placebo, maar ze zijn niet effectiever dan NSAID's, en de combinatie van spierverslappers en NSAID's biedt geen extra

voordeel. Spierrelaxantia veroorzaken slaperigheid of duizeligheid bij bijna een derde van de patiënten. Een spierverslapper is echter een alternatief wanneer NSAID's niet geschikt zijn of ongewenste effecten veroorzaken" (8). De interactieve website van KCE over lagerugpijn ontraadt uitdrukkelijk het gebruik van spierrelaxantia in de behandeling van lagerugpijn (9). Zoals in de inleiding vermeld, raadt NICE antidepressiva en anti-epileptica af bij lagerugpijn, maar spreekt zich niet uit over spierrelaxantia (5). Revue Prescrire besluit tot een duidelijke ongunstige risicobatenverhouding van spierrelaxantia, aangezien ze niet doeltreffender zijn dan placebo, maar wel gepaard gaan met talrijke ongewenste effecten (10). Volgens het BCFI moeten "spierrelaxantia worden voorbehouden voor spasticiteit van medullaire of cerebrale oorsprong, met een zwak effect bij doses die talrijke ongewenste effecten veroorzaken" (11).

Besluit van Minerva

De resultaten van deze rigoreus opgezette systematische review met meta-analyse tonen geen klinisch significante werkzaamheid van spierrelaxantia ten opzichte van placebo of een controlegroep bij lagerugpijn. De geneesmiddelen met spierrelaxerende werking omvatten een vrij heterogene reeks moleculen, die allemaal op zich niet te verwaarlozen ongewenste effecten hebben, waaronder slaperigheid en duizeligheid. Er is geen statistisch of klinisch argument voor een gunstige risicobatenverhouding voor deze therapeutische klasse.

Referenties

1. Feron J-M. Toevoegen van diazepam aan naproxen geeft geen betere resultaten dan toevoegen van placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn? Minerva bondig 15/04/2018.
2. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C et al. Diazepam is no better than placebo when added to naproxen for acute low back pain. *Ann Emerg Med* 2017;70:169-176.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.002
3. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-30. DOI: 10.7326/M16-2367
4. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Low back pain and radicular pain: assessment and management. KCE Report 287. Belgian Health Care Knowledge Centre, 2017.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s : assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016.
6. Shaheed AC, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017;21:228-37. DOI: 10.1002/ejp.907
7. Denis B. Retrait du tétrazépam : un problème dans nos pratiques ? *RMG* 2013;306:34-41
8. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculair pijn. KCE/Ebpracticienet. Bijgewerkt door producent: 15/07/2018.
9. Zorgpad voor lage rugpijn en radiculair pijn. URL: <http://lagerugpijn.kce.be/>
10. Bilan 2022 des médicaments à écarter. Douleur – Rhumatologie. *Rev Prescrire* Décembre 2021;41:941.
11. Middelen bij spierspasticiteit. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI januari 2022.

Vergelijking van gliflozinen, incretinemimetica en metformine in de preventie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met type 2-diabetes

Referentie

Escobar C, Barrios V, Cosin J, et al. SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: a systematic review. *Diabet Med* 2021;38:e14502. DOI: 10.1111/dme.14502

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenconflict met dit onderwerp

Klinische vraag

Voorkomen SGLT-2-inhibitoren (gliflozinen) en GLP-1-receptoragonisten (incretinemimetica) toegediend zonder metformine, cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met metformine of andere hypoglykemische geneesmiddelen bij patiënten met type 2-diabetes?

Achtergrond

Voorschrijfstrategieën voor hypoglykemische medicatie bij type 2-diabetes blijven complex en controversieel.

In een editoriaal van Minerva in 2009 vat P. Chevalier het probleem samen (1):

- de gelijktijdige ('multi-target') aanpak van belangrijkste cardiovasculaire risicofactoren (met inbegrip van, maar niet beperkt tot glykemie) is doeltreffend op het vlak van cardiovasculaire preventie, en toont een aanhoudend effect.
- metformine toont een preventief cardiovasculair voordeel bij patiënten met overgewicht, na 10 jaar behandeling.
- een intensieve hypoglykemische behandeling (sulfonylurea en insuline, HbA1c van 7% versus 7,9%) levert na 10 jaar geen cardiovasculair voordeel op. Nochtans werd 10 jaar na het einde van een gerandomiseerde studie wel een voordeel op lange termijn waargenomen, ondanks het wegvallen van het verschil in HbA1c tussen de intensieve behandelingsgroep en de standaardbehandelingsgroep; hieruit blijkt het belang van vroegtijdige hypoglykemische behandeling bij type 2-diabetes.
- een intensieve hypoglykemische behandeling bij patiënten met hoog cardiovasculair risico leidt tot oversterfte.

De gezamenlijke consensus Verenigde Staten/Europa van 2009 beveelt daarom metformine aan als eerstelijnsbehandeling voor type 2-diabetes als de standaardbehandeling (gewichtsverlies, enz.) niet volstaat (2).

Vanaf dan werd door de regelgevende instanties aanbevolen om alle hypoglykemische middelen te onderwerpen aan een cardiovasculaire uitkomstenstudie (Cardiovascular outcomes trial – CVOT), met inclusie van een aanzienlijk aantal patiënten met een hoog cardiovasculair risico (d.w.z. met gewoonlijk een lang ziekteverloop); deze aanbeveling bleef in de meest recente versie behouden (3).

Zo werden twee klassen van hypoglykemische middelen, de GLP-1-analogen (incretinemimetica) en de SGLT-2-inhibitoren (gliflozinen), systematisch getest in fase 3-studies van het CVOT-type. Sommige van deze studies toonden, aanvankelijk tot grote verrassing van de onderzoekers, voor deze middelen een gunstig effect op de geobserveerde incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Rekening houdend met de meest recente gegevens suggereerden sommige auteurs dat geneesmiddelen met een bewezen cardiovasculair voordeel bij voorkeur te verkiezen zijn boven metformine. Recente richtlijnen bevelen deze nieuwe geneesmiddelen zelfs aan bij patiënten met type 2-diabetes én cardiovasculaire aandoeningen of met een hoog risico van cardiovasculaire gebeurtenissen (4).

Deze geneesmiddelen worden nu vaak samen met metformine gebruikt, omdat is aangetoond dat deze combinatie doeltreffend is. De hypothese van de auteurs van de hier geduide systematische review met meta-analyses was dat het wellicht niet nodig is om metformine toe te voegen om cardiovasculaire voordelen te bereiken met GLP-1-analogen en SGLT2-inhibitoren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase-, Medline- en Cochrane-databanken, aangevuld met het Clinical Trials.gov-register en de literatuurlijsten van de geselecteerde artikels.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin een subgroep van patiënten werd geïsoleerd aan wie SGLT2-inhibitoren of GLP-1-analogen werden toegediend zonder metformine (de interventiearm); de controlegroep kreeg metformine (en eventueel andere hypoglykemische middelen) en een placebo
- de auteurs selecteerden 15 publicaties afkomstig van 5 RCT's, waarvan 3 met GLP-1-analogen en 2 met SGLT2-inhibitoren
- men includeerde patiënten met type 2-diabetes én een cardiovasculaire gebeurtenis (myocardinfarct, CVA, hartdecompensatie, angor, cardiovasculair overlijden of een andere oorzaak) of een samengesteld eindpunt (MACE: major adverse cardiovascular events) of ten minste één cardiovasculaire risicofactor.

Bestudeerde populatie

- men selecteerde 50 725 patiënten: de gemiddelde leeftijd bedroeg 64 jaar; meer dan 50% had diabetes sinds minstens 10 jaar; 64-71% was man
- van alle patiënten had 65% een cardiovasculair accident; 99,9% van hen had ten minste één cardiovasculaire risicofactor.

Uitkomstmeting

- de resultaten worden uitgedrukt in HR, met 95% BI, gebruikmakend van een random-effectsmodel; heterogeniteit werd getoetst met I^2
- een post-hocanalyse vergeleek de interventie-subgroep met metformine met een placebo-subgroep met metformine, voor SGLT2-inhibitoren en voor GLP-1-analogen.

Resultaten

- de follow-up varieerde van 1,6 tot 7 jaar
- uit de resultaten blijkt dat bij patiënten zonder metformine bij aanvang, de GLP-1-analogen versus placebo het risico van MACE significant verminderden met 20% (HR 0,80 met 95% BI van 0,71 tot 0,89; $I^2=0\%$; 3 RCT's, N = 6 951, test voor subgroepverschillen: $p=0,70$; matige zekerheid) en dat SGLT2-inhibitoren het risico van MACE significant ook verminderden met 32% (HR 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,81; $I^2=0\%$; 2 RCT's, N=5 141, test voor subgroepverschillen: $p=0,51$; lage zekerheid).
- Voor het leesgemak worden de resultaten van de meta-analyse, inclusief de post-hocanalyse, in 2 tabellen weergegeven:

SGLT2-inhibitoren zonder metformine versus placebo in de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

SGLT2-inhibitoren	HR	95% BI	I ²	n
<i>Empagliflozine</i>	0,72	0,56 tot 0,93		1827
<i>Canagliflozine</i>	0,64	0,50 tot 0,82		2327
Meta-analyse	0,68	0,57 tot 0,81	0%	4154
Post-hoc analyse (associatie metformine en SGLT2-inhibitoren)	0,90	0,79 tot 1,03	NG	

GLP-1-analogen	HR	95% BI	I ²	n
Liraglutide	0,79	0,68 tot 0,91		2195
Exenatide	0,84	0,69 tot 1,03		2261
Albiglutide	0,79	0,62 tot 1,01		2495
Meta-analyse	0,79	0,70 tot 0,89	0%	6951
Post-hocanalyse (associatie metformine en GLP-1-analogen)	0,88	0,80 tot 0,96	70%	

HR = hazard ratio ; n = aantal deelnemers ; NG = niet gepreciseerd

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat SGLT2-inhibitoren en GLP1-analogen die bij aanvang van de behandeling zonder metformine worden toegediend, het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verminderen in vergelijking met placebo bij patiënten met type 2-diabetes met een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. Ze erkennen echter dat goed opgezette studies die de werkzaamheid van deze geneesmiddelen op specifieke cardiovasculaire effectoren aantonen, nodig zijn.

Financiering van de studie

Spanish Society of Cardiology.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten meegedeeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)

Alle geïncludeerde RCT's worden gefinancierd door de farmaceutische industrie. De auteurs onderzochten systematisch het risico van bias volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. Alleen de MACE-resultaten werden onderworpen aan een meta-analyse. De zekerheid van het bewijs is laag wegens het risico van bias in de studies, de onnauwkeurigheid van de resultaten en de indirectheid.

Als gevolg van de selectiecriteria van de verschillende studies is er een zeer grote bias van de geanalyseerde gegevens ten opzichte van de potentieel bestaande gegevens. De geselecteerde studies zijn alle van het CVOT-type (*zie inleiding*), met populaties die al sinds geruime tijd type 2-diabetes hadden, met een zeer hoog cardiovasculair risico of met vastgestelde orgaanschade.

Dit vormt een groot probleem voor de conceptuele legitimiteit van de door deze meta-analyse voorgestelde oplossing om de vergelijking van metformine versus SGLT2-inhibitoren of GLP-1-analogen te testen: het bewijs voor een preventieve cardiovasculaire werking van metformine (en sulfonamiden en insuline) bestaat alleen als metformine (en andere hypoglykemische geneesmiddelen) vroeg na de diagnose van diabetes wordt toegediend. Dit effect treedt pas zeer laat op ('legacy effect'), behalve bij een subgroep van obese patiënten, bij wie het effect vroeger optreedt (5,6).

Hoewel de geselecteerde studies allemaal gerandomiseerd waren, maakt de extractie van subgroepen met of zonder metformine bij aanvang van de studies de randomisatie ongeldig, aangezien er in geen van deze studies sprake was van stratificatie voor metformine en het voorschrijven van metformine afhangt van individuele klinische criteria, waaronder de nierfunctie, die vaak verminderd is bij doorgaans ernstig atheromateuze patiënten. Om deze bias aan te tonen, is het nodig toegang te hebben tot individuele gegevens, hetgeen niet het geval was voor de huidige meta-analyse. Onlangs werd een op individuele gegevens gebaseerde meta-analyse met dezelfde opzet gepubliceerd, die de grote verschillen bevestigt tussen de subgroepen met en zonder metformine (duur van diabetes, insulinebehandeling, nierfunctie, enz.) (7): de subgroepen zonder metformine zijn beduidend zieker.

Beoordeling van de studieresultaten (externe validiteit):

De systematische bias moet worden bekeken in het licht van de geloofwaardigheid en de interpretatie van de waargenomen resultaten, rekening houdende met de meest recente vooruitgang op het vlak van de werking van de bestudeerde moleculen.

- Gliflozinen:

Minerva besprak een systematische review met meta-analyse (2019) waaruit bleek dat gliflozinen (SGLT2-inhibitoren) bij patiënten met type 2-diabetes belangrijke voordelen hebben in het verminderen van hospitalisaties voor hartfalen, los van de vooraf bestaande atherosclerotische cardiovasculaire aandoening of de voorgeschiedenis van hartfalen (8,9).

Gliflozinen zijn ‘hybride’ diuretica, met zowel een osmotische werking (via een glycosurisch effect dat aanleiding geeft tot een hypoglykemisch effect) als een natriuretische werking; het zijn deze diuretische eigenschappen die het meest waarschijnlijk verklaren wat in alle gliflozine/CVOT-studies wordt waargenomen, met een vermoedelijk klasse-effect, namelijk een glykemieonafhankelijk voordeel met betrekking tot de preventie of behandeling van hartfalen (10-12). De kans is nog groter dat dit effect wordt waargenomen wegens de hierboven beschreven systematische bias (13). De post-hocanalyse ondersteunt deze interpretatie; daarom levert deze meta-analyse geen nieuwe informatie voor gliflozinen op.

- Incretinemimetica:

Minerva wees in 2019 ook op de beperkingen van onze kennis met betrekking tot de GLP-1-analogen (14-16). Nochtans liet een studie over liraglutide, waarvan het primaire eindpunt een samengesteld cardiovasculair eindpunt was, een gunstig effect zien ten opzichte van placebo. Het was evenwel niet mogelijk om een definitieve conclusie te trekken over de daadwerkelijke cardioprotectieve werkzaamheid wegens een door het protocol veroorzaakt onevenwicht tussen de interventie- en de placebogroep. Zo bleek inderdaad dat de placebogroep aanzienlijk meer hypoglykemische geneesmiddelen gebruikte en dat er meer ernstige hypoglykemiegevallen werden gemeld. Een statistisch significante cardiovasculaire winst met exenatide of lixisenatide versus placebo bij patiënten met type 2-diabetes én een significante cardiovasculaire voorgeschiedenis kon niet worden aangetoond.

De waargenomen resultaten voor semaglutide moeten, net als voor liraglutide, met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het voorschrijven van hypoglykemische geneesmiddelen bij de patiënten in de controlegroep tijdens het onderzoek verdubbelde (17).

De GLP-1-analogen bootsen de werking na van GLP-1, een intestinaal peptidehormoon, waardoor de insulinesecretie wordt gestimuleerd (zoals bij sulfonamiden), terwijl de maaglediging en de eetlust verminderen (18). Het vermeende preventieve cardiovasculaire effect in de CVOT-studies met significante superioriteit lijkt in feite verband te houden met een toename van cardiale gebeurtenissen in de controlearm, gebeurtenissen die kunnen worden toegeschreven aan hypoglykemie, die op hun beurt verband houden met een significante toename van het voorschrijven van sulfonamiden en insuline in de controlearm. Deze hypothese, die reeds werd overgenomen door Minerva (14-16), is bij type 2-diabetes globaal te verklaren door een mechanisme van hartritmestoornissen (19) en gaf aanleiding tot verder onderzoek in de LEADER-studie (20,21).

Door in de huidige meta-analyse patiënten met gemiddeld ernstiger ziekte te isoleren, stijgt kunstmatig de kans op het waarnemen van een preventief pseudo-effect van GLP-1-analogen (13).

Dat lijkt opnieuw te worden bevestigd door de post-hocanalyse van de auteurs; deze meta-analyse levert geen nieuwe informatie op voor incretinemimetica.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de eerste lijn blijft metformine aanbevolen als eerste stap in de medicamenteuze aanpak om bij type 2-diabetes de hyperglykemie onder controle te krijgen, wanneer hygiënische en dieetmaatregelen falen. Dit past in een globale aanpak die gericht is op het controleren en beheersen van alle cardiovasculaire risicofactoren, met naast hyperglykemie: gewicht, roken, hypertensie, dyslipidemieën. De meest recente internationale consensus - EASD/ADA-2019 - stelt bepaalde SGLT2-inhibitoren of GLP-1-receptorantagonisten voor in vroege combinatie met metformine (4). Minerva is van oordeel dat ze bij type 2-diabetes alleen moeten worden overwogen in klinische omstandigheden waarin het nut ervan is aangetoond, en dat is voor de eerste categorie 'hartdecompensatie' en voor de tweede categorie 'patiënten bij wie hypoglykemie een groot risico vormt'. We moeten evenwel opmerken dat volgens het tijdschrift Prescrire de risico-batenverhouding voor de hypoglykemische werking van gliflozinen ongunstig blijft (22).

We kunnen niet genoeg de nadruk leggen op het langetermijnvoordeel van een doeltreffende en zo lang mogelijk volgehouden hypoglykemiebehandeling vanaf het begin van de aandoening (23,24).

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met meta-analyse blijkt dat SGLT2-inhibitoren en GLP-1-analogen die bij aanvang zonder metformine worden toegediend, het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verminderen in vergelijking met placebo bij patiënten met type 2-diabetes én een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen.

De auteurs plaatsen in de meta-analyse de 3 medicamenteuze hyperglykemiebehandelingen ter preventie van cardiovasculaire complicaties bij type 2-diabetes conceptueel op hetzelfde niveau: metformine, SGLT2-inhibitoren en GLP-1-analogen. De gedetailleerde analyse van deze meta-analyse vergeleken met de kwaliteit van het bewijs in de literatuur, laat niet toe om dit idee te ondersteunen. Alleen studies speciaal opgezet om te beantwoorden aan deze conceptualisatie (inclusie van patiënten bij het begin van hun aandoening, langdurige follow-up, directe vergelijkingen) kunnen een voldoende niveau van bewijs leveren.

Referenties

1. Chevalier P. Controle van type 2-diabetes: wat is er nieuw voor de praktijk? [Editoriaal] Minerva 2009;8(6):73.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2009;32:193-203. DOI: 10.2337/dc08-9025
3. FDA. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control. Guidance for Industry. FDA March 2020. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry> (geconsulteerd op 12/09/2021).
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:487-93. DOI: 10.2337/dci19-0066
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8

7. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:382-90. DOI: 10.1111/dom.14226
8. Vanhaeverbeek M. Spelen SGLT2-inhibitoren (gliflozinen) een rol in de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire of renale gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva bondig* 15/06/2021.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
10. Sarzani R, Giuliotti F, Di Pentima C, Spannella F. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: peculiar "hybrid" diuretics that protect from target organ damage and cardiovascular events. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1622-32. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.05.030
11. Hupfeld C, Mudaliar S. Navigating the "MACE" in cardiovascular outcomes trials and decoding the relevance of atherosclerotic cardiovascular disease benefits versus heart failure benefits. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1780-9. DOI: 10.1111/dom.13740
12. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* 2021;144:1284-94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824
13. D'Andrea E, Kesselheim AS, Franklin JM, et al. Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:154. DOI: 10.1186/s12933-020-01133-1
14. Goderis G. Langetermijneffecten van GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale uitkomsten. *Minerva bondig* 15/05/2019.
15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917
16. Mann JF, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1616011
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
18. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008;158:773-84. DOI: 10.1530/EJE-07-0804
19. Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738-47. DOI: 10.2337/db13-0468
20. Zinman B, Marso SP, Christiansen E, et al; LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER Experience. *Diabetes Care* 2018;41:1783-91. DOI: 10.2337/dc17-2677
21. Heller SR, Geybels MS, Iqbal A, et al. A higher non-severe hypoglycaemia rate is associated with an increased risk of subsequent severe hypoglycaemia and major adverse cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes in the LEADER study. *Diabetologia* 2022;65:55-64. DOI: 10.1007/s00125-021-05556-7
22. Prescrire Rédaction. Prévention des complications cardio-vasculaires du diabète de type 2. Pas de progrès avec l'ertugliflozine. *La Revue Prescrire* 2021;453:524-25.
23. Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care* 2021;dc203097. DOI: 10.2337/dc20-3097
24. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;dc202439. DOI: 10.2337/dc20-2439

Een nieuwe studie naar behandelingen voor schouderpijn

Referentie

Cederqvist S, Flinkkilä T, Sormaala M, et al. Non-surgical and surgical treatments for rotator cuff disease: a pragmatic randomised clinical trial with 2-year follow-up after initial rehabilitation. *Ann Rheum Dis* 2020;80:796-802. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219099

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite à l'UCL
Geen belangenconflicten met dit onderwerp

Klinische vraag

Is een chirurgische ingreep bij patiënten ouder dan 35 jaar met een rotatorcuffletsel doeltreffender dan een niet-chirurgische aanpak op het vlak van pijn en functie na een eerste onsuccesvolle revalidatie van 3 maanden?

Achtergrond

Schouderpijn is een relatief frequente aandoening in de huisartsenpraktijk. De meest voorkomende oorzaak (60-70% van de gevallen) is een rotatorcuffaandoening (1). In de meeste gevallen gaat het om een leeftijdsgebonden degeneratieve aandoening. Deze aandoening gaat vaak gepaard met invaliditeit en aanzienlijke aanhoudende pijn (2). Slechts 50% van de nieuw gediagnosticeerde schouderaandoeningen genezen binnen de zes maanden en in de helft van deze gevallen kan de functionele beperking tot 2 jaar duren (2). Wat de letsels van de rotator cuff betreft, spreekt men van transfixerende of niet-transfixerende scheuren (op basis van arthrografische gegevens). Een volledige scheur van de rotator cuff kan traumatisch zijn of het resultaat van een lange voorgeschiedenis van rotatorcuffpathologie (seniele schouder). Dit artikel behandelt niet het probleem van de volledige scheur, dat men doorgaans niet vaak ziet in de eerste lijn.

Talrijke studies onderzochten de behandeling van schouderpijn en hebben tot doel om duidelijke evidence-based behandelingsrichtlijnen te kunnen opstellen.

In 2019 analyseerde Minerva een gerandomiseerde studie over de bijdrage van acromioplastiek in de behandeling van schouderpijn (3,4). De resultaten van de vergelijking van placebochirurgie met subacromiale decompressie toonden geen superioriteit van decompressie bij patiënten met subacromiaal impingementsyndroom 24 maanden na de ingreep. Daarom bood deze studie geen grond om subacromiale decompressie uit te voeren bij patiënten met subacromiaal impingementsyndroom. Een tweede in 2020 door Minerva besproken studie kwam tot een genuanceerder besluit (5,6). Deze pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie toonde een matig, maar statistisch significant voordeel van chirurgie op de functie en de pijn na 10 jaar bij patiënten met een degeneratief rotatorcuffletsel van niet meer dan 3 cm. We gaven aan dat de keuze tussen conservatieve behandeling en chirurgische reparatie niet formeel wordt bepaald door het wetenschappelijk bewijs, noch uit RCT's, noch uit meta-analyses, maar dat de voorkeur eerder gaat naar chirurgische reparatie, zeker bij jonge patiënten. Dat neemt niet weg dat er een grote mate van klinisch oordeel nodig is van de kant van de chirurg. Het hier geanalyseerde artikel verscheen online in december 2020 en in de *Annals of Rheumatic Disease* in 2021.

Samenvatting

Methodologie

Bestudeerde populatie

- de auteurs gebruikten een reeks van 3 233 patiënten die voor problemen aan de bovenste ledematen werden verwezen naar de orthopedische consultaties van 2 Finse ziekenhuizen

- ze selecteerden, na exclusie van patiënten jonger dan 35 jaar, 664 patiënten met recente klachten (<3 maanden) of patiënten met een trauma of die een chirurgische behandeling hadden ondergaan, alsook met bepaalde specifieke pathologieën zoals tendinitis calcificans
- na exclusie wegens onder meer afwezigheid van informed consent, omartrose of onherstelbare rotatorcuffscheur, kwamen er 417 toch in aanmerking voor inclusie
- onmiddellijk vóór de randomisatie beoordeelden de bij het onderzoek betrokken kinesitherapeuten de primaire en secundaire eindpunten om de uitgangsscores te bepalen; vervolgens werden 230 patiënten geëxcludeerd voor randomisatie wegens vroege chirurgie (n=50), milde of geen symptomen (n=102), onherstelbare pees (n=19) of andere (n=59);
- uiteindelijk werden 187 patiënten of 190 schouders gestratificeerd naar geslacht en type letsel, per blok gerandomiseerd in twee groepen: (1) chirurgische behandeling - 95 schouders waarvan er 59 daadwerkelijk werden geopereerd en (2) niet-chirurgische behandeling - 95 schouders waarvan er 12 werden geopereerd; de patiënten in de niet-chirurgische behandelingsarm gingen door met de revalidatiebehandeling.

Studieopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie

- een bijzonder kenmerk van deze studie was dat de patiënten na inclusie gedurende 3 maanden een conservatieve behandeling kregen
- na deze periode ondergingen ze allemaal een MRI-arthrografie (MRA(magnetische resonantie angiografie) om na te gaan of er sprake was van transfixerende scheuren
- de conservatieve behandeling gedurende 3 maanden en de diagnostische stappen (MRA) vonden plaats vóór de randomisatie
- de schouders werden bij aanvang en aan het einde van de studie beoordeeld door kinesitherapeuten betrokken bij het onderzoek.

Uitkomstmeting

- pijn op de VAS-score, functioneren, kwaliteit van leven

Resultaten

- in beide reeksen werden 80 schouders gedurende 2 jaar opgevolgd
- er kon een chirurgische oplossing worden aangeboden aan alle patiënten in geval van ernstige pijn of functieverlies; aan patiënten zonder transfixerende scheur werd arthroscopische subacromiale decompressie voorgesteld, terwijl patiënten met een transfixerende scheur werden behandeld met een herplaatsing van de cuff met behulp van ankers via een arthroscopische of een mini-open ingreep
- na 2 jaar follow-up was de gemiddelde VAS-score gedaald met 31 punten (95% BI van 26 tot 35) in de niet-chirurgische groep en met 34 (95% BI van 30 tot 39) in de chirurgische groep; het verschil tussen de groepen was niet significant (gemiddeld verschil van 4 met 95% BI van -3 tot 10; p=0,25)
- voor de functie bedroeg het gemiddelde verschil 3,4 (95% BI van -0,4 tot 7,1; p=0,077) bij patiënten met transfixerende scheuren toonden de resultaten een pijnvermindering (13 punten met 95% BI van 5 tot 22; p=0,002) en een verbetering van de functie (7,0 met 95% BI van 1,8 tot 12,2; p=0,008) in het voordeel van chirurgie
- de scores met betrekking tot kwaliteit van leven toonden geen statistisch significant verschil tussen de 2 groepen na 2 jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat hun resultaten aantonen dat chirurgie geen betere resultaten oplevert dan een niet-chirurgische behandeling in de meeste gevallen van rotatorcuffpathologie. Bij symptomatische patiënten zonder cuffperforatie levert chirurgie geen voordeel op, zelfs als conservatieve behandeling vooraf niet doeltreffend bleek te zijn. In gevallen van transfixerende scheuren in de cuff zonder respons

op een conservatieve behandeling, geeft reparatie van de cuff daarentegen betere resultaten dan het voortzetten van de conservatieve behandeling.

Financiering van de studie

Financiering door de Academy of Finland en National Competitive Research Funding van de University of Eastern Finland.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkele auteur heeft belangenconflicten bij dit artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)

Dit is een pragmatisch, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in Finland. Het protocol is goed beschreven, de eindpunten zijn klinisch relevant en de beoordelingsinstrumenten zijn gevalideerd. De berekende studiepowaer werd niet bereikt: daarvoor waren er 100 patiënten in elke groep nodig. De bij het onderzoek betrokken kinesitherapeuten waren niet geblindeerd. Er werd geen sham-ingreep uitgevoerd, maar dit lijkt consistent met een pragmatische studie. De auteurs melden dat patiënten in de niet-chirurgische groep vaker een corticosteroïdinfiltatie kregen, maar het is moeilijk te achterhalen wanneer dit gebeurde en of het een klinische impact had die van invloed was op de studie.

Beoordeling en interpretatie van de resultaten (externe validiteit)

Het is een complexe studie met veel cross-over. We moeten benadrukken dat deze studie nauw aansluit bij de gebruikelijke praktijk en de a priori gedeelde besluitvorming, hoewel dat niet duidelijk in het protocol wordt toegelicht. Dit betekent dat het klinisch oordeel belangrijk blijft. Zo werden bijvoorbeeld 50 patiënten, na de conservatieve behandeling van 3 maanden, geopereerd nog voor de randomisatie plaatsvond. De resultaten hebben alleen betrekking op patiënten met een, al dan niet transfixerende, rotatorcuffscheur die maximaal 15 kinesitherapie sessies kregen, zonder afdoende klinische verbetering, beoordeeld aan de hand van een MRI, en zonder onmiddellijke indicatie voor chirurgie. We moeten er ook op wijzen dat sommige patiënten in beide armen werden geopereerd, terwijl andere niet werden geopereerd (bijvoorbeeld 36/95 in de chirurgische groep).

De studie bevestigt, zoals verwacht, het beperkte belang van subacromiale decompressie van schouderpijn zonder transfixerende cuffsletsels. Maar, ook dat bewezen cuffscheuren die symptomatisch blijven, hersteld moeten worden. Deze meer open studie bevestigt de resultaten van de studies uit 2019 en 2020.

E. Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk?

UpToDate stelt als eerste stap een conservatieve behandeling voor. Het doel van kinesitherapie is de beweeglijkheid van de schouder te behouden. Als de kinesitherapie pijn veroorzaakt, is ze contraproductief en riskeert ze de kapselretractie te verergeren. Men stelt *medicamenteuze pijnstilling voor, met name systemische NSAID's*. Soms kan een corticosteroïdinjectie nodig zijn. In twijfelgevallen, met name bij langdurige symptomen of wanneer er onzekerheid is over de noodzaak tot een ingreep, kan aanvullende beeldvorming noodzakelijk zijn. In het geval van degeneratieve, symptomatische of verergerde cuffscheuren ondanks conservatieve behandeling kan chirurgische behandeling worden voorgesteld op basis van patiëntspecifieke criteria (leeftijd, algemene toestand, verwachting van functioneel herstel, grootte van de scheur en spierdegeneratie) (3,7).

Besluit van Minerva

Deze pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde, methodologisch goed opgezette studie heeft de voordelen alsook de beperkingen van een studie die te dicht bij de klinische praktijk staat: het laat veel over aan het klinisch oordeel. De resultaten tonen dat chirurgie na een revalidatiebehandeling van 3 maanden zonder afdoende klinische werkzaamheid geen betere resultaten geeft dan niet-chirurgische behandeling in de meeste gevallen van rotatorcuffpathologie, vooral wanneer er geen sprake is van een cuffperforatie. Bij transfixerende cuffscheuren zonder respons op een conservatieve behandeling, geeft cuffreparatie daarentegen betere resultaten op het gebied van pijn en functie dan het voortzetten van de conservatieve behandeling.

Referenties

1. Masters S, Burley S. Shoulder pain. *Aust Fam Physician* 2007;36:414-6, 418-20.
2. Kermode T, Pasche O, Cornuz J, Zufferey P. Epauledouloureuse : prise en charge ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2013;408:2205-11.
3. Rombouts JJ. Biedt acromioplastie voordeel bij de behandeling van schouderpijn? *Minerva bondig* 15/09/2019.
4. Paavola M, Malmivaara A, Taimela S, et al; Finnish Subacromial Impingement Arthroscopy Controlled Trial (FIMPACT) Investigators. Subacromial decompression versus diagnostic arthroscopy for shoulder impingement: randomised, placebo surgery controlled clinical trial. *BMJ* 2018;362:k2860. DOI: 10.1136/bmj.k2860
5. Rombouts JJ. Behandeling van kleine en middelgrote rotator cuff scheuren: chirurgisch herstel of revalidatiebehandeling? *Minerva bondig* 15/11/2020.
6. Moosmayer S, Lund G, Seljom US, et al. At a 10-year follow-up, tendon repair is superior to physiotherapy in the treatment of small and medium-sized rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101:1050-60. DOI: 10.2106/JBJS.18.01373
7. UpToDate. Rotator cuff tendinopathy.

Verkorting adjuvante hormoontherapie met een aromataseremmer van 10 naar 7 jaar bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerde hormoonreceptorpositieve borstkanker na excisiechirurgie

Referentie

Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385:395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2104162

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Geen belangenconflict met het onderwerp

Aromataseremmers, zoals anastrozol, letrozol, exemestaan, blokkeren de omzetting van androgenen in oestrogenen in de andere perifere weefsels dan de eierstokken. Ze worden gebruikt als adjuvante hormoontherapie na chirurgie bij postmenopauzale vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker met hormoonreceptoren. Zij dienen als alternatief voor de anti-oestrogenen zoals tamoxifen (1). Minerva besprak de belangrijkste studies over dit onderwerp. Uit een vergelijkende studie met tamoxifen bleek anastrozol als adjuvante behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen doeltreffend en goed getolereerd te worden (2,3). Uit ander onderzoek komt naar voren dat een eerste behandeling met exemestaan, een andere aromataseremmer, gedurende 5 jaar evenwaardig is aan een sequentiële therapie met tamoxifen gedurende 2-3 jaar, gevolgd door exemestan tot 5 jaar in totaal (4,5). Een andere vergelijkende studie, waarbij sequentiële therapie met tamoxifen en letrozol, een ander analoog, geen betere resultaten kon voorleggen dan letrozol in monotherapie, wees uit dat een adjuvante monotherapie met letrozol superieur is aan tamoxifen (6,7). Ten slotte toonde een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie een significant betere ziektevrije overleving na behandeling met letrozol gedurende een langere periode tot 10 jaar, zonder verschil in overleving, maar met een groter aantal ongewenste effecten ter hoogte van de botten (osteoporose en fracturen) (8,9). Er waren echter onvoldoende gegevens beschikbaar over de risico-batenverhouding om deze hormoontherapie met aromataseremmers als standaardbehandeling te beschouwen. We moeten er wel op wijzen dat deze drie middelen werden vergeleken in een gecontroleerde studie zonder aantoonbaar verschil in doeltreffendheid (10).

Een nieuwe gerandomiseerde studie had tot doel om na te gaan of een kortere adjuvante therapie (minder dan tien jaar) kan worden ingezet (11). Deze studie, de ‘Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 16’ genaamd, werd uitgevoerd door een Oostenrijkse onderzoeksgroep en AstraZeneca. Postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker die 5 jaar adjuvante hormoontherapie met tamoxifen en/of een aromataseremmer hadden gekregen, werden nog eens gerandomiseerd in een groep die een anastrozoltherapie kreeg van 2 jaar (2-jarige arm, in totaal 7 jaar) en een groep die een anastrozoltherapie kreeg van nog eens 5 jaar (5-jarige arm, in totaal 10 jaar). Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving. Secundaire eindpunten waren globale overleving, het optreden van contralaterale borstkanker, het optreden van een tweede primaire kanker en het optreden van klinische botbreuken.

Van de 3 484 aan de studie deelnemende vrouwen (mediane leeftijd: 64 jaar; 66,9% N0 wat wil zeggen geen positieve lymfeknopen), bleven er 3 208 progressievrij na de eerste 2 jaar van adjuvante therapie met anastrozol na de randomisatie. Ziekteprogressie of overlijden trad op bij 335 vrouwen in elke behandelingsgroep in de primaire analyse 8 jaar na de randomisatie (HR 0,99 met 95% BI van 0,85 tot 1,15; $p=0,90$). Er waren geen verschillen tussen de groepen (en binnen de subgroepen) voor de secundaire eindpunten, waaronder de globale overleving (87,5% in de 2-jaarsgroep en 87,3% in de 5-jaarsgroep), met uitzondering van een hoger risico van klinische botbreuken in de 5-jaarsgroep dan in

de 2-jaarsgroep (6,3% versus 4,7%; HR 1,35 met 95% BI van 1,00 tot 1,84). Na 5 jaar bedroeg de number needed to harm (NNH) voor het optreden van een fractuur 63 (met 95% BI van 32 tot 953). Het hier geduide onderzoek is een gerandomiseerd open-label fase III-studie met gestratificeerde randomisatie die rekening hield met de voornaamste prognostische factoren bij niet-gemetastaseerde borstkanker. Uit statistische overwegingen had men gepland om ongeveer 3 500 patiënten te includeren, hetgeen werd gehaald. Hierbij werden zowel de primaire als de secundaire doelstellingen bereikt. Deze patiënten werden gerekruteerd voor de voortzetting van de adjuvante hormoontherapie na de eerste 5 jaar van deze behandeling. Die therapie was heterogeen, wat de studie minder zuiver maakt: 51,0% kreeg tamoxifen alleen, 7,3% kreeg een aromataseremmer alleen en 41,7% kreeg een aromataseremmer in combinatie met tamoxifen. Een ander probleem bij de selectie van patiënten is het grote aantal NO-gevallen zonder adenopathie (66,3%) en kleine T1-tumoren (<2 cm) (72,3%) met relatief weinig hooggradige tumoren (19,4%). Het zijn echter vooral de grotere tumoren met hooggradige adenopathie die in dit stadium de prognose bepalen. De selectie van de patiënten kan dus voor discussie vatbaar zijn, aangezien hieruit niet kan worden geconcludeerd of het zin heeft om de adjuvante hormoontherapie langer voort te zetten in geval van slechte prognosefactoren. De auteurs voerden een intention-to-treatanalyse uit, wat in dit geval bijzonder belangrijk is omdat, waarschijnlijk om redenen van tolerantie, 20% van de vrouwen na 2 jaar en 33% na 5 jaar stopten met anastrozol, ook al hadden ze bij inclusie allemaal al 5 jaar adjuvante chemotherapie gekregen. De clinicus moet zich van al deze zaken bewust zijn alvorens een adjuvante therapie aan te bevelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het KCE beveelt aan om aan postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve borstkanker een adjuvante hormoontherapie aan te bieden met tamoxifen (gedurende 5 jaar) of met anastrozol (gedurende 5 jaar) of met letrozol (gedurende 5 jaar) of met tamoxifen (gedurende 2-3 jaar) gevolgd door een aromataseremmer (totale hormoontherapie van 5 jaar) of met een aromataseremmer (gedurende 2 jaar) gevolgd door tamoxifen (totale hormoontherapie van 5 jaar) (12). Voortzetting van de behandeling met een aromataseremmer (tot maximaal 5 jaar) moet worden overwogen in geval van een positieve lymfeklier of een negatieve lymfeklier met hoog risico (pT2 of graad III). De ESMO, de 'European Society of Medical Oncology', stelt voor om een verlenging van de adjuvante therapie met alle patiënten te bespreken, behalve die met een zeer laag hervalrisico (13). Echter de optimale duur en het optimale schema ervan zijn momenteel onbekend. Het gebruik van aromataseremmers gedurende meer dan 5 jaar levert weinig voordeel op. Deze aanbevelingen worden ondersteund door Aziatische wetenschappelijke verenigingen (14). Volgens de ASCO, de 'American Society of Medical Oncology' (15), mogen vrouwen die een langdurige adjuvante hormoontherapie krijgen, niet langer dan 10 jaar in totaal behandeld worden. Patiënten zonder lymfeklieraantasting zijn potentiële kandidaten; patiënten met lymfeklieraantasting moeten een uitgebreide therapie met aromataseremmers aangeboden krijgen, in totaal gedurende maximaal 10 jaar. Volgens het tijdschrift *Prescrire* (16) moet de keuze van het geneesmiddel met de patiënte worden besproken, rekening houdende met het profiel van ongewenste effecten. Bij het aanbevelen van een adjuvante hormoontherapie van minder dan tien jaar moet men rekening houden met de hier geduide studie.

Besluit van Minerva

Bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker die 5 jaar adjuvante hormoontherapie hebben gekregen, levert een aanvullende hormoontherapie met een aromataseremmer gedurende 5 jaar geen voordeel op in vergelijking met aanvullende therapie gedurende 2 jaar, maar wordt die wel geassocieerd met een hoger risico van botbreuken.

Referenties

1. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Anti-hormonale middelen in de oncologie. Aromatase-inhibitoren. BCFI december 2021.
2. Cocquyt V. Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker. *Minerva* 2004;3(1):2-4.
3. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists's Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09088-8
4. Cocquyt V. Aromatase-inhibitoren als adjuvante hormonale behandeling voor borstkanker: upfront of sequentiële behandeling na 2-3 jaar tamoxifen? *Minerva* bondig 28/11/2011.
5. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM) : a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 ;377 :321-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62312-4
6. Stribos M, Cocquyt V. Adjuvante monotherapie met letrozol is superieur aan tamoxifen bij postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker. *Minerva* bondig 28/11/2012.
7. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al ; BIG 1-98 Collaborative Group ; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer : the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70270-4
8. De Bock M, Cocquyt V. Een adjuvante behandeling met aromatase-inhibitoren tot 10 jaar verlengen bij postmenopauzale hormoonreceptor-positieve borstkanker? *Minerva* bondig 15/03/2017.
9. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1604700
10. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3) : a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ;19:474-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30116-5
11. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385 :395-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2104162
12. Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al. Borstkanker bij vrouwen: diagnose, behandeling en follow-up – Synthese. Good Clinical Practice (GCP). KCE Reports 143As – 3de EDITIE. D/2013/10.273/35.
13. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30:1194-220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
14. Park YH, Senkus-Konefka E, Im S-A, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer : a KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2020 ;31:451-69. DOI : 10.1016/j.annonc.2020.01.008
15. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.2258
16. Traitement hormonal adjuvant du cancer du sein. En choisir les modalités avec les patientes. *Prescrire* 2019 ;39:290.