



Inhoud december 2022 volume 21 nummer 10

Duiding

- Kan een beslissingsondersteuningstool een meerwaarde zijn bij de diagnose van acuut hartfalen?
Miek Smeets 221
- Het nut van een FODMAP-voedingsinterventie via een mobiele applicatie in vergelijking met een spasmodicum bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom
Patrick Mullie 226
- Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: medicamenteuze therapie met of zonder endoscopische sinusheelkunde?
Manon Blauwblomme 230
- Voorkomt een multifactorieel valpreventieprogramma valincidenten in woonzorgcentra?
Sofie Sevenants, Koen Milisen, Ellen Vlaeyen 234
- Effect van multicomponente thuisrevalidatie na heupfractuur bij ouderen?
Kuni Vergauwen 238
- Dosis-responsrelatie tussen fysieke activiteit en risico van depressie
Daphne Kos 242
- 7 of 14 dagen antibiotica voor afebrile urineweginfecties bij mannen?
Janos Lacante 246
- Heeft danstherapie een meerwaarde voor ouderen met milde cognitieve achteruitgang?
Joke Spildooren 250
- Het effect van tijdgebonden eten met calorierestrictie bij volwassenen met obesitas?
Nina Van Den Broecke 254
- Het effect van hypnose en mindfulnessmeditatie op chronische pijn?
Elien Cornelis 258

Kan een beslissingsondersteuningstool een meerwaarde zijn bij de diagnose van acuut hartfalen?

Referentie

Lee KK, Doudesis D, Anwar M, et al. Development and validation of a decision support tool for the diagnosis of acute heart failure: systematic review, meta-analysis, and modelling study. *BMJ* 2022;377:e068424. DOI: 10.1136/bmj-2021-068424

Duiding

Miek Smeets, huisarts
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met afkapwaarde van 300 pg/ml en van de CoDe-HF beslissingsondersteuningstool met integratie van NT-proBNP als continue waarde voor de diagnose van acuut hartfalen?

Achtergrond

De diagnose van hartfalen is moeilijk omdat patiënten zich vaak presenteren met aspecifieke symptomen en klinische tekens (1). Heel wat richtlijnen bevelen N-terminaal pro-B-type natriuretische peptide (NT-proBNP) aan als diagnostische test om de diagnose te ondersteunen (1-4). Het gebruik van NT-proBNP is echter in de praktijk nog niet breed geïmplementeerd, deels door een gebrek aan toegankelijkheid van de test (niet terugbetaald in België), deels omdat de interpretatie van de test bemoeilijkt wordt door beïnvloedende factoren zoals leeftijd, geslacht, BMI en nierfunctie (5). Een Belgische studie uit 2016 vergeleek de waarde van 4 diagnostische beslissingsregels voor de diagnose van hartfalen bij 80-plussers in de eerste lijn en kwam tot het besluit dat een NT-proBNP met een afkapwaarde van 400 pg/ml de beste (en enige) discriminator was om te besluiten tot verwijzing in deze leeftijdsgroep (6). Het nut van NT-proBNP voor het aantonen of uitsluiten van acuut hartfalen werd echter nog onvoldoende onderzocht (7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials

Geselecteerde studies

- inclusie van studies bij patiënten ≥ 18 jaar met vermoeden van acuut hartfalen in een setting voor acute zorg, waarbij NT-proBNP in het bloed bepaald werd op de dag van aanmelding en waarbij de diagnose van hartfalen met een aanvaardbare referentietest werd aangetoond; van de 30 studies die aan de inclusiecriteria voldeden waren voor 14 studies de individuele patiëntgegevens beschikbaar: 2 RCT's en 12 prospectieve cohortstudies met mediaan 488 (IQR 322 tot 1 053) patiënten per studie

Bestudeerde populatie

- 10 369 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 69,3 jaar, 53,3% mannen, die zich met een vermoeden van acuut hartfalen aanmeldden op de spoedgevallendienst (N=13) of op de afdeling cardiologie en pneumologie (N=1).

Uitkomstmeting

- gepoolde sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde van NT-proBNP met afkapwaarde < 300 pg/ml om acuut hartfalen uit te sluiten en met

afkapwaarde >450, >900 en >1 800 pg/ml (voor respectievelijke leeftijd <50 jaar, 50-75 jaar en >75 jaar) om acuut hartfalen aan te tonen; aangevuld met diagnostische accuraatheid van deze afkapwaarden in subgroepen gestratificeerd volgens leeftijd, geslacht, etniciteit, BMI, nierfunctie, anemie en de aanwezigheid van comorbiditeit (hartfalen, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, VKF, COPD)

- bepaling van de NT-proBNP-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan uitsluiten (NPV \geq 98%) en de NT-proBNP-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan aantonen (PPV \geq 75%)
- ontwikkeling en validatie van een beslissingsondersteuningstool voor acuut hartfalen (Collaboration for the Diagnosis and Evaluation of Heart Failure (CoDE-HF)*) met een waarschijnlijkheidsscore van 0 tot 100, dat NT-proBNP als continue variabele integreert met een selectie van eenvoudige objectieve klinische kenmerken die geassocieerd zijn met acuut hartfalen (leeftijd, eGFR, hemoglobine, BMI, hartritme, bloeddruk, perifeer oedeem, COPD en ischemisch hartlijden); bepaling van de score-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan uitsluiten (NPV \geq 98%) en de score-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan aantonen (PPV \geq 75%).

* <https://decision-support.shinyapps.io/code-hf>

Resultaten

- **prevalentie van acuut hartfalen** bedroeg globaal 43,9% (4 549 van de 10 369 geïncludeerde patiënten) met een mediane prevalentie van 46% (IQR 31 tot 54%) per studie; de prevalentie was hoger voor patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen (73,3% of 2 286/3 119 patiënten met hartfalen) dan zonder voorgeschiedenis van hartfalen (29,0% of 1 802/6 208 patiënten zonder hartfalen)
- **diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met vaste afkapwaarde:**
 - gepoolde sensitiviteit, specificiteit en negatief voorspellende waarde (NPV) van NT-proBNP met afkapwaarde <300 pg/ml: zie tabel 1 en vierveldentabel; NPV was lager bij patiënten \geq 75 jaar (88,2% met 95% BI van 83,5% tot 91,8%), met gekend hartfalen (79,4% met 95% BI van 68,4% tot 87,3%) en met overgewicht (90,4% met 95% BI van 84,5% tot 94,2%)
 - gepoolde sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PPV) van NT-proBNP met afkapwaarde >450, >900 en >1800 pg/ml (voor respectievelijke leeftijd <50 jaar, 50-75 jaar en >75 jaar): zie tabel 1

Tabel 1. Gepoolde sensitiviteit, specificiteit en negatief voorspellende waarde (NPV) van NT-proBNP met afkapwaarde <300 pg/ml, >450, >900 en >1 800 pg/ml.

NT-proBNP-afkapwaarde	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)
<300 (alle leeftijden)	96,8 (94,6 – 98,1)	49,3 (35,4 – 63,4)	94,6 (91,9 – 96,4)	62,9 (51,3 – 73,3)
>450 (<50 jaar)	91,4 (87,0 – 94,5)	87,8 (79,5 – 93,0)	98,4 (96,2 – 99,3)	61,0 (55,3 – 66,4)
>900 (50-75 jaar)	83,2 (76,0 – 88,6)	81,1 (72,6 – 87,5)	88,3 (82,9 – 92,2)	73,5 (62,3 – 82,3)
>1 800 (>75 jaar)	79,3 (74,2 – 83,5)	73,1 (65,2 – 79,8)	72,2 (63,4 – 79,7)	80,2 (70,9 – 87,1)

Vierveldentabel voor NT-proBNP met afkapwaarde <300 pg/ml.

	HF	Geen HF	
NT-proBNP \leq 300 pg/ml	161	2 987	3 148
NT-proBNP >300 pg/ml	4 388	2 833	7 221
	4 549	5 820	10 369

- sensitiviteit: 96,8 (95% BI van 94,6 tot 98,1)
- specificiteit: 49,3 (95% BI van 35,4 tot 63,4)
- PPV: 62,9 (95% BI van 51,3 tot 73,3)
- NPV: 94,6 (95% BI van 91,9 tot 96,4)

- o een NT-proBNP-afkapwaarde <100 pg/ml kon het best patiënten met acuut hartfalen uitsluiten (NPV 97,8% (95% BI van 95,8% tot 98,8%)); slechts 17,9% van alle deelnemers zaten onder deze afkapwaarde; NPV was lager bij ouderen en bij patiënten met gekend hartfalen, ischemische hartziekte en verminderde nierfunctie
- o een NT-proBNP-afkapwaarde >1 000 pg/ml kon het best patiënten met acuut hartfalen aantonen (PPV van 74,9% (95% BI van 64,4% tot 83,2%)); 52,7% van alle deelnemers zaten boven deze afkapwaarde; PPV was lager bij patiënten met gekend hartfalen

- **diagnostische accuraatheid van de CoDe-HF-beslissingstool:**

- o de diagnostische accuraatheid van **CoDe-HF** bedroeg 0,846 (95% BI van 0,830 tot 0,862) voor patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen en 0,925 (95% BI van 0,919 tot 0,932) voor patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen
- o diagnostische accuraatheid van CoDe-HF bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen:

CoDe-HF-score	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)
<4,7	98,1 (96,9-98,9)		98,6 (97,8-99,1)	
>51,2		90,7 (89,9-91,5)		76,3 (74,5-78)

- o een score <4,7 identificeert 40,3% (2 502/6 208) patiënten met hoge waarschijnlijkheid (NPV=98,6) op acuut hartfalen; een score >51,2 identificeert 28% patiënten (1 731/6 208) met hoge waarschijnlijkheid (PPV= 76,3) op acuut hartfalen

- o diagnostische accuraatheid van CoDe-HF bij patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen

CoDe-HF-score	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)
Geen afkapwaarde met NPV \geq 98% mogelijk				
>84,5		90,2 (84,0 – 94,1)		92,7 (89,1 – 95,2)

- o een score >84,5 identificeert 45,5% (1 420/3 119) van de patiënten met hoge waarschijnlijkheid (PPV= 92,7%) op acuut hartfalen
- o in tegenstelling tot NT-proBNP alleen was de diagnostische accuraatheid van CoDe-HF gelijk in alle subgroepen
- o de hoogte van de score voor CoDe-HF en de waarde van NT-proBNP correleerde met het risico van globaal en cardiovasculair overlijden.

Besluit van de auteurs

In deze internationale evaluatie van de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP zag men voor belangrijke patiëntengroepen een sterke variatie van de door richtlijnen aanbevolen afkapwaarden om acuut hartfalen te diagnosticeren. De CoDe-HF beslissingsondersteuningstool die NT-proBNP integreert als continue waarde met andere klinische variabelen geeft een meer consistent, accuraat en geïndividualiseerd resultaat.

Financiering van de studie

British Heart Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

Volledig beschreven; grote auteursgroep waarvan verschillende auteurs persoonlijke en andere fondsen ontvangen hebben van bedrijven die belang hebben bij deze publicatie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers van deze systematische review selecteerden 30 prospectieve diagnostische studies met NT-proBNP als indextest en de diagnose van acuut hartfalen op basis van alle beschikbare informatie toegewezen door een panel van klinici als referentietest. Door het gebruik van individuele gegevens van 10 369 patiënten uit 14 studies konden de onderzoekers een robuuste meta-analyse uitvoeren van de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met verschillende afkapwaarden in verschillende subgroepen op basis van leeftijd, andere patiëntkenmerken en comorbiditeiten. Omdat men 16 studies niet kon includeren wegens gebrek aan individuele patiëntgegevens is selectiebias niet uitgesloten. Want, mogelijk includeerde men selectief kwalitatief sterkere studies die deze data wel konden aanleveren. Nochtans zag men in de niet-geïnccludeerde studies een gelijkaardige prevalentie van hartfalen en ging het om geografisch, demografisch en klinisch gelijkaardige patiëntpopulaties. Voorts waren niet alle variabelen voor de statistische analyses beschikbaar en moest men dus een deel van de ontbrekende variabelen statistisch imputeren. We gaan ervan uit dat er ad random variabelen ontbraken waardoor de interne validiteit van de resultaten niet in gevaar komt. Tot slot moeten we ook aangeven dat niet in alle studies de toewijzing van de diagnose van hartfalen blind voor het NT-proBNP-resultaat gebeurde. Een bijkomende sensitiviteitsanalyse met exclusie van de 2 studies waar dit niet gebeurde, toonde echter gelijklopende resultaten.

Beoordeling van de resultaten

Er werden in de meta-analyse alleen studies meegenomen die plaatsvonden in het ziekenhuis, meestal op spoed, waar patiënten zich presenteerden met acuut hartfalen. Het gevolg is dat we voorzichtig moeten zijn bij de extrapolatie van de resultaten van deze studie naar de huisartspraktijk of de eerstelijnswachtpost waar de voorkans op acuut hartfalen lager is. De grote verdienste van de onderzoekers is dat ze een beslissingsondersteuningstool ontwikkelden waarbij NT-proBNP als continue variabele werd meegenomen in de inschatting van het risico van hartfalen, rekening houdend met andere patiëntkarakteristieken (leeftijd, eGFR, hemoglobine, BMI, hartritme, bloeddruk, perifere oedeem, COPD en ischemisch hartlijden). Deze tool bleek diagnostisch accurater te zijn dan een dichotome afkapwaarde voor NT-proBNP. Uit eerder onderzoek was reeds bekend dat bepaalde factoren de waarde van NT-proBNP kunnen beïnvloeden en zo een invloed hebben op de diagnostische accuraatheid van het testresultaat (5). De onderzoekers wijzen er echter op dat mogelijke integratie van andere parameters zoals EKG en RX thorax de diagnostische accuraatheid nog kon verbeteren. Belangrijker is waarschijnlijk nog dat de diagnostische accuraatheid van deze beslissingsondersteuningstool verder onderzocht wordt in de eerstelijns geneeskunde. We moeten er echter nog op wijzen dat de presentatie van de resultaten in het artikel soms misleidend is. Bij de beschrijving van de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met een afkapwaarde van 300 pg/ml wordt de hele populatie patiënten meegenomen (n=10 369) en toont men aan dat deze afkapwaarde minder goed scoort in de groep van patiënten met gekend hartfalen. Bij de beschrijving van de diagnostische accuraatheid van de beslissingsondersteuningstool kiest men ervoor om meteen te focussen op de groep van patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen (n=6 208). De beslissingsondersteuningstool in de andere groep haalde immers niet de vereiste diagnostische accuraatheid. Ook presenteert men een figuur die aantoont dat de beslissingsondersteuningstool in staat is om het risico van overlijden te voorspellen, maar we kunnen niet achterhalen in hoeverre dat beter of slechter gebeurt dan met NT-proBNP alleen. Tot slot gaat men niet dieper in op de groep van patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen die ook met de beslissingsondersteuningstool in de ‘grijze zone’ valt (32% van de populatie).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De belangrijkste (inter)nationale richtlijnen bevelen het gebruik van NT-proBNP aan bij de diagnose van hartfalen in de huisartspraktijk, echter met variërende afkapwaarden (NICE: 400 pg/ml; NHG: 125 pg/ml; Domus Medica: <400 pg/ml om uit te sluiten en >2000 pg/ml om aan te tonen) (1,3,4). In de aanbeveling van Domus Medica wordt erop gewezen dat de waarde van NT-proBNP daalt na behandeling en stijgt bij hogere leeftijd en bij comorbiditeit zoals nierfalen. De bepaling van NT-

proBNP wordt daarom best gekoppeld aan de evaluatie van de nierfunctie (1). In eerdere studies zijn daarom ook leeftijdsafhankelijke afkapwaarden voorgesteld als oplossing (8).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette systematische review en meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens van 10 369 patiënten toont aan dat de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met vaste afkapwaarde in verschillende subgroepen van patiënten varieert. De negatief voorspellende van een afkapwaarde <300 pg/ml was lager bij ouderen en bij patiënten met obesitas of gekend hartfalen. Leeftijdsgebonden afkapwaarden bleken nuttig te zijn om acuut hartfalen aan te tonen bij ouderen. De diagnostische accuraatheid van een beslissingsondersteuningstool die NT-proBNP als continue waarde integreert samen met andere klinische variabelen voor hartfalen (leeftijd, eGFR, hemoglobine, BMI, hartritme, bloeddruk, perifeer oedeem, COPD en ischemisch hartlijden) bleek consistent te zijn over alle subgroepen heen. Of de resultaten van deze meta-analyse met studies uitgevoerd op de spoedafdeling naar de eerste lijn geëxtrapoleerd kunnen worden is onduidelijk en vraagt om verder onderzoek in gecontextualiseerde RCT's.

Referenties

1. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Chronisch hartfalen. Huisarts Nu 2011;40:158-86. Ebpracticenet. Bijgewerkt door producent: 05/04/2013.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
3. De Boer RA, Dieleman-Bij de Vaate AJ, Isfordink LM, et al. NHG standaard hartfalen (M51) 2021.
4. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. Br J Gen Pract 2019;69:265-6. DOI: 10.3399/bjgp19X702665
5. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. Heart Fail Rev 2014;19:439-51. DOI: 10.1007/s10741-014-9445-8
6. Smeets M, Degryse J, Janssens S, et al. Diagnostic rules and algorithms for the diagnosis of non-acute heart failure in patients 80 years of age and older: a diagnostic accuracy and validation study. BMJ Open 2016;6:e012888. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012888
7. Lee KK, Doudesis D, Anwar M, et al. Development and validation of a decision support tool for the diagnosis of acute heart failure: systematic review, meta-analysis, and modelling study. BMJ 2022;377:e068424. DOI: 10.1136/bmj-2021-068424
8. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. Eur Heart J 2010;31:1881-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq163

Het nut van een FODMAP-voedingsinterventie via een mobiele applicatie in vergelijking met een spasmolyticum bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom

Referentie

Carbone F, Van den Houte K, Besard L, et al; DOMINO Study Collaborators; Domino Study Collaborators. Diet or medication in primary care patients with IBS: the DOMINO study - a randomised trial supported by the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE Trials Programme) and the Rome Foundation Research Institute. Gut 2022;71:2226-32. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325821

Duiding

Patrick Mullie, Military Performance Amplification Research Centre, DG H&W, Belgian Defence, Evere
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een mobiele applicatie ter ondersteuning van een zelfmanagement vermindering van FODMAP's in de voeding vergeleken met een behandeling met een spasmolyticum op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij volwassenen met PDS?

Achtergrond

Een symptomatische behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) in de eerste lijn omvat onder andere het gebruik van spasmolytica en voedingsinterventies (1,2). Een in Minerva geduide meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toonde aan dat spasmolytica effectief zijn bij patiënten ouder dan 12 jaar met PDS (3,4). Ook het nut van een FODMAP (Fermenteerbare Oligosachariden (fructanen en galacto-oligosachariden), Disachariden (lactose), Monosachariden (fructose) And Polyolen (sorbitol, mannitol, maltitol, xylitol en isomalt)-dieet werd reeds meermaals besproken in Minerva (5-8). Uit een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een gering aantal patiënten met prikkelbaredarmsyndroom zonder constipatie konden we besluiten dat op korte termijn zowel een laag-FODMAP-dieet als algemene voedingsadviezen de klachten van het prikkelbaredarmsyndroom verminderen. Alleen voor individuele symptomen (abdominale pijn, opgeblazen gevoel, stoelgangsconsistentie, stoelgangsfrequentie en urgency; allemaal secundaire uitkomstmaten in deze studie) kon men een statistisch significante verbetering met laag-FODMAP-dieet versus algemene voedingsadviezen vaststellen (5,6). Een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde triple cross-over voedingsinterventiestudie toonde aan dat in tegenstelling tot gluten het toedienen van FODMAP's een bescheiden verhoging geeft van de typische darmklachten bij prikkelbaredarmsyndroom. Deze studie had echter onvoldoende power om klinisch relevante effecten aan te tonen (7,8). Van belang is ook dat een FODMAP-dieet complex is om te implementeren in de eerste lijn (5) en dat dit idealiter gebeurt onder individuele begeleiding van een diëtist (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 472 patiënten bij wie een nieuwe klinische diagnose van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) door 69 huisartsen gesteld werd
- exclusiecriteria: andere gastro-intestinale aandoeningen, voorgeschiedenis van majeure abdominale heelkunde, diabetes mellitus, schildklierlijden, kanker, symptomatische endometriose, majeure psychiatrische stoornis of dosisaanpassing van antidepressiva in de voorbije drie maanden, wens om zwanger te worden binnen de 6 maanden, geen gebruik van anticonceptiva, gebruik van de studiemedicatie gedurende 3 opeenvolgende weken in het

verleden en/of gebruik van de studiemedicatie in de voorbije 3 maanden, ooit in het verleden een FODMAP-dieet gevolgd

- uiteindelijke inclusie van 459 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 41±15 jaar, 76% vrouwen, met een gemiddelde BMI van 24,3±4 kg/m² tot 24,9±5 kg/m²; voor 70% van de deelnemers waren alle **Rome IV-criteria** vervuld.

Onderzoeksopzet

Pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie (10)

- 14 dagen na de diagnose van PDS werden de deelnemers gerandomiseerd in twee onderzoeksgroepen:
 - medicatiegroep (n=232): spasmolyticum (40 mg otilonium bromide) driemaal per dag
 - FODMAP-dieetgroep (n=227): mobiele applicatie voor smartphone en/of tablet met algemeen voedingsadvies (op basis van voedingsaanbevelingen voor PDS), met voedingsinstructies om voedingsmiddelen met FODMAP's te beperken of te vermijden (en te vervangen door andere), met recepten voor maaltijden, met interactieve tools om zelf een weekmenu of een boodschappenlijst op te stellen
- beide groepen kregen informatie over slaaphygiëne en fysieke activiteit
- studieduur: 8 weken met follow-up na 4, 8 en 16 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in percentage responders (≥50 punten verbetering in **Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System (IBS-SSS)**-score in vergelijking met het begin van de studie) tussen beide groepen na 8 weken; met intention-to-treatanalyse
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in globale (alle metingen tijdens follow-up in acht genomen) IBS-SSS-score, IBS-levenskwaliteit, angstsymptomen, depressie, (extra-intestinale) somatische symptomen; met **mixed model analyse**
- therapietrouw aan medicatie (aantal vergeten pillen) of dieet (met Likert-schaal van 0=altijd gevolgd tot 6=nooit gevolgd), tevredenheid met de behandeling (0=sterke verslechtering tot 7=sterke verbetering van PDS-symptomen), voorkomen van ongewenste effecten (door de huisarts geregistreerd)
- subgroepanalyse naargelang Rome IV-criteria aanwezig tijdens inclusie.

Resultaten

- studie-uitval van 5 deelnemers in de FODMAP-dieetgroep en 1 deelnemer in de medicatiegroep na 8 weken behandeling; in de FODMAP-dieetgroep en de medicatiegroep bleef respectievelijk 99% en 92% trouw aan de toegewezen behandeling na 16 weken en respectievelijk 98% en 92% na 24 weken
- na 8 weken was het percentage responders hoger in de FODMAP-dieetgroep versus de medicatiegroep (68% versus 57%; p=0,02 voor het verschil) (primaire uitkomstmaat); ook na 16 weken waren er meer responders in de FODMAP-dieetgroep dan in de medicatiegroep (74% versus 57%; p<0,0001) maar dit was niet langer het geval na 24 weken (69% versus 70%; p=0,82)
- statistisch significant meer verbetering in IBS-SSS in de FODMAP-dieetgroep versus de medicatiegroep na 8 weken (resp. -97,42±7,37 versus -76,91±7,42 (p=0,05)), na 16 weken (resp. -104,98±7,66 versus -78,50±8,04 (p=0,02)), maar niet langer na 24 weken follow up (p=0,35)
- geen statistisch significante verschillen in IBS-levenskwaliteit, depressie, angstsymptomen en somatische symptomen tussen beide groepen
- in een subgroepanalyse met deelnemers die aan de Rome IV-criteria voldeden waren er na 8 weken 77% responders in de FODMAP-dieetgroep versus 62% in de medicatiegroep (p=0,004 voor het verschil)
- op week 8 was de therapietrouw hoger in de FODMAP-dieetgroep (94%) dan in de medicatiegroep (73%) (p<0,001 voor het verschil); er was geen verschil in therapietevredenheid tussen beide groepen

- geen rapportering van ernstige ongewenste effecten
- in beide groepen zag men geen veranderingen in gewicht en BMI na 8, 16 en 24 weken opvolging.

Besluit van de auteurs

Voor de eerstelijnsbehandeling van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) was een mobiele applicatie ter ondersteuning van een FODMAP-verlagend dieet superieur aan een spasmolyticum op het vlak van verbetering van PDS-symptomen. Een FODMAP-voedingsinterventie zou moeten beschouwd worden als de eerstekeuzebehandeling van prikkelbaredarmsyndroom in de eerste lijn.

Financiering van de studie

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).

Belangenconflicten van de auteurs

Verscheidende auteurs traden op als wetenschappelijke raadgever voor de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze interventiestudie is goed opgezet met duidelijke omschrijving van de onderzoeksvraag, een correcte omschrijving van de exclusiecriteria en een correcte beschrijving van de interventies. Het feit dat men geen strikte criteria gebruikte voor de inclusie van patiënten met PDS sluit aan bij de pragmatische opzet van deze studie. De opzet en coördinatie van de studie werd gesuperviseerd door een team van gastro-enterologen, diëtisten, huisartsen, onderzoeksexperten en een vertegenwoordiger van patiënten. De blokrandomisatie werd gegenereerd door een online computerprogramma en leidde tot twee onderzoeksgroepen met vergelijkbare basiskenmerken. De onderzoekers voerden een powerberekening uit maar de link met de primaire uitkomstmaat is niet duidelijk. De vooropgestelde steekproefgrootte werd trouwens niet gehaald.

Een klassiek probleem met PDS is dat men geen beroep kan doen op objectieve parameters zoals biomarkers om het effect van een behandeling te beoordelen. De opvolging van subjectieve klachten met weliswaar gevalideerde meetinstrumenten kan een vertekend beeld geven van de realiteit, zeker omdat de studie niet blind uitgevoerd kon worden. Omdat men geen dieetdagboeken gebruikte is het ook niet mogelijk om te achterhalen hoeveel FODMAP's er uiteindelijk in de voeding van beide groepen aanwezig waren. Evenmin werd er opvolging van overige voedingsgewoonten, sportactiviteiten en socio-economische status voorzien.

Beoordeling van de resultaten

Vooreerst moeten we opmerken dat de resultaten van deze studie niet objectief gerapporteerd worden, noch in de abstract, noch in het volledige artikel. Zo wordt de vooropgestelde primaire uitkomstmaat, een intention-to-treatanalyse van de respons na 8 weken, niet weergegeven in de abstract en niet als belangrijkste resultaat gerapporteerd in het volledige artikel. Ook is het niet duidelijk hoe de onderzoekers de resultaten voor therapietrouw en therapietevredenheid gedichotomiseerd hebben.

Op korte termijn (na 8 en 16 weken) zag men meer verbetering van klachten van prikkelbaredarmsyndroom in de FODMAP-dieetgroep versus de medicatiegroep. Het statistisch significante verschil op de IBS-SSS-schaal is echter beperkt (een verschil van ongeveer 20 punten op een schaal van 0 (geen klachten) tot 500 (ernstige klachten)). Na 24 weken zag men geen verschillen meer in respons en IBS-SSS-score tussen de twee interventies. Hiervoor zijn meerdere verklaringen mogelijk : ofwel zijn meerdere deelnemers van de medicatiegroep begonnen met een FODMAP-verlagend dieet, ofwel is men in de FODMAP-dieetgroep ook meer medicatie beginnen nemen. We zien inderdaad dat veel deelnemers tijdens het verloop van de studie overschakelden naar probiotica, prebiotica en andere medicatie voor prikkelbaredarmsyndroom. Ook is het mogelijk dat de motivatie om de app te gebruiken en het dieet vol te houden slonk in de tijd. Deze zaken worden

jammer genoeg niet verder uitgespit door de onderzoekers. Er konden geen verschillen in levenskwaliteit en in andere somatische klachten tussen beide groepen aangetoond worden, maar misschien had de studie hiervoor te weinig power. We moeten in dit verband ook wijzen op de relatief korte interventieduur van acht weken.

Desalniettemin toont deze studie aan dat een kostenbeperkende voedingsinterventie met een mobiele applicatie reeds bescheiden resultaten oplevert zonder de duurdere tussenkomst van diëtisten. De aanpak leidde evenmin tot een caloriereductie wat doorgaans wel het geval is met een streng FODMAP-dieet (5,6). Verder onderzoek met een extra studie-arm waarbij een mobiele app gecombineerd wordt met spasmolyticum en waarbij rekening wordt gehouden met de verschillende subtypes van prikkelbaredarmsyndroom lijkt nuttig te zijn.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

De richtlijn van Duodecim over prikkelbaredarmsyndroom beveelt patiënten met abdominale pijn en opgeblazen gevoel aan om gedurende 4 tot 6 weken een proefdieet te volgen waarbij FODMAP's in granen (rogge, tarwe, haver), fruit en groenten (appel, peer, pruim, abrikoos, kers, watermeloen, kool, ui, asperges, artisjok), paddenstoelen, peulvruchten (erwten, bonen), zoetstoffen (xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol), probiotica (inulin, fructo-oligosaccharides [FOS]),

'spijsverteringverbeterende' yoghurt en 'gezondheidsdranken' die verrijkt zijn met vezels (FOS of inuline) en honing vermeden worden (1). Net zoals NICE legt de NHG-standaard bij prikkelbaredarmsyndroom de nadruk op een gezonde voeding (2,11). Ook kunnen patiënten hun voedingspatroon individueel aanpassen als ze een duidelijke relatie met PDS-klachten ervaren. Het FODMAP-dieet is in de praktijk vrij ingewikkeld: men begint met een eliminatiedieet om nadien stap voor stap koolhydraten opnieuw toe te laten in functie van de klachten. In de praktijk is het eenvoudiger om te beginnen met eenvoudige aanbevelingen zoals kleine maaltijden, geen alcohol en cafeïne, en via een dagboekje uitzoeken welke voedingsmiddelen die klachten uitlokken.

Besluit van Minerva

Deze pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde open-label RCT toont aan dat een mobiele applicatie ter ondersteuning van een zelfmanagement vermindering van FODMAP's in de voeding in vergelijking met een spasmolyticum de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom (PDS) bij volwassenen met PDS op korte termijn doet dalen. Het verschil is echter beperkt en verdwijnt na een langere follow-up. Er kon bovendien geen verschil in levenskwaliteit aangetoond worden. Er bestaat voor deze studie onduidelijkheid over de powerberekening en de analyse van sommige uitkomstmaten, zoals therapietrouw en therapietevredenheid. Ook de primaire uitkomstmaat wordt niet op een transparante manier weergegeven.

Referenties zie website

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: medicamenteuze therapie met of zonder endoscopische sinusheelkunde?

Referentie

Lourijssen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:337-46. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00457-4

Duiding

Manon Blauwblomme, Dienst neus-, keel- en oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van endoscopische sinusheelkunde gecombineerd met medicamenteuze therapie in vergelijking met alleen medicamenteuze therapie bij volwassen patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen?

Achtergrond

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRmNP) is een belangrijk fenotype van chronische rhinosinusitis en kent een prevalentie in Europa van ongeveer 2 tot 4% (1). De eerstekeuzebehandeling ervan bestaat uit medicamenteuze therapie, zoals nasale corticosteroiden, zoutspoelingen en korte kuren van systemische corticosteroiden (2,3). Een in Minerva besproken systematische review en meta-analyse toonde aan dat lokale corticosteroiden werkzamer zijn dan placebo voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (4,5). Endoscopische sinusheelkunde in combinatie met medicamenteuze therapie wordt voorbehouden voor patiënten die geen respons vertonen op een adequate medicamenteuze behandeling (2). Observatoire studies suggereren dat de toevoeging van endoscopische sinusheelkunde aan een medicamenteuze behandeling de symptomen en de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit significant verbetert (6,7). Gerandomiseerde gecontroleerde studies over de effectiviteit van endoscopische sinusheelkunde bij chronische rhinosinusitis met neuspoliepen ontbreken echter om hierover betrouwbare conclusies te trekken.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 15 februari 2015 en 27 augustus 2019 van 371 patiënten die de polikliniek neus-, keel- en oorziekten bezochten van 15 ziekenhuizen (12 tweede- en 3 derdelijncentra) in 11 steden in Nederland
- inclusiecriteria: volwassenen ouder dan 18 jaar met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen waarvoor primaire of revisie endoscopische sinusheelkunde geïndiceerd was wegens falen van adequate medicamenteuze behandeling
- exclusiecriteria: aanwezigheid van systeemziekten die ook de neus aantasten (zoals granulomatose met polyangiïtis, sarcoïdose, primaire ciliaire dyskinesie, cystische fibrose), antrochoanale poliepen, papilloma inversum, sinonasale tumoren, absolute nood aan chirurgie wegens complicaties van een aandoening (zoals mucocoele), contra-indicaties voor heelkunde, nood aan meer uitgebreide heelkunde, poliepectomie zonder ethmoïdectomie, continu gebruik van systemische corticosteroiden voor andere aandoeningen dan chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, continu gebruik van medicatie die mogelijk invloed heeft op chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (bijvoorbeeld andere immunosuppressieve medicatie), zwangerschap, mentale of systemische ziekten of een andere geplande chirurgische interventie

die adequate deelname aan de studie verhinderen, gebruik van systemische corticosteroïden in de 4 weken voor deelname aan de studie, acute bovenste of onderste luchtweginfectie bij de start van de studie of in de 2 weken voor deelname aan de studie

- uiteindelijke inclusie van 234 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 50,4 (SD 12,7) jaar, 61% mannen, met een gemiddelde **Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)-score** van 51,2 (SD 20,0).

Onderzoeksopzet

Multicenter, pragmatische, open-label, gerandomiseerde gecontroleerde studie met 2 onderzoekarmen (8):

- endoscopische sinusheilkunde gecombineerd met medicamenteuze therapie (n=121)
- medicamenteuze therapie alleen (n=117)
- follow-up bezoeken werden gepland 3, 6, 12, 18 en 24 maanden na de opstart van de toegewezen behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) na 12 maanden; een verschil van 9 punten op de SNOT-22 werd als klinisch relevant beschouwd
- secundaire uitkomstmaten: **EQ-5D-5L**, **nasale poliepscore**, **aangepaste Lund-Kennedy endoscopie score**, nasale symptomen van chronische rhinosinusitis (gemeten met een VAS van 0 tot 100), chronische rhinosinusitis controle, astma controle, reukvermogen, nasale luchtweg doorgankelijkheid, exacerbaties van chronische rhinosinusitis of astma (toename van symptomen met nood aan bijkomende behandeling met antibiotica of systemische corticosteroïden), ongewenste effecten; gemeten op 3, 6 en 12 maanden
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- na 12 maanden was de gemiddelde SNOT-22 score gedaald tot 27,9 (SD 20,2) in de groep met endoscopische sinusheilkunde plus medicamenteuze therapie en tot 31,1 (SD 20,4) in de groep met alleen medicamenteuze therapie; gecorrigeerd (voor baseline score en voor tweede-/derdelijncentrum) gemiddeld scoreverschil van -4,9 met 95% BI van -9,4 tot -0,4 ten voordele van de groep met gecombineerde behandeling; het minimale klinisch relevante verschil van 9 punten werd niet behaald
- na 12 maanden zag men geen statistisch significant verschil in EQ-5D-5L tussen beide groepen
- na 12 maanden werd een nasale poliepscore van 0-4 gezien bij 84% van de patiënten in de groep met gecombineerde behandeling versus 52% in de groep met alleen medicatie; niet-gecorrigeerd risicoverschil van 32,3% met 95% BI van 19,9 tot 44,7
- na 12 maanden werd een aangepaste Lund-Kennedy endoscopie score van 0-4 gezien bij 54% van de patiënten in de groep met gecombineerde behandeling versus 39% in de groep met alleen medicatie; niet-gecorrigeerd risico verschil van 14,6% met 95% BI van 0,7 tot 28,5
- na 12 maanden scoorde de groep met gecombineerde behandeling beter op de VAS-score voor algemene nasale symptomen (gecorrigeerd gemiddeld verschil van -15,9 met 95% BI van -24,0 tot -7,8) en nasale obstructie (-11,1 met 95% van -19,2 tot -3,1) en was er 17,6% (95% BI van -31,2 tot -4,0) minder ongecontroleerde chronische rhinosinusitis
- geen statistisch significant verschil in aantal mineure ongewenste effecten tussen beide groepen; lichte epistaxis en gastro-intestinale problemen kwamen het meeste voor.

Besluit van de auteurs

Endoscopische sinusheilkunde gecombineerd met medicamenteuze therapie is effectiever dan alleen medicamenteuze therapie bij patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, hoewel het minimale klinisch relevante verschil niet behaald werd. Follow-upgegevens op lange termijn zijn nodig om te bepalen of dit effect behouden blijft. De resultaten van deze studie kunnen een basis vormen voor de verdere ontwikkeling van evidence-based richtlijnen.

Financiering van de studie

De studie werd bekostigd door ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

Belangenconflicten van de auteurs

Potentiële belangenconflicten zijn vermeld voor 2 auteurs, maar geen belangrijke belangenconflicten konden worden geïdentificeerd. Alle andere auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De exclusiecriteria voor deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie worden duidelijk gedefinieerd. Binnen de inclusiecriteria hanteert men ‘falen van adequate medicamenteuze behandeling’ als indicatie voor endoscopische sinusheilkunde’ maar een specifieke omschrijving hiervoor wordt niet gegeven. De randomisatie gebeurde computergestuurd in blokken van 6 patiënten gestratificeerd volgens studieceterum en leidde tot vergelijkbare groepen. Door de aard van de interventie konden noch het studieteam, noch de otorhinolaryngologen, noch de patiënten geblindeerd worden. Voor de powerberekening hield men rekening met een studie-uitval van 10% maar niet met een cross-over die opliep tot 20% in de groep met alleen medicamenteuze behandeling. Dit hoge cross-overpercentage heeft te maken met de pragmatische aard van de studie. Er waren echter geen statistisch significante verschillen in SNOT-22 bij het begin van de studie en na 12 maanden follow-up tussen de patiënten in de medicamenteuze therapiegroep die per-protocol werden behandeld en de cross-overpatiënten.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Ondanks het hoge cross-overpercentage kon men in de intention-to-treatanalyse aantonen dat de groep met sinusheilkunde en medicamenteuze behandeling na 12 maanden lager scoorde op de SNOT-22-score. Het resultaat was niet afhankelijk van de SNOT-22-score of de nasale poliepgrootte bij het begin van de studie. Het verschil bereikte de drempel voor klinische relevantie niet. Voor de EQ-5D-5L-score, een andere uitkomstmaat voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven kon geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aangetoond worden. Wel zag men een consistente meerwaarde van de gecombineerde behandeling voor andere secundaire uitkomstmaten, waaronder objectieve parameters, zoals de nasale poliepgrootte. Merk wel op dat patiënten in beide groepen na 12 maanden nog steeds een ongecontroleerde chronische rhinosinusitis rapporteerden (46% na sinusheilkunde en 63% na medicamenteuze therapie). Ook rapporteerde meer dan de helft (54% versus 52%) anosmie na 12 maanden. In een post-hoc analyse kon men ook aantonen dat patiënten met sinusheilkunde significant minder systemische corticosteroiden gebruikten.

Voor de patiënten toegewezen aan de medicamenteuze groep werd elke aanbevolen behandeling voorgeschreven: nasale corticosteroiden, neusspoelingen met zoutoplossing, systemische corticosteroiden (zowel voor korte als lange termijn) of systemische antibiotica. Daarnaast werd er geopereerd volgens de normale praktijk van de chirurg, waarbij het alleen verplicht was om een anterieure ethmoidectomie uit te voeren, zonder verdere instructies over de uitgebreidheid van de operatie. Mogelijk ontstond zo een grote variatie in de toegepaste operatietechniek. Deze pragmatische studie-opzet maakt uiteindelijk extrapolatie naar de dagelijkse praktijkvoering mogelijk, ook al is de studiepopulatie sterk afgelijnd door de uitgebreide exclusiecriteria. Tot slot moeten we ook opmerken dat de follow-upperiode beperkt was tot 12 maanden. Of het bereikte effect behouden blijft na 18 en 24 maanden wordt verder opgevolgd en zal in een latere publicatie gerapporteerd worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een Nederlandse richtlijn beveelt lokale corticosteroïden aan als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen. Indien na vier weken behandeling in de eerste lijn geen effect optreedt, kan de patiënt worden verwezen naar een NKO-arts voor verdere diagnostiek en behandeling (3). De meer recente Europese richtlijnen benadrukken het belang van lokale corticosteroïden en zoutoplossingen in de behandeling van diffuse, bilaterale chronische sinusitis (2). Indien dit onvoldoende is, is een aanvullend onderzoek met CT-scan en endotypering relevant. Afhankelijk van het endotype kan een behandeling worden afgestemd op een meer type-2- of non-type-2-inflammatoir profiel. Pathofysiologisch zijn neuspoliepen overwegend geassocieerd met een type-2-inflammatoir profiel. Sinusheekunde wordt overwogen bij patiënten die refractair zijn aan primaire medicamenteuze therapie. Echter bestaat er onduidelijkheid over wat een adequate medicamenteuze therapie inhoudt (in termen van soort therapie, toedieningswijzen en duur), over de therapiecompliance van patiënten en hoe het falen van een therapie gedefinieerd wordt. In de literatuur zijn er weinig pogingen om de indicaties voor sinusheekunde te standaardiseren. Wel bestaat er voldoende consensus dat sinusheekunde in de eerste plaats gericht is op het creëren van betere condities voor de lokale behandeling. Postoperatief blijft continue passende medicamenteuze behandeling nodig.

Besluit van Minerva

Deze multicenter pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat endoscopische sinusheekunde gecombineerd met medicamenteuze therapie na 12 maanden effectiever is dan alleen medicamenteuze therapie bij patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen waarbij een initiële medicamenteuze behandeling faalde. Het effect bereikt echter niet de vooropgestelde drempel voor klinische relevantie.

Referenties

1. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:625-9. DOI: 10.1177/000348940311200709
2. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021;11: 213-739. DOI: 10.1002/alr.22741
3. Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliep. Richtlijndatabase. Federatie Medisch Specialisten 2009.
4. Duyver C. Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: behandelen met lokale corticosteroïden? *Minerva* 2014;13(3):30-1.
5. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD006549.pub2
6. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:823-27. DOI: 10.1002/alr.21366
7. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:4-9. DOI: 10.1002/alr.21065
8. Lourijsen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:337-46. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00457-4

Voorkomt een multifactorieel valpreventieprogramma valincidenten in woonzorgcentra?

Referentie

Logan PA, Horne JC, Gladman JR, et al. Multifactorial falls prevention programme compared with usual care in UK care homes for older people: multicentre cluster randomised controlled trial with economic evaluation. *BMJ* 2021;375:e066991. DOI: 10.1136/bmj-2021-066991

Duiding

Sofie Sevenants^{a,b}, Koen Milisen^{a,b,c}, Ellen Vlaeyen^{a,b,d,e} a Expertisecentrum Val- en fractuurpreventie Vlaanderen (EVV); b Academisch Centrum voor Verpleeg- en Vroedkunde, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KU Leuven, c Dienst Geriatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, d Universitair Centrum voor Verpleegkunde en Vroedkunde (UCVV), Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent, e Onderzoeksgroep Zorg en Ethiek, Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen, Universiteit Hasselt. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de klinische effectiviteit en de kosteneffectiviteit van een multifactorieel valpreventieprogramma versus gebruikelijke zorg in woonzorgcentra?

Achtergrond

In woonzorgcentra (WZC) komen valincidenten frequent voor (1). Bijna de helft van de bewoners valt minstens één keer per jaar. Naarmate de leeftijd stijgt, stijgt ook de kans op herhaaldelijk vallen (2). Valincidenten leiden onder andere tot verwondingen en een verhoogde afhankelijkheid en gaan gepaard met hoge gezondheidskosten (3). Daarnaast zijn valincidenten ook een belangrijke doodsoorzaak bij ouderen die verblijven in een woonzorgcentrum (4). In 2020 gaven we duiding bij een systematische review van de Cochrane Collaboration die aantoonde dat multifactoriële interventies – interventies bestaande uit twee of meer maatregelen afgestemd op het individuele valrisico van de oudere – effectief zijn in het verminderen van het risico van vallen en valgerelateerde fracturen bij thuiswonende ouderen. De geïncludeerde studies hadden echter een lage methodologische kwaliteit (5,6). In andere systematische reviews kon men met multifactoriële valpreventie-interventies in woonzorgcentra enerzijds geen (7) en anderzijds wel (8) een reductie in het aantal valincidenten aantonen. Bij het uitrollen van multifactoriële valpreventie-interventies voor bewoners in woonzorgcentra is het implementatieproces van cruciaal belang. Wanneer de interventie wordt aangepast aan de specifieke context van het woonzorgcentrum, vergroot de kans dat de interventie ook in deze context effectief zal zijn. Men dient hierbij onder andere rekening te houden met contextspecifieke barrières en facilitatoren (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van National Health Service (NHS)-organisaties met community-based valpreventieteams die wensten deel te nemen aan de studie; binnen het geografisch overeenkomstige NHS Integrated Care System rekruteerde men vervolgens private woonzorgcentra
- inclusiecriteria: woonzorgcentra die zorg bieden aan meer dan tien ouderen of personen met dementie, waar valincidenten routinematig geregistreerd worden en waarbij de eigenaar akkoord gaat met deelname aan de studie; een val werd algemeen gedefinieerd als ‘een onvrijwillig of onverwacht verlies van evenwicht eindigend op de grond of een object onder de knie’
- exclusiecriteria: woonzorgcentra die deelnamen aan eerdere Guide to Action Care Home (GtACH)-studies, die zorg bieden aan personen met leermoeilijkheden, die niet akkoord gaan met de interventie of waaraan de overheid specifieke maatregelen oplegde; daarnaast werden

bewoners in een terminale levensfase en personen op kortverblijf of in revalidatie uitgesloten van deelname

- uiteindelijke inclusie van 84 woonzorgcentra met mediaan 36 (IQR 27 tot 53) bewoners en een mediane bezetting van 33 (IQR 25 tot 50) personeelsleden; per woonzorgcentrum werden mediaan 18 (IQR 15 tot 22) bewoners geïncludeerd; in totaal ging het om 1 657 bewoners met een gemiddelde leeftijd van 85 (SD 9,3) jaar, 32,1% mannen, die mediaan 18,6 (IQR 8,3 tot 36,4) maanden in het woonzorgcentrum verbleven, 67% had dementie, het gemiddeld aantal vallen binnen 3 maanden vóór de start van de studie bedroeg 0,71 (SD 1,82)

Onderzoeksopzet

Multicenter cluster gerandomiseerde gerandomiseerde studie met twee parallelle groepen (10):

- interventiegroep (n=39 woonzorgcentra met 775 bewoners): kreeg het Guide to Action Care Home (GtACH)-programma: alle personeelsleden van het woonzorgcentrum (zorgmedewerkers, bewakers, kookpersoneel, schoonmaakpersoneel, management) werden in kleine groepssessies van één uur opgeleid door experts in valpreventie die gebruikmaakten van casuïstiek en rollenspellen; na de opleiding kreeg het woonzorgcentrum een handboek met een samenvatting van het GtACH-programma, een papieren screening en assessment tool, een specifiek papieren formulier om valincidenten te registreren (om achteraf patronen te kunnen ontdekken), een papieren overzichtstabel met medicatie dat vallen uitlokt, een deelnamecertificaat en een poster om het GtACH programma te promoten; binnen 4 weken na de opleiding werd bij alle deelnemende bewoners het valrisico ingeschat en een actieplan ontwikkeld (bijvoorbeeld: bewoner drinkt te weinig – meer variatie in dranken voorzien, serviesgoed aanpassen,...); om de drie tot zes maanden werd het valrisico opnieuw geëvalueerd en het actieplan zo nodig aangepast
- controlegroep (n=45 woonzorgcentra met 882 bewoners): kreeg de gebruikelijke zorg maar kreeg na 12 maanden ook de interventie aangeboden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: valincidentie 3 tot 6 maanden na randomisatie; op basis van geregistreerde valincidenten in de zorgdossiers, in de specifieke formulieren voor valincidenten, in de verslagen van ziekenwagenvervoer en ziekenhuisopnames
- secundaire uitkomstmaten:
 - valincidentie binnen 3 maanden, 6 tot 9 maanden en 9 tot 1 jaar na randomisatie
 - afhankelijkheid (gemeten met **Barthel index**) en fysieke activiteit (gemeten met de **Physical Activity Measure-Residential Care Homes (PAM-RC)-vragenlijst**) 3, 6, 9 en 12 maanden na randomisatie
 - frequentie en type fracturen 1 tot 6 maanden en 7 tot 12 maanden na randomisatie
 - aantal overlijdens tot 12 maanden na randomisatie
- economische uitkomstmaten: **Quality Adjusted Life Years (QALY's)** op basis van de **EuroQoL index** en de **Dementia Quality of Life (DEMQOL)** vragenlijst 12 maanden na randomisatie
- **intention-to-treatanalyse**
- correctie van de resultaten op basis van NHS-regio, type woonzorgcentrum en basiswaarden.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 3 tot 6 maanden na randomisatie was de valincidentie statistisch significant lager in de interventiegroep (6,0/1 000 bewonersdagen) dan in de controlegroep (10,4/1 000 bewonersdagen); gecorrigeerde **incidence rate ratio** 0,63 (met 95% BI van 0,52 tot 0,78; $p < 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten: binnen 3 maanden na randomisatie was er in de interventiegroep een statistisch significant lagere valincidentie ten opzichte van de controlegroep (gecorrigeerde incidence rate ratio van 0,74 (met 95% BI van 0,60 tot 0,92; $p = 0,006$)); tussen beide groepen waren er geen statistisch significante verschillen in incidence rate ratio 6 tot 9 maanden en 9 tot

1 jaar na randomisatie; evenmin waren er statistisch significante verschillen tussen beide groepen op vlak van afhankelijkheid, fysieke activiteiten na 3, 6, 9 en 12 maanden, noch in overlijden na 12 maanden; 7 tot 12 maanden na randomisatie waren er statistisch significant minder breuken in de interventiegroep (1,5% van de bewoners) dan de controlegroep (3,8% van de bewoners); OR 0,34 (met 95% BI van 0,15 tot 0,75; p=0,007)

- economische uitkomstmaten (n=732 bewoners in de interventiegroep en n=871 bewoners in de controlegroep): de incrementele kost per QALY bedroeg £4 544 (€5184)¹ (gebaseerd op EuroQoL) en £20 889 (€23 830) (gebaseerd op DEMQOL); de kost per vermeden valincident bedroeg £191 (€218); er is 92% kans (gebaseerd op de EuroQol) en 57% kans (gebaseerd op de DEMQOL) dat het GtACH programma kosteneffectief is bij een drempelwaarde van £20 000 (€22 816) per QALY

Besluit van de auteurs

Het Guide to Action for Care Homes (GtACH) programma ging gepaard met een vermindering van het aantal valincidenten en was kosteneffectief, zonder daling in fysieke activiteit of toename van afhankelijkheid.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (NIHR) HTA programme (ref 13/115/29).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een multicenter clustergerandomiseerde studie waarvan de steekproefgrootte op een correcte manier berekend is. De randomisatie gebeurde computergestuurd met concealment of allocation voor onderzoekers, personeel en bewoners. Door de stratificatie naar NHS-regio en type van woonzorgcentrum ontstond er een verschil in aantal woonzorgcentra in de interventie- en de controlegroep. De basiskarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Door de aard van de interventie kon het onderzoek niet geblindeerd uitgevoerd worden. Ook de registratie van de valincidenten gebeurde door niet-geblindeerde zorgverleners. De uitkomstvariabelen werden wel verzameld door een onderzoeker die blind was voor de toewijzing. Men nam maatregelen om contaminatie tussen beide onderzoeksgroepen te vermijden, zoals het niet openbaar publiceren of delen van de trainershandleiding en het uitleggen van het belang van gebruikelijke zorg in de controlegroep. De onderzoekers voerden een intention-to-treat-analyse uit en er werd gecorrigeerd voor relevante paramaters. Bij het uitvoeren van de economische evaluatie is het niet duidelijk waarom er voor twee meetinstrumenten gekozen werd terwijl de onderzoekers zelf aangeven dat de EuroQoL-index een gevoeliger meetinstrument is om te gebruiken in woonzorgcentra.

Interpretatie van de resultaten

Het multifactoriële Guide to Action for Care Homes (GtACH)-programma voor valpreventie levert veelbelovende resultaten op. Men zag een vermindering van valincidenten 3 tot 6 maanden na randomisatie zonder verschil in fysieke activiteit en afhankelijkheid. Evenwel zag men tussen beide groepen geen statistisch significante verschillen meer in valincidentie 6 tot 9 maanden en 9 tot 1 jaar na randomisatie. Mogelijk heeft dit te maken met een tekort aan power als gevolg van uitval door overlijden. Het verlies van het effect van de interventie na 6 maanden kan ook verklaard worden door de afnemende aandacht van personeel met betrekking tot valpreventie en had mogelijk door verdere ondersteuning of training vermeden kunnen worden. We moeten er ook op wijzen dat het effect van de interventie zelf mogelijk onderschat wordt. Bij het rekruteren van woonzorgcentra bestaat de kans immers dat men voornamelijk woonzorgcentra selecteerde waar het personeel reeds interesse had in

¹ 1 EUR = 0,8766 GBP; 1 GBP = 1,1408 EUR

valpreventie. Daardoor bestond de gebruikelijke zorg in de woonzorgcentra van de controlegroep misschien uit meer valpreventiemaatregelen dan in andere woonzorgcentra die niet deelnamen aan de studie. Woonzorgcentra in de interventiegroep waren door hun deelname aan het GtACH-programma misschien ook meer geneigd om valincidenten te registreren dan zorginstellingen van de controlegroep.

In een eerdere systematische review van de Cochrane Collaboration kon men geen effect van multifactoriële valpreventie-interventies op de valincidentie in woonzorgcentra aantonen. De geïncludeerde studies waren van lage tot zeer lage methodologische kwaliteit (7). Mogelijk heeft het codesign onderzoeksopzet bijgedragen aan de positieve resultaten van het GtACH-programma. Het GtACH-programma werd ontwikkeld op basis van literatuuronderzoek, klinische ervaring en inzichten van de bewoners, hun familie, het personeel en de onderzoekers. Dit codesign onderzoeksopzet is gunstig voor de samenwerking tussen de onderzoekers en de eindgebruikers van het programma (ouderen i.e. de bewoners) en bevordert het implementatieproces. Tailoring en een goede interpretatie van mogelijke context-specifieke barrières en facilitatoren zijn hierbij cruciaal (9). Voor de extrapolatie van het GtACH-programma naar andere woonzorgcentra moet men rekening houden met eventuele verschillen in structurele, culturele en organisatorische kenmerken. Verder implementatieonderzoek is daarom nodig om het GtACH-programma ook in andere specifieke contexten te kunnen toepassen. Het programma blijkt ook kosteneffectief, maar in hoeverre deze bevinding extrapolatiebaar is naar de Belgische situatie moet ook verder onderzocht worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een multifactoriële interventie wordt aanbevolen ter preventie van vallen bij ouderen, zowel in de thuissituatie (11) als in woonzorgcentra (12). Na een multifactoriële evaluatie onder leiding van een valpreventiecoördinator wordt een zorg- en begeleidingsplan opgesteld dat is afgestemd op het individuele valrisico van de bewoner (12). Voor een succesvolle en effectieve implementatie van multifactoriële valpreventie-interventies in woonzorgcentra is een stappenplan ontwikkeld (13). Als eerste moet draagvlak gecreëerd worden door het engageren van beleidsmedewerkers en directie, het aanstellen van een valpreventiecoördinator, het oprichten van een multidisciplinair valpreventieteam en het betrekken van stakeholders. Daarna wordt de beginsituatie in kaart gebracht door inzicht te verwerven in het probleem en bestaande procedures en hiaten te identificeren. In de derde stap worden prioriteiten en doelstellingen bepaald, waarna er in stap 4 acties uitgewerkt worden en in stap 5 acties uitgevoerd worden. Tot slot worden de acties en hun resultaten geëvalueerd en wordt het actieplan bijgestuurd, waarna in de laatste stap gestreefd wordt naar verankering (13).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde cluster gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat het Guide to Action for Care Homes (GtACH)-programma, een multifactorieel valpreventieprogramma, op korte termijn (3 tot 6 maanden) het aantal valincidenten reduceert bij bewoners in woonzorgcentra, zonder tot een vermindering in fysieke activiteit en een toename van afhankelijkheid te leiden. Bij de interventie werd vooral ingezet op bewustwording, voorlichting, assessment, beslissingsondersteuning en implementatieondersteuning in de context van een woonzorgcentrum. Het valpreventieprogramma bleek ook kosteneffectief te zijn binnen het zorgsysteem van het Verenigd Koninkrijk.

Referenties; zie website

Effect van multicomponente thuisrevalidatie na heupfractuur bij ouderen?

Referentie

Lee H, Lee SH. Effectiveness of multicomponent home-based rehabilitation in older patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2023;32:31-48. DOI: 10.1111/jocn.16256

Duiding

Kuni Vergauwen, Ergotherapie, AP Hogeschool Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van multicomponente thuisrevalidatie bij oudere personen na een heupfractuur?

Achtergrond

Een heupfractuur bij ouderen (>65 jaar) heeft een grote impact op het fysiek, psychologisch en sociaal functioneren (1,2). Meer dan 10% is niet meer in staat om terug te keren naar de woonplaats en de meeste patiënten blijven pijn en beperkingen ervaren (3). De gezondheidsstatus na het doormaken van een heupfractuur wordt bepaald door de gebruikte heelkundige techniek (totale of partiële heupprothese scoort beter dan interne fixatie), maar ook door de postoperatieve revalidatie in combinatie met psychologische ondersteuning en voedingsadvies (2). Een multicomponente revalidatie lijkt dus aan te bevelen. In de praktijk bestaan er echter verschillende mogelijkheden om revalidatie aan te bieden (3). Sommige studies tonen aan dat een zo snel mogelijk ontslag uit het ziekenhuis met verdere thuisrevalidatie leidt tot grotere fysieke onafhankelijkheid en daardoor meer levenskwaliteit (4,5). Een systematische review met meta-analyse kon dan weer geen globale meerwaarde van thuisrevalidatie aantonen maar wijst wel op tegenstrijdige resultaten naargelang de inhoud van de interventies (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (7)

Geraadpleegde bronnen

- Ovid-MEDLINE (1946 tot 2020), Ovid-Embase (1974 tot 2020), CINAHL en Cochrane Library (tot maart 2020).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die een multicomponente thuisrevalidatie (bestaande uit oefeningen, educatie en omgevingsaanpassingen) of een thuisrevalidatie met alleen thuisoefeningen vergeleken met revalidatie in het ziekenhuis, een actieve controle of de gebruikelijke zorg die huisartsen na ontslag leveren in de ambulante setting
- uiteindelijke inclusie van 22 RCT's gepubliceerd tussen januari 2002 en januari 2020; uitgevoerd in Europa (N=12), Azië en Australië (N=6) en Noord-Amerika (N=4); 5 studies vergeleken multicomponente thuisrevalidatie met revalidatie in het ziekenhuis, 1 studie vergeleek multicomponente thuisrevalidatie met een actieve controlegroep (bestaande uit bewegingsoefeningen, transcutane zenuwstimulatie (TENS), voedingsadvies), 6 studies vergeleken multicomponente thuisrevalidatie met gebruikelijke zorg, 10 studies vergeleken alleen thuisoefeningen met gebruikelijke zorg.

Bestudeerde populatie

- patiënten ouder dan 60 jaar (gemiddelde leeftijd variërend van 72 jaar tot 84 jaar; 60 tot 95% vrouwen) die een operatieve ingreep voor een heupfractuur ondergingen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: spierkracht, balans (gemeten met **Berg Balance Scale (BBS)** en de **Timed Up and Go (TUG)-test**) en mobiliteit (gemeten met de 6 minuten wandeltest (6MWT), wandelsnelheid en **Short Physical Performance Battery (SPPB)**).
- secundaire uitkomstmaten: activiteiten van het dagelijks leven (ADL) (gemeten met **Barthel Index**), levenskwaliteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen *multicomponente thuisrevalidatie versus revalidatie in het ziekenhuis* voor balans (BBS en TUG) na 4 maanden (N=1) en mobiliteit (wandelsnelheid) na 12 maanden (N=1)
 - statistisch significant meer spierkracht bij extensie van de knie (N=1) maar geen verschil in mobiliteit (6MWT, wandelsnelheid, SPPB) (N=1) na 10 maanden met *multicomponente thuisrevalidatie versus actieve controlegroep*
 - statistisch significante verbetering in balans ($24,9 \pm 15,4$ seconden versus $30,8 \pm 16,0$ seconden op TUG-test; $p=0,014$) na 3 maanden (N=1) en mobiliteit (wandelsnelheid van $13,9 \pm 8,6$ m/min versus $16,3 \pm 9,9$ m/min; $p<0,01$) na 1 maand (N=1) met *multicomponente thuisrevalidatie versus gebruikelijke zorg*
 - met *thuisoefeningen alleen versus gebruikelijke zorg* zag men statistisch significant meer spierkracht bij extensie van de knie (N=3) en een statistisch significante verbetering in:
 - balans: MD van 1,08 punten (95% BI van 0,51 tot 1,65; $p<0,001$; $I^2=86\%$) op BBS (N=3) en MD van -4,86 seconden (95% BI van -7,48 tot -2,24; $p<0,001$; $I^2=76\%$) op TUG (N=5)
 - mobiliteit: MD van 76,98 m (95% BI van 36,10 tot 117,85; $p<0,001$; $I^2=74\%$) in 6MWT (N=3), MD van 0,15 m/min (95% BI van 0,03 tot 0,27; $p=0,05$; $I^2=51\%$) in wandelsnelheid (N=4) en SPPB van $7,6 \pm 2,9$ versus $6,3 \pm 2,9$ ($p<0,001$) na 6 maanden (N=1) en MD van 1,0 (95% BI van 0,2 tot 1,8; $p=0,017$) na 8 maanden (N=1)
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in ADL tussen *multicomponente thuisrevalidatie versus revalidatie in het ziekenhuis* (N=2) en tussen *multicomponente thuisrevalidatie versus actieve controlegroep* (N=1)
 - statistisch significante verbetering in ADL met *multicomponente thuisrevalidatie versus gebruikelijke zorg* (MD van 2,21 met 95% BI van 0,64 tot 3,77; $p=0,006$; $I^2=94\%$) (N=3) en met *thuisoefeningen alleen versus gebruikelijke zorg* (MD van 3,53 met 95% BI van 1,22 tot 5,83; $p=0,003$; $I^2=19\%$) (N=4).

Besluit van de auteurs

Multicomponente thuisrevalidatie is vergelijkbaar met revalidatie in het ziekenhuis op vlak van verbeteringen in spierkracht, wandelsnelheid, balans, ADL en levenskwaliteit.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd gefinancierd door een beurs van de Patient-Centered Clinical Research Coordinating Centre via het Ministerie van Gezondheid en Welzijn van Zuid-Korea.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenvermenging.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische review is uitgevoerd volgens de PRISMA-criteria. Er wordt op een transparante manier vermeld in welke databanken en met welke zoektermen men zocht naar literatuurgegevens. Twee onafhankelijke reviewers selecteerden de studies op basis van vooraf gedefinieerde selectiecriteria en voerden de data-extractie uit. Ook de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde RCT's is door twee reviewers beoordeeld door middel van de Cochrane Risk of Bias Tool voor RCT's en bij onenigheid zocht men naar consensus. De randomisatie werd door alle studies correct uitgevoerd, maar in zes studies was er toch een hoog risico van selectiebias door het ontbreken van **concealment of allocation**. Gezien de aard van de interventie was blinding van de deelnemers niet mogelijk. De auteurs richtten zich daarom specifiek op objectieve uitkomstmaten. Voor twee studies was er toch een hoog risico van detectiebias omdat de effectbeoordeling niet geblindeerd verliep. Een meta-analyse was niet altijd mogelijk door het gebruik van een grote diversiteit aan meetinstrumenten voor eenzelfde uitkomstmaat. Voor sommige meta-analyses was er een hoge statistische heterogeniteit en gebruikte men daarom een **random effects model** in plaats van een fixed effects model om de analyse uit te voeren. Door het beperkt aantal studies in de meta-analyse was het onmogelijk om publicatiebias op te sporen.

Beoordeling van de resultaten

Zowel multicomponente thuisrevalidatie als alleen thuisoefeningen hebben in vergelijking met gebruikelijke zorg een gunstig effect op balans en mobiliteit, alsook op ADL. In vergelijking met revalidatie in het ziekenhuis konden voor deze uitkomstmaten geen verschillen worden aangetoond. De auteurs besluiten hieruit dat multicomponente thuisrevalidatie vergelijkbaar is met revalidatie in het ziekenhuis en een goede zorgstrategie is voor ouderen met een heupfractuur. De resultaten zijn consistent met deze van een eerdere systematische review (6). In een recentere systematische review kon geen statistisch significante meerwaarde van een thuisoefenprogramma aangetoond worden maar volgens de reviewers was dat eerder te wijten aan het lage trainingsvolume en de slechte therapietrouw (8). In de meeste geïncludeerde studies van de huidige systematische review zochten fysiotherapeuten of verpleegkundigen patiënten thuis op om het thuisoefenprogramma aan te leren en vol te houden. De geïncludeerde studies verschilden sterk in interventieduur en -intensiteit, maar vooral ook in inhoud van de verschillende revalidatieprogramma's. Deze belangrijke klinische heterogeniteit maakt het moeilijk om duidelijke conclusies te trekken. Zo blijft het onduidelijk welke componenten hebben bijgedragen tot het waargenomen gunstige effect. Ook bleek uit andere studies dat factoren zoals leeftijd, ASA-classificatie, type fractuur en behandeling (2), geslacht, pre-operatieve comorbiditeiten, postoperatieve complicaties, psychologische en nutritionele status (2,3) een invloed hebben op het herstel. Verder onderzoek van multicomponente thuisrevalidatie in verschillende subgroepen is dus zeker noodzakelijk.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de Duodecimrichtlijn 'Heup- en femurfracturen' op Ebpracticenet staat dat actieve oefentherapie een essentieel onderdeel vormt van de postoperatieve behandeling. Men adviseert om eerst zittend, dan staand en ten slotte op wandelen te oefenen. Ook het zo snel mogelijk trainen op activiteiten van het dagelijks leven is belangrijk. De duur, intensiteit en plaats van de oefentherapie worden niet gespecificeerd (9). Een zo spoedig mogelijk ontslag naar de thuissituatie wordt aangeraden door de Nederlandse richtlijn 'Proximale femurfracturen', maar er wordt onvoldoende gespecificeerd waaruit de multidisciplinaire zorg moet bestaan voor een gunstig herstel (10).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van open-label RCT's toont geen verschil aan in fysiek functioneren en ADL tussen een multicomponente thuisrevalidatie en revalidatie in het ziekenhuis bij

ouderen na het doormaken van een heupfractuur. De belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van inhoud, duur en intensiteit van de bestudeerde interventies, alsook op vlak van de gebruikte meetinstrumenten bemoeilijkt de vertaling van de resultaten naar de klinische praktijk. Bovendien is niet duidelijk welke subgroepen van patiënten het meeste baat zullen hebben bij deze aanpak.

Referenties

1. Moerman S, Vochteloo AJ, Tuinebreijer WE, et al. Factors associated with the course of health-related quality of life after a hip fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016;136:935-43. DOI: 10.1007/s00402-016-2474-0
2. Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, et al. Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury* 2016;47:1369-82. DOI: 10.1016/j.injury.2016.04.018
3. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ* 2006;333:27-30. DOI: 10.1136/bmj.333.7557.27
4. Crotty M, Whitehead CH, Gray S, Finucane PM. Early discharge and home rehabilitation after hip fracture achieves functional improvements: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2002;16:406-13. DOI: 10.1191/0269215502cr518oa
5. Wu D, Zhu X, Zhang S. Effect of home-based rehabilitation for hip fracture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med* 2018;50:481-6. DOI: 10.2340/16501977-2328
6. Kuijlaars IA, Sweerts L, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Effectiveness of supervised home-based exercise therapy compared to a control intervention on functions, activities, and participation in older patients after hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2019;100:101-114.e6. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.05.006
7. Lee H, Lee SH. Effectiveness of multicomponent home-based rehabilitation in older patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2023;32:31-48. DOI:10.1111/jocn.16256
8. Chen B, Hu N, Tan JH. Efficacy of home-based exercise programme on physical function after hip fracture: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Wound J* 2020;17:45-54. DOI: 10.1111/iwj.13230
9. Heup- en femurfracturen. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 26/06/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2020.
10. Proximale femurfracturen. Richtlijndatabank. Federatie Medische Specialisten 2016. Geraadpleegd op 27 oktober 2022, url: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/proximale_femurfracturen/proximale_femurfracturen_-_startpagina.html

Dosis-responsrelatie tussen fysieke activiteit en risico van depressie

Referentie

Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association between physical activity and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:550-9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609

Duiding

Daphne Kos, Ergotherapeutische wetenschap, KU Leuven; deelnemster Schrijversdag
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Welke dosis fysieke activiteit verlaagt het risico van depressie in de algemene bevolking?

Achtergrond

Depressie is de belangrijkste oorzaak van geestelijke gezondheid gerelateerde ziektelast (1). Sommige studies suggereren dat lichamelijke activiteit het risico van depressie kan voorkomen (2). Een in Minerva besproken systematische review van RCT's toonde aan dat fysieke training (weerstandsvormogen en kracht) over 3 tot 4 maanden de ernst van depressie kan verminderen bij ouderen met symptomen van depressie die al dan niet antidepressiva gebruiken (3,4). Uit een andere systematische review van RCT's, eveneens besproken in Minerva, konden we geen conclusies trekken over de effecten van inspanningsprogramma's op depressieve symptomen bij personen met een chronische aandoening (5,6). In twee richtlijnen voor behandeling van depressie bij volwassenen wordt geadviseerd om bij een milde tot matige depressie groepsprogramma's voor fysieke activiteit te stimuleren en fysieke activiteit in te passen in het dagelijkse leven om herval te voorkomen (7,8). De WHO raadt voor volwassenen in de algemene populatie 2,5 tot 5 uur matig intensieve of 1,25 tot 2,5 uur hoog intensieve fysieke activiteit per week aan om (onder andere) depressie te voorkomen (9). Hoeveel fysieke activiteit precies nodig is om een effect op depressie te bekomen blijft echter nog onzeker (10).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, SCOPUS, Web of Science, PsycINFO
- referentielijsten van systematische reviews en van studies die men includeerde of die door de auteurs gekend waren
- men zocht zonder taalrestrictie naar peer-reviewed artikels gepubliceerd in academische tijdschriften voor 12 november 2020.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve cohortstudies bij volwassenen van 18 jaar of ouder, die rapporteren over: 1) minstens 3 verschillende volumes van niet-beroepsmatige fysieke activiteit (alleen tijdens vrije tijd of gecombineerd met andere niet-beroepsmatige fysieke activiteiten zoals verplaatsingen en/of huishoudelijke activiteiten of gecombineerd met specifieke vormen van fysieke activiteit zoals wandelen) zelf gemeten of gemeten met een device; 2) depressie gediagnosticeerd door een arts of bepaald door een gevalideerde depressieschaal met afkapwaarde voor depressie

- exclusiecriteria: studies met minder dan 3 000 deelnemers, met een follow-up van minder dan 3 jaar, studies bij geïnstitutionaliseerde volwassenen, studies in het kader van secundaire of tertiaire preventie, studies bij hoogrisicopopulaties (zoals diabetes, hypertensie,...)
- uiteindelijk includeerde men 15 studies, uit de Verenigde Staten (N=6), Europa (N=6), Australië (N=1), Japan (N=1) en 1 studie met data uit India, Ghana, Mexico en Rusland; met een gemiddelde follow-up tussen 3 en 27 jaar.

Bestudeerde populatie

- 191 130 volwassenen, 64% vrouwen, met een leeftijd variërend van 18 tot 93 jaar.

Uitkomstmeting

- meta-analyses van dosis-respons-associatie
 - *tussen* volume fysieke activiteit per week, uitgedrukt in marginale metabolische equivalente taakuren per week (mMET-u/week); berekend door frequentie en duur van fysieke activiteit te converteren naar aantal uren per week (voor sessies zonder vermelding van duur schatte men een duurtijd van 0,75 uur per sessie) en vervolgens te vermenigvuldigen met 1,5 mMET voor lichte (licht huishoudelijk werk, tuinonderhoud), 3,5 mMET voor matige en matige tot intensieve en 7,0 mMET voor intensieve fysiek activiteit
 - *en* depressie: aanwezigheid van majeure depressie via zelfrapportage van een door een arts gestelde diagnose, via geregistreerde gegevens of via diagnostische interviews gebruikmakend van de DSM-criteria of de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; toename van depressieve symptomen volgens gevalideerde afkapwaarden van een depressieschaal (zoals Center for Epidemiologic Studies Depression scale)
- **populatie attributieve fractie (PAF)** voor 3 niveaus van fysieke activiteit op basis van de aanbevelingen van de WHO: 8,8 mMET-u/week (aanbevolen minimum, wat overeenkomt met ongeveer 2,5 uur matige fysieke activiteit (zoals goed doorstappen) per week), 17,5 mMET-u/week (bijkomende gezondheidswinst) en 4,4 mMET-u/week (helft van aanbevolen minimum)
- sensitiviteitsanalyse (geschatte duurtijd 0,50 uur per sessie) en subgroepanalyse (naargelang methode van diagnose voor depressie).

Resultaten

- 78% van alle deelnemers rapporteerde minder dan 17,5 mMET-uren/week en 95% rapporteerde minder dan 35 mMET-uren/week
- hoe groter het volume fysieke activiteit per week hoe lager het risico van depressie (*zie tabel*); dosis-respons was vergelijkbaar voor diagnose majeure depressie en toename depressieve symptomen (*zie tabel*)
- wanneer alle volwassenen het aanbevolen activiteitsniveau (8,8 mMET-u/wk) hadden bereikt, kon 11,5% van de depressies, 7,3% van de majeure depressies en 14,4% van toename van depressieve symptomen vermeden worden (*zie tabel*)

Tabel. Relatief risico (RR) en populatie attributieve fractie (PAF) voor het optreden van depressie, diagnose majeure depressie en toename depressieve symptomen in functie van het volume fysieke activiteit per week (mMET-u/week).

	RR [95% BI]			PAF [95% BI]		
	4,4	8,8	17,5	4,4	8,8	17,5
Depressie	0,82 [0,77-0,87]	0,75 [0,68-0,82]	0,72 [0,64-0,81]	6,38 [4,25-8,63]	11,53 [7,69-15,43]	13,89 [8,44-19,25]

Diagnose majeure depressie	0,83 [0,75-0,92]	0,75 [0,64-0,87]	0,74 [0,61-0,88]	2,97 [1,27-4,91]	7,28 [3,36-11,44]	8,04 [2,38-13,82]
Toename depressieve symptomen	0,80 [0,73-0,88]	0,73 [0,64-0,84]	0,70 [0,59-0,84]	9,45 [5,19-13,86]	14,44 [7,88-20,92]	17,01 [8,39-25,24]

Afkortingen: mMET-u/week: marginale metabolische equivalente taakuren per week; BI: betrouwbaarheidsinterval; RR: relatieve risico, PAF: populatie attributieve fractie.

Besluit van de auteurs

Deze systematische review en meta-analyse van associaties tussen fysieke activiteit en depressie suggereert significante geestelijke gezondheidsvoordelen van fysiek actief te zijn, zelfs op niveaus die onder de aanbevelingen voor de volksgezondheid liggen. Gezondheidswerkers moeten daarom elke toename van fysieke activiteit aanmoedigen om de geestelijke gezondheid te verbeteren.

Financiering van de studie

Gefinancierd door onderzoeksmiddelen van non-profit organisaties.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen relevante belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De selectie van studies en de gegevensextractie van deze systematische review zijn correct uitgevoerd door 2 onafhankelijke onderzoekers met inschakeling van een derde onderzoeker bij onenigheid. Het selecteren van studies met een steekproefgrootte van minstens 3 000 personen verhoogt echter de kans op selectiebias. Er werden immers 73 studies uitgesloten op basis van de steekproefgrootte. Het was methodologisch correcter geweest om ze toch te includeren en achteraf uit te sluiten in een sensitiviteitsanalyse. Een belangrijke beperking is dat de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies niet beoordeeld werd. Het niet corrigeren voor confounders bijvoorbeeld kan de resultaten sterk beïnvloed hebben. Tussen de studies bestond een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van proportie vrouwen, manier van diagnosestelling van depressie, duur van de opvolging, exclusie van personen met depressie of verwerking van comorbiditeit bij het begin van de studie, harmonisatie van het volume van fysieke activiteit. Een sensitiviteitsanalyse kon geen invloed van deze elementen op de dosis-respons-associatie tussen fysieke activiteit en depressie aantonen. Het is echter niet duidelijk of deze informatie in alle geïncludeerde studies gerapporteerd werd. Mogelijk is er dus wel variatie in de effecten tussen personen die nooit en zij die reeds eerder een depressie doormaakten.

Beoordeling van de resultaten

Men standaardiseerde fysieke activiteit op een degelijke manier waardoor een gepoold resultaat mogelijk werd. Er kon een dosis-respons-associatie tussen het volume fysieke activiteit en depressie aangetoond worden. Het is echter niet duidelijk in welke richting de relatie tussen fysieke activiteit en depressie loopt. Er wordt in deze studie uitgegaan van een effect van fysieke activiteit op depressie. Echter, personen die gevoelig zijn voor depressie zullen wellicht minder fysieke activiteit verrichten, waardoor het mogelijk is dat de relatie eerder in de andere richting loopt. De mate van fysieke activiteit is dan eerder het gevolg van de mentale gezondheid en niet andersom. Een gecontroleerde studie is nodig om hierop een antwoord te kunnen formuleren. Ook werd de fysieke activiteit geregistreerd door zelfrapportage wat tot een mogelijke overschatting door recall bias of sociaal-wenselijke antwoorden geleid kan hebben (11). Misschien moet men voor toekomstig onderzoek dan ook eerder een objectieve meting van de activiteit overwegen. De leeftijd van de geïncludeerde populaties varieerde van 18 tot 93 jaar. De bewegingsrichtlijnen gelden wel voor alle

volwassenen, maar fragiele ouderen vragen extra aandacht naar mogelijkheden (ouderdomsverschijnselen, al dan niet in combinatie met comorbiditeit) en veiligheid (valrisico). Hiermee werd geen rekening gehouden in het onderzoek (12). Tot slot is het uit dit onderzoek niet af te leiden welke mechanismen een rol spelen bij de geestelijke gezondheidswinst met fysieke activiteit. Het kan de fysieke activiteit zelf zijn, maar ook het sociaal contact dat daar mogelijk mee gepaard gaat, of het gedurende langere tijd in de buitenlucht vertoeven kunnen belangrijke bijkomende factoren zijn (13).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet beveelt aan om personen met een verhoogd cardiovasculair risico te stimuleren ten minste 150 minuten per week matig intensieve inspanningen (wandelen, fietsen) (verspreid over diverse dagen) uit te voeren en niet meer dan 8 uur per dag stil te zitten (14). De WHO adviseert voor volwassenen in de algemene populatie 2,5 tot 5 uur matig intensieve of 1,25 tot 2,5 uur hoog intensieve fysieke activiteit per week om (onder andere) depressie te voorkomen (9).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse van prospectieve cohortstudies suggereert een statistisch significante afname van depressie en depressieve symptomen met toenemend volume van fysieke activiteit tot het bereiken van het aanbevolen activiteitsniveau van 8,8 mMET-u/wk bereikt is. Deze meta-analyse houdt echter geen rekening met de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies, geeft geen inzicht in de causaliteit van de relatie tussen fysieke activiteit en depressie, noch in mogelijke confounders zoals sociaal contact en andere contextuele factoren.

Referenties: zie website

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

7 of 14 dagen antibiotica voor afebrile urineweginfecties bij mannen?

Referentie

Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:324-31. DOI: 10.1001/jama.2021.9899

Duiding

Janos Lacante, arts; deelnemer
Schrijversdag
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is een behandelingsduur van 7 dagen met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim non-inferieur in vergelijking met een behandelingsduur van 14 dagen bij mannen met een urineweginfectie (UWI) zonder koorts?

Achtergrond

Het inkorten van de duur van een antibioticabehandeling is van belang voor het tegengaan van antimicrobiële resistentie en het verminderen van antibiotica-gerelateerde complicaties. Er is groeiende evidentie dat kortere antibioticakuren effectief zijn bij uiteenlopende infecties, waaronder urineweginfecties bij vrouwen (1). Eerdere studies bij mannen met een urineweginfectie gepaard met koorts toonden non-inferioriteit aan voor een antibiotische behandelingsduur van 2 weken ten opzichte van 4 weken (2), alsook van 7 dagen ten opzichte van 14 dagen bij langere follow-up (3). Voor urineweginfecties zonder koorts zijn er alleen observationele studies voorhanden die geen meerwaarde voor een langdurige behandeling konden aantonen (4,5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen van 18 jaar of ouder, met een urineweginfectie (UWI) zonder koorts waarvoor de arts een ambulante (maximaal 24 uur observatie in ziekenhuis was toegestaan) empirische behandeling had opgestart met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim; minstens één van de volgende klachten moesten aanwezig zijn: dysurie, pollakisurie, urgency, hematurie, nierslagpijn of pijn ter hoogte van perineum, flank of suprapubisch
- exclusiecriteria: behandeling voor urineweginfectie in de voorbije 14 dagen, symptomen door de arts niet toegeschreven aan een urineweginfectie, koorts ≥ 38 graden, urinecultuur met kiem resistent aan een van de onderzochte antibiotica, aanpassing van de initieel opgestarte behandeling op basis van urinecultuur of wegens andere reden
- rekrutering van patiënten vóór de achtste innamedag van antibiotica voor een urineweginfectie gebeurde op basis van een dagelijkse monitoring van de diagnostische codes en voorschriften voor ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim in de elektronische medische dossiers van twee eerstelijnscentra in de Verenigde Staten
- uiteindelijke inclusie van 272 patiënten met een mediane leeftijd van 69 jaar (IQR 62-73), 78% was blank.

Studieopzet

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde non-inferioriteitsstudie met twee groepen (6):

- 14 dagen antibioticagroep (n=136): kreeg na initieel 7 dagen antibiotica verder 2*/d ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim van dag 8 tot 14
- 7 dagen antibioticagroep (n=136): kreeg na initieel 7 dagen antibiotica verder 2*/d placebo van dag 8 tot 14

- telefonische follow-up gebeurde op de laatste dag van inname van placebo of antibiotica en vervolgens 7, 14 en 28 dagen na stopzetting van placebo of antibiotica.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: zelfgerapporteerde resolutie van urinewegsymptomen op dag 14 na stopzetting van de antibioticabehandeling
- secundaire uitkomstmaten: heroptreden van urinewegsymptomen (na resolutie) en optreden van ongewenste effecten binnen 28 dagen na stopzetting van placebo of antibiotica
- zowel intention to treat als per protocol (≥ 26 van de 28 doses ingenomen) analyse
- drempel voor non-inferioriteit werd vastgelegd op 10% verschil in symptoomresolutie voor de ondergrens van het eenzijdig 97,5% betrouwbaarheidsinterval in de per protocolanalyse.

Resultaten

- studie-uitval: 5 patiënten in de 7 dagen antibiotica- en 13 patiënten in de 14 dagen antibiotica-groep
- primaire uitkomstmaat:
 - volgens per protocol-analyse: 93,1% in de 7 dagen antibiotica- versus 90,2% in de 14 dagen antibioticagroep (verschil van 2,9% met eenzijdig BI van -5,2% tot ∞ ; dus non-inferieur)
 - volgens intention-to-treatanalyse: 91,9% in de 7 dagen antibiotica- versus 90,4% in de 14 dagen antibioticagroep (verschil van 1,5% met eenzijdig 97,5% BI van -5,8% tot ∞)
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil in heroptreden van urinewegsymptomen; vergelijkbaar aantal ongewenste effecten in beide groepen (zonder rapportering van significantie)
- geen invloed van type antibiotica (ciprofloxacine of sulfamethoxazol/trimethoprim), initiële bacteriurie en studiecentrum op het resultaat van de de primaire uitkomstmaat in een post hoc-sensitiviteitsanalyse.

Besluit van de auteurs

Bij mannen met vermoeden van een urineweginfectie zonder koorts, behandeld met ciprofloxacine of sulfamethoxazol/trimethoprim is een behandelingsduur van 7 dagen non-inferieur aan een behandelingsduur van 14 dagen op vlak van resolutie van urinewegsymptomen 14 dagen na het beëindigen van de antibioticabehandeling. Deze bevindingen onderbouwen het gebruik van een 7 dagen-kuur met ciprofloxacine of sulfamethoxazol/trimethoprim als alternatief voor een 14 dagen-kuur bij afebrile mannen met een urineweginfectie.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door de Veterans Affairs Merit Review Program. Een van de hoofdauteurs wordt deels gefinancierd door het Houston Veteran Affairs Health Services Research and Development Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety. De financierende organisaties speelden behalve het nazicht van het studiedesign en de uitvoering verder geen enkele rol bij de dataverzameling, data-analyse of publicatie van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs hebben diverse openbare en particuliere financiering en sponsoring toegelicht.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het betreft hier een methodologisch correct uitgevoerde gerandomiseerde, placebogecontroleerde en dubbelblinde studie. Voor de randomisatie stratificeerde men naar centrum, initieel voorgeschreven antibioticum en aanwezigheid van urinaire sonde. De basiskennmerken waren vergelijkbaar tussen beide onderzoeksgroepen. Tijdens de studie werd een tweede centrum toegevoegd omdat de

rekrutering trager verliep dan verwacht. De studie werd uiteindelijk vroegtijdig stopgezet wegens aflopen van de funding.

Om non-inferioriteit tussen beide behandelingstermijnen te kunnen aantonen gebruikte men een drempel van 10% in symptoomresolutie. Deze drempel werd bepaald na raadpleging van 4 experts in infectieuze pathologie en niet door voorafgaand onderzoek (7,8). Er waren 290 deelnemers nodig om dit verschil met 85% power en eenzijdig significantieniveau $\alpha=0,025$ te kunnen detecteren. Men veronderstelde hierbij dat een antibioticakuur van 14 dagen een effectiviteit heeft van 90% in symptoomresolutie. Van de 1058 initieel gerekruteerde patiënten werden er uiteindelijk slechts 272 gerandomiseerd. Exclusie had vooral te maken met een weigering van deelname wegens desinteresse, onmogelijkheid tot contactname en gerapporteerd tijdsgebrek (resp. 418, 258 en 106 patiënten). Het is moeilijk in te schatten in hoeverre deze selectiebias de resultaten beïnvloed heeft.

Bespreking van de resultaten

Gezien het feit dat er voor inclusie in deze studie slechts 1 van een reeks zelfgerapporteerde urinewegsymptomen diende aanwezig te zijn en dat aanvullende diagnostiek niet nodig was, bestaat de mogelijkheid dat ook patiënten zonder urineweginfectie geïncludeerd werden. De voornaamste aanmeldingsklachten waren dysurie, frequency en urgency. Deze klachten kunnen dus evenzeer wijzen op bijvoorbeeld benigne prostaathypertrofie of andere obstructieve pathologie (die inderdaad ook in belangrijke mate als comorbiditeit gerapporteerd werd). Tevens bleek voor slechts ongeveer de helft van de patiënten de initiële urinekweek positief ($>100\ 000$ CFU) te zijn. In een sensitiviteitsanalyse achteraf bleek echter dat de afwezigheid van een verschil in symptoomresolutie geldig was voor elke graad van initiële bacteriurie.

De mediane leeftijd van de patiënten was ongeveer 70 jaar. Het gaat hier dus hoofdzakelijk om oudere patiënten waarbij men de resultaten niet mag veralgemenen naar alle mannen.

Het grootste probleem voor de generaliseerbaarheid van deze studie naar de Belgische context wordt echter gevormd door de keuze van de onderzochte antibiotica. Men koos voor ciprofloxacin en sulfamethoxazol/trimethoprim omdat deze producten in de Verenigde Staten het meest frequent gebruikt worden voor de behandeling van een urineweginfectie. Dit stemt niet overeen met de keuze van BAPCOC voor de behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie (zonder weefselpenetratie) bij mannen. Nitrofurantoïne gedurende 7 dagen wordt door BAPCOC als eerste keuze naar voor geschoven en quinolonen en co-trimoxazole worden gereserveerd voor gecompliceerde infecties (9). Daarnaast wordt bij mannen met vermoeden van een urineweginfectie ook aanbevolen om een urinestaal af te nemen voor cultuur en antibiogram alvorens antibiotica op te starten (GRADE 1C). De bevinding van de huidige studie dat bij mannen een behandelingsduur van 7 dagen met ciprofloxacin of sulfamethoxazol/trimethoprim niet inferieur is aan een behandelingsduur van 14 dagen, lijkt in onze context dan ook alleen relevant te zijn voor een kleine groep mannelijke patiënten met een persisterende ongecompliceerde lage urineweginfectie na een adequate initiële behandeling met nitrofurantoïne.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Bij mannen met een ongecompliceerde urineweginfectie is het risico van een gecompliceerd verloop verhoogd. Bij deze patiënten wordt een urinestaal afgenomen voor cultuur en antibiogram alvorens antibiotica te starten (GRADE 1C). Waar mogelijk dienen eventueel onderliggende oorzaken gecorrigeerd te worden. Oraal nitrofurantoïne 300 mg per dag in 3 giften gedurende 7 dagen is de eerste keuze behandeling. De behandeling dient echter bijgesteld te worden op geleide van het antibiogram. (9)

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont non-inferioriteit aan van een 7-daagse ten opzichte van een 14-daagse behandeling met ciprofloxacine of sulfamethoxazol/trimethoprim bij oudere mannen met het vermoeden van een ongecompliceerde urineweginfectie zonder koorts. De keuze van het antibioticum maakt extrapolatie naar de Belgische context problematisch.

Referenties

1. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". JAMA Intern Med 2016;176:1254-5. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.3646
2. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. Scand J Infect Dis 2003;35:34-9. DOI: 10.1080/0036554021000026988
3. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. BMC Med 2017;15:70. DOI: 10.1186/s12916-017-0835-3
4. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. JAMA Intern Med 2013;173:62-8. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.829
5. Germanos GJ, Trautner BW, Zoorob RJ, et al. No clinical benefit to treating male urinary tract infection longer than seven days: an outpatient database study. Open Forum Infect Dis 2019;6:ofz216. DOI: 10.1093/ofid/ofz216
6. Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:324-31. DOI: 10.1001/jama.2021.9899
7. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. Minerva 2013;12(5):64.
8. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. Minerva 2009;8(6):88.
9. Acute cystitis. BAPCOC Gids 2021. Url: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/belgische_gids_bapcoc_nl_2021_a4_2.pdf

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

Heeft danstherapie een meerwaarde voor ouderen met milde cognitieve achteruitgang?

Referentie

Wu VX, Chi Y, Lee JK, et al. The effect of dance interventions on cognition, neuroplasticity, physical function, depression, and quality of life for older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2021;122:104025. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2021.104025

Duiding

Joke Spildooren, Geriatrie Revalidatie, UHasselt, deelnemer Schrijversdag
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van dans in vergelijking met standaardtherapie of andere actieve interventies op cognitief functioneren, neuroplasticiteit, fysiek functioneren, depressie en levenskwaliteit bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang?

Achtergrond

Milde cognitieve achteruitgang of *Mild Cognitive Impairment (MCI)* wordt gedefinieerd als een 'meetbare, gestoorde geheugenfunctie die groter is dan te verwachten volgens de leeftijd en de opleiding' (1). De aandoening wordt gekenmerkt door geheugenstoornissen, verminderd beoordelingsvermogen en functionele achteruitgang (2). MCI kan reversibel zijn maar leidt bij ongeveer 40% van de patiënten tot de ontwikkeling van dementie (3). De accuraatheid van de huidige testen om MCI te onderscheiden van milde vormen van dementie is nog onduidelijk (4,5). Er bestaat momenteel geen evidentie dat cholinesterase-inhibitoren de progressie naar dementie kunnen afremmen (6-9). Verschillende systematische reviews toonden aan dat danstherapie het cognitief functioneren bevordert, zowel bij ouderen in het algemeen (10) als bij ouderen met MCI (11). De invloed van dans op meer specifieke cognitieve domeinen, zoals visuospatiële functie en taal, levenskwaliteit, fysiek functioneren, depressie en neuroplasticiteit is echter nog niet duidelijk (12).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, PubMed, Embase, CINAHL, Scopus, Science Direct, ProQuest Dissertations and Theses, ClinicalTrials.gov; tot 31 maart 2020
- referentielijsten van systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van danstherapie versus een controlegroep onderzochten op cognitie, neuroplasticiteit, fysiek functioneren, mentale gezondheid en/of levenskwaliteit bij ouderen met MCI
- uiteindelijke inclusie van 8 RCT's uit Tsjechië (N=2), Spanje (N=1), Griekenland (N=1), China (N=3) en Japan (N=1) met een steekproefgrootte van 31 tot 201 deelnemers
- het dansprogramma duurde 12 tot 40 weken en bestond uit begeleide sessies van 35 tot 60 minuten die 1 tot 3 keer per week plaatsvonden; de dansstijl was aangepast aan het land waarin de studie plaatsvond (Irish country, Afrikaanse dans, Griekse dans, tango, salsa, rock, rumba, pop, jive, waltz, chacha, jitterbug, Chinese public square dancing)
- de controlegroep bestond uit gebruikelijke zorg, gezondheidseducatie, muziektherapie en fysiotherapie.

Bestudeerde populatie

- 603 mensen met een gemiddelde leeftijd van 65 tot 81 jaar (minimumleeftijd 50 jaar), 46,3% tot 83,7% vrouwen per studie, met MCI (in sommige studies bepaald door MoCA ≤ 26 en/of MMSE ≥ 24).

Uitkomstmeting

- globale cognitie (gemeten met de **Mini-mental State Examination (MMSE)** of de **Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA)**), specifieke domeinen van cognitie (geheugen, aandacht, executieve functie, verwerkingssnelheid, visuospatiele functie en taal), neuroplasticiteit (gemeten via MRI of CT-scan), fysiek functioneren (balans gemeten met de **Berg Balance Scale (BBS)** en mobiliteit gemeten met de **Timed-up and Go (TUG)**), depressie (gemeten met de **Geriatric Depression Scale (GDS)** of de **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**), levenskwaliteit (gemeten met de **Health Survey Questionnaire Short Form SF-36 of SF-12**)
- random effects model.

Resultaten

- statistisch significante verbetering van de globale cognitie in de dansgroep versus de controlegroep (*zie tabel*); geen verschil van het effect tussen de subgroepen waarbij men het meetinstrument MoCA versus MMSE gebruikte of waarbij de interventie <3 maanden versus >3 maanden duurde
- statistisch significante verbetering van geheugen, visuospatiële functie en taal in de dansgroep versus de controlegroep (*zie tabel*)
- statistisch significante verbetering van fysiek functioneren in de dansgroep versus de controlegroep (*zie tabel*)
- geen verschil tussen de dansgroep en de controlegroep voor depressie en levenskwaliteit (*zie tabel*)
- tegenstrijdige narratieve gegevens over de invloed van dans op de neuroplasticiteit (N=3).

Tabel. Verschil tussen dans en controle voor globale cognitie, specifieke domeinen van cognitie, fysiek functioneren en levenskwaliteit, uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) en mate van statistische heterogeniteit (I^2).

	SMD (met 95%BI) tussen dans en controle	p-waarde	I^2
Globale cognitie (N=7, n=455)	0,54 (0,24 - 0,85)	<0,001	72%
MMSE (N=5, n=392)	0,5 (0,19 - 0,81)	<0,01	51%
MOCA (N=5, n=321)	0,58 (0,03 - 1,14)	0,04	81%
Specifieke domeinen van cognitie (N=7, n=455)	0,28 (0,18 - 0,37)	<0,001	29%
Geheugen (N=6, n=?)	0,33 (0,17 - 0,49)	<0,001	39%
Aandacht (N=2, n=?)	0,03 (-0,67 - 0,74)	0,93	78%
Executieve functie (N=5, n=?)	0,12 (-0,07 - 0,31)	0,2	0%
Verwerkingssnelheid (N=4, n=?)	0,18 (-0,03 - 0,39)	0,1	0%
Visuospatiële functie (N=3, n=?)	0,42 (0,08 - 0,76)	0,02	54%
Taal (N=2, n=?)	0,39 (0,11 - 0,68)	<0,01	0%
Fysiek functioneren (N=3, n=129)	0,55 (0,24 - 0,87)	<0,01	0%
Balans (BBS) (N=3, n=129)	0,56 (0,21 - 0,91)	<0,01	0%
Mobiliteit (TUG) (N=1, n=31)	0,54 (-0,18 - 1,26)	0,14	NA
Levenskwaliteit (N=3, n=157)	0,41 (-0,19 - 1,04)	0,18	80%
SF-36 (N=3, n=91)	-0,09 (-0,61 - 0,43)	0,74	32%
SF-12 (N=1, n=?)	0,93 (0,57 - 1,29)	<0,001	0%
Depressie (N=3, n=157)	-0,37 (-1,11 - 0,38)	0,34	80%

Besluit van de auteurs

Dans is een niet-medicamenteuze en goedkope behandeling die men op grote schaal voor ouderen kan implementeren. Het kan de cognitieve achteruitgang bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang vertragen. De resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden wegens de heterogeniteit van de geïncludeerde studies. Er is nood aan goed opgezette studies met langdurige opvolging van deelnemers, alsook met medische beeldvorming, biologische markers en uitgebreide neuropsychologische testen om het mechanisme achter danstherapie te begrijpen en het effect van danstherapie bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang aan te tonen.

Financiering van de studie

Nationale Universiteit van Singapore.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Op heel wat domeinen is deze systematische review en meta-analyse methodologisch correct uitgevoerd. Er is een a priori registratie van het protocol in PROSPERO. Men zocht zonder taalrestrictie in 7 verschillende databanken naar zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde RCT's. Achteraf bleek dat er alleen Engelstalige studies waren opgenomen. Volgens het protocol zou publicatiebias worden opgespoord met een funnel plot. Noch in de publicatie, noch in de supplementen vinden we echter hiervan de resultaten terug. De selectie van artikels, de gegevensverwerking en de methodologische kwaliteitsanalyse met de **Cochrane Risk of Bias Tool** zijn uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar met consultatie van een derde onderzoeker bij onenigheid. Ontbrekende of niet-gepubliceerde gegevens vroeg men op via e-mail. Van de 8 geïncludeerde RCT's waren er 4 studies met een laag risico van bias en 4 studies met een matig risico van bias. In twee studies was er onduidelijkheid over het randomisatieproces en in 3 studies was het niet duidelijk of de toegewezen behandeling volledig werd uitgevoerd. Het is ook niet duidelijk of alle studies een intention-to-treatanalyse gebruikten, niettegenstaande men dit had moeten nagaan bij de geplande data-extractie. In geval van belangrijke statistische heterogeniteit zouden de onderzoekers sensitiviteitsanalyses uitvoeren om sterk afwijkende studieresultaten op te sporen, maar ook deze sensitiviteitsanalyses worden nergens weergegeven. Wel voerden ze af en toe subgroepanalyses uit, waarvan in het protocol geen melding gemaakt wordt. Het is ook niet altijd duidelijk waarom een subgroepanalyse nodig was. Zo wordt de SF-36 en SF-12 voor de evaluatie van levenskwaliteit apart geanalyseerd ondanks het feit dat deze schalen zeer gelijkaardig zijn. Voor geheugen kon men dan blijkbaar wel 7 verschillende evaluatieschalen samenvoegen. Het aantal deelnemers per studie was vaak zeer klein. Dat is vermoedelijk de reden waarom de onderzoekers voor de uitkomstmaten geheugen, aandacht, executieve functie, verwerkingssnelheid, visuospatieële functie, taal en levenskwaliteit (gemeten met de SF-12), de deelnemers van de individuele studies soms 2 tot 4 keer meetelden in de meta-analyse. Door deze ingreep neemt de power op een kunstmatige manier toe, waardoor het betrouwbaarheidsinterval verkleint en er sneller een statistisch significant effect bereikt kan worden. Dit is echter methodologisch niet te verantwoorden.

Beoordeling van de resultaten

De geïncludeerde studies zijn klinisch zeer heteroog op vlak van toegepaste dansstijlen, de duur en de frequentie van de dansprogramma's, alsook de gebruikte meetinstrumenten voor de verschillende uitkomstmaten. Daarom worden de resultaten weergegeven in gestandaardiseerde gemiddelde verschillen die vaak moeilijk klinisch te interpreteren zijn (13). We zien een matig effect op globale cognitie en fysiek functioneren en een klein effect op cognitief functioneren. Het effect op globale cognitie komt overeen met het resultaat van een andere systematische review en meta-analyse (14). De vertaling naar de klinisch praktijk is echter moeilijk omdat er nergens een minimaal

klinisch relevant verschil vermeld wordt. De afwezigheid van effect op executieve functie, aandacht en verwerkingssnelheid wijten de onderzoekers aan een tekort aan power. Nochtans werd de steekproefgrootte kunstmatig opgepept (*zie hoger*). De afwezigheid van effect op depressie kan worden toegewezen aan de korte follow-up. De auteurs geven tot slot ook aan dat dans een goedkope therapie is alhoewel een kosten-batenanalyse niet werd uitgevoerd. We moeten er in dit verband mee rekening houden dat het dansprogramma door een coach begeleid werd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De JBI-richtlijn (15) vermeldt een meta-analyse (16) bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang of dementie die heeft aangetoond dat gecombineerde cognitieve en fysieke lichaamsbewegingsinterventies de globale cognitie kunnen verbeteren en ook gunstig zijn voor de algemene dagelijkse activiteiten en voor de stemming bij ouderen met MCI of dementie (niveau 1).

Besluit van Minerva

De auteurs van deze systematische review en meta-analyse komen tot het besluit dat danstherapie een positieve invloed heeft op de globale cognitie bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang. Door de belangrijke methodologische beperkingen van de systematische review en het beperkte aantal studies die bovendien klinisch sterk heterogeen zijn, mogen we dit besluit hoogstens als hypothesevormend beschouwen.

Referenties: zie website

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

Het effect van tijdgebonden eten met caloriereductie bij volwassenen met obesitas?

Referentie

Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N Engl J Med* 2022;386:1495-504. DOI: 10.1056/NEJMoa2114833

Duiding

Nina Van Den Broecke, Voedings- en dieetkunde; deelnemster Schrijversdag
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van tijdgebonden eten met caloriereductie in vergelijking met caloriereductie alleen op gewichtsverlies en cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met obesitas?

Achtergrond

Tijdgebonden eten houdt in dat men dagelijks minstens 12 uur vast (geen calorieën consumeert) en zich de rest van de dag voedt zonder beperking (1). Het is een dieet dat sinds een tiental jaren meer en meer gepromoot wordt als een manier om op een eenvoudige manier gewicht te verliezen (1). Het effect op gewichtsverlies en cardiovasculaire risicofactoren is echter nog onduidelijk (1).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van volwassenen met obesitas uit de algemene populatie in Guangzhou (China) via folders en posters, informatie op het internet en bevolkingsscreening
- inclusiecriteria: personen tussen 18 en 75 jaar met een BMI tussen 28 en 45 kg/m² (opmerking: de afkapwaarde voor obesitas bij Aziaten ligt op 28 in plaats van op 30 kg/m²)
- exclusiecriteria: acute of chronische virale hepatitis, kanker, diabetes mellitus, ernstige lever- en nieraandoeningen, roker, ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen binnen 6 maanden voor randomisatie, ernstige gastro-intestinale aandoeningen of abdominale heelkunde binnen 12 maanden voor randomisatie, actieve deelname aan een vermageringsprogramma, medicatiegebruik dat een invloed heeft op gewicht of energiebalans, huidige of geplande zwangerschap
- uiteindelijke inclusie van 139 deelnemers, gemiddeld 31,9 (SD 9,1) jaar oud, ongeveer evenveel mannen als vrouwen, met een gemiddeld gewicht van 88,2 (SD 11,6) kg en een gemiddelde BMI van 31,3 (SD 2,6) tot 31,8 (SD 2,9) kg/m².

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen (2):

- interventiegroep (n=69): kreeg naast een caloriereductiedieet ook de instructie om de voorgeschreven calorieën te consumeren binnen een periode van 8 uur 's morgens tot 4 uur in de namiddag
- controlegroep (n=70): kreeg hetzelfde caloriereductiedieet maar mocht de voorgeschreven calorieën vrij consumeren over de hele dag
- de dagelijkse consumptie van calorieën was in beide groepen beperkt tot 1 500-1 800 kcal voor mannen en 1 200-1 500 kcal voor vrouwen (ongeveer 75% van de baseline dagelijkse calorie-inname), verdeeld over 40-50 E% koolhydraten, 15-20 E% eiwitten en 20-30 E% vetten; de deelnemers kregen geschreven informatie met adviezen over maaltijdporties, alsook met voorbeeldmenu's met beperkte calorie-inhoud

- er werd gevraagd om alle voedsel te wegen, te fotograferen en het tijdstip van inname te noteren in een elektronisch voedingsdagboek (dagelijks gedurende de eerste zes maanden en driemaal per week gedurende de laatste zes maanden)
- deelnemers werden opgebeld of kregen elektronische berichten (tweemaal per week gedurende de eerste zes maanden en eenmaal per week gedurende de laatste zes maanden) en werden individueel gezien door een getrainde gezondheidscoach (om de twee weken gedurende de eerste zes maanden en maandelijks gedurende de laatste zes maanden) om de implementatie van het calorierestrietiediet te evalueren en bij te sturen
- bovendien kregen alle deelnemers maandelijks een sessie gezondheidseducatie en werden ze aangemoedigd om gedurende de studie hun gebruikelijke dagelijkse hoeveelheid fysieke activiteit te onderhouden
- studieduur: 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering van gewicht na 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering van middelomtrek, lichaamsvet, lichaamssamenstelling, bloedlipiden, nuchtere en postprandiale glycemie en insulinegevoeligheid (HOMA-IR), bloeddruk, levenskwaliteit, ongewenste effecten
- **intention-to-treatanalyse**
- **mixed-effects model**
- subgroepanalyses volgens geslacht, BMI, insulinegevoeligheid en trouwheid aan het dieet.

Resultaten

- het dieet werd gemiddeld 84,0(SD 16,1)% van de studieperiode gevolgd in de interventiegroep (zowel de calorierestrictie als de tijdslimiet) en gemiddeld 83,8 (SD 12,6)% in de controlegroep
- er was tussen beide groepen geen statistisch significant verschil in gemiddeld gewichtsverlies na 12 maanden (-8 kg (95% BI van -9,6 tot -6,4 kg) in de interventiegroep versus -6,3 kg (95% BI van -7,8 tot -4,7 kg) in de controlegroep; $p=0,11$ voor het verschil)
- tussen beide groepen was er geen verschil in secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Bij volwassenen met obesitas leidt tijdgebonden eten en calorierestrictie in vergelijking met alleen calorierestrictie niet tot meer gewichtsverlies, daling van lichaamsvet en metabole risicofactoren.

Financiering van de studie

Onafhankelijke overheidsinstellingen.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie maar er wordt niet duidelijk beschreven hoe de randomisatie precies gebeurde. De randomisatie is waarschijnlijk wel correct uitgevoerd aangezien de patiëntkenmerken gelijk verdeeld zijn tussen beide onderzoeksgroepen. Gezien de aard van de interventie was een dubbelblinde opzet niet mogelijk. De onderzoekers die de data verzamelden, waren echter niet op de hoogte van de toewijzing aan de interventie- of de controlegroep. Er werd een steekproefberekening uitgevoerd en het aantal deelnemers was voldoende groot om een klinisch relevant verschil van 2,5 kg in verandering van lichaamsgewicht tussen beide groepen aan te tonen. Voor dit verschil baseerde men zich op het resultaat van een observationeel

onderzoek dat het effect van tijdgebonden eten onderzocht op lichaamsgewicht (3). Door een mixed model te gebruiken hielden de onderzoekers rekening met de correlatie tussen verschillende metingen bij eenzelfde deelnemer (4). De analyse gebeurde volgens het intention-to-treatprincipe en ontbrekende gegevens werden geïmputeerd.

Beoordeling van de resultaten

De studie toont aan dat een calorierestrietdieet na 12 maanden leidt tot een gemiddeld klinisch relevant gewichtsverlies van 8 kg of >5% van het oorspronkelijk lichaamsgewicht. Het beperken van de tijdsspanne waarbinnen het calorierestrietdieet geconsumeerd moet worden, bleek echter geen meerwaarde te hebben. De studie was echter niet opgezet om te onderzoeken of tijdgebonden eten an sich tot een daling van de energie-inname met bijhorend gewichtsverlies kan leiden. Een RCT van 2020 kon met tijdgebonden eten na 8 weken, naast een daling in calorie-inname van ongeveer 550 kcal/dag, ook een vermindering in lichaamsgewicht van ongeveer 3% bij personen met obesitas vaststellen (5). Een andere RCT van 2020 toonde dan weer aan dat het louter beperken van de tijdsduur zonder caloriebeperking na 12 weken geen klinisch relevant effect heeft op het gewicht bij personen met obesitas (6). Een systematische review en meta-analyse van 2020 met 19 oudere studies (waarvan 11 RCT's) met een totaal van 475 deelnemers toonde eerder al aan dat tijdgebonden eten leidt tot een statistisch significant maar klinisch niet relevant gewichtsverlies van gemiddeld 0,9 kg (95% BI van -1,71 tot -0,10) (7). Tot dezelfde conclusie kwam men in een systematische review van de Cochrane Collaboration van 2021 (1). Bovendien zag men in de hier besproken RCT evenmin een klinisch significante verbetering van cardiovasculaire risicofactoren met tijdgebonden eten. De sterkte van de studie ligt in de relatief lange interventieduur van 12 maanden en het hoge percentage deelnemers dat trouw bleef aan het dieet. De intensieve dieetbegeleiding en monitoring van de effectieve energie-inname hebben er waarschijnlijk voor gezorgd dat beide onderzoeksgroepen het opgelegde dieet ook effectief volgden. De vraag is in hoeverre deze therapietrouw geëxtrapoleerd kan worden naar onze zorgcontext.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

De behandeling van obesitas is individueel gericht en verloopt stapsgewijs. Een combinatie van dieet, gedrags- en bewegingsadvies is effectiever in gewichtsreductie en -behoud dan elk van deze behandelingen apart (8). Wat voeding betreft, kan het volgende aanbevolen worden: de voeding aanpassen aan de individuele voorkeuren van de patiënt; de voedingsgewoonten verbeteren, zelfs indien geen gewichtsverlies optreedt; de totale energie-inname moet lager zijn dan het totale energieverbruik; de inname van (grote porties van) energiedense voedingsmiddelen verminderen en kiezen voor voedingsmiddelen met een lage energiedensiteit; onevenwichtige diëten vermijden; de porties onder controle houden; aandacht besteden aan de bereidingswijze van de maaltijden; een regelmatig eetritme hanteren; overmatig alcoholgebruik vermijden. Er zijn geen richtlijnen/aanbevelingen over tijdgebonden eten.

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat tijdgebonden eten geen meerwaarde biedt bovenop een calorierestrietdieet bij volwassenen met obesitas. Het beperken van de energie-inname an sich is bepalend voor het gewichtsverlies, niet het feit dat er slechts gedurende 8 uur per dag gegeten wordt. Deze studie is van goede methodologische kwaliteit en is uitgevoerd bij een Chinese populatie met hoge therapietrouw. Een positief resultaat in verder onderzoek lijkt dan ook onwaarschijnlijk.

Referenties: zie website

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

Het effect van hypnose en mindfulnessmeditatie op chronische pijn?

Referentie

Williams RM, Day MA, Ehde DM, et al. Effects of hypnosis vs mindfulness meditation vs education on chronic pain intensity and secondary outcomes in veterans: a randomized clinical trial. *Pain* 2022;163:1905-18. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002586

Duiding

Elien Cornelis, huisarts; deelneemster
Schrijversdag
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van hypnose of mindfulnessmeditatie in vergelijking met pijneducatie op het verminderen van chronische pijn van gemengde origine?

Achtergrond

Bijna 18% van de bevolking zou aan matige tot ernstige chronische pijn lijden, wat een grote impact heeft op de levenskwaliteit (1). Behalve medicamenteuze behandelingsmogelijkheden bestaan er ook heel wat niet-medicamenteuze interventies (1). Een studie van goede methodologische kwaliteit toonde aan dat de aanpak van chronische pijn door middel van sessies cognitieve gedragstherapie of educatie, uitgevoerd in groep en in vereenvoudigde vorm, aangeboden aan een economisch kwetsbaar publiek, haalbaar is en op zijn minst even effectief is als gebruikelijke zorg (2,3). Een andere gerandomiseerde unicenterstudie toonde aan dat bij mannen en vrouwen met een verslaving, een gedragsmatige interventie voor pijnbeheersing geassocieerd is met een betere pijnbeheersing, vooral qua pijntolerantie bij mannen en qua pijnintensiteit bij vrouwen (4,5). Ook het effect van hypnose (6,7) en mindfulnessmeditatie (8-10) bij de aanpak van chronische pijn is meermaals onderzocht.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers uit twee gezondheidscentra voor veteranen in de Verenigde Staten via doorverwijzing door een hulpverlener, nazicht van het medisch dossier (gevolgd door contact via brief of telefonisch) of aanmelding op eigen initiatief
- inclusiecriteria: ≥ 18 jaar; zelf gerapporteerde gemiddelde pijnintensiteit (of average pain intensity of API) ≥ 3 en hoogste pijnintensiteit (of worst pain intensity of WPI) ≥ 5 op een **numerieke ratingschaal** (van 0 tot 10) in de voorbije week; pijn aanwezig gedurende ≥ 3 maanden en $\geq 75\%$ van de tijd; Engels kunnen lezen, spreken en verstaan; mogelijkheid van inclusie werd nagegaan via nazicht van het medisch dossier, een vragenlijst ingevuld door de deelnemer en een screening door een psycholoog
- exclusiecriteria: ernstige cognitieve stoornis, instabiele/ernstige psychiatrische of gedragsstoornissen in de voorbije 6 maanden, psychotische stoornis, psychiatrische ziekenhuisopname om andere redenen dan suïcidale ideatie, homicidale ideatie (gedachten over het doden van een ander), of posttraumatische stressstoornis (PTSS) in de voorbije 5 jaar; gedragsstoornissen die een veilige of effectieve groepsdeelname in de weg staan, actieve suïcidale ideatie of waanvoorstellingen, problemen met communicatie via telefoon, zelf aangegeven gemiddeld dagelijks gebruik van > 120 mg equivalente dosis morfine
- uiteindelijke inclusie van 328 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 51 tot 55 jaar, ongeveer 75% mannen, 25% vrouwen en 0 tot 3% transgenders; 45 tot 53% had vermoedelijk neuropathische pijn, 24 tot 25% niet-neuropathische pijn en 23 tot 30% pijn van onduidelijke origine; de gemiddelde pijnintensiteit (API) bedroeg 5,7 tot 5,9 op een schaal van 0 tot 10.

Onderzoeksoepzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie (11) met geblindeerde effectbeoordelaars met 3 studie-armen:

- hypnose (n=110): aanleren van zelfhypnose via een script voor hypnose-inductie en hypnotische en post-hypnotische suggesties voor meer comfort, meer aangepaste gedachten over pijn of de betekenis van pijn, verbetering van bijkomende symptomen zoals stemming, relaxatie, slaapkwaliteit
- mindfulnessmeditatie (n=108): mindfulnessmeditatieoefening (3 tot 45 minuten) gericht op het accepteren van pijn
- pijneducatie (n=110): instructie en begeleidde discussie over onderwerpen zoals het biopsychosociaal model, slaaphygiëne en stemming, met de bedoeling om de kennis over pijn en het geloof in zelfmanagement van pijn te versterken
- alle interventies werden aangeboden in 8 groepssessies van 90 minuten over een periode van 8 tot 10 weken; elke groepssessie werd auditief opgenomen om thuis verder te oefenen; de sessies werden begeleid door verschillende hulpverleners (n=50): psychologen (n=10), psychologen in opleiding (n=25), verpleegkundigen (n=4), ergotherapeuten (n=4), logopedisten (n=3), arts (n=1), maatschappelijk werker (n=1), chiropractor (n=1) en fysiotherapeut (n=1); deze hulpverleners waren vooraf opgeleid via zelfstudie en een tweedaagse individuele training, en werden nadien tweemaandelijks gesuperviseerd
- aan de patiënten werd gevraagd om de gebruikelijke zorg voor pijn en andere aandoeningen verder te zetten
- follow-up: telefonisch op week 0 (voor de behandeling), 2, 4, en 6 (tijdens de behandeling; geen rapportage van deze data), 8 (op het einde van de behandeling), en op 3 en 6 maanden na de behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen de groepen in verandering van gemiddelde pijnintensiteit (API) van week 0 tot week 8 (einde van de behandeling); men berekende de gemiddelde pijnintensiteit door per week gedurende 4 dagen de gemiddelde pijn in de voorbije 24 uur te bepalen
- secundaire uitkomstmaten:
 - verschil tussen de groepen in verandering van gemiddelde pijnintensiteit (API) van week 0 tot 3 of 6 maanden na de behandeling; verschil in aantal deelnemers met een klinisch relevante verbetering van pijnintensiteit (gedefinieerd als ≥ 2 vermindering in API, overeenkomend met een verbetering van 30% ten opzichte van de beginwaarde); verandering in API in de tijd
 - verschil tussen de groepen in invloed van pijn op het functioneren, depressieve klachten, verstoorde slaap, angstklachten, posttraumatische stress stoornis (PTSS) klachten na behandeling, na 3 en na 6 maanden
 - verschil tussen de groepen in tevredenheid met de behandeling (0=zeer ontevreden tot 4=zeer tevreden), verandering in pijnintensiteit, verandering in vermogen om pijn te beheersen, verandering in invloed van pijn op het functioneren sinds het begin van de behandeling (1=zeer veel verbeterd tot 7=zeer veel verslechterd) na de behandeling
 - verschil tussen de groepen in hoogste pijnintensiteit (WPI) en aantal deelnemers dat opioïden gebruikte na de behandeling, na 3 en na 6 maanden
- ongewenste effecten werden bevraagd tijdens elke sessie van de interventie
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- na de behandeling was de gemiddelde pijnintensiteit gedaald van 5,8 tot 5,3 in de groep met pijneducatie, van 5,7 tot 5,2 in de groep met psychose en van 5,9 tot 5,1 in de groep met mindfulnessmeditatie; tussen de groepen was er geen statistisch significant verschil in daling van gemiddelde pijnintensiteit

- 3 maanden na de behandeling was er een statistisch significante grotere daling van gemiddelde pijnintensiteit met hypnose versus pijneducatie maar niet met mindfulness versus pijneducatie
- 6 maanden na de behandeling was er zowel met hypnose als met mindfulness versus pijneducatie een statistisch significante grotere daling van gemiddelde pijnintensiteit en hadden meer patiënten een klinisch relevante verbetering in gemiddeld pijnintensiteit (*zie tabel*)
- 6 maanden na de behandeling zag men voor sommige andere secundaire uitkomstmaten een statistisch significante verbetering met hypnose en/of mindfulness versus pijneducatie (*zie tabel*)
- geen verschil tussen de groepen in tevredenheid met de behandeling
- er deed zich één ernstig ongewenst effect voor (bezoek aan spoedgevallendienst wegens pijn, hoofdpijn en braken), 24% rapporteerde minstens één niet-ernstig ongewenst effect dat mogelijk gerelateerd was met de interventies zoals een nieuw, ongewoon of verergerd lichamelijk (13%) of psychisch ongemak (11%); bij hypnose, mindfulness en pijneducatie rapporteerde respectievelijk 12%, 9% en 3% een ongewenst effect dat mogelijks gerelateerd was met de interventie

Tabel. Secundaire uitkomstmaten na 6 maanden

	<i>hypnose t.o.v. pijneducatie</i>	<i>mindfulnessmeditatie t.o.v. pijneducatie</i>	<i>mindfulnessmeditatie t.o.v.hypnose</i>
Vershil in gemiddelde pijnintensiteit (MD) na 6 maanden	-0,79 (-1,21-0,37)*	-0,56 (-0,98-0,15)*	0,23 (-0,22-0,68)
Klinisch relevante verbetering in gemiddelde pijnintensiteit (RR) na 6 maanden	2,85 (1,35-6,00)*	2,35 (1,09-5,08)*	0,83 (0,39-1,26)
Vershil in invloed van pijn op functioneren (MD) na 6 maanden	-2,32 (-3,81-0,82)*	-2,09 (-3,83- -0,35)*	0,23 (-1,30-1,76)
Vershil in depressieve klachten (MD) na 6 maanden	-2,69 (-4,59-0,80)*	-1,98 (-4,02-0,07)	0,72 (-1,18-2,62)
Verstoorde slaap (MD) na 6 maanden	-0,50 (-2,60-1,61)	-0,51 (-2,68-1,67)	-0,01 (-2,08-2,07)
Angstklachten (MD) na 6 maanden	-0,99 (-2,86- 0,91)	-1,68 (-3,80-0,44)	-0,69 (-2,72-1,34)
PTSS klachten (MD) na 6 maanden	-2,28 (-5,47-0,92)	-2,23 (-5,55-1,08)	0,04 (-2,91-3,00)
Vershil in hoogste pijnintensiteit na 6 maanden	-0,74 (-1,23-0,25)*	-0,43 (-0,89-0,02)	0,31 (-0,20-0,81)
Gebruik van opioïden (RR) na 6 maanden	1,17 (0,87-1,57)	0,85 (0,58-1,24)	0,73 (0,47-0,98)

* de omnibus test was statistisch significant, en het betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen de twee interventies bevat niet nul.

Besluit van de auteurs

Deze studie suggereert dat alle interventies (hypnose, mindfulnessmeditatie en pijneducatie) op het einde van de behandeling voordelen bieden op een reeks van uitkomsten, maar dat de voordelen van hypnose en mindfulnessmeditatie ook na het einde van de behandeling blijven bestaan, terwijl de verbeteringen geassocieerd met pijneducatie na verloop van tijd verdwijnen. Toekomstig onderzoek is nodig om te bepalen of de verschillen tussen de interventies die na de behandeling naar voren kwamen betrouwbaar zijn, of er voordelen zijn van het combineren van de interventies, en om modererende en mediërende factoren te onderzoeken.

Financiering van de studie

Ondersteuning door overheidsorganisatie (National Center for Complementary and Integrative Health): geen deelname aan ontwerp of uitvoering van studie, noch aan beslissingen of activiteiten voor verspreiding; gedeeltelijke ondersteuning door Veteranenziekenhuis (VA Puget Sound Health Care System) en Universiteit van Washington.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De rekrutering, inclusie en exclusie van deelnemers verliep op een transparante manier. Bij de randomisatie van de deelnemers respecteerde men concealment of allocation. Ondanks een correcte randomisatie was er bij aanvang van de studie toch een statistisch significant lager gebruik van opioïden in de hypnosegroep. Dat maakt het moeilijk om het verschil tussen de groepen in opioïdengebruik tijdens het verloop van de studie correct te interpreteren. Blinding van patiënten en uitvoerders van de interventies was niet mogelijk maar de verwerking en de analyse van de resultaten werden wel blind uitgevoerd. Gezien de patiënten wisten welke interventie ze kregen kan dit de resultaten mogelijks beïnvloed hebben. Patiënten waren echter niet op de hoogte van het te verwachten resultaat van de verschillende interventies. In hun powerberekening gingen de onderzoekers uit van een daling in API van 0,3 punten met pijneducatie, 0,8 tot 1,4 punten met hypnose en 0,6 tot 1,0 punten met mindfulness, op het einde van de behandeling. Ze baseerden zich hiervoor op eerder onderzoek (12). Op het einde van de behandeling waren er voldoende deelnemers om deze power te bereiken.

De interventies waren vergelijkbaar in duur, aandacht voor de deelnemers en wijze van opbouw. Op basis van een steekproef van 25% van de sessies zag men dat de naleving van het studieprotocol 97% bedroeg. Men vergeleek alleen met een actieve behandeling en men vroeg om de gebruikelijke zorg in alle groepen tijdens de studie verder te zetten. Het is jammer dat men daarbij alleen het gebruik van opioïden verder registreerde. Voor de identificatie van ongewenste effecten rekende men op zelfrapportage tijdens de sessies wat niet volledig betrouwbaar is. Men voerde een intention-to-treatanalyse uit en ontbrekende data werden geïmputeerd.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Voor de primaire uitkomstmaat, het verschil tussen de groepen in verandering van gemiddelde pijnintensiteit (API) van week 0 tot week 8 (einde van de behandeling) kon geen statistisch significant verschil aangetoond worden. Na 6 maanden scoorden zowel hypnose als mindfulness wel beter op vlak van pijnvermindering versus pijneducatie, maar dit was een secundaire uitkomstmaat en is dus louter hypothesevormend. Ook het effect op andere secundaire uitkomstmaten, zoals het effect op functioneren en depressieve klachten, is nuttig om verder te onderzoeken.

Voorts is er een probleem met de extrapolatie van deze resultaten bij veteranen naar de algemene populatie. Belangrijk hierbij zijn ook de strenge inclusie- en exclusiecriteria en het feit dat 57% weigerde om aan de studie deel te nemen, vaak wegens de belangrijke tijdsinvestering die met de

interventies gepaard gaan. Mogelijk waren de deelnemers dus meer gemotiveerd dan de algemene populatie om aan de sessies deel te nemen.

Anderzijds includeerde men personen met chronische pijn van gemengde origine wat zorgt voor diversiteit en aansluit bij de huidige definitie van chronische pijn (1). De interventies zijn realiseerbaar in de praktijk omdat ze door verschillende hulpverleners met een extra beperkte opleiding uitgevoerd zijn in tegenstelling tot eerder onderzoek (10,12).

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Voor de behandeling van verschillende vormen van chronische pijn worden heel wat niet-medicamenteuze behandelingen aanbevolen (1). Zo wordt aanbevolen om patiënten met chronische pijn een korte educatie te geven om hen te helpen aan het werk te blijven (GRADE 2C) (1). Ook is cognitieve gedragstherapie te overwegen bij de behandeling van patiënten met chronische pijn (GRADE 2C) (1). Ook de NICE-richtlijn beveelt (cognitieve) gedragstherapie aan voor de behandeling van chronische pijn op voorwaarde dat het door goed opgeleid professioneel zorgpersoneel aangeboden wordt (13).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat zowel hypnose, mindfulnessmeditatie als pijneducatie leiden tot een beperkte afname van pijn bij veteranen met chronische pijn van gemengde origine. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de interventies op het einde van de behandeling. Hypnose en mindfulnessmeditatie resulteerden in vergelijking met pijneducatie wel tot een grotere afname van pijn en andere secundaire uitkomstmaten 6 maanden na het stoppen van de behandeling. Verder onderzoek met klinisch relevante primaire uitkomstmaten lijkt dus zeker nuttig.

Referenties: zie website

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