



Inhoud december 2024 volume 23 nummer 10

Duiding

- Oudere personen met chronische pijn behandelen met emotionele bewustwordings- en expressietherapie?
Pauline Stas 223
- Preventie van bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis
Mieke Embo 228
- Uitkomsten op lange termijn van medicamenteuze en levensstijlinterventies versus bariatrische heelkunde bij type 2-diabetes
Barbara Michiels 232
- Werkzaamheid en veiligheid van liraglutide voor patiënten met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde
Barbara Michiels 236
- Gemberwortel als adjuvans tegen nausea en braken door chemotherapie?
Gert Laekeman, Tom Poelman 240
- Welke vorm van training is het meest effectief om de bloeddruk in rust te verminderen?
Simon Van Cauwenbergh 244
- Welke kinderen met acute sinusitis kunnen baat hebben bij een behandeling met antibiotica?
An De Sutter 248
- Zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) voor fibromyalgie?
Pauline Stas 253
- Compressietherapie om recidief veneuze beenulcera te vermijden: een update
Tom Poelman 258
- Toegevoegde waarde en terugverdientijd van Europees goedgekeurde oncologische geneesmiddelen
Barbara Claus 262

Oudere personen met chronische pijn behandelen met emotionele bewustwordings- en expressietherapie?

Referentie

Yarns BC, Jackson NJ, Alas A, et al. Emotional awareness and expression therapy vs cognitive behavioral therapy for chronic pain in older veterans. *JAMA Network Open* 2024;7:e2415842. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15842

Duiding

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

Klinische vraag

Is emotionele bewustwordings- en expressietherapie superieur aan cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van chronische pijn bij oudere mannen?

Achtergrond

Chronische pijn komt voor bij ongeveer 20% van de volwassen bevolking in ontwikkelde landen (1). Bovendien neemt chronische pijn toe met ouder worden en heeft deze klacht een negatieve impact op de levenskwaliteit (2-7). In eerdere besprekingen van Minerva bespraken we reeds het nut van educatie en cognitieve gedragstherapie (CGT) (8,9) en van hypnose en mindfulness (10,11) voor de behandeling van chronische pijn. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toonde aan dat sessies CGT of educatie in groep haalbaar en minstens even effectief zijn als gebruikelijke zorg bij volwassenen met chronische pijn en een laag niveau van geletterdheid (10,11). Uit een andere RCT bleek dat hypnose en mindfulness de pijn in beperkte mate doen afnemen bij veteranen met chronische pijn (8,9). Andere studies toonden ook aan dat emotionele bewustwordings- en expressietherapie (*Emotional Awareness and Expression Therapy* of EAET) superieur is aan cognitieve gedragstherapie voor de behandeling van chronische pijn (12,13). Deze therapie, die vooral focust op het verwerken en reguleren van emoties, is opnieuw onderzocht in een studie bij oudere veteranen (14).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via doorverwijzing uit ambulante klinieken in Los Angeles, via brieven aan patiënten, alsook via zelfaanmelding met folders
- inclusiecriteria: veteranen van 60 tot 95 jaar oud met minstens 3 maanden musculoskeletale pijn (rugpijn, been- of bekkenpijn), nekpijn of whiplash, kaakgewrichtsaandoening, fibromyalgie, spanningshoofdpijn of een combinatie van deze klachten
- exclusiecriteria: pijn secundair aan andere aandoeningen zoals kanker, auto-immuunziekte, sikkelcelziekte, neuralgie, brandwonde, infectie, cauda equina syndroom, jicht, migraine of clusterhoofdpijn, radiologisch bevestigde heup- of knieartrose, radiculopathie, elektromyografisch bevestigd carpaal of tarsaal tunnelsyndroom, alsook psychotische stoornis of ernstige stemmingsstoornis niet onder controle met medicatie, ernstig alcohol- en middelenmisbruik, MMSE ≤ 24 , betrokken bij juridisch geschil in het kader van pijn, recent emotionele bewustwordings- en expressietherapie of cognitieve gedragstherapie (CGT) gehad als onderdeel van klinische zorg, deelname aan CGT in de voorbije 3 maanden, geen vloeiend Engels kunnen spreken, van plan zijn om binnen de komende 6 maanden te verhuizen
- uiteindelijke inclusie van 126 personen met een gemiddelde leeftijd van 71,9 (SD 5,9) jaar, 92% mannen; 55% was zwart of Afro-Amerikaans en 31% wit; 96% van de deelnemers rapporteerde rugpijn (96%), vaak in combinatie met andere pijnlocaties; de pijn was gemiddeld reeds 23,3

(SD 17,7) jaar aanwezig en 11% van de deelnemers nam opioïden; 69% van de deelnemers had een psychiatrische aandoening en 37% een posttraumatische stressstoornis; de deelnemers hadden gemiddeld 5 (SD 2,4) chronische aandoeningen en namen gemiddeld 9,6 (SD 4,8) voorgeschreven medicaties.

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle studiearmen:

- emotionele bewustwordings- en expressietherapie (EAET) (n=66): onderdrukte emoties, die vaak verband houden met onopgeloste conflicten of trauma's uit het verleden, helpen herkennen en op een gezonde manier uiten en verwerken; door deze emoties te verwerken hoopt men zowel psychologische als fysieke klachten te verminderen
- cognitieve gedragstherapie (CGT) (n=60): onaangepaste denk- en gedragpatronen vervangen door alternatieve aangepaste copingvaardigheden, vertrekkend vanuit het inzicht dat chronische pijn leidt tot patronen van negatieve gedachten, gevoelens en gedrag die op hun beurt leiden tot ergere pijn en verminderd functioneren
- beide behandelingen bestonden uit een individuele sessie gevolgd door 8 groepssessies van telkens 90 minuten; alle sessies vonden face-to-face plaats; de groepen bestonden gemiddeld uit 6,3 (SD 1,6) personen en men nam gemiddeld deel aan 5,5 (SD 2,7) groepssessies; EAET-sessies werden gegeven door 1 psycholoog, 2 psychiaters en 1 psychiater in opleiding (die tijdens de studie afstudeerde) terwijl CGT sessies gegeven werden door 1 psycholoog en 3 postdoc geriatrische psychologie studenten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering tussen beide groepen in ernst van de pijn gemeten met de **Brief Pain Inventory** bij aanvang, na behandeling (10 weken) en na 6 maanden; verschil tussen beide groepen in percentage deelnemers met een klinisch relevante pijnvermindering van minstens 30%, 50% of 70% ten opzichte van de beginwaarde
- secundaire uitkomstmaten: angst, depressie, vermoeidheid, levenskwaliteit, pijn interferentie (invloed van pijn op dagelijks functioneren), verstoring van de slaap, globaal ervaren verandering, tevredenheid over de therapie en de therapeut, posttraumatische stressstoornis
- intention-to-treatanalyse
- **mixed-effects lineair regressiemodel**
- moderatie-analyse om de invloed van depressie, angst en PTSS-symptomen op de effectiviteit van de behandeling na te gaan.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: EAET leidde in vergelijking met CGT tot een statistisch significante pijnreductie, zowel na 10 weken (gemiddeld verschil -1,59 met 95% BI van -2,35 tot -0,83, $p < 0,001$) als na 6 maanden (gemiddeld verschil -1,01 met 95% BI van -1,78 tot -0,24, $p = 0,01$); meer personen in de EAET-groep dan in CGT-groep hadden een klinisch relevante pijnreductie van minstens 30%, zowel na 10 weken (63% versus 17%; OR 21,54 met 95% BI van 4,66 tot 99,56; $p < 0,001$) als na 6 maanden (41% versus 14%; OR 7,24 met 95% BI van 1,74 tot 30,06; $p = 0,006$)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - na 10 weken zag men in de EAET-groep versus de CGT-groep een statistisch significante verbetering op vlak van angst (gemiddeld verschil -2,49; 95% BI van -4,30 tot -0,68, $p = 0,006$), depressie (gemiddeld verschil -3,06; 95% BI van -5,88 tot -0,25; $p = 0,03$), algemene levenskwaliteit (gemiddeld verschil 1,23; 95% BI van 0,36 tot 2,10; $p = 0,005$), PTSS-symptomen (gemiddeld verschil -4,39; 95% BI van -8,44 tot -0,34; $p = 0,03$), globaal ervaren verandering (gemiddeld verschil 1,46; 95% BI van 0,77 tot 2,15; $p < 0,001$), algemene tevredenheid (gemiddeld verschil 0,28; 95% BI van 0,12 tot 0,45; $p < 0,001$)

- na 10 weken zag men in de EAET-groep versus de CGT-groep een statistisch significante verbetering van depressie (gemiddeld verschil -2,39; 95% BI van -4,33 tot -0,45; $p=0,02$) en van globaal ervaren verandering (gemiddeld verschil 1,24; 95% BI van 0,62 tot 1,86; $p<0,001$)
- personen met hogere mate van depressie, angst en PTSS bij aanvang ervoeren een groter effect van EAET vergeleken met CGT.

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze gerandomiseerde klinische studie suggereren dat emotionele bewustwordings- en expressietherapie een te verkiezen interventie kan zijn voor medisch en psychiatrisch compliceerde patiënten met pijn. De maatschappelijke last van chronische pijn zou verder verminderd kunnen worden door de principes van emotionele bewustwordings- en expressietherapie verder in te bedden in de reguliere klinische zorg van chronische pijn.

Financiering van de studie

Het project werd gefinancierd door de Career Development Award.

Belangenconflicten van de auteurs

Verschillende auteurs kregen subsidies van het Amerikaans Departement van Veteran Affairs, een digitale therapie technologie organisatie, voor het geven van training en van verschillende farmaceutische bedrijven buiten de ingediende studie; één auteur gaf trainingen aan hulpverleners over de therapie die in deze studie getest werd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie werd op een degelijke manier uitgevoerd en men volgde de CONSORT-richtlijnen bij de rapportering. Er werd op voorhand een protocol opgesteld en geregistreerd. Een geblindeerde onderzoeker genereerde het randomisatieschema met behulp van een computerprogramma. Ook concealment of allocation werd gerespecteerd. De therapeuten kon men uiteraard niet blinderen na de toewijzing. Evenmin kon men de deelnemers blinderen voor de toegewezen behandeling. Om performance- en detectiebias te beperken bracht men de deelnemers echter niet op de hoogte van de onderzoekshypothese. Beide behandelingen werden namelijk voorgesteld als werkzaam voor chronische pijn en uitgevoerd door getrainde therapeuten op basis van beschikbare handleidingen. Bovendien kregen beide groepen evenveel en even lange individuele en groepsessies en werd er een vergelijkbare didactiek toegepast. Omdat pijn een subjectief gevoel is kon men niet anders dan een gevalideerde zelfrapportage vragenlijst gebruiken. Bias door sociaal wenselijke antwoorden bleef mogelijk beperkt door de geheimhouding van de onderzoekshypothese voor de deelnemers. Om de correcte en uniforme uitvoering van de behandelingen na te gaan, werden de sessies opgenomen en was er bij een aantal sessies een externe supervisor aanwezig die het correct uitvoeren van de behandeling beoordeelde aan de hand van een gestandaardiseerd beoordelingsformulier. In het algemeen werd het behandelprotocol goed nageleefd.

De onderzoekers voerden a priori ook een powerberekening uit voor verandering in ernst van pijn na 10 weken behandeling (primaire uitkomstmaat). Hieruit bleek dat 120 personen (60 per groep) nodig waren om een gemiddeld verschil van 0,70 punt op 10 punten op te merken. Deze schatting was zonder referentie gebaseerd op preliminaire gegevens van de populatie. Uiteindelijk werden 126 deelnemers gerandomiseerd, waarvan er 111 de vragenlijst na 10 weken behandeling invulden en 104 na follow-up. Op 10 weken bleven er dus net te weinig deelnemers over om voldoende power te behouden, maar ondanks deze beperking vond men toch veel statistisch significante resultaten.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen aan dat emotionele bewustwordings- en expressietherapie een beter behandelingseffect heeft dan cognitieve gedragstherapie voor de aanpak van chronische pijn bij oudere personen. Op een schaal van 0 tot 10 was de ernst van de pijn in de interventiegroep versus de controlegroep met gemiddeld anderhalf punt meer gedaald na 10 weken behandeling en met een volledig punt meer na een follow-up van 6 maanden. Na dichotomisatie van de resultaten zag men ook een duidelijke winst in de groep met emotionele bewustwordings- en expressietherapie. De kans om een klinisch relevante daling van minstens 30% in pijnreductie (dus een daling met 3 punten) ten opzichte van de beginwaarde te bereiken was twintigmaal groter in de interventiegroep versus de controlegroep na 10 weken behandeling. Ondanks de superieure pijnreductie met EAET vergeleken met CGT moeten we wel benadrukken dat beide behandelingen een statistisch significante pijnreductie gaven na 10 weken behandeling. In tegenstelling tot EAET hield dit effect voor CGT echter niet aan na 6 maanden follow-up. Dat zou er mogelijk kunnen op wijzen dat EAET voornamelijk op langere termijn een meer effectieve behandeling is. Voorts zien we ook dat de sessies EAET voornamelijk werden geleid door afgestudeerde psychologen en psychiaters terwijl het bij CGT ging om postdoc studenten psychologie. Mogelijk heeft de opleiding en ervaring van de therapeuten mee het effect bepaald en zijn de resultaten van CGT in deze studie mogelijk onderschat als gevolg van de minder ervaren therapeuten.

Bij deze studie zijn belangrijke opmerkingen te maken met betrekking tot de extrapolatie van de resultaten naar de Belgische ouderenpopulatie. De studie werd uitgevoerd bij Amerikaanse veteranen, dus voornamelijk een mannelijke populatie. Dit is van belang omdat onderzoek aantoont dat mannen gemiddeld minder hulpzoekend gedrag vertonen en sneller uitvallen uit een behandeling (15-18) wat aanleiding zou kunnen geven tot een zwakkere uitkomst voor mannen in de reële klinische praktijk. Chronische pijn komt bovendien ook vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (19-22). Het gaat bovendien om een populatie die vaak een hoge prevalentie van pijn en complexe psychiatrische aandoeningen vertoont, waaronder ook posttraumatische stressstoornis (prevalentie van PTSS bedroeg 37% in deze studie) (23-26). Deze cijfers zijn niet representatief voor de algemene oudere bevolking in België. De resultaten zijn dus voornamelijk extrapolatiebaar naar oudere mannelijke individuen met primaire chronische pijn met (complexe) psychiatrische comorbiditeit. De hoge aanwezigheid van PTSS en andere psychische klachten in deze steekproef zou bovendien deels kunnen verklaren waarom EAET in deze groep met (onverwerkte) trauma's zo werkzaam blijkt te zijn. De moderatie-analyse toont overigens een sterker effect van EAET naarmate er meer emotionele klachten in de vorm van depressieve symptomen, angstsymptomen of PTSS aanwezig zijn. Hieraan moet wel worden toegevoegd dat personen met een psychotische stoornis of een ernstige stemmingsstoornis niet onder controle met medicatie, ernstig middelenmisbruik en cognitieve stoornissen (MMSE \leq 24) uitgesloten zijn. Ook dat bemoeilijkt de extrapolatie want PTSS en middelenmisbruik komen vaak samen voor.

De helft van de bestudeerde populatie was zwart of Afro-Amerikaans wat dus evenmin overeenkomt met de doorsnee oudere bevolking in België. En ten slotte moeten we ook wijzen op de aanzienlijke heterogeniteit in de duur van de pijn: gemiddeld 23,3 jaar maar met een brede spreiding (SD 17,7).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In een richtlijn van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL) uit 2017 over de aanpak van chronische pijn in de eerste lijn wordt als niet-medicamenteuze behandeling vooral fysieke activiteit, oefentherapie en manuele therapie aangeraden (respectievelijk GRADE 1A, 2B en 2C) (27). Men raadt ook aan om cognitieve gedragstherapie (CGT) te overwegen (GRADE 2C), terwijl emotionele bewustwordings- en expressietherapie (EAET) niet vermeld wordt. Ook in de NICE-richtlijn over de aanpak van chronische pijn wordt fysieke activiteit aangeraden, alsook *acceptance and commitment* (ACT-) therapie en cognitieve gedragstherapie, terwijl EAET evenmin vermeld wordt (28).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat emotionele bewustwordings- en expressietherapie superieur is aan cognitieve gedragstherapie in een populatie met voornamelijk mannelijke oudere veteranen met chronische pijn. Extrapolatie naar de algemene ouderenpopulatie met chronische pijn wordt bemoeilijkt wegens de specifieke mannelijke studiepopulatie die ook vaak complexe psychiatrische klachten heeft. Meer onderzoek naar het gebruik van emotionele bewustwordings- en expressietherapie als alternatief voor cognitieve gedragstherapie in een bredere groep van personen met primaire chronische pijn is dus zeker wenselijk.

Referenties zie website.

Preventie van bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis

Referentie

Dekel S, Papadakis JE, Quagliarini B, et al. Preventing posttraumatic stress disorder following childbirth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2024;230:610-41.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.12.013

Duiding

Mieke Embo, vroedvrouw, UGent en Arteveldehogeschool
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Welke primaire, secundaire en tertiaire preventieve interventies zijn effectief om symptomen van bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis te voorkomen of te milderen bij vrouwen die een medisch gecompliceerde of potentieel levensbedreigende bevalling hebben doorgemaakt?

Achtergrond

Ongeveer 10 tot 20% van de vrouwen ervaart de bevalling als een traumatische gebeurtenis (1). Men spreekt over een traumatische bevalling wanneer er in direct verband met de bevalling interacties en/of gebeurtenissen plaatsvinden, die overweldigende, verontrustende emoties en reacties uitlokken met een negatieve invloed op het welzijn van de vrouw (1,2). Ongeveer 10% van de vrouwen met een traumatische bevalling ontwikkelt een posttraumatische stressstoornis, gekenmerkt door herbelevingen, nachtmerries, vermijdingsgedrag, negatieve gedachten en stemming, verhoogde prikkelbaarheid en concentratieproblemen (1). Risicofactoren voor het ontwikkelen van een bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis zijn onder andere verloskundige complicaties/interventies (zoals spoedkeizersnede), een psychiatrische voorgeschiedenis (zoals depressie in de anamnese) en bevallingsgerelateerde factoren (zoals gebrek aan ervaren steun) (1). Onbehandeld kan deze stoornis de moeder-kindband schaden en de ontwikkeling van het kind beïnvloeden (1). Zo geven vrouwen met bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis minder vaak borstvoeding en vermijden ze soms volgende zwangerschappen (1). Omdat een bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis direct gelinkt is aan de bevalling is het mogelijk om preventief in te grijpen. Momenteel beschikken we echter over onvoldoende kennis om klinische aanbevelingen te formuleren voor zorgverleners.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (3).

Geraadpleegde bronnen

- PsycInfo, PsycArticles, PubMed, ClinicalTrials.gov, CINAHL, ProQuest, Sociological Abstracts, Google Scholar, Embase, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); tot september 2023
- aanvullend raadpleegde men systematische reviews over de aanpak van bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies die het effect onderzochten van elke interventie versus controle (gebruikelijke zorg, gezonde controles, wachtlijst) voor de (preventieve) behandeling van een bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis

- exclusiecriteria: case reports, studieprotocollen, lopende klinische studies, geen uitkomstmaten met betrekking tot bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis, studies met alleen vrouwen die een doodgeboorte meemaakten
- uiteindelijke inclusie van 41 studies, 32 gerandomiseerd en 9 niet-gerandomiseerd, gepubliceerd tussen december 1988 en september 2023
- de studies werden ingedeeld volgens
 - *timing van de interventie*: primaire preventieve interventies aangeboden tijdens de zwangerschap (N=3); secundaire preventieve interventies aangeboden binnen de maand na een traumatische bevalling vooraleer men een diagnose van posttraumatische stressstoornis volgens DSM-5 kon bevestigen (N=24); tertiaire preventie meer dan 1 maand na de bevalling aangeboden voor gevallen van (subklinische) bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis (N=14)
 - *type van de behandeling*: 36 studies onderzochten psychologische behandelingen (psychologische debriefing (N=4); crisisinterventie (N=1); traumagerichte behandelingen (N=15), zoals cognitieve gedragstherapie, eye movement desensitization and reprocessing en expressief schrijven over de bevalling; blokkering van geheugenconsolidatie en -reconsolidatie (N=3); psychologische counseling (N=5); op moeder en baby gerichte behandelingen omtrent hechting en huid-op-huidcontact (N=4); alternatieve benaderingen zoals visuele biofeedback (n=1), mindfulness-gebaseerde stressreductie (N=1) en muziektherapie (N=2)); 4 studies onderzochten educatieve interventies (N=4).

Bestudeerde populatie

- in totaal includeerde men 4 934 deelnemers (range 4-678) met een gemiddelde leeftijd tussen 25 en 35 jaar; 46-100% van de vrouwen had een partner
- men excludeerde vrouwen met een voorgeschiedenis van een ander trauma (zoals trauma in de kindertijd of partnergeweld).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: effect op de symptomen van bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis, ofwel gemeten met gevalideerde zelfrapportage vragenlijsten over symptomen van posttraumatische stressstoornis gelinkt aan de bevalling (N=36) ofwel op basis van diagnostische evaluaties door klinici (N=5); meestal op korte of middellange termijn (<2 maanden voor 15 studies en ≥2 maanden voor 19 studies) en in sommige studies op lange termijn (>6 maanden in 7 studies)
- secundaire uitkomstmaten: veranderingen in postpartum depressie, angst en moeder-kindbinding
- subgroepanalyses per type interventie en intensiteit van de interventie (1 sessie versus meerdere sessies)
- sensitiviteitsanalyses voor hoog risico van bias.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaten:
 - geen meta-analyse mogelijk voor primaire preventieve interventies wegens het kleine aantal beschikbare studies
 - in vergelijking met controlegroepen zag men met secundaire preventieve interventies een matig effect op vlak van reductie van symptomen van posttraumatische stressstoornis (N=24, n=2 523; SMD -0,67 met 95% BI van -0,92 tot -0,42; I²=90%); de grootste effecten zag men met semigestructureerde, vroedvrouwbegeleide en dialooggebaseerde psychologische counseling (SMD -0,91 met 95% BI van -1,61 tot -0,21) alsook met korte, gestructureerde traumagerichte interventies (SMD -0,95 met 95% BI van -1,50 tot -0,40); er was geen statistisch significant verschil tussen interventies met één versus meerdere sessies

- in vergelijking met controlegroepen zag men met tertiaire preventieve interventies een klein effect (N=14, n=813; SMD -0,37 met 95% BI van -0,60 tot -0,14; I²=45%)
- voor de secundaire uitkomstmaten zijn de resultaten niet duidelijk weergegeven in de verschillende studies.

Besluit van de auteurs

Korte trauma- en niet-trauma-gerichte psychologische interventies, die in een vroeg stadium na een traumatische bevalling aangeboden worden, bieden een belangrijke en haalbare opportuniteit om symptomen van een bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis te milderen. Toekomstig onderzoek dat diagnostische en biologische metingen integreert, zou kunnen helpen om de werking van de interventie en de onderliggende mechanismen beter te begrijpen.

Financiering van de studie

Eén auteur ontving beurzen van de Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development en een ISF-award van de Massachusetts General Hospital Executive Committee on Research; een andere auteur werd ondersteund door een Mortimer B. Zuckerman STEM Leadership Program Postdoctoral Fellowship; en een derde was ondersteund door een fonds van de Menschel Cornell Commitment Public Service Internship aan de Cornell University; geen enkele organisatie had een rol in het ontwerpen, uitvoeren en rapporteren van deze studie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen belangenconflict aangegeven.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse. De auteurs volgden de PRISMA-richtlijnen bij het rapporteren van de resultaten. Om de kwaliteit van de studies en het risico van bias te beoordelen maakten ze gebruik van twee veelgebruikte tools (de **Downs en Black-checklist** en de Cochrane Risk of Bias Tools). De meeste studies vertoonden een hoog risico van bias als gevolg van onvoldoende blindering van deelnemers en zorgverleners. Hoewel men gevalideerde vragenlijsten gebruikte om het effect te meten, kan zelfrapportage tot een belangrijke vertekening van het effect van de psychologische interventies geleid hebben. Voor enkele studies was het bovendien moeilijk om de kwaliteit te beoordelen wegens onvoldoende informatie over de kenmerken van de steekproef of het tijdstip waarop de interventie beoordeeld werd. Sensitiviteitsanalyses op basis van het risico van bias toonden echter vergelijkbare effecten. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias. Over het algemeen was het aantal RCT's dat primaire (N=2) en tertiaire preventieve interventies (N=9) evalueerde klein. Tussen de studies bestond er bovendien veel statistische heterogeniteit, zeker wat de secundaire preventieve interventies (I²=90%) betreft. De auteurs voerden subgropanalyses uit om meer inzicht te krijgen over de invloed van het type interventie op de uitkomst, maar door het beperkte aantal studies per type was dit niet altijd mogelijk.

Beoordeling van de resultaten

Het onderwerp van de studie is zeer relevant en sluit aan bij een grote nood in de verloskundige zorg. Gezien ook in België de aandacht voor de mentale gezondheid en het psychosociaal welzijn groeit (4) én zeker gezien de huidige actualiteit betreffende het stimuleren van respectvolle geboortezorg is deze studie relevant (5-7). Men includeerde zowel studies bij vrouwen met een verhoogd risico van posttraumatische stressstoornis als studies uitgevoerd in de algemene populatie. Bovendien worden de kenmerken van de geïncludeerde populaties slechts summier beschreven. Daarom kunnen we geen onderscheid maken tussen interventies die voor bepaalde groepen meer of minder effectief zijn (zoals verschil tussen eerstbarende en meerbarende moeders, leeftijd,...). Er wordt door de auteurs een onderscheid gemaakt tussen primaire, secundaire en tertiaire interventies. Hoewel dit een interessante

benadering is, blijft de klinische heterogeniteit van de geïncludeerde interventies groot. Daardoor is het ook moeilijk om op basis van de resultaten over specifieke interventies gerichte aanbevelingen voor de praktijk te doen. De auteurs geven zelf geen duidelijke beschrijving van de primaire en secundaire uitkomstmaten en rapporteren de resultaten aan de hand van gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD). Op basis hiervan zag men met secundaire interventie een matig effect en met tertiaire preventie een klein effect. Het is echter moeilijk om de klinische relevantie van dergelijke resultaten concreet in te schatten (8). De review geeft bovendien geen informatie over de ongewenste effecten van de interventies.

Niettegenstaande er wereldwijd grote verschillen bestaan in de geboortezorg is extrapolatie naar de Belgische context mogelijk gezien men een groot aantal studies uit Europa, Australië en Amerika includeerde. Ook zijn de beschreven interventies met significante effecten, namelijk psychologische counseling en gestructureerde traumagerichte interventies, haalbaar en relevant voor de Belgische zorgcontext.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft in 2019 een specifieke richtlijn over bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis gepubliceerd (1). De richtlijn geeft duidelijke aanbevelingen over interventies voor, tijdens en na de bevalling, de eerste week postpartum, de nacontrole (bij ons 6 weken postpartum) en bij een nieuwe zwangerschap. Deze aanbevelingen sluiten aan bij het besluit van de auteurs als het gaat om korte psychologische interventies. Er worden echter ook interventies aanbevolen die niet effectief zijn of niet onderzocht zijn volgens de hier besproken systematische review (voorbeeld het belang van het opmaken van een geboorteplan, gesprek bij nieuwe zwangerschap).

De kern van de NVOG-richtlijn is continuïteit van zorg, preventie door aandacht te besteden aan de mentale gezondheid, vroege detectie en behandeling van symptomen van verminderd mentaal welzijn. Dat sluit aan bij de aanbevelingen van de multidisciplinaire richtlijn postpartumzorg in de eerste lijn die in een afzonderlijk hoofdstuk de opvolging van kraamvrouwen bespreekt om de mentale gezondheid en het psychosociaal welzijn te waarborgen tijdens de postpartumperiode (4).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat korte, trauma- en niet-trauma-gerichte psychologische secundaire preventieve interventies (die snel na een traumatische bevalling worden ingezet), de ernst van een bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis matig reduceren. De resultaten van deze systematische review moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden wegens het kleine aantal studies over primaire (tijdens de zwangerschap) en tertiaire (ruim na zwangerschap wanneer er zich reeds symptomen voordoen) preventieve interventies en de belangrijke statistische heterogeniteit voor wat betreft secundaire preventieve interventies. Globaal vertoonden de meeste studies bovendien een hoog risico van bias door onvoldoende blindering van deelnemers en zorgverleners. Gezien de toenemende aandacht voor ‘respectvolle geboortezorg’ is meer onderzoek op het gebied van perinataal mentaal welzijn en preventie van bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis noodzakelijk.

Referenties zie website.

Uitkomsten op lange termijn van medicamenteuze en levensstijlinterventies versus bariatrische heelkunde bij type 2-diabetes

Referentie

Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long-term outcomes of medical management vs bariatric surgery in type 2 diabetes. JAMA 2024;331:654-64. DOI: 10.1001/jama.2024.0318

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is op lange termijn het effect op glykemiecontrole en veiligheid van bariatrische heelkunde versus medicamenteuze en levensstijlinterventies bij patiënten met type 2-diabetes?

Achtergrond

Voorkomen van cardiovasculaire complicaties bij type 2-diabetes is een belangrijke doelstelling van de behandeling (1). Het terugdringen van overgewicht en het verlagen van HbA1c, bloeddruk en lipiden zijn de intermediaire parameters die men hierbij moet opvolgen. Bariatrische heelkunde is geïndiceerd voor obesitas met een BMI >40 of met een BMI >35 in combinatie met een aan obesitas gebonden comorbiditeit zoals type 2-diabetes. In Minerva rapporteerden we herhaaldelijk over de gunstige en ongunstige effecten van bariatrische heelkunde, zowel op korte als op lange termijn (2-15). Zo kwamen we na de bespreking van een systematische review tot het besluit dat bariatrische heelkunde doeltreffend is voor de behandeling van ernstige obesitas (BMI >40 of >35 met comorbiditeit) zowel op gebied van gewichtsreductie als op gebied van remissie van comorbiditeit (10,11). Uit een eerdere studie bleek ook dat naarmate de periode na de ingreep langer wordt de initieel spectaculaire verbeteringen gradueel afnemen, maar dat er zelfs na 10 jaar opvolging een gunstig effect blijft bestaan (2,3). De licht verhoogde postoperatieve mortaliteit, het aantal postoperatieve complicaties (inclusief psychische) en het aantal heringrepen nopen echter tot voorzichtigheid, goede voorbereiding en opvolging van de ingreep (10,11). De kennis over de langetermijneffecten van bariatrische heelkunde specifiek bij patiënten met type 2-diabetes is eerder beperkt. Na een 24 maanden durende follow-up van een unicenter gerandomiseerde studie met methodologische tekortkomingen bleek bariatrische heelkunde effectiever te zijn dan een optimale medische behandeling voor het bereiken van remissie van albuminurie en chronische nierinsufficiëntie stadia G1 tot G3 en A2 tot A3 bij matig obese patiënten met type 2-diabetes (14,15). In 2024 verschenen de resultaten van een opvolgstudie na 12 jaar van vier gerandomiseerde gecontroleerde studies die specifiek zijn uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes en een BMI tussen 27 en 45 kg/m² (16).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- personen tussen 18 en 65 jaar oud, met type 2-diabetes, een BMI tussen 27 en 45 kg/m², die hadden deelgenomen aan één van de vier geïncloseerde RCT's (17-20)
- van 305 deelnemers die de oorspronkelijke studies beëindigd hadden werden er 262 (86%) langdurig opgevolgd; hun gemiddelde leeftijd bij inclusie in de oorspronkelijke studies was 49,9 (SD 8,3) jaar, de gemiddelde BMI 36,4 (SD 3,5) kg/m² waarvan 36,6% met een BMI <35 kg/m²; 68,3% was vrouw; 31% zwart en 67,2% was blank.

Onderzoeksoepzet

Observationele opvolgstudie van 4 RCT's met gepoolde analyse

- de oorspronkelijke unicenter RCT's werden uitgevoerd tussen mei 2007 en augustus 2013 en randomiseerden de deelnemers tussen een groep die een medicamenteuze en levensstijlinterventie kreeg en een groep die 1 van de volgende 3 bariatrische heelkundige ingrepen onderging: Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomie, aanpasbare maagband
- na het beëindigen van de RCT volgde men de gerandomiseerde patiënten gedurende minstens 7 jaar en maximaal 12 jaar verder op tot juli 2022.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil tussen beide groepen in procentuele verandering van HbA1c tussen de randomisatie en 7 jaar opvolging (voor alle patiënten) of 12 jaar opvolging (voor sommige patiënten)
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering van HbA1c, het bereiken van een HbA1c <7,0% en remissie van type 2-diabetes (HbA1c <6,5% zonder gebruik van antidiabetica gedurende ten minste 3 maanden); alsook in verandering van gewicht, BMI, bloeddruk, medicatiegebruik, majeure cardiovasculaire gebeurtenissen en microvasculaire complicaties, ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 11 jaar; tijdens deze follow-up onderging 25% van de deelnemers in de medicamenteuze/levensstijlgroep alsnog bariatrische heelkunde
- voor de primaire uitkomstmaat: na 7 jaar opvolging was het HbA1c in de medicamenteuze/levensstijlgroep gedaald van gemiddeld 8,2% naar 8% (daling van -0,2% met 95% BI van -0,5% tot 0,2%) terwijl het HbA1c in de bariatrische heelkundegroep gedaald was van 8,7% naar 7,2% (daling van -1,6% met 95% BI van -1,8% tot -1,3%); dat kwam neer op een verschil tussen beide groepen van -1,4% (95% BI van -1,8% tot -1,0%; $p < 0,001$) na 7 jaar opvolging ($n=262$) en van -1,1% (95% BI van -1,7% tot -0,5%; $p=0,002$) na 12 jaar opvolging ($n=130$) in het voordeel van de bariatrische heelkundegroep
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - meer remissie van diabetes na bariatrische heelkunde versus medicamenteuze/levensstijlinterventie na 7 jaar (18,2% versus 6,2%; OR 3,4 met 95% BI van 1,3 tot 9,2; $p=0,02$) en na 12 jaar (12,7% versus 0,0%; $p < 0,001$)
 - minder gebruik van antidiabetica (vooral van insuline) na bariatrische heelkunde versus medicamenteuze/levensstijlinterventie na 7 jaar ($p < 0,001$)
 - 2,7% van de deelnemers in de medicamenteuze/levensstijlgroep en 14,4% in de bariatrische heelkundegroep bereikte na 7 jaar een BMI ≤ 25 kg/m²; na 12 jaar ging het respectievelijk om 0% en 15,3%
 - zowel na 7 jaar als na 12 jaar zag men een statistisch significante sterkere toename van HDL-cholesterol en daling van triglyceriden in de bariatrische heelkundegroep versus de medicamenteuze/levensstijlgroep
 - in beide groepen stelde men 4 sterfgevallen vast en waren er geen verschillen in majeure cardiovasculaire gebeurtenissen
 - anemie, fracturen en gastro-intestinale ongewenste effecten kwamen vaker voor na bariatrische heelkunde.

Besluit van de auteurs

Na 7 tot 12 jaar follow-up hadden personen die oorspronkelijk gerandomiseerd waren om bariatrische heelkunde te ondergaan een superieure glykemiecontrole met minder gebruik van diabetesmedicatie en was het percentage diabetesremissie hoger in vergelijking met personen die een medicamenteuze/leefstijlinterventie kregen.

Financiering van de studie

ARMMS-T2D wordt ondersteund door een samenwerkingsovereenkomst van het Nationaal Instituut voor Diabetes en Spijsvertering en Nierziekten (NIDDK).

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs hebben geld ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven en sommigen van de sponsor NIDDK.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een observationele opvolgstudie van 4 open-label RCT's. De gebruikte medicatie en de levensstijlinterventies in deze studies waren echter niet identiek. Bovendien werden de levensstijladviezen niet meer herhaald in de observationele fase. Hierdoor is het mogelijk dat het volhouden van voedingsadviezen en fysieke inspanningen afhankelijk is van het gepercipieerde gunstige effect. Dat maakt het moeilijk om de gevonden resultaten te extrapoleren.

Tijdens de opvolgstudie was er geen studie-uitval maar switchten 25% van de deelnemers in de medicatie/levensstijlgroep wel naar chirurgie (eenzijdige cross-over). Om na te gaan of dit invloed had op de resultaten werd een sensitiviteitsanalyse per protocol uitgevoerd. Het verschil in daling van HbA1c tussen beide groepen na 7 jaar (-1,5% met 95% BI van -2,1% tot -0,9%; $p < 0,001$) was nauwelijks verschillend met de primaire analyse (zie *samenvatting*).

Het aantal deelnemers in de medicatie/levensstijlgroep was de helft van het aantal deelnemers in de bariatrische heelkundegroep. Dat komt omdat men in sommige RCT's een medicatie/levensstijlgroep vergeleek met twee chirurgiegroepen, die men vervolgens samenvoegde in de observationele fase. Deze ongelijkheid tussen beide onderzoeksgroepen vermindert de power van de studie in vergelijking met een studie waarbij de controlegroep evenveel deelnemers zou hebben als de interventiegroep. Een specifieke powerberekening werd niet uitgevoerd voor deze observationele opvolgstudie. De power van deze studie was mogelijk niet sterk genoeg om verschillen tussen de verschillende chirurgische methodes te detecteren of om de effecten op ernstige complicaties zoals majeure cardiovasculaire en microvasculaire aandoeningen, kanker en sterfte te beoordelen.

Beoordeling van de resultaten

Deze observationele opvolgstudie focust op een intermediaire primaire uitkomstmaat, namelijk de verbetering van HbA1c bij type 2-diabetes. De statistisch significante winst in de bariatrische heelkundegroep wordt kleiner vanaf 7 jaar opvolging. Een verdere opvolging is dus zeker aangewezen om het effect op een nog langere termijn te kunnen beoordelen. Het aantal deelnemers met remissie van type 2-diabetes (secundaire uitkomstmaat in deze studie) is eigenlijk een klinisch relevantere uitkomstmaat, waarbij eveneens een gunstig effect voor bariatrische heelkunde kon aangetoond worden. Ook sterfte en cardiovasculaire gebeurtenissen werden opgevolgd maar hier kon men geen verschillen vaststellen. Het aantal deelnemers was echter te klein om hierover iets te kunnen besluiten. Wel werd een hogere kans op abdominale pijn (22,3% versus 10,4%), dysfagie (7,2% versus 0%), dumping syndroom (4,8% versus 0%), ferriprieve anemie (12% versus 3,1%) en fracturen (13,3% versus 5,2%) vastgesteld in de bariatrische heelkundegroep. Een hoger fractuurrisico met bariatrische heelkunde werd reeds beschreven in Minerva (12,13). In de bariatrische heelkundegroep was er ook een hogere kans op gal en/of nierstenen. Er was daarentegen geen tekort aan vitamine B₁₂, calcium en vitamine D. Het standaard toedienen van specifieke vitaminen via supplementen na bariatrische heelkunde kan hier een verklaring voor zijn.

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met het feit dat de deelnemers aan deze studie een slecht geregelde diabetes (gemiddelde HbA1c van 8,5%) hadden gedurende een gemiddelde periode van 8 jaar. In de groep met een recent ontstane diabetes en een matige ontregeling van de glykemie zag men een gunstiger effect van medicatie en levensstijlveranderingen op korte termijn (na 1 en 2 jaar) (21-24). Misschien moet er dus nog meer ingezet worden op een

vroegtijdige aanpak van een ontregelde glykemie, vooral door aanpassing van de levensstijl, om heelkunde zoveel mogelijk te vermijden.

Na 7 jaar opvolging zag men geen verschil in de resultaten op de primaire uitkomstmaat tussen de Roux-en-Y gastric bypass en de sleeve gastrectomie. Er was wel een minder gunstige verbetering van HbA1c voor de aanpasbare maagband ten opzichte van de Roux-en-Y gastric bypass en de sleeve gastrectomie. Hieruit zouden we kunnen besluiten dat de winst van een aanpasbare maagband op HbA1c waarschijnlijk niet klinisch relevant is ten opzichte van medicatie en levensstijlaanpassing. De GLP-1-analogen verwerven stilaan hun plaats als behandeling van type 2-diabetes gecombineerd met obesitas. In deze studie zien we een toename in het gebruik van GLP-1-analogen, dat bovendien op alle meetmomenten statistisch significant hoger is in de medicatie/levensstijlgroep. In deze laatste groep is het aantal gebruikers van GLP-1-analogen zeer hoog in het eerste jaar na de randomisatie (ongeveer 59%) om dan terug te zakken tot iets hoger dan het baseline gebruik (ongeveer 37%). In de bariatrische heelkundegroep is het GLP-1-agonist gebruik laag in het eerste jaar na de randomisatie (ongeveer 5%) om dan gradueel terug te stijgen tot men na 12 jaar het baseline gebruik (ongeveer 27%) opnieuw bereikt. De onderzoekers voerden geen specifieke subgroepanalyse uit om de verschillen in GLP-1-gebruik in rekening te brengen. Er werd wel een subgroepanalyse uitgevoerd waarbij de deelnemers met een baseline BMI <35 vergeleken werden met deelnemers die een baseline BMI >35 hadden. Hierbij viel op dat de winst in HbA1c niet verschilde voor beide groepen. Paradoxaal was de winst in percentage gewichtsreductie significant groter in de lage BMI-groep. Dat kunnen we echter niet extrapoleren naar de situatie in België waar je als type 2-diabetespatiënt niet in aanmerking komt voor bariatrische heelkunde met een BMI <35.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische richtlijn Diabetes mellitus type 2 geeft volgend advies aangaande bariatrische heelkunde: overweeg bariatrische heelkunde bij volwassenen met een BMI >35 én diabetes mellitus type 2, vooral als de diabetes of geassocieerde comorbiditeit moeilijk te controleren zijn met leefstijladviezen en medicatie (GRADE 2B) (1). Multidisciplinair overleg is noodzakelijk voor het afwegen van voor- en nadelen bij elke individuele patiënt (GPP). In de eerste plaats worden volgende voedings- en bewegingsadviezen gegeven:

- verwijst elke persoon met type 2-diabetes naar een diëtist voor gepersonaliseerd voedingsadvies (GRADE 1A)
- moedig patiënten met overgewicht aan om minstens 5 tot 10% van hun lichaamsgewicht te verliezen (GRADE 1A)
- adviseer en ondersteun alle personen met diabetes om fysiek actief te zijn (GRADE 1A).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde opvolgstudie van 4 open-label RCT's met pooling van de resultaten toont aan dat bariatrische heelkunde na 7 tot 12 jaar een gunstig effect heeft op glykemie en diabetesremissie vergeleken met diabetesmedicatie en levensstijlinterventies bij personen met een gemiddelde BMI van 36 kg/m² en reeds lang bestaande en ontregelde type 2-diabetes. Wel moet er rekening gehouden worden met ongewenste effecten van bariatrische heelkunde op korte en lange termijn zoals maagdarmklachten, anemie en een hogere kans op fracturen.

Referenties zie website.

Werkzaamheid en veiligheid van liraglutide voor patiënten met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde

Referentie

Mok J, Adeleke MO, Brown A, et al. Safety and efficacy of liraglutide, 3.0 mg, once daily vs placebo in patients with poor weight loss following metabolic surgery: the BARI-OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2023;158:1003-11.
DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2930

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is na 24 weken het effect op gewichtsreductie van 3 mg liraglutide per dag in vergelijking met placebo bij personen met onvoldoende gewichtsverlies en een suboptimale glucagon-like peptide 1 (GLP-1)-respons na bariatrische heelkunde?

Achtergrond

De doeltreffendheid van bariatrische heelkunde (maagverkleining of gastric bypass) voor de behandeling van ernstige obesitas (BMI >40 kg/m² of >35 kg/m² met comorbiditeit) is aangetoond zowel op het vlak van gewichtsreductie als comorbiditeit (1-3). Er bestaat echter een grote individuele variabiliteit in de uiteindelijk bereikte gewichtsreductie. Een observationele studie toonde aan dat 1 op 4 geopereerde patiënten minder dan 20% gewichtsreductie bereikte 5 jaar na een gastric bypass (4). Personen met weinig gewichtsverlies na bariatrische heelkunde blijken meer eetlust te hebben, wat in verband staat met een lagere concentratie circulerend glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (5). Daarom zou een behandeling met GLP-1-analogen voordelig kunnen zijn bij personen met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde. In kleine niet-gerandomiseerde studies zag men met GLP-1-analogen gewichtsverlies bij patiënten met onvoldoende gewichtsreductie na bariatrische chirurgie (6). Deze vaststelling is verder onderzocht in een recente dubbelblinde RCT (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen met onvoldoende gewichtsverlies minstens 12 maanden na bariatrische heelkunde (maagverkleining of gastric bypass), gedefinieerd als ≤20% daling in lichaamsgewicht sinds de operatiedag, alsook met onvoldoende glucagon-like peptide 1 (GLP-1) respons, gedefinieerd als een minstens tweemaal kleinere toename van GLP-1 dan normaal 30 minuten na het nuttigen van een maaltijd van 500kcal in nuchtere toestand
- exclusiecriteria: type 1-diabetes, ernstige psychiatrische ziekte (voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of ernstige depressie), ernstige lever-, nier-, of cardiovasculaire ziekte, inflammatoire darmziekte, voorgeschiedenis van pancreatitis, gastroparese, gelijktijdig gebruik van dipeptidylpeptidase-4 (DDP-4)-inhibitoren, GLP-1-analogen, insuline of andere medicatie die het gewicht kan beïnvloeden, zwangerschap, borstvoeding
- uiteindelijke inclusie van 70 personen met een gemiddelde leeftijd van 47,6 (SD 10,7) jaar; 74% vrouwen; 90% van de deelnemers had een BMI ≥35 kg/m² en 13% had type2-diabetes.

Onderzoekopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- interventiegroep (n=35): dagelijks subcutane injectie met liraglutide via pen; te starten aan een dosis van 0,6 mg, wekelijks met 0,6 mg te verhogen tot een maximale dagdosis van 3,0 mg of een maximaal verdragen dagdosis na 4 weken
- placebogroep (n=35): dagelijks subcutane injectie met zoutoplossing via pen met hetzelfde titratieschema
- in beide groepen kreeg men hetzelfde dieet-en leefstijladvies op week 0, 2, 4, 8 en 17: dagelijkse energie-inname verminderen met 500 kcal en minstens 150 minuten per week matig tot intensieve activiteiten uitvoeren
- totale duur van de behandeling: 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in gemiddeld percentage gewichtsverlies ($100 \times \frac{(\text{gewicht bij de start} - \text{gewicht na 6 maanden})}{\text{gewicht baseline}}$) na 6 maanden, gecorrigeerd voor gewicht bij aanvang, soort heelkundige ingreep, aanwezigheid van diabetes
- secundaire uitkomstmaten: aantal deelnemers met minstens 5% gewichtsverlies; verandering in kilogram lichaamsgewicht, vetmassa, spiermassa en botdensiteit; metabole parameters zoals nuchtere glycemie, HbA1c, nuchtere insuline, lipiden (totale cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol, totale triglyceriden), C-reactief proteïne (CRP); fysiek functioneren; levenskwaliteit; ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: hoger percentage gewichtsverlies in de interventie-versus de controlegroep: gemiddeld -8,82% (SD 4,94) versus -0,54% (SD 3,32) met $p < 0,001$; of een gecorrigeerd gemiddeld verschil van -8,03% met 95% BI van -10,39% tot -5,66% en $p < 0,001$
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - 71,9% van de liraglutidegroep versus 8,8% van de placebogroep bereikte 5% of meer gewichtsverlies
 - het gemiddeld gewichtsverlies in de liraglutidegroep bedroeg -9,5 kg versus -0,4 kg in de placebogroep; gecorrigeerd gemiddeld verschil van -9,2 kg met 95% BI van -11,5 kg tot -6,9 kg; zowel vetmassa als spiermassa waren statistisch significant afgenomen in de liraglutide- versus de placebogroep zonder verschil in botdensiteit
 - statistisch significante afname van glycemie, HbA1c, bloeddruk, cholesterol en HDL-cholesterol, maar niet van CRP, LDL-cholesterol en triglyceriden
 - meer ongewenste effecten in de liraglutide- (80%) versus de placebogroep (57%), voornamelijk gastro-intestinale klachten; geen melding van ernstige ongewenste effecten zoals acute cholecystitis of pancreatitis of behandelingsgerelateerde overlijdens.

Besluit van de auteurs

Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van 3,0 mg liraglutide per dag voor gewichtsmanagement bij patiënten met onvoldoende gewichtsverlies en suboptimale GLP-1 respons na bariatrische heelkunde.

Financiering van de studie

Sponsoring door Sir Jules Thorn Charitable Trust en een Research Professorship award, het National Institute for Health and Care Research, en het University College London Hospitals Biomedical Research Centre; liraglutide en placebo werden ter beschikking gesteld door Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

Minstens 3 auteurs geven aan giften en subsidies te krijgen van Novo Nordisk, naast andere geldelijke vergoedingen van andere niet betrokken farmaceutische bedrijven en overheidsinstellingen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie is correct uitgevoerd. De steekproefgrootte was berekend om met een power van 90% een verschil van 5% in gewichtsverlies tussen 3 mg liraglutide en placebo aan te tonen. Als referentie voor dit verschil gebruikte men een eerdere RCT (8). Met een inclusie van 70 patiënten werd aan de vooropgestelde steekproefgrootte voldaan, zowel in de intention-to-treat- als in de per protocol-analyse. Beide analyses leverden ongeveer dezelfde resultaten voor de primaire uitkomstmaat op. De beperkte studie-uitval had dus geen invloed op de resultaten. De keuze voor een continue primaire uitkomstmaat verklaart het kleine aantal deelnemers dat nodig was om een verschil aan te tonen. Het aantal fysieke (geblindeerde) gegevens op het einde van de studie was beperkt door interferentie met de covid-19-pandemierestricties. Zo kon bij 7 deelnemers het gewicht op het einde van de studie niet gemeten worden door een onafhankelijk beoordelaar. De sensitiviteitsanalyse die de zelf gerapporteerde gewichtswaarden meenam ter vervanging de gemiste eindmetingen, wijzigde de primaire uitkomst niet.

Beoordeling van de resultaten

De deelnemers waren een selecte groep patiënten die na bariatrische heelkunde minder dan 20% gewichtsverlies bereikt hadden en vooral ook een onvoldoende GLP-1 respons postprandiaal vertoonden. Deze GLP-1 bepaling is zeker geen standaard klinische praktijk en verder onderzoek naar de implementeerbaarheid van deze test is aangewezen alvorens we de bevindingen van deze studie kunnen extrapoleren. Stel dat we als startcriterium alleen onvoldoende gewichtsverlies zonder GLP-1 respons zouden hanteren, mogen we ons waarschijnlijk aan minder gewichtsverlies verwachten. Patiënten met voldoende GLP-1 respons zullen immers minder baat van liraglutide ondervinden. De bereikte gewichtsreductie van -8,03% met liraglutide is opvallend hoger dan in andere studies bij niet-geopereerde obese patiënten. In een systematische review kwam men uit op een gemiddelde gewichtsreductie van -4,8% (9). Eén van de geïncludeerde studies in deze systematische review werd trouwens ook besproken in *Minerva* (10,11). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de GLP-1-respons ook bij niet-geopereerde obese patiënten bepalend is voor het effect van liraglutide op het gewicht. Maar dat is niet of onvoldoende onderzocht.

De doeltreffendheid van liraglutide in de huidige studie is mogelijk ook te verklaren door een daling van de calorie-inname en/of een toename van fysieke activiteit, gekende levensstijlfactoren met een gunstig effect op gewichtsreductie bij obesitas. Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze leefstijladviezen correct werden opgevolgd in beide onderzoeksgroepen. Mogelijk was het voor de liraglutidegroep wel gemakkelijker om de calorierestrictie vol te houden. In het meetinstrument voor levenskwaliteit stelde men overigens een statistisch significante winst vast in fysiek functioneren versus de controlegroep. Naast gewichtsverlies als continue primaire uitkomstmaat onderzocht men ook het effect op een dichotome secundaire uitkomstmaat, namelijk het aantal deelnemers dat minstens 5% gewichtsreductie realiseerde. In tegenstelling tot de placebogroep bereikte 28,1% en 12,5% van de deelnemers in de liraglutidegroep een gewichtsreductie van respectievelijk $\geq 10\%$ en $\geq 15\%$. Deze resultaten kunnen we als klinisch relevanter beschouwen dan het verschil in gemiddeld gewichtsverlies, zeker binnen de context van een korte opvolgperiode van 24 weken in deze studie. Er kunnen echter geen uitspraken gedaan worden over hoe lang deze medicatie dient ingenomen te worden om dit gunstige effect te bestendigen. De auteurs merken evenwel op dat er nog geen plateau bereikt werd na 24 weken en dat er mogelijks nog extra gewichtsverlies realiseerbaar is met een langere innameperiode. Anderzijds is er niets gekend over het risico op gewichtstoename na het stoppen van de interventie. Hoewel veiligheid een secundaire uitkomstmaat was, kunnen we ons niet uitspreken over ernstige ongewenste effecten door de te korte opvolgperiode en het klein aantal deelnemers. Eerder onderzoek, tevens besproken in *Minerva*, bij niet-geopereerden met obesitas die liraglutide kregen, al dan niet in combinatie met oefentherapie, gedurende een periode van 52 weken leidde tot volgende ongewenste effecten: misselijkheid, diarree, braken, verminderde eetlust, soms ernstige blaascomplicaties, vermoeidheid en hartkloppingen (10,11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De meeste, veelal al wat oudere richtlijnen vertrekken van dieet (caloriereductie) en fysieke inspanningen als primaire aanpak van overgewicht en obesitas (12-14). Er bestaan geen specifieke richtlijnen voor patiënten met onvoldoende gewichtsverlies na bariatrische heelkunde.

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het dagelijks gebruik van subcutaan 3 mg liraglutide na 24 weken 8% meer gewichtsreductie geeft dan placebo bij patiënten met onvoldoende gewichtsverlies en een suboptimale GLP-1-respons na bariatrische heelkunde. Een bepaling van de GLP-1-respons postprandiaal kan nog niet routinematig uitgevoerd worden waardoor we de resultaten niet kunnen extrapoleren naar de klinische praktijk. Er zijn evenmin gegevens over de aangewezen behandelingsduur, het risico van herval na stopzetting en de ongewenste effecten op langere termijn. Bijkomend onderzoek is dus zeker aangewezen.

Referenties zie website.

Gemberwortel als adjuvans tegen nausea en braken door chemotherapie?

Referentie

Crichton M, Marshall S, Isenring E, et al. Effect of a standardized ginger root powder regimen on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Acad Nutr Diet* 2024;124:313-330.e6. DOI: 10.1016/j.jand.2023.09.003

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven, Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten die chemotherapie krijgen het effect op nausea en braken gerelateerde levenskwaliteit van een toegevoegd gestandaardiseerd gemberwortelpreparaat in vergelijking met placebo?

Achtergrond

De therapeutische werkzaamheid van gemberwortel kwam reeds eerder aan bod in Minerva. In een systematische review en meta-analyse bleek gember versus placebo effectief te zijn in de bestrijding van pijn bij patiënten met migraine. De klinische relevantie van dit verschil was echter onduidelijk, de gemberpreparaten waren weinig concreet gedefinieerd en over het effect op nausea en braken werd niet gerapporteerd (1,2). Uit experimenteel onderzoek weten we echter dat gember anti-emetische eigenschappen vertoont via verschillende biochemische pathways (3). Vandaar de interesse voor het gebruik van gember als bijkomende behandeling voor nausea en braken bij personen onder chemotherapie. Zo toonde een meta-analyse van 18 studies aan dat het gebruik van gemberpreparaten meteen voor of na de start van chemotherapie de kans op acuut braken met 60% verminderde vergeleken met placebo. Nausea en braken in de periode na chemotherapie bleken echter niet af te nemen (4). De meta-analyse wees echter ook op een aantal methodologische zwaktes van de geïncludeerde studies: onduidelijk beschreven gemberpreparaten en onvoldoende duidelijkheid over de gebruikte dosis en de posologie. Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie hield rekening met deze tekortkomingen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- op de kankerafdelingen van twee grootstedelijke ziekenhuizen in Queensland (Australië) rekruteerde men volwassen patiënten, die zowel fysiek als cognitief normaal functioneerden, en voor de eerste keer behandeld zouden worden met een matig tot sterk emetogene chemotherapie
- exclusiecriteria: gelijktijdige behandeling met radiotherapie, zwangerschap, borstvoeding, van plan om zelf een behandeling tegen nausea op te starten zoals met gemberpreparaten, voorgeschiedenis van ongewenste effecten voor gember, slikproblemen, nausea en braken door andere oorzaken, >14 alcoholconsumpties per week, trombocytopenie, galstenen of leverziekten (waaronder leverkanker), gebruik van warfarine, anticoagulantia, hypoglycemische medicatie, insuline, cyclosporine, tacrolimus, NSAID's
- uiteindelijke inclusie van 103 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59 (SD 8) jaar; 68% vrouwen; met borstkanker (43%), longkanker (18%), een lymfoom (17%), een digestieve (5%), urogenitale (5%), gynaecologische (5%) of andere (7%) kanker, in 26% van de gevallen gemetastaseerd, en waarvoor men voor de geplande chemotherapie reeds antibraakmiddelen had voorgeschreven (verschillende combinaties van 5HT₃-antagonisten, steroïden, dopamine D₂-antagonisten, NK₁-antagonisten).

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- actieve groep (n=52) nam viermaal per dag een capsule met een gestandaardiseerd gemberpreparaat (300 mg gemberwortelpoeder waarvan 21 mg bioactieve substanties (5% gingerolen en 2% shogaolen)
- controlegroep (n=51) nam viermaal per dag een capsule met placebo (150 tot 200 mg microkristallijn cellulose)
- de inname van de capsules begon op dag 1 van de chemotherapie en werd daarna nog 4 dagen voortgezet; men herhaalde dit schema tijdens 3 cycli van chemotherapie
- deelnemers mochten hun normale dieet voortzetten en er waren geen restricties in gebruik van de voorgeschreven antibraakmiddelen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering van chemotherapie geïnduceerde nausea gerelateerde levenskwaliteit, gemeten met de **Functional Living Index Emesis 5-Day Recall (FLIE-5DR)** voor het starten van de chemotherapie en 4 dagen na de start van de chemotherapie
- secundaire uitkomstmaten: chemotherapie geïnduceerde braken gerelateerde en nausea & braken gerelateerde levenskwaliteit (gemeten met FLIE-5DR), gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, incidentie en ernst van nausea, incidentie en aantal episodes van braken, vermoeidheid, nutritionele status, depressie en angst, ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse
- voor de verschillen tussen de groepen over de 3 cycli heen gebruikte men een **Mixed Analysis of Variance with Repeated Measures (RMANOVA)**; de effectgrootte werd uitgedrukt in **partial η^2** .

Resultaten

- 70 van de 103 patiënten ondergingen de 3 geplande cycli (33 in de placebogroep en 37 in de gembergroep)
- voor de primaire uitkomstmaat: minder afname van chemotherapie geïnduceerde nausea gerelateerde levenskwaliteit 4 dagen na de chemotherapie in de gember- versus de controlegroep (**partial η^2 =0,09; p=0,003**)
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - minder afname van chemotherapie geïnduceerde brakengerelateerde en nausea & braken gerelateerde levenskwaliteit 4 dagen na de chemotherapie in de gember- versus de controlegroep (respectievelijk **partial η^2 =0,09; p=0,002** en **partial η^2 =0,11; p<0,001**)
 - geen verschil tussen beide groepen in incidentie en ernst van nausea 12 tot 24 uur na chemotherapie; 4 dagen na de chemotherapie was met gember versus placebo de incidentie van nausea lager in cyclus 3 (49% versus 79%; p=0,002) en was ook de ernst van nausea minder over alle cycli heen (**partial η^2 =0,09; p=0,003**)
 - 4 dagen na de chemotherapie was met gember versus placebo de incidentie van braken lager in cyclus 2 (4% versus 27%; p=0,001) en cyclus 3 (2% versus 23%; p=0,001) en waren er ook minder episodes van braken over alle cycli heen (**partial η^2 =0,08; p=0,003**)
 - 5 tot 8 dagen na de chemotherapie was er minder moeheid in de gember- versus de placebogroep (**partial η^2 =0,09; p=0,002**); tussen beide groepen was er geen verschil in depressie en angst 12 uur tot 24 uur na chemotherapie en evenmin in gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit 4 dagen na de chemotherapie
 - geen statistisch significante verschillen in voedingsstatus tussen beide groepen
 - geen ernstige ongewenste effecten gerelateerd aan gember of placebo; wel meer milde ongewenste gastro-intestinale effecten gerelateerd aan gember dan aan placebo (13

versus 7), met vooral reflux (18% versus 2%) dat eenmalig tot stopzetting van de studie leidde.

Besluit van de auteurs

Gember is een veilige toegevoegde behandeling bij anti-emetica om nausea en braken door chemotherapie te bestrijden en de levenskwaliteit tijdens een behandeling met chemotherapie te verhogen. Toekomstig onderzoek naar de optimale posologie is nodig.

Financiering van de studie

Subsidie van het Cancer Council Queensland Research Project.

Belangenconflicten van de auteurs

De studie maakt deel uit van het doctoraatswerk van een van de auteurs en dat doctoraat werd financieel ondersteund met een *Commonwealth Government of Australia Scholarship*.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor deze studie maakten de auteurs gebruik van een robuuste methodologie en hielden ze zich strikt aan de *Consolidated Standards of Reporting Trials Statement* en de *Template for Intervention Description and Replication Checklist* voor de rapportering (6,7). De onderzoekers includeerden patiënten met degelijk omschreven in- en exclusiecriteria. De steekproefgrootte werd berekend op basis van de resultaten van een pilootstudie en hield rekening met een studie-uitval van 30% (8). Men bereikte echter niet het vooropgestelde aantal van 300 deelnemers, waarschijnlijk omdat de chemotherapieschema's van de pilootstudie wijzigden in de tijd. De auteurs deden wel een post-hoc powerberekening en kwamen tot de conclusie dat er 94% power was om de nulhypothese voor de primaire uitkomstmaat te verwerpen. Bij de randomisatie stratificeerde men voor emetogeniteit van de chemotherapie (matig (60%) of sterk (40%)), geslacht, leeftijd (jonger dan 55 jaar en 55 jaar of ouder) en ziekenhuis. Dergelijke stratificatie is belangrijk voor zo'n kleine steekproef. Daarnaast blindeerde men randomisatie en toewijzing op een correcte manier. De onderzoekers gebruikten een sterk gestandaardiseerd gemberpreparaat. Niet minder dan 10 verschillende shogaolen en gingerolen werden kwantitatief bepaald als actieve fractie in het poeder. Ook tijdens de studie controleerde men regelmatig de stabiliteit van het preparaat. Zowel de actieve als de placebotabletten werden extra ingekapseld om er volledig vergelijkbaar uit te zien. Toch identificeerden meer patiënten gember dan placebo (34% versus 11%; $p=0,013$), voornamelijk door het ontwaren van geur en smaak bij het 'opboeren'. Dat kan tot een detectiebias in de evaluatie van nausea geleid hebben, zowel in positieve zin (omdat men weet heeft van een actief product) als in negatieve zin (omdat men een afkeer heeft voor de smaak van gember). Niet alleen het preparaat maar ook de posologie (1,2 g wortelpoeder), duur van de inname (5 dagen, te beginnen op de eerste dag van de chemotherapie) en het aantal opeenvolgende cycli waren goed afgelijnd. Dat is een belangrijke sterkte tegenover eerder uitgevoerde studies met gember (1,2,4). Voor de uitkomstmeting gebruikte men gevalideerde zelfgerapporteerde schalen en voor elke schaal bepaalde men specifieke meetmomenten. De analyse gebeurde volgens *intention to treat* met imputatie van ontbrekende gegevens. Omwille van het grote aantal vergelijkingen werd de p-waarde voor statistische significantie aangepast met de **Bonferroni correctie** tot $p \leq 0,003$. Men gebruikte terecht een variantieanalyse om het verschil tussen de groepen te bepalen over de verschillende cycli heen.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze studie tonen een statistisch significante matige verbetering van de levenskwaliteit gerelateerd aan nausea en braken 4 dagen na het starten van chemotherapie. Het gemiddelde verschil op de FLIE-5DR-schaal tussen beide groepen was echter alleen statistisch significant in de tweede en derde cyclus, wat de robuustheid van het globale effect verzwakt. Volgens

de auteurs zijn de resultaten voor nausea en voor nausea & braken gerelateerde levenskwaliteit klinisch relevant. Hoe komen ze tot dit besluit? In elke cyclus zien we dat de gemiddelde score voor nausea gerelateerde levenskwaliteit na 4 dagen ongeveer 54 bedroeg in de gembergroep tegenover ongeveer 45 in de placebogroep. Hetzelfde geldt voor levenskwaliteit in het kader van nausea & braken (gemiddelde score ≥ 108 in de gembergroep en < 108 in de placebogroep), maar niet voor levenskwaliteit gerelateerd aan braken alleen (gemiddelde score ≥ 54 voor elke cyclus, zowel in de gember- als in de placebogroep). Omdat een score ≥ 54 (of ≥ 108) wijst op ‘geen invloed op de levenskwaliteit’ spreken de auteurs van een klinisch relevant effect van gember op de levenskwaliteit gerelateerd aan nausea of aan de combinatie nausea en braken als gevolg van chemotherapie. Behalve de invloed op levenskwaliteit onderzochten de auteurs ook de incidentie en de ernst van nausea. Voor beide parameters zag men een statistisch significante daling in de gembergroep (respectievelijk in cyclus 2 en cyclus 3). In cyclus 2 en cyclus 3 zag men ook een statistisch significante daling van de incidentie en het aantal episodes van braken in de gembergroep. Op basis van hun professioneel oordeel beschouwen de onderzoekers de resultaten op vlak van incidentie van nausea en braken als klinisch relevant. Door het lage aantal gevallen was dit niet zo voor episodes van braken. Omdat er vooraf geen minimale klinisch relevante verschillen gedefinieerd werden, stellen we deze conclusies van de auteurs echter in vraag. We mogen wel besluiten dat de resultaten van nausea en braken consistent zijn met de resultaten van de FLIE-5DR-schaal.

Tot slot kunnen we nog vermelden dat de therapietrouw hoog was: 73% van de patiënten namen 3 tot 4 capsules met gember per dag, tegenover 85% in de placebogroep. Mogelijk staat dit in verband met het geringe aantal ongewenste effecten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In een JBI-richtlijn op Ebpracticenet stelt men dat gember beschouwd kan worden als een adjuvante therapie bij standaard gebruik van anti-emetica om acuut braken door chemotherapie onder controle te houden (GRADE B) (9).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat een gestandaardiseerd preparaat van gemberwortelpoeder als aanvulling op de gebruikte anti-emetica bij patiënten die chemotherapie krijgen, de levenskwaliteit gerelateerd aan chemotherapie-geïnduceerde nausea (en braken) statistisch significant matig verbetert ten opzichte van placebo. Deze resultaten zijn consistent met de resultaten voor incidentie van nausea en braken. Verder onderzoek naar de klinische relevantie van het effect van gember in verschillende dosissen en toedieningsschema's voor deze indicatie is noodzakelijk.

Referenties zie website.

Welke vorm van training is het meest effectief om de bloeddruk in rust te verminderen?

Referentie

Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, et al. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2023;57:1317-26. DOI: 10.1136/bjsports-2022-106503

Duiding

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

Klinische vraag

Wat zijn de effecten van verschillende vormen van training op de systolische en diastolische bloeddruk in rust bij volwassenen met normale bloeddruk of hypertensie?

Achtergrond

Lichaamsbeweging wordt aanbevolen om de bloeddruk onder controle te houden (1). Op basis van een meta-analyse besloten we in Minerva dat dynamische aerobe training de bloeddruk statistisch significant verlaagt, zowel bij hypertensieve als normotensieve personen (2,3). Er bestaat momenteel nog onzekerheid over de exacte dosering en de frequentie, alsook over het effect van andere vormen van lichaamsbeweging op de bloeddruk. Daarom werd recent een systematische review en meta-analyse over dit onderwerp uitgevoerd (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en netwerkmeta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed (Medline), Cochrane Library, Web of Science
- aangevuld met een handmatige search in de referentielijsten van vorige systematische reviews en meta-analyses
- van 1990 tot februari 2023.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften die de systolische en diastolische bloeddruk maten tussen een groep die gedurende minstens 2 weken oefeningen deed en een controlegroep zonder interventie
- oefeningen werden gestratificeerd in 5 primaire categorieën van fysieke training (aerobe training, dynamische weerstandstraining, gecombineerde aerobe en krachttraining, hoge intensiteit intervaltraining, isometrische training* en subgroepen (wandelen, lopen en fietsen bij aerobe training; sprint intervaltraining en aerobe intervaltraining bij hoge intensiteit intervaltraining; oefeningen met handgrijpers, beenextensie oefeningen en muur squat oefeningen bij isometrische training)
- exclusiecriteria: studies met duidelijke invloed van dieet, counseling en oefeningen in de controlegroep, studies met co-interventies zoals aanpassing van medicatie of toevoeging van supplementen
- uiteindelijke inclusie van 270 studies.

* of statische weerstandstraining

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen onafhankelijk van hun gezondheids- en/of ziekte-toestand en van hun bloeddrukwaarden
- uiteindelijke inclusie van 15 827 deelnemers uit alle werelddelen met een normale bloeddruk of hypertensie, zowel jongere (zoals studenten, zwangere vrouwen) als oudere volwassenen, zowel gezonde personen als personen met obesitas, diabetes mellitus, chronische nierziekte, cardiovasculaire voorgeschiedenis.

Uitkomstmeting

- paarsgewijze meta-analyses van het gewogen gemiddeld verschil in systolische en diastolische bloeddruk tussen de interventiegroep en de controlegroep voor verschillende categorieën en subgroepen van fysieke training
- subgroepanalyses voor studies met personen zonder (cardiovasculaire) ziekte en voor personen met normotensie (BD <130/85 mmHg), prehypertensie (BD tussen 130/85 mmHg en 140/90 mmHg) of hypertensie (BD >140/90 mmHg) bij baseline
- meta-regressieanalyses voor een aantal geselecteerde moderatoren (interventieduur (aantal weken), trainingsfrequentie (aantal sessies per week) en therapietrouw)
- netwerkmeta-analyses met rangschikking van de verschillende categorieën en subgroepen van training in afnemende effectiviteit op basis van **SUCRA**.

Resultaten

- voor de paarsgewijze meta-analyse:
 - voor alle categorieën en subgroepen van training (behalve voor aerobe intervaltraining) zag men een statistisch significante daling van systolische en diastolische bloeddruk in de interventiegroep versus de controlegroep (zie tabel)
 - subgroepanalyses toonden een statistisch significante daling van de systolische bloeddruk voor alle categorieën van training bij personen met normale bloeddruk, prehypertensie en hypertensie, behalve voor gecombineerde training en hoge intensiteit training intervaltraining bij personen met prehypertensie; de daling in systolische bloeddruk was voor alle categorieën groter bij personen met hypertensie dan bij personen met normale bloeddruk
 - behalve dat een lagere trainingsfrequentie geassocieerd was met een grotere reductie in bloeddruk, konden er geen andere moderatoren van de interventies op de resultaten vastgesteld worden

Tabel. Gewogen gemiddelde verschillen in systolische en diastolische bloeddruk tussen interventiegroep en controlegroep voor de paarsgewijze meta-analyse.

Type training	Gewogen gemiddeld verschil (95% BI) uitgedrukt in mmHg	
Categorie	Systolische bloeddruk	Diastolische bloeddruk
Aerobe training	4,49 (3,5-5,5)	2,53 (1,8-3,2)
Wandelen	2,85 (1,6-4,1)	1,44 (0,7-2,2)
Fietsen	6,88 (3,9-9,8)	3,2 (1,8-4,6)
Lopen	6,83 (4,0-9,7)	5,67 (3,9-7,5)
Dynamische weerstandstraining	4,55 (3,2-5,9)	3,04 (2,2-3,9)
Gecombineerde training	6,04 (3,2-8,9)	2,54 (1,1-4,0)
Hoge Intensiteit Intervaltraining	4,08 (2,6-5,5)	2,50 (1,2-3,8)
Aerobe intervaltraining	1,97 (-1,2-5,2) (NS)	2,60 (-0,5-5,7) (NS)
Sprint intervaltraining	5,26 (3,9-6,6)	3,29 (0,1-6,5)
Isometrische training	8,24 (6,5-10,0)	4,0 (2,7-5,3)
Handgrijpers	7,10 (4,7-9,5)	3,46 (1,7-5,2)
Beenextensie	10,05 (7,3-12,8)	4,23 (1,4-7,0)
Muur squat	10,47 (6,3-14,6)	5,33 (3,6-7,0)

- voor de netwerk meta-analyse:
 - statistisch significant meer reductie van systolische bloeddruk met isometrische training (SUCRA: 98,3%) dan met dynamische weerstandstraining (SUCRA: 46,1%), aerobe training (SUCRA: 40,53%) en hoge intensiteit intervaltraining (SUCRA: 39,44%)
 - statistisch significant meer reductie van systolische bloeddruk met alle subgroepen van isometrische training, gecombineerde training, fietsen en lopen versus wandelen en van isometrische handgrijpers, muur squat en fietsen versus aerobe intervaltraining
 - geen statistisch significante verschillen in reductie van diastolische bloeddruk tussen de verschillende categorieën van training
 - statistisch significant meer reductie van diastolische bloeddruk met isometrische muur squat, dynamische weerstandstraining, lopen en fietsen versus wandelen en met lopen versus gecombineerde training, fietsen en dynamische weerstandstraining.

Besluit van de auteurs

Verskillende vormen van fysieke training met in het bijzonder isometrische training verbeteren de bloeddruk in rust. De resultaten van deze analyse zouden als onderbouwing kunnen dienen voor toekomstige aanbevelingen van richtlijnen voor lichaamsbeweging ter preventie en behandeling van arteriële hypertensie.

Financiering van de studie

Geen rechtstreekse financiering van het artikel. Twee auteurs rapporteren ondersteuning door het National Institute for Health and Care Research.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor de rapportage van deze studie volgden de auteurs de aanbevelingen van PRISMA. Het protocol werd vooraf gepubliceerd in PROSPERO. Wanneer we ons echter baseren op een recent ontwikkelde tool om de relevantie en de betrouwbaarheid van netwerkmeta-analyses te beoordelen, stellen we toch enkele tekortkomingen vast bij de toegepaste methodologie of in ieder geval bij de rapportage (5). Het belangrijkste probleem is dat men een kwaliteitsbeoordeling heeft uitgevoerd voor slechts 10% van de geselecteerde studies per type oefening. Het is dus mogelijk dat er studies van lage methodologische kwaliteit geïnccludeerd zijn. De betrouwbaarheid van het bewijs van deze netwerkmeta-analyse op een correcte manier bepalen is dus uitgesloten. Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit gebruikten de auteurs een specifiek instrument, Tool for the assessment of Study quality and reporting in EXercise (of TESTEX). Dit instrument is gevalideerd om de kwaliteit en rapportage van interventiestudies van fysieke activiteit te evalueren (6). Gezien de aard van de interventie was het niet nuttig om blinding van deelnemers en behandelaars te evalueren. Voor de meeste studies is het echter ook onduidelijk of de randomisatie correct en geblindeerd is uitgevoerd. Ook de effectbeoordelaars zijn meestal niet geblindeerd. Bovendien werden de activiteiten in de controlegroep niet opgevolgd en geen enkele studie voerde een intention-to-treatanalyse uit. De methodologische kwaliteit van de 10% studies waarvoor wel een methodologische evaluatie werd uitgevoerd, is bijgevolg dus zeer zwak.

Wegens het gebruik van brede inclusiecriteria hebben we hier te maken met een klinisch sterk heterogene studiegroep. De onderzoekers voerden daarom een subgroepenanalyse uit en onderzochten het effect van een aantal effectmoderatoren. Toch zijn er veel relevante moderatoren niet meegenomen, zoals de algemene toestand en onderliggende aandoeningen van de patiënt. We kunnen ons bijvoorbeeld voorstellen dat gezonde deelnemers adequater zullen deelnemen aan een

beweeginterventie wat mogelijk tot een sterkere verbetering van de bloeddruk zal leiden. Voor de geselecteerde moderatoren wordt bovendien weinig tot geen informatie gegeven over de manier waarop ze gemeten zijn. De onderzoekers rapporteren zowel directe (paarsgewijze) als indirecte vergelijkingen. Ondanks de aanzienlijke inconsistenties tussen directe en indirecte resultaten wordt dit door de auteurs niet verder besproken. Ook dat maakt de resultaten van deze netwerkmeta-analyse onbetrouwbaar (5).

Beoordeling van de resultaten

Er was een statistisch significante verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk met oefeningen versus controle voor alle vormen van training, met uitzondering van aerobe intervaltraining. Maar dat laatste is mogelijk het gevolg van een tekort aan power gezien het brede betrouwbaarheidsinterval van het resultaat. De klinische relevantie van deze resultaten wordt in het artikel evenwel niet besproken. Zowel in de paarsgewijze meta-analyse als in de netwerkmeta-analyse lijken isometrische oefeningen het meest effectief te zijn met een verlaging tot 10 mmHg systolische bloeddruk. Wegens de methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde studies moeten we echter voorzichtig zijn om hieruit definitieve besluiten te trekken (7). Daarnaast maken tekortkomingen in de rapportage het moeilijk om de resultaten correct te interpreteren. Zo is het niet duidelijk hoe de bloeddruk gemeten werd en de controlegroep is nergens duidelijk gedefinieerd. Bovendien zijn niet alleen de studiepopulaties maar ook de onderzochte interventies zeer heterogeen. Dat maakt het moeilijk om categorieën met elkaar te vergelijken omdat het effect op de bloeddruk voor de subgroepen binnen een categorie sterk kan verschillen. Zo zien we dat er binnen de categorie van aerobe training een groot verschil in effect bestaat tussen lopen en wandelen. Een algemeen besluit waarin de auteurs stellen dat isometrische oefeningen als categorie het meest effectief zijn en dat men op basis hiervan aanbevelingen moet aanpassen, is daarom veel te kort door de bocht.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In internationale richtlijnen wordt het belang van lichaamsbeweging voor cardiovasculair risicomangement benadrukt. Wanneer men kijkt naar het type lichaamsbeweging, bevelen zowel de ESC-, NICE-, NHG- als ESH-richtlijn (1,8-10) aerobe activiteiten aan. Aanvullend beveelt NHG spier- en botversterkende activiteiten aan, ESH dynamische weerstandsoefeningen en ESC dynamische of isometrische weerstandstraining. De aanbeveling van NICE stelt dat zowel aerobe als spierversterkende oefeningen dienen te worden geadviseerd, zonder een voorkeur voor de één boven de ander.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en netwerkmeta-analyse bevestigt dat elke vorm van lichamelijke training de bloeddruk in rust vermindert, met uitzondering van aerobe intervaltraining. Wegens belangrijke methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde studies en wegens de belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van studiepopulaties en interventies kunnen we niets besluiten over het onderlinge verschil in effectiviteit van de onderzochte interventies. Verder onderzoek is dus nodig om te bepalen of andere types van oefeningen of combinaties van oefeningen bij bepaalde subgroepen voordelig zijn.

Referenties zie website.

Welke kinderen met acute sinusitis kunnen baat hebben bij een behandeling met antibiotica?

Referentie

Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. Identifying children likely to benefit from antibiotics for acute sinusitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:349-58. DOI: 10.1001/jama.2023.10854.
Erratum in: *JAMA* 2024;332:173. DOI: 10.1001/jama.2024.11869

Duiding

An De Sutter, huisarts, em. Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Beïnvloedt de kleur van de neusloop of de aanwezigheid van bacteriële pathogenen de effectiviteit van antibiotica versus placebo op vlak van ernst en duur van symptomen en ongewenste effecten bij kinderen tussen 2 en 11 jaar met een klinische diagnose van acute sinusitis?

Achtergrond

Slechts drie kleinschalige placebogecontroleerde studies onderzochten het effect van antibiotica bij kinderen met acute sinusitis (1-3). De resultaten waren niet eenduidig. In de grootste studie (n=161) vond men na 14 dagen geen verschil in verbetering van symptomen tussen antibiotica (amoxicilline of amoxicilline-clavulaanzuur) en placebo (1). In de oudste (n=93) en de meest recente (2009) (n=56) studie zag men wel meer symptoomverlichting en een snellere genezing met antibiotica (amoxicilline of amoxicilline-clavulaanzuur) (2,3). Op basis van deze laatste twee genoemde studies beveelt men in de richtlijn van de American Academy of Pediatrics uit 2013 aan om bij kinderen met acute sinusitis antibiotica voor te schrijven bij ernstige symptomen of symptomen die in ernst toenemen (4). In geval van persisterende symptomen laat men de keuze tussen antibiotica of een afwachtend beleid van 3 dagen (4). De onderzoekers van een nieuwe RCT met bijna twee keer zoveel kinderen dan de drie eerder genoemde studies samen hadden als doel om deze brede en weinig specifieke indicaties voor antibiotica te verfijnen in de hoop om het aantal antibioticavoorschriften bij kinderen te verminderen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: kinderen tussen 2 en 11 jaar die zich aanmeldden op de eerstelijnsdienst van 6 ziekenhuizen in de VS met persisterende symptomen (neusklachten en/of hoest zonder verbetering in een periode van 11 tot 30 dagen) of verslechterende symptomen (neusklachten en hoest overdag na een initiële periode van verbetering of opnieuw optredende koorts op dag 6 tot 10) van acute sinusitis en een score van minstens 9 op de **Pediatric Rhinosinusitis Symptom Scale (PRSS)**
- exclusiecriteria: ernstige acute sinusitis (aanwezigheid van zowel gekleurde neusafscheiding als koorts $\geq 39^{\circ}\text{C}$ gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen), voorgeschiedenis van astma en piepende ademhaling, alleen hoesten als klacht, voorgeschiedenis van allergische rhinitis zonder acute verergering van ademhalingsklachten, primaire ciliaire dyskinesie, mucoviscidose, immunodeficiëntie, allergie voor amoxicilline en clavulaanzuur, andere gelijktijdige infecties, systemisch antibioticagebruik tijdens de voorbije 15 dagen, eerder doorgemaakte sinuschirurgie, geen telefonisch bereik, geen Engels of Spaans kunnen lezen
- uiteindelijke inclusie van 510 kinderen; 64% met een leeftijd tussen 2 en 5 jaar; 46% meisjes; 68 tot 71% had persisterende symptomen (>10 dagen); 71% had een positieve neuswisser voor *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* of *Moraxella catarrhalis*; 67% had gekleurde nasale afscheiding.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met 2 onderzoeksgroepen:

- interventiegroep (n=254): kreeg dagelijks amoxicilline-clavulaanzuur (resp. 90 mg/kg/d en 6,4 mg/kg/d) in 2 giften gedurende 10 dagen
- controlegroep (n=256): kreeg tweemaal per dag placebo gedurende 10 dagen
- stratificatie op basis van kleur neusloop (geel of groen)
- voor de follow-up werd aan de ouders gevraagd om de PRSS elke avond elektronisch in te vullen van dag 2 tot dag 11.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil in gemiddelde symptoomlast (PRSS) tussen gebruik van antibiotica en placebo over een periode van 10 dagen in twee subgroepen: enerzijds de aanwezigheid van gekleurde versus heldere neusloop en anderzijds een positieve versus negatieve kweek van *H. influenzae*, *S. pneumoniae* of *M. catarrhalis* op de neuswischer bij aanvang van de studie
- secundaire uitkomstmaten:
 - therapiefalen gedefinieerd als $\geq 20\%$ toename van PRSS of < 2 punten vermindering in PRSS op dag 3 of $< 20\%$ vermindering in PRSS op dag 4 of $< 20\%$ vermindering in PRSS tijdens twee opeenvolgende metingen tussen dag 5 en 11 of $< 50\%$ vermindering in PRSS op het einde van de follow-up
 - ontstaan van acute otitis media
 - voorschrift voor een systemisch antibioticum (ander dan de toegewezen studiemedicatie)
 - ongewenste effecten: optreden van diarree (≥ 3 waterige ontlastingen voor 1 dag of 2 waterige ontlastingen gedurende 2 opeenvolgende dagen), rash, resistentie voor *S. pneumoniae* of *H. influenzae* (tijdens een follow-up bezoek na 12 tot 18 dagen)
- intention-to-treatanalyses.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: statistisch significant minder symptoomlast in de interventiegroep versus de placebogroep; er was geen statistisch significant verschil in effectgrootte tussen een subgroep met versus zonder gekleurde neusloop bij aanvang van de studie; de effectgrootte was groter in een subgroep met een positieve kweek van pathogenen op de afgenomen neuswischer bij aanvang van de studie (zie tabel); patiënten in de interventiegroep waren gemiddeld 2 dagen vlugger symptoomvrij (≤ 3 op PRSS) dan patiënten in de controlegroep (7 dagen versus 9 dagen; $p=0,003$)

Tabel. Gemiddelde PRSS-score in de groep met amoxicilline en de groep met placebo, met verschil in gemiddelde tussen beide groepen en p-waarde voor de interactie tussen effectgrootte en positieve versus negatieve neuswischer en gekleurde versus heldere neusloop.

	Gemiddelde PRSS-score (met 95% BI)		Verschil in gemiddelde PRSS-score (met 95% BI)	p-waarde voor interactie
	amoxicilline-clavulaanzuur	placebo		
Volledige groep	9,04 (8,71-9,37) (n=246)	10,6 (10,27-10,93) (n=250)	-1,69 (-2,07 tot -1,31)	
Resultaat op basis van de aanwezigheid van pathogenen op de neuswischer bij aanvang van de studie				
Subgroep met positieve neuswischer	8,90 (8,5-9,3) (n=173)	10,89 (10,50-11,27) (n=182)	-1,95 (-2,4 tot -1,51)	0,02

Subgroep met negatieve neuswisser	9,38 (8,76-10,0) n=73	9,85 (9,20-10,51) n=65	-0,88 (-1,63 tot -0,12)	
Resultaat op basis van de kleur van de neusloop bij aanvang van de studie				
Subgroep met gekleurde neusloop	9,30 (8,89-9,71) n=166	10,66 (10,26-11,06) n=167	1,62 (-2,09 tot -1,16)	0,52
Subgroep met heldere neusloop	8,49 (7,9-9,08) n=80	10,50 (9,92-11,07) n=83	-1,7 (-2,38 tot -1,03)	

- van de secundaire uitkomstmaten:
 - minder therapiefalen met amoxicilline-clavulaanzuur versus placebo: 76/254 (30%) versus 111/256 (43%); RR 0,69 met 95% BI van 0,54 tot 0,88; p= 0,003
 - minder nood aan een voorschrift voor een ander antibioticum in de interventiegroep versus de placebogroep: 34/251 (14%) versus 66/256 (26%); RR 0,52 met 95% BI van 0,36 tot 0,76; p<0,001
 - minder acute otitis media in de interventiegroep versus de placebogroep: 0/251 versus 8/256; p=0,007
 - meer diarree in de interventie- versus de controlegroep: 11,4% versus 4,7%); RR 2,40 met 95% BI van 1,26 tot 4,59; p=0,005
 - geen verschil tussen interventie-en de controlegroep in optreden van rash (0,8% versus 0,4%) en aanwezigheid van resistente *S. pneumoniae* of *H. influenzae* (13% versus 12%).

Besluit van de auteurs

Bij kinderen met acute sinusitis had behandeling met antibiotica een minimaal effect wanneer er bij aanvang van de behandeling geen bacteriële pathogenen in de nasofarynx aanwezig waren, onafhankelijk van de kleur van de neusloop. Het testen op specifieke bacteriën bij aanvang kan een strategie zijn om het antibioticagebruik bij deze aandoening te verminderen.

Financiering van de studie

Grant van het National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur meldde aandelen te bezitten in en als consultant te werken voor het bedrijf Kaizen Bioscience, een tweede meldde patenten te hebben op een pediatrie orale suspensieformulering van amoxicilline-clavulaanzuurkalium en de gebruiksmethode, die in licentie zijn gegeven aan Kaizen Bioscience, een derde meldde als consultant te werken voor Merck Sharp and Dohme; twee auteurs en één ouder (mevrouw Andrasko) meldden subsidies te ontvangen van Merck, een zesde meldde subsidies te ontvangen van Merck en GlaxoSmithKline; er werden geen andere belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een correct uitgevoerde dubbelblinde placebocontroleerde studie. De auteurs voerden a priori een steekproefgrootteberekening uit. Er waren 344 kinderen per studiegroep nodig om een interactie tussen de effectiviteit van de behandeling en twee vooraf gedefinieerde variabelen (kleur van neusloop en aanwezigheid van pathogenen) aan te tonen. De auteurs hielden rekening met een klinisch relevant verschil van 1 punt op de PRSS, 11 herhaalde metingen per kind, een standaarddeviatie van 2,85 voor PRSS en een studie-uitval van 6%. Met 510 geïncludeerde patiënten had deze studie uiteindelijk te weinig power om een interactie aan te tonen. De rekrutering liep niet zoals verwacht wegens de covid19-pandemie. Desondanks blijft dit nog steeds op afstand de grootste studie die ooit bij kinderen in dit onderzoeksdomein werd uitgevoerd. Ondanks het feit dat de inclusie van 510 patiënten onder het vooropgestelde aantal lag, werd er toch een interactie tussen een

positieve cultuur bij aanvang van de studie en het effect van antibiotica vastgesteld. De onderzoekers waren dus mogelijk te conservatief bij de poweranalyse. We zien alleszins dat de studie-uitval lager was dan verwacht. De in- en exclusiecriteria zijn goed beschreven en stemmen overeen met de criteria van de richtlijn van WOREL voor het stellen van een diagnose van acute rhinosinusitis (6). De randomisatie en de blinding van ouders, artsen en studiepersoneel zijn op een correcte manier uitgevoerd.

Beoordeling van de resultaten

De populatie bestond voornamelijk uit jonge kinderen met aanslepende of verergerende bovenste luchtwegsymptomen, een groep kinderen waarbij we ons als huisarts inderdaad vaak de vraag stellen of antibiotica aangewezen zijn. Om in aanmerking te komen voor deelname aan de studie moest het kind minstens een score hebben van 9 op 40 op de PRSS. De lat voor symptoomlast werd dus eerder laag gelegd wanneer je bedenkt dat elk kind met een banale verkoudheid makkelijk een score van 9 haalt. In tegenstelling tot de huidige richtlijnen (6) kozen de onderzoekers amoxicilline-clavulaanzuur als antibioticum om de belangrijkste respiratoire pathogenen zeker in het spectrum te hebben, ook in geval van penicillinase-productie. De kinderen in de studie hadden een gemiddelde PRSS-score van 24 tot 25 op 40 bij aanvang van de studie. Bij alle kinderen zag men in de 10 dagen die daarop volgden een snelle verbetering van de symptomen, weliswaar iets sneller in de groep met actieve behandeling. Voor de volledige studiepopulatie bedroeg het verschil in gemiddelde symptoomlast over 10 dagen uiteindelijk 2 punten. Deze effectgrootte zag men alleen in de subgroep die een positieve wisser had bij aanvang van de behandeling. Volgens de auteurs gaat het hier om een klinisch relevant effect. Als argument geven ze het voorbeeld van een kind dat bijna 2 punten minder scoort op ‘ prikkelbaarheid’. Niemand zal ontkennen dat een kind dat minder lastig is een groot verschil voor een ouder kan uitmaken. Maar omdat men gebruikmaakt van een symptoomscore waarbij alle symptomen opgeteld worden weten we eigenlijk niet welk van de symptomen precies verbeterd zijn en ongetwijfeld zal dit ook verschillend zijn van kind tot kind. En het maakt klinisch wel degelijk een verschil uit over welke symptomen het gaat: een puntje minder op ‘neusloop’ en ‘hoest’ overdag is mogelijk minder belangrijk dan 2 punten minder op ‘slecht slapen’. Deze onduidelijkheid haalt het argument van de onderzoekers voor een klinisch relevant verschil onderuit. De vraag of antibiotica een klinisch relevant effect heeft bij kinderen met acute sinusitis wordt door deze studie dus niet bewezen. Voegen we hier meteen aan toe dat zowel in de interventie- als in de placebogroep geen enkel kind een ernstige complicatie ontwikkelde. Slechts 8 kinderen in de placebogroep ontwikkelden een acute otitis media. Uiteindelijk was ook 50% van de placebogroep symptoomvrij op dag 9.

De subgroepanalyses geven wel enkele interessante inzichten. Niet onverwacht zijn antibiotica enkel actief indien er bacteriën in het spel zijn. Maar de studie toont meteen ook aan dat we dit niet op klinische basis kunnen inschatten: gekleurde neusloop voorspelt geen effect van antibiotica. Wil men dus weten welke kinderen een beetje baat kunnen hebben bij antibiotica, zou men dus telkens een nasofaryngeale cultuur moeten afnemen. We kunnen ons de vraag stellen in hoeverre dit haalbaar is in de dagelijkse praktijkvoering.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2022 werd de Belgische richtlijn voor acute rhinosinusitis door WOREL volledig herzien (4). Bij kinderen jonger dan 9 jaar stelt men de diagnose van klinische acute rhinosinusitis (KARS) bij 2 of meer van de volgende acuut opkomende klachten: neusobstructie/-congestie en/of gekleurde neusloop en/of hoest (overdag en 's nachts) en bij meer dan 10 dagen aanhoudende klachten of na 5 dagen verergerende klachten of initieel erg ziek zijn (Good Practice Point). Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van niet-ernstige KARS bij kinderen wordt sterk afgeraden (GRADE 1B). Bij een beperkte groep kinderen die ernstig ziek zijn of met langer dan 5 dagen koorts of opnieuw met koorts na initiële verbetering of bij kinderen met een verhoogd risico van een ernstiger beloop zijn antibiotica wel geïndiceerd.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij een grote groep kinderen met een klinische diagnose van rhinosinustis toont aan dat een behandeling met antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur) een beperkt effect heeft op de ernst en de evolutie van de symptomen, alleen bij kinderen waarbij op basis van een bacteriële cultuur de aanwezigheid van *H. influenzae* of *S. pneumoniae* werd aangetoond. Het effect van antibiotica werd niet beïnvloed door de kleur van de neusloop. Gezien het klinisch weinig relevante effect en omdat het praktisch niet realistisch is om bij elk kind met rhinosinuitis een nasofaryngeale cultuur af te nemen, blijft de aanbeveling gelden om bij kinderen met klinische rhinosinuitis in de eerste plaats waakzaam af te wachten zonder antibiotica.

Referenties zie website.

Zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) voor fibromyalgie?

Referentie

Gendreau RM, McCracken LM, Williams DA, et al. Self-guided digital behavioural therapy versus active control for fibromyalgia (PROSPER-FM): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404:364-74. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00909-7

Duiding

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

Klinische vraag

Is zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in vergelijking met digitale psycho-educatie en symptoomregistratie veilig en werkzaam om de symptomen van fibromyalgie na 12 weken behandeling te verlichten bij personen tussen 22 en 75 jaar?

Achtergrond

Fibromyalgie is een chronische pijnandoening die vaak gepaard gaat met slaapproblemen, vermoeidheid, angst, depressie en concentratie- en geheugenstoornissen (ook wel fibrofog genoemd) (1). Wereldwijd komt fibromyalgie voor bij ongeveer 2,7% van de bevolking (1). Verschillende richtlijnen en andere EBP-bronnen benadrukken een individuele aanpak bij de behandeling van fibromyalgie. Ze bevelen als eerste keus een niet-medicamenteuze behandeling aan, indien nodig aangevuld met het voorschrijven van medicatie (2,3). In Minerva hebben we reeds meerdere medicamenteuze behandelingen voor fibromyalgie besproken. Zo bleek uit twee aparte Cochrane systematische reviews dat pregabaline en duloxetine in vergelijking met placebo werkzaam zijn voor de behandeling van pijn bij fibromyalgie (4-7). Met uitzondering van amitriptyline op korte termijn bleken antidepressiva minder effectief te zijn voor de behandeling van pijn, maar bij depressieve symptomen kunnen ze echter wel overwogen worden (8-11). Ook niet-medicamenteuze behandelingen voor fibromyalgie kwamen aan bod in Minerva. In een RCT werd aangetoond dat telefonische cognitieve gedragstherapie (CGT), conditietraining of beiden toevoegen aan gebruikelijke zorg een gunstig effect had op subjectieve verbetering van de gezondheid, maar niet op andere criteria zoals QALY (12,13). Acceptance and Commitment Therapy (ACT) is een recentere vorm van CGT waarbij de focus ligt op acceptatie, mindfulness en leren omgaan met klachten in plaats van deze proberen te veranderen. Symptoomvermindering is vaak een secundair gevolg van deze aanvaarding. Eerdere RCT's suggereerden reeds dat ACT werkzaam kan zijn bij fibromyalgie (14-16). Maar gezien de huidige technologische vooruitgang is het ook interessant om te bekijken of zelfgeleide digitale ACT eveneens werkzaam kan zijn voor fibromyalgie (17).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- men rekruteerde deelnemers via een studie-specifieke website, sociale media, doorverwijzingen van patiëntenorganisaties en elektronische patiëntendossiers op 25 Amerikaanse onderzoekslocaties
- inclusiecriteria: volwassenen tussen 22 en 75 jaar met een diagnose van fibromyalgie volgens de 2016 ACR classificatie criteria*
- exclusiecriteria: personen met andere pijnandoeningen die interfereren met het inschatten van veranderingen in symptomen van fibromyalgie; medische of psychiatrische aandoeningen die een veilige deelname verhinderen of interfereren met de therapietrouw of de uitkomstmeting

- potentiële deelnemers moesten na screening een inlooperperiode van 6 tot 35 dagen doorlopen waarbij ze gedurende minstens 4 dagen de applicatie moesten openen en minstens 2 metingen uitvoeren; tijdens deze metingen moest er een pijnscore zijn van 4 tot 9 op een 11-puntenschaal en een score van 35 tot 80 op de **Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R)**
- uiteindelijke inclusie van 275 personen met een mediane leeftijd van 49,0 (IQR: 41,0-57,0) jaar, waarvan 257 vrouwen (93%) en de meerderheid witte personen (83%); de meest gebruikte concomitante medicatie was duloxetine (14-21%) en in mindere mate gabapentine (10-13%); de meest toegepaste niet-medicamenteuze behandelingen waren massage (7%), yoga (5%) fysiotherapie (4%) en acupunctuur (1-4%).

* 2016 ACR classificatie criteria:

1. Gegeneraliseerde pijn, gedefinieerd als pijn in minstens 4 van de 5 lichaamsgebieden
2. Symptomen zijn minstens 3 maanden op een gelijkaardig niveau aanwezig
3. ‘widespread pain index’ (WPI) score ≥ 7 op 19 en ‘symptom severity scale’ (SSS) score ≥ 5 op 12 of WPI 4-6 en SSS ≥ 9
4. Een diagnose fibromyalgie kan samen voorkomen met andere aanwezige diagnoses en sluit de aanwezigheid van andere klinische aandoeningen niet uit

(Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M A, et al. 2016 revisions to the 2010–11 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319-29)

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (fase 3) met twee parallelle studiegroepen:

- interventiegroep (n=140): smartphone-applicatie ‘Stanza’ voor digitale ACT bij fibromyalgie; Stanza werd ontwikkeld in samenwerking met psychologen en personen met fibromyalgie; deze applicatie bestaat uit 8 hoofdstukken met 42 sessies waarbij deelnemers ACT-vaardigheden aanleren, zoals aanvaarding, mindfulness, defusie*, waarden, psychologische flexibiliteit,.... ; daarnaast bevat de applicatie psycho-educatie en dagelijkse oefeningen; elke dag wordt een sessie van ongeveer 15-20 minuten aangeboden
- (actieve) controlegroep (n=135): smartphone applicatie met psycho-educatie en dagelijkse registratie van symptomen
- deelnemers uit beide groepen werden gevraagd de app 5-7 dagen per week te gebruiken gedurende 12 weken
- beide groepen mochten andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen verderzetten (gebruikelijke zorg), maar enkel wanneer er geen wijzigingen optraden op vlak van dosis en frequentie in de maand voor het einde van de studie.

* Gedachten zien als gedachten en niet meer dan dat (geen werkelijkheid); dat zorgt ervoor dat mensen afstand kunnen nemen van de gedachten, zich er niet mee vereenzelvigen en ze zelfs als uitdaging zien.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (op 12 weken): subjectief gevoel van minstens een minimale verbetering op de 7-punten **Patient Global Impression of Change (PGIC)**-schaal
- secundaire uitkomstmaten (wekelijks bevroegd):
 - functionele beperking door fibromyalgie (FIQ-R)
 - pijnintensiteit (0-10)
 - pijninterferentie (0-10)
 - slaapinterferentie (0-10)
 - vermoeidheid
 - slaapstoornissen
 - psychologische inflexibiliteit
 - **Committed Action Questionnaire**
 - depressieve symptomen
 - bruikbaarheid van de app

- ongewenste effecten en veranderingen in medicatie/therapie
- intention-to-treatanalyses.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - deelnemers uit de interventiegroep rapporteerden statistisch significant vaker een minimale verbetering dan deelnemers in de controlegroep (99 (71%) versus 30 (22%) deelnemers, of een verschil van 48,4%; $p < 0,0001$); ook voor personen met een sterke verbetering zag men een statistisch significant verschil ten voordele van de interventiegroep (verschil van 21%, $p < 0,0001$)
 - statistisch significant meer deelnemers uit de controlegroep dan de interventiegroep gaven aan een verslechtering te ervaren (24% versus 5%, $p < 0,0001$)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significante verschillen voor alle secundaire uitkomstmaten in het voordeel van de interventiegroep (*zie tabel*)
 - statistisch significante verbetering in de interventiegroep versus de controlegroep op de FIQ-R, pijnintensiteit en pijninterferentie begon reeds vanaf week 3 en het verschil tussen beide groepen werd daarna steeds groter
 - geen ongewenste effecten gerelateerd aan de interventies in beide groepen
 - geen verschil in de mate waarop de sessies gevolgd werden (therapietrouw).

Tabel. Verschil in secundaire uitkomstmaten tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Uitkomstmaat	Verschil (95% BI)	Effectgrootte	p-waarde
FIQ-R			
Totaal	-8,0 (-10,98 tot -5,10)	0,65	<0,0001
Domein: functioneren	-5,5 (-8,64 tot -2,29)	0,40	0<0008
Domein: algemene impact	-2,5 (-3,48 tot -1,52)	0,59	<0,0001
Domein: symptomen	-7,4 (-10,15 tot -4,65)	0,62	<0,0001
20% of meer verbetering (klinisch relevant)	22,6% (11,3 tot 33,8)		<0,0001
Pijnintensiteit	-0,7 (-1,09 tot -0,28)	0,40	0,0010
Pijninterferentie	-0,7 (-1,18 tot -0,30)	0,39	0,0011
Slaapinterferentie	-0,5 (-0,96 tot 0,00)	0,24	0,0488
Vermoeidheid	-3,2 (-4,69 tot -1,73)	0,51	<0,0001
Slaapstoornissen	-2,0 (-3,35 tot -0,66)	0,35	0,0036
Psychologische inflexibiliteit	-4,7 (-6,71 tot -2,70)	0,54	<0,0001
Committed Action Questionnaire	1,9 (0,80 tot 3,02)	0,40	0,0008
Depressieve symptomen	-3,5 (-4,97 tot -2,03)	0,55	<0,0001

Besluit van de auteurs

Digitale ACT was veilig en werkzaam in vergelijking met registratie van symptomen voor het behandelen van fibromyalgie bij volwassen patiënten.

Financiering van de studie

Swing Therapeutics.

Belangenconflicten van de auteurs

Diverse auteurs hadden financiële banden met Swing Therapeutics.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is goed opgezet. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. De randomisatie gebeurde op een degelijke manier. Gezien de aard van de interventie

was het niet mogelijk om deelnemers te blinderen voor het type applicatie dat ze kregen. Ze werden echter wel geblindeerd met betrekking tot de hypothesen die met de interventies verbonden waren. Zo kregen ze te horen dat ze door middel van randomisatie toegewezen zouden worden aan 1 van 2 potentieel werkzame therapieën voor fibromyalgie. Performance en sociale wenselijkheid bias kon hierdoor beperkt worden.

De auteurs voerden een a priori powerberekening uit. Er was een steekproefgrootte van 180 deelnemers nodig om met een power van 90% een verschil van 0,49 (effectgrootte) op de FIQ-R (functionele beperking door fibromyalgie) te kunnen detecteren. Voor de subjectieve verandering op de PGIC-schaal berekenden ze dat er voor een interim analyse 90 deelnemers nodig waren om met een power van 92% een verschil van 40% te kunnen detecteren (60% voor de interventiegroep versus 20% voor de controlegroep). Er werden uiteindelijk 275 deelnemers gerandomiseerd, waardoor er dus voldoende power was om verschillen op zowel de FIQ-R als de PGIC aan te tonen. Het is wel opmerkelijk dat de steekproefgrootteberekening in de eerste plaats werd uitgevoerd op basis van de FIQ-R en niet op basis van de PGIC. Deze laatste wordt nochtans als primaire uitkomstmaat naar voor geschoven. Een verklaring hiervoor vinden we in het oorspronkelijke protocol. Blijkbaar waren de auteurs initieel vertrokken van twee primaire uitkomstmaten, namelijk subjectief gevoel van verandering op de PGIC en functionele beperking op de FIQ-R. Na discussie met de FDA werd dit blijkbaar aangepast.

Onderzoekers van de sponsor hebben meegewerkt aan het studieprotocol, de dataverzameling en -analyse, de interpretatie van de resultaten en het nakijken van het manuscript. Swing Therapeutics (de sponsor) is een commerciële instantie die wetenschappelijk onderbouwde digitale therapieën ontwikkelt. Aangezien Swing Therapeutics er baat bij heeft dat de applicatie wetenschappelijk onderbouwd wordt en dus ook verkocht kan worden, heerst er een zweem van belangenvermenging. Dat wordt trouwens transparant meegedeeld in het artikel.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen statistisch significante effecten van de digitale ACT-interventie in vergelijking met de controlegroep op zowel primaire als secundaire uitkomstmaten. De auteurs definiëren bovendien op voorhand dat een reductie van 20% of meer in functionele beperking door fibromyalgie (FIQ-R) klinisch relevant is. Zo zien we dat er naast het statistisch significante verschil ook een verschil bestaat van 22,6% tussen beide groepen in het aantal mensen dat een verbetering van 20% of meer ervaart. Maar, zoals hoger vermeld bleef functionele beperking door fibromyalgie uiteindelijk niet behouden als primaire uitkomstmaat. Voor de uiteindelijk gekozen primaire uitkomstmaat 'subjectieve verbetering' rapporteren de auteurs tussen beide groepen een verschil van 21% in aantal personen met een sterke verbetering op de subjectieve 7 puntenschaal. Een combinatie van subjectieve verbetering en functionele beperking (zoals in het oorspronkelijke protocol voorzien) was nochtans klinisch relevant geweest omdat er dan meer objectieve symptomen of functionele beperkingen gecombineerd worden met de subjectieve ervaring van de deelnemer. Beide zijn immers belangrijk bij het overwegen van behandelingen. De resultaten komen overeen met de resultaten van een eerdere RCT over een ACT-groepsbehandeling. ACT was effectiever dan wachtlijstcontrole en farmacologische behandeling op korte termijn (na behandeling en na 3 maanden) en op lange termijn (na 6 maanden) in het verminderen van functionele beperkingen, pijncatastrofering, angst, depressie en subjectieve pijn, en in het vergroten van de acceptatie van pijn en van de levenskwaliteit (16). In deze studie koos men FIQ-R trouwens als primaire uitkomstmaat.

Positief voor de extrapolatie is dat deelnemers tijdens de studie andere behandelingen mochten voortzetten, met als voorwaarde dat de dosis en de frequentie niet veranderden tijdens het verloop van de studie. Daardoor sluit de studie meer aan bij de realiteit, omdat mensen meer dan waarschijnlijk andere behandelingen zullen combineren met het gebruik van de app. Toch moeten enkele zaken mee in rekening worden gebracht die de extrapoleerbaarheid zullen bemoeilijken. Ten eerste zien we ondanks de randomisatie significant meer cognitieve symptomen (vaak beschreven als 'fibrofog', inclusief concentratieproblemen, geheugenproblemen en mentale traagheid) in de controlegroep. Dat zou tot een overschatting van de resultaten geleid kunnen hebben. Voor personen met cognitieve stoornissen kan het namelijk moeilijker zijn om zelfgeleide digitale ACT-therapie te volgen. ACT bevat namelijk ook aspecten zoals aandachtstraining en cognitieve oefeningen. Omdat

de deelnemers in de interventiegroep minder cognitieve problemen hadden, was het voor hen misschien makkelijker de ACT-oefeningen uit te voeren dan in een reële situatie het geval zal zijn. We kunnen dus niet inschatten in hoeverre de applicatie haalbaar en doeltreffend zal zijn voor personen met meer cognitieve problemen. Ten tweede selecteerden de onderzoekers een therapietrouwe groep deelnemers in de periode tussen screening en baseline. Deelnemers moesten de app minstens op 4 dagen openen en minstens 2 registraties voltooien. Het is dus niet zeker of dezelfde resultaten bereikt zullen worden wanneer deze drempel van deelname niet bereikt wordt. Ten slotte worden deelnemers in deze studie slechts 12 weken opgevolgd. Om te weten wat de werkzaamheid van deze applicatie is op langere termijn hebben we studies met een langere follow-up nodig.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn omtrent chronische pijn wordt benadrukt dat vroegtijdige identificatie van chronische pijn en een individueel zorgplan gestoeld op de noden van de patiënt cruciaal zijn (18). Daarbij is een multidisciplinaire aanpak aanbevolen. Met betrekking tot niet-medicamenteuze behandelingen, wordt onder andere aangeraden om CGT te overwegen (GRADE 2C). Over ACT of digitale zelfhulp wordt niets specifiek gezegd. In de Europese richtlijnen van de European League Against Rheumatism (EULAR) omtrent de behandeling van fibromyalgie spreekt men over zwakke evidentie voor CGT en multicomponente behandelingen (3). Over zelfhulp en ACT wordt ook hier niets gezegd.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat zelfgeleide digitale Acceptance and Commitment Therapy (ACT) bij volwassenen met fibromyalgie positieve effecten heeft op vlak van subjectief gevoel van verbetering, functioneren, pijn, vermoeidheid, depressieve symptomen en ACT-vaardigheden zoals psychologische flexibiliteit. Deze studie selecteerde echter een therapietrouwe populatie waardoor het onduidelijk is in hoeverre de resultaten haalbaar zijn in de praktijk. Studies met een bredere inclusie en een langere follow-up zijn zeker nodig om het reële effect van de interventie correct in te schatten.

Referenties zie website.

Compressietherapie om recidief veneuze beenulcera te vermijden: een update

Referentie

de Moraes Silva MA, Nelson A, Bell-Syer SE, Jesus-Silva SG, Miranda F Jr. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;3:CD002303. DOI: 10.1002/14651858.CD002303.pub4

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

In welke mate kan compressietherapie recidieven van veneuze beenulcera voorkomen?

Achtergrond

In 2013 bespraken we in Minerva een systematische review van de Cochrane Collaboration die aantoonde dat het dragen van compressiekousen gepaard gaat met minder recidieven van veneuze beenulcera. Het was echter niet duidelijk hoelang, welke sterkte en welk type van compressie de voorkeur geniet om een recidief van veneuze ulcera te vermijden (1,2). Recent werd er een update van deze Cochrane systematische review gepubliceerd met inclusie van nieuwe studies die mogelijk een antwoord op deze vragen bieden (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Wounds Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, CINAHL Plus EBSCO, LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database), IBECs (Indice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud); tot februari 2022
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); tot februari 2022
- aanvullend literatuurlijsten van geïncludeerde studies, relevante reviews en **health technology assessments**
- geen restrictie in taal, publicatiedatum en studiedesign.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect van drukverbanden of compressiekousen onderzoeken ter preventie van recidief veneuze ulcera
- uiteindelijke selectie van 8 RCT's, gepubliceerd tussen 1995 en 2019, die verschillende graden van compressietherapie evalueerden, met een follow-up van 6 maanden tot 10 jaar.

Bestudeerde populatie

- uiteindelijke inclusie van 1 995 deelnemers (100 tot 477 per studie) met recent genezen beenulcera; de gemiddelde leeftijd varieerde van 58 tot 78 jaar; er waren proportioneel meer vrouwen dan mannen; de meeste studies sloten personen uit met perifeer arterieel lijden of waarbij het dagelijks dragen van compressiekousen niet mogelijk was.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van beenulcus
- secundaire uitkomstmaten: duur tot volgend recidief van beenulcus, percentage van de opvolgtijd zonder beenulcera, contralateraal beenulcus, therapieontrouw voor compressietherapie, comfort, ongewenste effecten.

Resultaten

- na 6 maanden was de kans op recidief beenulcus statistisch significant gedaald met EU klasse 3-compressiekousen* versus geen compressietherapie (RR 0,46 met 95% BI van 0,27 tot 0,76; N=1 studie; n=153 deelnemers; lage zekerheid van bewijs)
- na 12 maanden was er geen verschil in kans op recidief beenulcus tussen EU klasse 1-compressiekousen* en EU klasse 2-compressiekousen* (N=1 studie, n=99 deelnemers; lage zekerheid van bewijs), noch was er een verschil in therapietrouw (lage zekerheid van bewijs)
- na 18 maanden tot 10 jaar waren UK klasse 2-kousen* geassocieerd met een hogere kans op recidief beenulcus dan UK klasse 3-kousen* (RR 1,55 met 95% BI van 1,26 tot 1,91; N=5 studies, n=1 314 deelnemers; I²=60%; lage zekerheid van bewijs), maar was wel minder therapietrouw (RR 0,69 met 95% BI van 0,49 tot 0,99; N=5 studies, n=1 372 deelnemers; I²=55%; lage zekerheid van bewijs)
- geen resultaten voor andere secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Compressietherapie met EU klasse 3-compressiekousen kan na 6 maanden de kans op een recidief beenulcus reduceren in vergelijking met geen compressie. Het gebruik van EU klasse 1-compressiekousen in vergelijking met EU klasse 2-compressiekousen geeft weinig tot geen verschil op vlak van recidief beenulcus en therapieontrouw over een periode van twaalf maanden. UK klasse 3-compressiekousen kunnen in vergelijking met UK klasse 2-compressiekousen de kans op recidief beenulcus verminderen, maar daarnaast kan meer compressie leiden tot een lagere therapietrouw. Er is mogelijk weinig tot geen verschil tussen Scholl en Medi UK klasse 2-compressiekousen op vlak van recidief beenulcus en therapietrouw. Er is geen informatie beschikbaar over de duur tot het volgende beenulcus, contralateraal beenulcus, het percentage van de opvolgtijd zonder beenulcera, comfort of ongewenste effecten. Meer onderzoek is nodig naar acceptabele vormen van langdurige compressietherapie voor personen met een risico op recidiverende veneuze ulcera. Toekomstige studies zouden zich moeten richten op interventies om de therapietrouw te verhogen want een hogere compressie kan leiden tot lagere percentages recidief beenulcera.

** Compressiekousen worden geclassificeerd op basis van de hoeveelheid druk (compressie) die ze uitoefenen. Verschillende landen hanteren echter verschillende compressiestandaarden.*

In Europa (EU) gebruikt men de RAL-standaard. Deze kwaliteitsstandaard is opgesteld door het Duitse RAL(Reichs-Ausschuss für Lieferbedingungen)-Instituut. De RAL-standaard maakt een onderscheid tussen 4 compressieklassen, afhankelijk van de druk ter hoogte van de enkel: klasse 1: 18-21 mmHg; klasse 2: 23-32 mmHg; klasse 3: 34-46 mmHg; klasse 4: >49 mmHg.

In het Verenigd Koninkrijk gebruikt men de British Standard (BS 6612). De BS 6612-standaard maakt een onderscheid tussen 4 compressieklassen, afhankelijk van de druk ter hoogte van de enkel: klasse 1: 14-17 mmHg; klasse 2: 18-24 mmHg; klasse 3: 25-35 mmHg; klasse 4: >35 mmHg.

Financiering van de studie

Meerdere universitaire instellingen en overheidsinstellingen voor gezondheidszorg.

Belangenvermenging van de auteurs

Eén auteur was betrokken bij een van de geïncludeerde studies maar hield zich afzijdig bij de selectie van deze studie, de data-extractie, het bepalen van risico van bias en de toekenning van GRADE.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische literatuurzoektocht tot februari 2022 van deze update van een Cochrane systematische review was zeer uitgebreid. Om te vermijden dat recente studies gemist zouden worden, voerden de onderzoekers aanvullend een *top-up search* uit. Hierbij blijft men sommige bronnen ook in het verdere reviewproces (in casu tot 2023) opvolgen om publicatiebias te vermijden. Ondanks deze zeer uitgebreide literatuurzoektocht konden de onderzoekers slechts 4 nieuwe RCT's gepubliceerd tussen 2013 en 2019 opsporen.

Van de in totaal 8 geïncludeerde studies bestudeerde slechts 1 RCT het effect van compressiekousen met geen compressietherapie (4). Voor deze RCT was er onduidelijkheid over de toewijzingsprocedure en concealment of allocation (selectiebias), er was geen blinding van patiënten en medisch personeel (performance bias) en evenmin van de effectbeoordelaars (detectiebias). De andere studies die verschillende klassen van compressiekousen vergeleken kampten met dezelfde methodologische problemen: een onduidelijk of hoog risico van selectiebias, performancebias en/of detectiebias. In slechts één meer recente RCT (5) die compressiekousen van hetzelfde merk maar met verschillende graad van compressie (UK klasse-2 en UK klasse-3) vergeleek, was er wel sprake van een correcte blinding van patiënten en artsen. Deze studie had dan weer wel een hoog risico van detectiebias omdat de analyse van de resultaten niet geblindeerd verliep. Geen enkele publicatie specificeerde hoe men de gegevens over recidief van beenulcera verzamelde, via vragenlijsten dan wel via patiëntendossiers. Evenmin maakte men gebruik van een eenduidige definitie van beenulcus.

Beoordeling van de resultaten

Zoals hoger reeds aangehaald onderzocht slechts één RCT het effect van EU klasse 3-compressiekousen met geen compressietherapie bij 153 patiënten met recent geheelde veneuze beenulcera (4). Na zes maanden was de kans op recidief 21% in de groep met compressiekousen versus 46% in de groep zonder compressiekousen, wat dus neerkomt op een NNT van 4. Wegens de belangrijke methodologische tekortkomingen was er echter een hoog risico van bias in deze studie. Gecombineerd met een beperkte steekproefgrootte besloten de reviewers dat het gebruik van compressiekousen ter preventie van recidief beenulcera steunt op bewijs van lage zekerheid. Is dat niet problematisch voor een behandeling die algemeen wordt aanbevolen na de genezing van veneuze beenulcera, in sommige richtlijnen zelfs levenslang (6,7)?

Een studie die EU klasse-2 met EU klasse 1-compressiekousen vergeleek, kon geen statistisch significant verschil in kans op recidief beenulcus aantonen (8), maar mogelijks is dat het gevolg van een tekort aan power (zeer breed betrouwbaarheidsinterval). Daarom kunnen we uit deze studie niets besluiten over het effect van EU klasse 2-compressiekousen. Een vergelijking met EU klasse 3-kousen was bovendien zinvoller geweest omdat men voor deze klasse reeds een effect kon aantonen versus geen compressietherapie. Interessant is wel dat men in deze studie kon aantonen dat het risico van recidief beenulcus hoger was bij therapieontrouwe dan bij therapietrouwe patiënten (RR 6,22 met $p < 0,001$), weliswaar ook met bewijs van lage zekerheid. Hetzelfde kon wel reeds vastgesteld worden in een oudere studie die twee verschillende merken van EU klasse 2-compressiekousen vergeleek, hoewel deze studie hiervoor niet opgezet was (1,9). Verder onderzoek naar therapietrouw van compressiekousen en het verband hiervan met de mate van preventie van recidieven is dus zeker nuttig. Na pooling van vijf studies zag men minder recidief beenulcera met UK klasse 3 dan met UK klasse 2-compressiekousen. Als we rekening houden met de verschillende standaarden tussen het VK en Europa komt dit ook overeen met een vergelijking tussen EU klasse 2 compressiekousen en EU klasse 1-compressiekousen. Hoewel het gepoolde resultaat aantoont dat UK klasse 3-compressiekousen gepaard gaan met minder recidief van beenulcera in vergelijking met UK klasse 2-compressiekousen, zien we tegenstrijdige resultaten tussen de studies ($I^2=60\%$). Het verschil in therapietrouw tussen beide klassen was slechts randsignificant in het voordeel van UK klasse-2-compressiekousen. Terecht besluiten de auteurs dat de zekerheid van het bewijs voor beide uitkomsten laag is door de brede spreiding in follow-up (2 jaar tot 10 jaar) en het risico van bias.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk

Een Belgische richtlijn voor verpleegkundigen beveelt aan om levenslange compressietherapie te overwegen na de genezing van een veneus ulcus om recidief te voorkomen (GRADE 1B) en dit door het dragen van progressieve klasse-3 (25 tot 35 mmHg) compressiekousen tot onder de knie (GRADE 1A) (6). Ook Dynamed beveelt voor de secundaire preventie van veneuze ulcera aan om compressiekousen met een druk van 18 tot 40 mmHg te dragen om recidief beenulcera te voorkomen (7).

Besluit van Minerva

Uit deze correct uitgevoerde update van een systematische review van de Cochrane Collaboration met zeer uitgebreide literatuurzoektocht kunnen we niets nieuws besluiten. Het nut van compressiekousen om recidief veneus beenulcus te voorkomen is nog steeds onvoldoende onderbouwd. Bovendien blijft ook onduidelijk welk type compressiekous het meest geschikt is op vlak van effect en therapietrouw. Ten slotte geeft deze studie geen antwoord op de vraag hoe lang men compressiekousen moet dragen om een optimaal effect te bekomen.

Referenties zie website.

Toegevoegde waarde en terugverdientijd van Europees goedgekeurde oncologische geneesmiddelen

Referentie

Brinkhuis F, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, Bloem LT. Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2024;384:e077391. DOI: 10.1136/bmj-2023-077391

Duiding

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

Klinische vraag

Hoe verhoudt de meerwaarde van nieuwe geneesmiddelen binnen het domein van de oncologie zich ten opzichte van het terugverdienmoment van de industrie in een Europese context?

Achtergrond

De European Medicines Agency (EMA) kent een marktvergunning toe aan nieuwe oncologische geneesmiddelen en hun indicaties. Bepaalde van deze geneesmiddelen/indicaties kunnen een versnelde markttoegang genieten als ze een belangrijke onvervulde medische behoefte lenigen. Bij een dergelijke versnelde procedure wordt vaak een tijdelijke of conditionele vergunning toegekend terwijl men nog extra wetenschappelijke evidentie verwacht vooraleer een definitieve of reguliere marktvergunning toe te staan (1-2). Nadat de markttoegang is toegekend, kan door de vergunninghouder in elk van de Europese lidstaten een terugbetaling worden aangevraagd. In België gebeurt de aanvraag bij de Commissie Tegemoetkoming van Geneesmiddelen (CTG) van het RIZIV dat een advies aan de Minister van Volksgezondheid formuleert over de wijze van vergoeding en de prijs. Het geneesmiddel wordt bij een positieve beslissing van de minister toegevoegd aan de lijst van terugbetaalde geneesmiddelen. De vraagprijzen van oncologische innovatieve geneesmiddelen zijn al geruime tijd in stijgende lijn (3). Een hogere vraagprijs per behandeling hangt volgens de farmaceutische industrie onder meer samen met de geleverde investering in *research and development* (R&D). Om een aanvaardbare prijs en vergoedingsbasis te bepalen, wordt in België net als in verschillende Europese landen een *health technology assessment* (HTA) opgezet dat tot doel heeft de nieuwe behandeling te positioneren ten opzichte van de tot dan toe beste en beschikbare alternatieve behandelopties (4). Door te vergelijken met andere behandelingen verschilt deze evaluatie tot terugbetaling van de klassieke risicobatenafweging omtrent veiligheid, kwaliteit en werkzaamheid die voor een nieuwe vergunning door EMA nodig zijn. Als uit de HTA evaluatie blijkt dat er voor de behandeling een substantiële winst voor de patiënt bestaat, een zogenaamde therapeutische meerwaarde, kan een meerprijs worden toegekend. Er stellen zich echter enkele moeilijkheden. Versnelde markttoegang gebeurt vaak op basis van andere types van studies, zoals eenarmige niet-gecontroleerde studies (dus geen RCT's) wat de robuustheid van de evidentie onder druk zet (5,6). Dat impliceert dat er op het moment van de terugbetalingsaanvraag nog veel onzekerheden bestaan, zowel wetenschappelijk over de meerwaarde als budgettair in geval van een hoge vraagprijs. In zo'n gevallen kan een confidentiële onderhandeling nodig zijn tussen de vergunninghouder en de overheid waarbij een vertrouwelijke terugstorting voor de aanleverende industrie onderhandeld wordt. Dergelijke *managed entry agreements* (MEA) betekenen per definitie dat de terugbetaling tijdelijk is en in tweede tijd opnieuw geëvalueerd dient te worden. MEA's gebeuren zowel in België als in alle ons omringende landen en hebben als gevolg dat de uiteindelijk geëfficeerde lijstprijzen verschillen van de werkelijke uitgaven voor een terugbetalende overheid (7). Wanneer men nadien wenst in te schatten vanaf wanneer de R&D-investering van een bedrijf effectief is terugverdiend, zijn geëfficeerde lijstprijzen dus niet altijd een goede vertrekbasis. Als alternatief kan men dan kijken naar de gerapporteerde inkomsten van de farmaceutische industrie voor een bepaald geneesmiddel. Een dergelijke analyse wordt in de hiernavolgende bespreking toegelicht.

Samenvatting

Bestudeerde retrospectieve cohortes

- alle door EMA goedgekeurde nieuwe indicaties voor geneesmiddelen binnen de oncologie tussen 1995-2020 met een meerwaarde rating op een categorische schaal toegekend door een erkende HTA instantie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Duitsland; Agenzia Italiana del Farmaco, Italië; Haute Autorité de Santé (HAS), Frankrijk) of door een gevestigde onderzoeksgroep of wetenschappelijke vereniging (Institute for Clinical and Economic Review (ICER), US; European Society of Medical Oncology (ESMO); American Society of Clinical Oncology (ASCO); Prescrire (onafhankelijk geneesmiddelentijdschrift), Frankrijk)
- openbaar gepubliceerde inkomsten voor de farmaceutische industrie vanaf het eerste volledige jaar na Europese marktvergunning per oncologisch geneesmiddel, herrekend naar het jaar 2020 in US\$ op basis van consumentenprijs-indices
- gemeenschappelijke geneesmiddelen in beide cohortes met inkomstendata voor minstens 3 jaar na marktintroductie gingen door naar de finale analyse
- exclusie van multi-pele indicaties voor eenzelfde oncologisch geneesmiddel (omdat men dan de inkomsten niet zuiver kan linken aan het waardeoordeel voor één bepaalde indicatie) en van meerwaarde analyses die niet in het tijdsvenster gemaakt zijn van 1,5 jaar voor tot 1,5 jaar na de Europese marktintroductie (omdat het therapeutisch landschap van alternatieven voor de meerwaardebepaling verschillend kan zijn).

Onderzoeksopzet en uitkomstmeting

- de meerwaarde beoordeling van elke geconsulteerde instantie werd hertekend naar vier categorieën: negatief/niet-kwantificeerbaar, beperkt, substantieel, majeur
- de meerwaarde beoordelingen gepubliceerd door verschillende instanties werden niet samengevoegd tot één beoordeling maar als aparte beoordelingen gelinkt aan elke gecollecteerde inkomst (in R Studio)
- inkomsten van de farmaceutische industrie werden vergeleken met gepubliceerde R&D-uitgaven, zijnde 684 miljoen US\$ (met een betrouwbaarheidsinterval tussen 166 miljoen US\$ en 2,06 miljard US\$) om de tijd (in jaren) tot break-even te berekenen
- subgroepanalyses: associatie tussen het type marktvergunning (conditioneel of regulier) en de meerwaarde; associatie tussen het type marktvergunning en het break-even moment voor de firma in de 5 jaren die op de marktvergunning volgen.

Resultaten

- 458 meerwaarde beoordelingen voor 131 oncologie-geneesmiddelen toonden volgende verdeling in meerwaarde: 59 (13%) majeur; 107 (23%) substantieel; 103 (23%) mineur; 189 (41%) negatief/niet-kwantificeerbaar
- voor 109 geneesmiddelen zijn farmaceutische inkomsten gepubliceerd met een mediane terugverdientijd van 3 (range 1-5) jaar
- in de gemeenschappelijke cohorte met 43 geneesmiddelen (149 meerwaarde beoordelingen) is het terugverdienbedrag bij een hogere meerwaarde toekenning (substantieel/majeur) bijna dubbel zo groot dan wanneer er geen meerwaarde is, maar deze bevinding is niet significant
- subgroepanalyses tonen dat:
 - de kans op negatieve/niet-kwantificeerbare meerwaarde groter is bij conditionele (56/98; 57%) dan bij reguliere marktvergunning (124/341; 36%): risk ratio 1,57 met 95% BI van 1,26 tot 1,96 (*)
 - inkomsten uit conditionele marktvergunning niet significant lager zijn dan deze uit reguliere marktvergunning; voor de kleinere subgroep met conditionele vergunning is de mediane terugverdientijd 4 jaar ten opzichte van 3 jaar voor reguliere marktvergunning.

(*) De 19 andere beoordelingen van therapeutische meerwaarde (op een totaal van 458 beoordelingen van therapeutische meerwaarde: 98 'voorwaardelijk' + 341 'Klassiek' + 19 andere) betreffen nog een ander type van in de handel brengen, namelijk de uitzonderlijke EMA-procedure; hier niet besproken.

Besluit van de auteurs

Ook al lijken de inkomsten in lijn te liggen met de meerwaarde, wordt de investering voor de meeste geneesmiddelen in de oncologie terugverdiend in de eerste jaren na marktintroductie ondanks het feit dat ze weinig toegevoegde waarde hebben. Een beperkte meerwaarde is vooral het geval bij conditionele marktvergunningen die op basis van minder robuuste evidentie worden toegestaan. Beleidsmakers moeten evalueren of de huidige regelgeving en terugbetaling de ontwikkeling van de meest effectieve geneesmiddelen voor patiënten met de urgentste noden daadwerkelijk promoten.

Financiering van de studie

Geen.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Door het retrospectieve karakter van deze analyse is selectiebias niet uit te sluiten. Zo selecteerde men alleen geneesmiddelen met één specifieke indicatie. Het aandeel van oncologische geneesmiddelen waarop de uiteindelijke analyse gebeurde is uiteindelijk klein (43/109). Dit kan een effect gehad hebben op de *return on investment* resultaten (zie verder bij de *Beoordeling van de resultaten*). Ook al zal de R&D-investering zelf in werkelijkheid verschillen van geneesmiddel tot geneesmiddel, hanteren de auteurs geen productspecifieke R&D-kosten. Ze bepalen een vast R&D-bedrag waartegen ze de farmaceutische inkomsten afwegen, weliswaar met een breed betrouwbaarheidsinterval van 166 miljoen US\$ tot 2,06 miljard US\$ per nieuwe ontwikkeling. Volgens de auteurs liggen de gebruikte inschattingen in lijn met publicaties van de farmaceutische industrie. Vermeldenswaardig is de nieuwe werkwijze die de auteurs hanteren: ze vergelijken de ingeschatte R&D-kosten voor een oncologisch geneesmiddel met de inkomsten van de farmaceutische industrie en niet met de gepubliceerde geneesmiddelenprijzen in diverse Europese landen. Deze laatste inschatting komt vaak niet overeen met de reële uitgaven van overheden (zie inleiding bij *managed entry agreement*). De analyse is op deze manier handig ontkoppeld van de discussie over de beperkte transparantie van de geafficheerde Europese geneesmiddelenprijzen.

Beoordeling van de resultaten

De auteurs hebben onderzoek gedaan over een lange periode naar vele nieuwe geneesmiddelen binnen de oncologie maar hebben in het vooruitzicht van een zo zuiver mogelijke conclusietrekking (van inkomsten voor de farmaceutische industrie gekoppeld aan één specifieke indicatie) uiteindelijk maar 43 geneesmiddelen in de finale analyse overgehouden. Dit kan mogelijk een vertekend beeld geven van wat er budgettair allemaal speelt. De auteurs geven zelf ook aan dat ze hierdoor een aantal *blockbuster* geneesmiddelen met multiële indicatiestelling niet hebben geïncludeerd. Ze vermelden hierbij geen voorbeelden maar het zou ons niet verwonderen dat een aantal monoclonale antilichamen die in recente jaren vele nieuwe indicaties in de oncologie na elkaar opstapelden (en - om een idee te geven voor België- als groep goed zijn voor een jaarlijkse Belgische bruto-uitgave in 2022 van 1 miljard euro op een totaal-uitgave van 6,5 miljard euro voor geneesmiddelen (7)) hierdoor de dans ontsprongen zijn. De auteurs schatten om die reden hun analyse als conservatief in.

In het verleden werd geen correlatie gevonden tussen de R&D-investering door de farmaceutische industrie en de uiteindelijk geafficheerde prijs (8). Evenmin toont deze studie dat het terugverdienen van de R&D-kosten gelinkt is aan de meerwaarde toegekend door HTA-instanties. Ook nieuwe indicaties in de oncologie zonder meerwaarde zijn immers in de eerste jaren na marktintroductie terugverdiend. Voor de conditionele of tijdelijke marktvergunningen in Europa komt het break-even punt in de bestudeerde cohorte wel een jaar later dan voor reguliere vergunningen (jaar 4 in plaats van jaar 3). Deze vaststelling koppelen de auteurs aan de minder robuuste evidentie die tot een lager

waardeoordeel in de HTA-beoordeling leidde. Daardoor legden diverse lidstaten vervolgens striktere terugbetalingsvoorwaarden op. Het berekende terugverdienpunt ligt voor deze gevallen daarom op het moment dat men voor het geneesmiddel meer evidentie en een nieuwe evaluatie mag gaan verwachten. Maar eigenlijk mogen we hier nog steeds spreken van een ‘snelle’ *return on investment*. Het valt tevens op dat een behoorlijk aantal beoordelingen door de onderzochte HTA-instanties het label “geen of niet-kwantificeerbare meerwaarde” krijgt. Deze vaststelling kan wijzen op een bedenkelijke kwaliteit van de **pivotal studies** om de registratie te bekomen (surrogaateindpunten, risico van bias...) (9). De vraag stelt zich dus of versnelde marktvergunningen op het Europees grondgebied op het einde van de rit de nodige evidentie kunnen aanleveren. Het is verdedigbaar dat landen in Europa met het mechanisme van versnelde en conditionele marktvergunning op landelijk niveau aan patiënten sneller toegang willen geven tot dure oncologische behandelingen die een onvervulde medische nood lenigen. Het moet echter altijd een aandachtspunt blijven in hoeverre deze snelheid niet ten koste gaat van veiligheid en het bewijs van de meerwaarde. Een scenario dat overheidsinstanties hierbij absoluut moeten vermijden is dat een marktvergunning finaal wordt ingetrokken met alle gevolgen van dien voor de behandelde patiënten. Deze *return on investment*-analyse maakt dus duidelijk dat het voor een verstandige aanwending van de overheidsmiddelen belangrijk is de echte doorbraakgeneesmiddelen (met meerwaarde) binnen de oncologie van de andere te onderscheiden. Dit kan via een HTA-evaluatie en tijdige herevaluatie (10) en deze oefening start best reeds op Europees niveau (*zie verder*). Tot slot moeten we nog vermelden dat deze studie geen rekening houdt met maatschappelijke investeringen bij de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel zoals bijvoorbeeld gesubsidieerd universitair onderzoek. Het aandeel daarvan is niet steeds duidelijk maar kan volgens bepaalde rapporten substantieel zijn (11).

Evoluties in de praktijk

In België is sinds 2023 door het RIZIV een Roadmap gepubliceerd die de hervormingsinitiatieven van de komende jaren bundelt (12): de wijze van meerwaarde toekenning binnen het HTA-proces, het hervormen van de procedure van snelle toegang voor patiënten (in een *early and fast equitable access*), incorporeren van de stem van de patiënt in het terugbetalingsproces,...

Op Europees niveau gaat in 2025 een nieuwe regulering in voege waarbij een deel van de HTA-bespreking voor oncologische geneesmiddelen al op Europees niveau in nauw overleg met de lidstaten zal gebeuren (13): mogelijkheid tot een vroege dialoog van de HTA-instanties met de toekomstige vergunninghouder, het opstellen van een gezamenlijke ‘Europese’ PICO voor de nieuwe behandeling, het oplijsten van onvervulde medische noden in Europa,...

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde retrospectieve *return on investment*-analyse toont aan dat de mediane terugverdientijd voor de farmaceutische industrie van een nieuw oncologisch geneesmiddel 3 tot 4 jaar na de Europese marktvergunning ligt. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die geen meerwaarde-status hebben gekregen van diverse HTA-instanties. Bij de interpretatie moeten we echter rekening houden met een mogelijke selectiebias bij de keuze van de bestudeerde geneesmiddelen.

Referenties zie website.