

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Maart 2013
volume 12 ~ nummer 2

www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Het evidence-beest Paul De Cort	14
MINERVA	Kortdurende en langdurige psychotherapie versus psychoanalyse Guido Pieters, Tom Poelman	15
	Specifieke oefentherapie bij patiënten met een subacromiaal impingementsyndroom Fons De Schutter	17
	Curcumine ter preventie van type 2 diabetes? Erwin Van De Vijver	19
	DPP4-inhibitoren cardioprotectief? Johan Wens	21
	Dexamethasonzalf voor aften Sabine De Weirdt, Tom Poelman	23
EBM-BEGRIPPEN	Bias in geclusterde studies Barbara Michiels	25
VERKLARENDE WOORDENLIJST		26



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Medewerkers aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

Belangenconflicten

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~ 09 332 24 55 ~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be of anne.dewaele@uclouvain.be)

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Het evidence-beest

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde,
Katholieke Universiteit Leuven

Ondanks de inburgering van Evidence-Based Medicine blijft dit thema het onderwerp van regelmatige discussies, ook binnen Minerva. Enkele voorbeelden hiervan zijn de technische¹ of de inhoudelijke² beperkingen om EBM-gegevens in de alledaagse klinische praktijk toe te passen of de kans dat het belang van klinische studies wordt overschat ten nadele van de fysiopathologische basiswetenschappen ofschoon beide benaderingen complementair zijn³. Na dergelijke discussies komen gewoonlijk de neuzen terug in dezelfde richting te staan want in wezen blijft EBM een methodiek die een kwaliteitsvolle behandeling wil garanderen, gebaseerd op gevalideerde behandelmethoden. Daar kan niemand toch iets tegen hebben. De beschouwingen van Sackett, de grondlegger van EBM, overtuigen tenslotte de meest hardnekkige criticasters. Hij stelt dat drie componenten bij een geneeskundige beslissing best altijd aan bod komen en met elkaar verzoend worden: de ervaring en de kennis van de arts, het bewijs uit de literatuur en de opvattingen en bezorgdheden van de patiënt. Met dit algoritme integreert men gegevens uit systematisch klinisch onderzoek met klinische ervaring, kennis en met de waarden en verwachtingen van de patiënt, schrijft de psychiater J. Vandenbergh in zijn artikel 'grenzen aan evidence b(i)ased psychiatrie', gepubliceerd in het tijdschrift voor psychiatrie⁴.

Het zijn niet alleen psychiaters die vragen stellen bij het statistisch analyseren van 'de mens' om tot evidente besluiten te komen. Ook heerst er bij de huisarts, zeker als het gaat over zijn patiënt met een psychosomatische of psychosociale problematiek, een gevoel van vernauwing van het blikveld bij het consulteren van EBM-gegevens, mochten ze al gevonden worden. De klassieke kloof tussen de clinicus en de wetenschapper blijft dat de individuele patiënt wordt afgewogen aan de gemiddelde resultaten van een strikt geselecteerde groep proefpersonen waarvan de afzonderlijke elementen of variabelen gemeten zijn.

Gezondheidswerkers uit de psychische sfeer (psychologen, psychotherapeuten) formuleren deze inperking steeds scherper. Zonder te twijfelen aan de fundamentele verdiensten van EBM, beklemtonen ze dat 'er weinig of geen ruimte overblijft voor wat wezenlijk is aan de patiënt, zijn behandeling of zijn therapie', voor 'datgene wat ertoe doet'. We hebben het hier over aspecten die deel uitmaken van de therapeutische relatie maar die versralen binnen de pragmatische EBM-optiek: empathie, presentie, betrokkenheid en vertrouwen. Daarnaast lijkt er ook nauwelijks ruimte te bestaan voor datgene wat het onmiddellijke overstijgt: zingeving, levensbeschouwing en spiritualiteit⁵. Ook de contextualiteit van de patiënt kan hoogstens in beperkte mate worden ingeschat⁶. De methoden bij uitstek van EBM, namelijk de RCT en de meta-analyse, zijn niet in staat om deze elementen volledig tot hun recht te laten komen. Het zijn onderzoeksmethoden die specifieke en persoonlijke therapeutische aspecten vervlakken, versralen. Vandaar het ontstaan van pleitbezorgers voor andere vormen van kwaliteitsevaluatie in de psychotherapie. EBM is immers ontwikkeld vanuit de klinische epidemiologie waarbij het juist meten van strikt beschreven en meetbare uitkomsten centraal staat. RCT's vertonen hiervoor de minste bias maar door de strikte methodologie zijn ze niet altijd geschikt om het effect van individuele aspecten van een therapie te meten. Daarenboven speelt ook mee dat er geen uniforme vorm van psychotherapie bestaat.

Dit punt van 'moeilijk meetbare effecten van psychotherapie' is ook door Verhaeghe geanalyseerd⁷. Hij concludeert dat de courante onderzoeksmethodes door hun blikveldvernauwing onvoldoende aandacht geven aan het proceskarakter van verdiepende psychotherapieën waardoor ze hun relevantie volledig dreigen te verliezen. Hij schrijft met veel beeldspraak dat door het toepassen van de methodologie van de farmacologische research (i.c. RCT's) het paard van Troje de psychotherapeutische stad is binnengehaald en de ondergang dus dreigt. Hij constateert een tunnelvisie in de zorgsector, waar de kwaliteit bepaald wordt door een scoringssucces. Volgens Verhaeghe is dit een symptoom van het nieuwe 'grote verhaal' dat neoliberalisme en meritocratie ('macht door verdienste') heet, en dat enkel aanzet tot oppervlakkig en vluchtig (commercieel) succes⁸. Een nieuwe soort (psycho)therapie is inderdaad nodig, want de 'brave neuroticus' bestaat niet langer, de YARVIS-patiënt van weleer (Young, attractive, rich, verbal, intelligent, social) is vervangen door de 'I am feeling FINE, hallo?'-patiënt (Fucked-up, insecure, neurotic, emotional) en die krijg je niet meer op de sofa...⁹.

Vooral in Nederland, waar de terugbetaling voor langdurige psychoanalytische therapie is ingetrokken als gevolg van een vermeende negatieve kosten-baten balans, is EBM de kop van jut en stoot men in een erudiet tijdschrift voor psychotherapeuten op een artikel met de veelzeggende titel 'de (on)macht van het evidence-beest'⁹.

Meer genuanceerd en ook herkenbaar voor de huisarts, zijn de bedenkingen van Krikilion⁵ wanneer hij vanuit zijn ervaring als psychotherapeut in een Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg voorstellen doet om het referentiekader van EBM te verruimen. Hij stelt dat het behandelen een meerdimensioneel gegeven is, met aandacht voor de verschillende dimensies van persoon (samenhang tussen psychische, maatschappelijke, lichamelijke,...) en therapie (meergelaagde vorm van begeleiding, monitoring). In dit verband verwijst ook Barbara Michiels in haar editoriaal⁶ op de 'helingskracht' van een goede arts-patiënt relatie. Ten tweede komt het erop aan de waarden die in het geding zijn, in overleg met de patiënt zichtbaar te maken (Value-based medicine)⁴. Dit 'zoeken naar verschil' leidt tot een afstemming van de zorgvraag want wat bij de ene persoon 'werkt', is nog niet per definitie de juiste aanpak bij een andere patiënt. Tenslotte is er een pleidooi om de reductionele kennis uit wetenschappelijk onderzoek te verruimen naar kennis 'als het samen zoeken naar waarheid in deze specifieke patiëntensituatie'. Zo krijgt kennis een veelkleuriger karakter en krijgt het ook meer de betekenis van wijsheid.

Deze redactionele bedenkingen sluiten aan bij de duiding van een artikel in dit nummer dat de waarden van meerdere psychotherapieën evalueert en doen niets af aan de besluiten van de duiders. Wij willen enkel beklemtonen dat de rationele reductie van een zorgsituatie, kenmerkend voor elke RCT, nog meer opvalt als het gaat om complexe onderwerpen zoals psychische problemen, aanpak van multimorbiditeit, zorg voor het levenseinde, enz. en dat het in die gevallen vooral duidelijk is dat een goede patiëntenzorg meer is dan de letterlijke toepassing van een richtlijn¹⁰. Hetgeen elke clinicus wel weet en ervaart!

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Wat is na vijf jaar de doeltreffendheid van kortdurende en langdurige psychotherapie in vergelijking met psychoanalyse op vlak van psychiatrische symptomen, arbeidscapaciteit en algemeen functioneren bij ambulante psychiatrische patiënten met een depressieve stoornis of angststoornis?

Referentie Knekt P, Lindfors O, Laaksonen MA, et al; Helsinki Psychotherapy Study Group. Quasi-experimental study on the effectiveness of psychoanalysis, long-term and short-term psychotherapy on psychiatric symptoms, work ability and functional capacity during a 5-year follow-up. *J Affect Dis* 2011;132:37-47.

Duiding Guido Pieters, Gedragstherapie Universitair Psychiatrisch Centrum, KULeuven; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Achtergrond

Kortdurende psychodynamische psychotherapie is effectief gebleken ten opzichte van wachtlijsten en gewone zorg voor de behandeling van specifieke psychiatrische aandoeningen¹. Ook de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie (CGT) voor de behandeling van angststoornissen² en depressie³ is aangetoond. Een meta-analyse van zowel RCT's als observationele studies toonde aan dat langdurige psychodynamische psychotherapie effectiever was dan kortdurende vormen van psychotherapie, in het bijzonder voor complexe mentale stoornissen⁴. In een observationele studie bleek psychoanalyse in vergelijking met langdurige psychotherapie meer positieve invloed te hebben op zelfgerapporteerde psychiatrische symptomatologie maar niet op arbeidscapaciteit⁵.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 367 ambulante patiënten tussen 20 en 45 jaar oud (gemiddelde leeftijd ongeveer 31 jaar), waarvan ongeveer 75 % vrouwen, die sinds lang disfunctioneren op het werk omwille van een depressieve stoornis of angststoornis volgens de DSM-IV-criteria
- exclusiecriteria: psychotische stoornis, ernstige persoonlijkheidsstoornis, aanpassingsstoornis, middelenmisbruik of lichamelijke ziekte, reeds in de voorafgaande twee jaar met psychotherapie behandeld geweest, bekend bij de onderzoekers.

Onderzoekopzet

- quasi experimentele studie
- 326 patiënten gerandomiseerd over drie behandelgroepen:
 - ~ oplossingsgerichte therapie (OT) (sessies om de 2 à 3 weken, maximaal 12 sessies gespreid over maximaal 8 maanden) (n=97)
 - ~ kortdurende psychodynamische psychotherapie (KPP) (in de overdracht patiënten doelgericht helpen bij het exploreren en verwerken van intrapsychische en interpersoonlijke conflicten; 20 wekelijkse sessies) (n=101)
 - ~ langdurige psychodynamische psychotherapie (LPP) (in de overdracht patiënten intensief helpen bij het exploreren en verwerken van een brede waaier aan intrapsychische en interpersoonlijke conflicten; 2 à 3 sessies per week gedurende ongeveer 3 jaar (n=128))
- 41 patiënten vrijwillig behandeld met psychoanalyse (PA) (zeer intensieve psychodynamische aanpak met maximaal doorwerken van de overdracht via gebruik van sofa en vrije associatie; 4 sessies per week gedurende ongeveer 5 jaar)
- follow-up van 5 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: depressieve symptomen (geëvalueerd met de **BDI** (max. score 63) of de **HDRS** (max. score 62); angstsymptomen (geëvalueerd met de **HARS** (max. score 56)); arbeids- en functionele capaciteiten (geëvalueerd met de **WAI** (max. score 49))
- secundaire uitkomstmaten: remissie van depressieve symptomen (BDI<10); remissie van arbeidscapaciteit (WAI>36); ge-

- bruik van psychotherapie, psychotrope medicatie en psychiatrische hospitalisatie
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- gemiddelde BDI daalde van 19,3 (SD 1,0) naar 5,5 (SD 1,3) in de psychoanalysegroep; significant meer daling 1 jaar na start van OT (-3,8; 95% BI -6,8 tot -0,8) of KPP (-4,3; 95% BI -7,3 tot -1,3) en significant minder daling 5 jaar na start van OT (+3,1; 95% BI +0,1 tot +6,2) versus psychoanalyse
- gemiddelde HDRS daalde van 15,5 (SD 0,7) naar 6,7 (SD 0,9) in de psychoanalysegroep; significant minder daling 5 jaar na start van OT (+3,0; 95% BI +0,8 tot +5,2) of LPP (+2,2; 95% BI +0,1 tot +4,3) versus psychoanalyse
- gemiddelde HARS daalde van 16,6 (SD 0,8) naar 7,1 (SD 0,9) in de psychoanalysegroep; significant minder daling 5 jaar na start van OT (+3,0; 95% BI +0,8 tot +5,1) versus psychoanalyse
- gemiddelde WAI nam toe van 32,6 (SD 1,01) naar 42,1 (SD 1,19) in de psychoanalysegroep; significant meer toename 1 jaar na start van OT (+2,5; 95% BI +0,1 tot +4,9) en significant minder toename 5 jaar na start van OT (-2,8; 95% BI -5,5 tot -0,1) of KPP (-4,6; 95% BI -7,3 tot -1,9) versus psychoanalyse.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat psychotherapie sneller voordelen oplevert dan psychoanalyse maar dat psychoanalyse op lange termijn effectiever lijkt. Ze geven wel aan dat studies met een langere follow-up bij patiënten die geschikt zijn voor psychoanalyse noodzakelijk zijn om duidelijke conclusies te kunnen trekken over de relatieve doeltreffendheid van psychoanalyse en psychotherapie bij de behandeling van affectieve stoornissen en angststoornissen.

Financiering van de studie het Finse Sociale zekerheidsinstituut, dat geen rol speelde bij de uitwerking van de studie en het schrijven van het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs geen

Methodologische beschouwingen

De auteurs geven zelf aan dat het de eerste quasi gerandomiseerde klinische studie is die het effect van verschillende vormen van psychotherapie vergelijkt met psychoanalyse.

Ze nemen psychoanalyse dus als ijkpunt waarmee het effect van 3 gerandomiseerde interventies vergeleken wordt. De wetenschappelijke basis waarop ze psychoanalyse als de referentiebehandeling voor depressieve symptomen en angstsymptomen beschouwen is echter zwak⁵. Bovendien selecteerden ze vooraf een groep van patiënten die geschikt was voor psychoanalyse op basis van 4 indicatiecriteria en 5 contra-indicatiecriteria. Volgens de auteurs werd er tijdens de analyse voldoende rekening gehouden met deze criteria om een betrouwbare vergelijking tussen de psychoanalysegroep en de gerandomiseerde groepen mogelijk te maken. Ook voor andere confounders werden de resultaten gecorrigeerd. De langdurige follow-up met herhaaldelijke metingen is zeker een pluspunt, maar belette volgens de auteurs wel de mogelijkheid om een groep met usual care te includeren. Daarnaast zien de auteurs het groot aantal a priori gedefinieerde uitkomstmaten als een voordeel om de effecten van psychotherapie vanuit verschillende perspectieven te bestuderen. De uitgebreide hoeveelheid testen verhoogt echter de kans op een type I-fout, waarvoor de onderzoekers niet hebben gecorrigeerd. Welke drempel voor de verschillende meetinstrumenten de onderzoekers als klinisch relevant beschouwden is niet vermeld en evenmin is duidelijk of er een powerberekening werd uitgevoerd. Ook is niet duidelijk of de effectbeoordelaars geblindeerd waren.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat korte psychotherapeutische interventies 1 jaar na start van de behandeling significant meer effect hadden op depressieve symptomen en angstsymptomen in vergelijking met psychoanalyse. Na 5 jaar follow-up draaiden deze verschillen om in het voordeel van de psychoanalysegroep die doorlopend behandeld werd. Hetzelfde observeerde men voor werkcapaciteit en functionaliteit. Uit een vergelijking van het cijfermateriaal met de maximale scores van de verschillende meetinstrumenten blijkt dat de verschillen klinisch weinig relevant zijn. Zoals reeds hoger aangegeven had deze studie evenmin als objectief om de superioriteit van psychoanalyse aan te tonen. De vraag was hoe het effect van andere psychotherapeutische interventies zich verhoudt ten opzichte van het effect bij een selecte groep patiënten die een langdurige psychoanalytische therapie volgen. In de psychoanalysegroep was de proportie van patiënten met een academische opleiding hoger, hadden de patiënten betere reflectieve mogelijkheden en waren ze meer gemotiveerd. Naast een verschil in studiepopulatie waren er ook sterke verschillen in interventieduur. In tegenstelling tot de gerandomiseerde groepen werd er in de psychoanalysegroep gedurende de ganse periode van follow-up behandeld. Het aantal gekregen therapie sessies varieerde van gemiddeld ongeveer 10 en 20 met de kortdurende behandelingen tot 230 en 650 in respectievelijk de langdurige psychodynamische psychotherapiegroep en de psychoanalysegroep. Met het verschil in aantal sessies werd bij de verwerking van de resultaten geen rekening gehouden. De onderzoekers hielden wel rekening met het verschil in bijkomende therapie (minstens een half jaar psychotrope medicatie of minstens 20 bijkomende psychotherapeutische sessies of een hospitalisatie) tussen psychoanalyse en psychotherapie (28% versus 51%). Wanneer het effect van bijkomende therapie in mindering werd gebracht bleef psychoanalyse

nog steeds het meest effectief op het einde van de follow-up, maar verdwenen alle andere significante verschillen tussen de gerandomiseerde behandelingen en psychoanalyse. Dit gold zowel voor de verbetering op het vlak van psychiatrische symptomen als op het vlak van verbetering van werkcapaciteit. Deze vaststelling gebruiken de auteurs als argument om te zeggen dat de lange termijn verbetering met de kortdurende therapieën in tegenstelling tot psychoanalyse mogelijk is op het conto te schrijven is van die bijkomende therapie.

De bevinding dat er geen verschillen zijn tussen psychoanalyse en de andere behandelingsgroepen op het vlak van werkcapaciteit (aantal afwezigheidsdagen en percentage van patiënten dat in staat is tot werken) proberen de auteurs te verklaren door verschillende factoren die een rol spelen bij ziekteverzuim.

Tenslotte is er nog de vraag in hoeverre de betere lange termijn resultaten van psychoanalyse stabiel zullen blijven in de tijd. Doordat er voor psychoanalyse geen echte follow-up is, kunnen we niet uitsluiten dat deze patiënten na dergelijke intensieve en langdurige therapie later opnieuw dezelfde psychiatrische problemen zullen vertonen.

Besluit van Minerva

Deze quasi-gerandomiseerde studie met ernstige methodologische tekortkomingen laat niet toe om betrouwbare conclusies te trekken over het effect van verschillende vormen van kortdurende en langdurige psychotherapie ten opzichte van psychoanalyse bij personen met een depressieve stoornis of angststoornis.

Voor de praktijk

Zowel voor de behandeling van affectieve stoornissen als angststoornissen wordt cognitieve gedragstherapie aanbevolen⁶⁻⁹. Over het effect van psychodynamische psychotherapie en psychoanalyse bestaat er nog onvoldoende evidentie om deze behandelingen in de bestaande richtlijnen op te nemen. De hoger beschreven quasi-gerandomiseerde studie kan hier omwille van methodologische tekortkomingen niets aan toevoegen.

Referenties

1. Leichsenring F, Rabung S, Leibling E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1208-16.
2. Luyten P. Cognitieve gedragstherapie bij paniekstoornis: 2 jaar later. *Minerva* 2007;6(4):61-3.
3. Declercq T, Poelman T. Individuele cognitieve gedragstherapie voor ouderen met depressie in de eerste lijn. *Minerva* 2010;9(6):70-1.
4. Leichsenring F, Rabung S. Effectiveness of long-term psychodynamic psychotherapy: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1551-65.
5. Sandell R, Blomberg J, Lazar A, et al. Varieties of long-term outcome among patients in psychoanalysis and long-term psychotherapy. A review of findings in the Stockholm Outcome of Psychoanalysis and Psychotherapy Project (STOPP). *In J Psychoanal Int* 2000;81:921-42.
6. Prodigy. Depression - Management. Which psychological interventions are available?
7. Price J, Butler R, Hatcher S, Von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clinical Evidence*, Web publication date: 15 August 2007.
8. Kumar S, Malone D. Panic disorder. *Clinical Evidence*, Web publication date: 16 December 2008.
9. Gale CK, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *Clinical Evidence*, Web publication date: 27 October 2011.

Specifieke oefentherapie bij patiënten met een subacromiaal impingementsyndroom

Klinische vraag

Wat is het effect van specifieke oefentherapie versus aspecifieke oefeningen op pijn en functioneren en op de noodzaak van een chirurgische interventie bij volwassen patiënten met een subacromiaal impingementsyndroom?

Referentie Holmgren T, Björnsson Hallgren H, Öberg B, et al. Effect of specific exercise strategy on need for surgery in patients with subacromial impingement syndrome: randomised controlled study. *BMJ* 2012;344:e787.

Duiding Fons De Schutter, kinesitherapeut, Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Kinesitherapeuten

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 102 patiënten tussen 30 en 65 jaar (gemiddeld 52 jaar), overwegend mannen, met een primair subacromiaal impingement-syndroom, gerekruteerd op de orthopedische afdeling van een universitair ziekenhuis in Zweden
- inclusiecriteria: lateroproximale pijn in de bovenarm, vooral bij het opheffen van de arm; gedurende minstens zes maanden; geen respons op conservatieve therapie (incl. oefentherapie) van minstens drie maanden; minstens drie op vier specifieke klinische testen positief; positieve Neer's impingement test
- exclusiecriteria: radiologisch bevestigde maligniteiten, beenderige vernauwing van subacromiale ruimte, artritis van schouder- of acromioclaviculair gewricht, doorgemaakte schouderfracturen en/of schouderchirurgie, polyartritis, reumatoïde artritis, fibromyalgie, schouderinstabiliteit, frozen shoulder, uitstralende cervicale klachten, pseudoparalyse, corticosteroidinfiltratie voor het huidige probleem in de laatste drie maanden; geen Zweeds kunnen lezen of schrijven.

Onderzoekopzet

- open label gerandomiseerde klinische studie met blinding van de effectbeoordeelaars
- 14 dagen vóór de start van de oefentherapie kregen alle patiënten een subacromiale corticosteroidinfiltratie; de oefentherapie zelf liep over 3 maanden en bestond uit 7 sessies bij de kinesitherapeut, aangevuld met oefeningen thuis 1 tot 2 maal per dag; tijdens de eerste oefensessie bij de kinesitherapeut kreeg elke patiënt bijkomende voorlichting over schouderpijn, alsook ergonomisch advies en werd een verkeerde houding gecorrigeerd
- twee groepen:
 - ~ interventiegroep: 6 specifieke oefeningen: 2 excentrische oefeningen voor de rotatorcuff spieren, 3 concentrische/excentrische oefeningen voor de spieren die de scapula stabiliseren, 1 rekoefening van de schouder; 15 x elke oefening per reeks; 3 reeksen per sessie; individuele aanpassing van het weerstandsniveau (gewichten, elastieken) op geleide van de pijn
 - ~ controlegroep: 6 aspecifieke oefeningen voor schouder en nek zonder externe weerstand
- follow-up: 3 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering van de **Constant-Murley shoulder assessment score** na drie maanden

Achtergrond

Het subacromiaal impingementsyndroom is een vage term die verwijst naar afwijkingen van structuren in de subacromiale ruimte zoals een subacromiale bursitis, tendinitis of ruptuur van de rotatorcuff of de bicepspees^{1,2}. Het nut en de veiligheid van chirurgie is onvoldoende aangetoond³. Vandaar dat conservatieve therapie als eerstelijnsbehandeling wordt aanbevolen^{1,2}. Er bestaat momenteel echter nog geen consensus over de meest doeltreffende oefentherapie.

- secundaire uitkomstmaten:

- ~ beperkingen en symptomen van arm, schouder en hand op basis van een vragenlijst met score tussen 0 en 100 (lager = beter)
- ~ pijnintensiteit in rust, tijdens arm-activiteit en 's nachts in de 24 u voorafgaand aan het onderzoek op een VAS van 0-100 mm
- ~ leeftijdsgelateerde levenskwaliteit
- ~ verandering van symptomen en noodzaak van heelkunde, door de patiënt zelf ingeschat

- **per protocol analyse.**

Resultaten

- studie-uitval: 5 van de 102 geïncludeerde patiënten
- primaire uitkomstmaat: Constant-Murley score nam toe van 48,5 naar 72,5 punten in de groep met specifiek oefenprogramma en van 43,5 naar 52,5 punten in de controlegroep; ten opzichte van de beginwaarde was de score gemiddeld 15 (95% BI 8,5 tot 20,6) punten meer toegenomen in de groep met specifiek oefenprogramma versus de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ ten opzichte van de beginwaarde significant minder beperkingen en symptomen van arm, schouder en hand (verschil van 8 punten (95% BI 2,3 tot 13,7)) en meer daling van de VAS-score (verschil van 20 mm (95% BI -30,9 tot -7,2)) in de groep met specifiek oefenprogramma versus de controlegroep
 - ~ in de groep met specifieke oefentherapie waren na 3 maanden significant meer patiënten tevreden met het resultaat (69% t.o.v 24%) en vonden significant minder patiënten heelkunde noodzakelijk (20% t.o.v 63%)
 - ~ geen significante verschillen voor de andere secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een specifiek oefenprogramma met versterkende excentrische oefeningen van de rotatorcuff en concentrische/excentrische oefeningen van de scapula-stabilisatoren effectief is om de pijn te verlichten en om de schouderfunctie te verbeteren bij patiënten met een persisterend subacromiaal impingementsyndroom. Bij uitbreiding vermindert deze oefenstrategie de nood aan artroskopische subacromiale decompressie binnen de termijn van drie maanden van deze studie.

Financiering van de studie Research Council, Zuid-Oost Zweden

Belangenconflicten van de auteurs geen relevante belangenconflicten

Methodologische beschouwingen

In deze RCT gebeurde de randomisatie van de deelnemers door een onafhankelijke onderzoeker. Tussen beide groepen waren er geen significante verschillen in basiskarakteristieken bij de start van de studie. Als gevolg van de aard van de interventie konden behandelaars en patiënten niet geblindeerd worden. De onderzoekers slaagden er wel in om de orthopedisten, die het effect moesten beoordelen, te blinderen. Ze berekenden een steekproefgrootte van 82 patiënten om een gemiddeld verschil van 10 punten te kunnen aantonen op de Constant-Murley schaal. Voor hun powerberekening baseerden ze zich onder andere op de resultaten van een studie die zelftraining vergeleek met revalidatie door een fysiotherapeut 1 jaar na subacromiale decompressie⁴. Het is duidelijk dat zowel de patiëntengroep, de aard van de behandelingen als de opvolgtermijn niet vergelijkbaar zijn met de huidige studie. De studie-uitval, waarmee men rekening hield, werd overschat. In plaats van de verwachte 20 patiënten vielen slechts 5 patiënten uit de studie. Naast de Constant-Murley schaal gebruikten de onderzoekers nog andere meetinstrumenten om het effect van de interventie na te gaan. De metingen van subjectieve ervaringen worden bij aanvang van de studie en na 3 maanden door dezelfde onderzoeker uitgevoerd, wat de interne validiteit van de studie ten goede komt.

Resultaten in perspectief

In twee afzonderlijke RCT's werd aangetoond dat oefentherapie met weerstand effectiever is dan sham lasertherapie (n=125)^{5,6} en geen behandeling (n=60)⁷ om de pijn en het gebruik van analgetica te verminderen en de schouderfunctie te verbeteren bij personen met een subacromiaal impingementsyndroom. Het nut van bewegingsoefeningen zonder weerstand is echter niet aangetoond. Misschien was de duidelijk significante meerwaarde van 15 punten op de Constant-Murley schaal (0 tot 100 punten) met specifieke weerstandsoefeningen versus aspecifieke oefeningen dus wel te verwachten. Gezien het gebruik van een samengestelde schaal met zowel objectieve (kracht en beweeglijkheid) als subjectieve (zoals pijn) elementen is de klinische interpretatie van dit resultaat echter moeilijk. Het valt op dat niettegenstaande significant meer verlichting van nachtelijke pijn in de groep met specifieke oefeningen, er geen significant verschil in pijn bij rust en activiteiten aantoonbaar is. Ook is er tussen beide groepen geen significant verschil in verandering van levenskwaliteit vast te stellen. Misschien had de studie te weinig power om voor deze secundaire uitkomstmaten verschillen aan te tonen.

Er kunnen belangrijke opmerkingen gemaakt worden bij de extrapolatie van de resultaten van deze studie. De vrij uitgebreide in- en exclusiecriteria van deze studie zijn in de praktijk niet haalbaar. Het betreft een selectie van patiënten met een door specialisten gediagnosticeerd impingementsyndroom. Daarbij gebruikten ze zeer specifieke testen, die in de eerste lijn niet aanbevolen worden¹. Ook kregen alle patiënten 'standaard' een corticosteroidinfiltratie, wat evenmin in de praktijk aanbevolen wordt¹. De rekrutering beperkte zich bovendien tot slechts 1 specialistische praktijksetting. Het valt dus te verwachten dat de resultaten van deze interventie zullen verschillen bij patiënten die vanuit de eerste lijn verwezen worden. Het blijft voor de huisarts trouwens de vraag of een rechtstreekse verwijzing voor kinesitherapie primeert op voorafgaandelijk aanvullend technisch onderzoek en/of verwijzing naar de specialist. Misschien dat ook een consultatief onderzoek bij de kinesitherapeut de slaagkans van specifieke oefentherapie kan verhogen.

De auteurs verklaren dat vanuit praktijkervaring drie maanden opvolging een goed gemiddelde is om een interventie met oefenprogramma's te beoordelen. Maar is dat wel zo? Is er geen natuurlijke evolutie van deze chronische aandoening te verwachten? Zal het effect behouden blijven na het stoppen van de specifieke oefeningen? Anderzijds is het ook jammer dat de auteurs geen tussentijdse evaluaties doen. In de studie van Annelies Maenhout⁸ wordt ook na 6 weken getest, wat zeker meer zicht geeft op de evolutie van de problematiek. In haar onderzoek bij patiënten met subacromiaal impingement kwam ook zij met een gestandaardiseerd oefenprotocol tot gelijkaardige resultaten voor wat het gebruik van excentrische oefeningen betreft.

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat een reeks van specifieke oefeningen met individueel aangepaste weerstand gedurende 3 maanden significant meer effect heeft dan bewegingsoefeningen zonder weerstand bij patiënten met een subacromiaal impingementsyndroom. De studie vond echter plaats bij een specifieke groep vanuit de tweede lijn verwezen patiënten, die vooraf geen respons vertoonden op een conservatieve behandeling van 3 maanden. Het is bovendien onduidelijk of het bekomen effect na het stoppen van de behandeling zal blijven bestaan.

Voor de praktijk

Indien de schouderklachten ondanks adviezen en 1 tot 2 weken analgeticagebruik onvoldoende zijn verminderd, kan de huisarts bij (dreigend) disfunctioneren verwijzen voor oefentherapie¹. Deze studie toont samen met andere studies aan dat een specifiek oefenprogramma met individueel aangepaste weerstand betere resultaten oplevert dan bewegingsoefeningen zonder weerstand.

Referenties

1. Winters JC, Van der Windt DA, Spinnenewij WE. NHC-Standaard Schouderklachten (Tweede herziening). Huisarts Wet 2008;51:555-65.
2. Prodigy. Shoulder pain. Available at: http://www.prodigy.clarity.co.uk/shoulder_pain/management/scenario_rotator_cuff_disorders#:~:q=352378
3. Coghlan JA, Buchbinder R, Green S, et al. Surgery for rotator cuff disease. Cochrane Database Syst Rev 2008, Issue 1.
4. Andersen NH, Sjøbjerg JO, Johannsen HV, Sneppen O. Self-training versus physiotherapist-supervised rehabilitation of the shoulder in patients treated with arthroscopic subacromial decompression: a clinical randomized study. J Shoulder Elbow Surg 1999;8:99-101.
5. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Physiotherapy interventions for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev 2003, Issue 2.
6. Brox JL, Cjengedal E, Uppheim C, et al. Arthroscopic surgery versus supervised exercises in patients with rotator cuff disease (stage II impingement syndrome): a prospective, randomized, controlled study in 125 patients with a 2 1/2-year follow-up. J Shoulder Elbow Surg 1999;8:102-11.
7. Lombardi J Jr, Magri AG, Fleury AM, et al. Progressive resistance training in patients with shoulder impingement syndrome: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2008;59:615-22.
8. Maenhout AC, Mahieu NN, De Muynck M, et al. Does adding heavy load eccentric training to rehabilitation of patients with unilateral subacromial impingement result in better outcome? A randomized, clinical trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012 May 12. [Epub ahead of print].

Curcumine ter preventie van type 2 diabetes?

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van curcumine versus placebo om type 2-diabetes te voorkomen bij Thaise pre-diabetespatiënten?

Referentie Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35: 2121-7.

Duiding Erwin Van De Vijver, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 237 patiënten ouder dan 35 jaar (gemiddelde leeftijd 57 jaar), waarvan 35% mannen, met pre-diabetes (volgens de ADA-richtlijnen^{7,8}: gestoorde nuchtere glykemie en/of glucose-intolerantie en/of HbA1c tussen 5,7 en 6,4%), gerekruteerd in een universitair medisch centrum in Thailand
- exclusiecriteria: reeds gediagnosticeerd met diabetes (volgens ADA-richtlijnen); gebruik van plaatjesremmers, RAAS-remmers of statines; lijden aan nierinsufficiëntie, secundaire hyperglykemie, acute infecties, chronische inflammatoire aandoeningen of galblaasproblemen.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie
- interventiegroep (n=118) kreeg driemaal daags twee capsules met 250 mg curcumine
- placebogroep (n=116) kreeg driemaal daags twee capsules placebo
- 3 maanden vóór randomisatie kregen beide groepen dezelfde educatie over gezonde levensstijl (dieet en oefeningen)
- follow-up na 3, 6 en 9 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen interventie- en controlegroep in aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes (volgens de ADA-richtlijnen)
- secundaire uitkomstmaten: verandering in nuchtere glykemie, OGTT, HbA1c; verandering in β -celfunctie (**HOMA- β** ; C-peptide), insulineresistentie (**HOMA-IR**), gewicht en buikomtrek, anti-inflammatoire cytokines
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- 201 deelnemers (86%) beëindigden de studie (97 in de interventiegroep en 104 in de placebogroep)

Achtergrond

Omdat er momenteel nog geen curatieve behandeling voor type 2-diabetes bestaat, zijn preventie en controle van de ziekte essentieel om haar wereldwijde én individuele impact te beperken. Aanpassing van de levensstijl blijft de belangrijkste preventiestrategie, zoals recent nog geïllustreerd in Minerva^{1,2}. Mogelijk is er naast de aanbevolen niet-medicamenteuze aanpak ook een plaats voor geneesmiddelen om type 2-diabetes te voorkomen. In deze context zou curcumine - een extract van het Aziatisch keukenkruid geelwortel - een veelbelovende en veilige optie kunnen zijn³⁻⁶.

- primaire uitkomstmaat: geen enkele patiënt met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes in de curcuminegroep versus 11, 18 en 19 in de placebogroep na respectievelijk 3, 6 en 9 maanden opvolging ($p \leq 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ lagere nuchtere glykemie, OGTT en HbA1c in de curcuminegroep na 3, 6 en 9 maanden (*zie tabel*)
 - ~ β -celfunctie: hogere HOMA- β (*zie tabel*) en lager C-peptide in de curcuminegroep na 9 maanden
 - ~ insulineresistentie: lagere HOMA-IR in de curcuminegroep na 6 en 9 maanden (*zie tabel*)
 - ~ gewicht gemiddeld 6 kg lager en buikomtrek gemiddeld 7 cm minder in de curcuminegroep na 9 maanden
 - ~ anti-inflammatoire cytokines: hoger adiponectine in de curcuminegroep na 9 maanden
- geen significant verschil in ongewenste effecten tussen de curcumine- en de placebogroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een negen maanden durende interventie met curcumine het aantal personen met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes significant deed dalen in een populatie met pre-diabetes. Daarenboven leek de curcuminebehandeling de β -celfunctie te verbeteren en vertoonde ze zeer mineure ongewenste effecten. Daarom toont deze studie aan dat een behandeling met curcumine voordelig kan zijn in een populatie met pre-diabetes.

Financiering van de studie Thai Traditional Medical Knowledge Fund; Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health

Belangenconflicten van de auteurs geen gemeld

Tabel. Nuchtere glykemie, OGTT, HbA1c, HOMA-IR, HOMA- β , gemeten bij het begin en na respectievelijk 3, 6 en 9 maanden toediening van curcumine.

	Nuchtere glykemie (mg/dL)		OGTT 2u (mg/dL)		HbA1c (%)		HOMA-IR		HOMA- β (%)	
	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc
Basis	103,24	103,65	140,91	143,48	5,83	5,86	3,85	4,03	51,08	49,11
3 maanden	106,88	96,11	150,87	135,44	5,92	5,77	3,97	3,60	49,32	54,71
6 maanden	108,03	90,76	155,06	127,23	5,99	5,68	4,03	3,39	48,78	58,54
9 maanden	108,21	86,47	155,09	123,35	6,02	5,60	4,08	3,22	48,72	61,58

statistisch significante verschillen tussen placebo- en interventiegroep in het vet gedrukt; curc= curcumine, plac=placebo

Methodologische beschouwingen

Op basis van de gepubliceerde tekst kan men stellen dat deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie degelijk is opgezet en goed werd uitgevoerd.

De door een computer aangemaakte randomisatienummers garandeerden elke deelnemer een gelijke kans om in de interventie- of de placebogroep terecht te komen. De sociodemografische kenmerken van de deelnemers, alsook de beginwaarden van de onderzochte eindpunten vertonen geen significante verschillen tussen beide groepen.

Niettegenstaande de studieopzet voor blindering van behandelers, patiënten en effectbeoordeelaars zorgde, kunnen we niet beoordelen of de onderzoekers er daadwerkelijk in geslaagd zijn om het actieve product op gebied van smaak en geur onherkenbaar te maken. De compliantie van beide groepen is vergelijkbaar. Er is wel een verschil in studie-uitval (23 in de curcumine-versus 13 in de placebogroep). De redenen en het tijdstip van uitval worden niet beschreven. De auteurs voerden een intention to treat analyse uit maar vermelden niet hoe ze deze studie-uitval van ruim 10% verwerkt hebben.

Uit het vooraf gepubliceerde studieprotocol⁹ blijkt dat de onderzoekers initieel het effect van curcumine op de β -cellen wilden nagaan. De power van de studie is dus gebaseerd op verandering in HOMA- β en het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes is pas later als primaire uitkomstmaat toegevoegd. Niettegenstaande deze post hoc aanpassing methodologisch onjuist is, beïnvloedt ze waarschijnlijk weinig of niet de betrouwbaarheid van de resultaten. Tot slot moeten we opmerken dat deze studie is uitgevoerd in 1 centrum met een kleine en specifieke populatie, wat de externe validiteit van de studie hypotheceert.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie zijn op zijn minst opmerkelijk te noemen. De vaststelling dat na één jaar in de interventiegroep geen enkele patiënt met type 2 diabetes gediagnosticeerd werd is verrassend. Dergelijk resultaat na zo'n korte studietermijn valt immers niet te rijmen met de resultaten van andere interventies. Zo was in een recente studie bij personen met gestoorde glucosetolerantie de cumulatieve incidentie om over een termijn van 20 jaar type 2-diabetes te ontwikkelen 80% in de groep met leefstijlaanpassingen t.o.v. 93% in een controlegroep². Opvallend in de huidige studie is trouwens ook dat voor de patiënten in de placebogroep alle parameters consistent verslechterden niettegenstaande ook zij educatie rond levensstijl hadden gekregen. Het is evenwel niet duidelijk of deze verslechtering significant was. Daarom dienen we ondanks de goede methodologische kwaliteit van dit onderzoek kritisch te blijven bij de interpretatie van de bekomen resultaten. De onderzoekers delen deze bezorgdheid. Zij stellen zich terecht vragen over mogelijke bias door etnisch bepaalde factoren. De studie werd immers uitgevoerd met een erg kleine, etnisch specifieke studiegroep. Risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes zijn in de Thaise populatie ruim aanwezig en dit lijkt zelfs extra het geval te zijn voor de in deze studie gebruikte populatie¹⁰. Bovendien is deze eerste RCT over het effect van curcumine in slechts 1 studiecentrum uitgevoerd. Al deze argumenten kunnen het effect van curcumine in positieve zin vertekend hebben.

Besluiten dat curcumine een wondermiddel is in de preventie van type 2-diabetes bij alle patiënten met pre-diabetes is dus erg voorbarig. Dit neemt echter niet weg dat men gezien de degelijkheid van het onderzoek de resultaten ernstig moet nemen.

De consistentie van de resultaten tussen zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten suggereren immers dat er een onderliggend biochemisch mechanisme werkzaam is. Mogelijks krijgt curcumine ooit een wetenschappelijk onderbouwde plaats in de strijd tegen diabetes, maar eerst dient onderzoek over langere termijn en met grotere en meer diverse groepen uitgevoerd te worden. Hierbij zal het ook belangrijk zijn rekening te houden met het feit dat curcumine bestaat uit een mengsel van 3 curcuminoïden: curcumine (70-75%), demethoxycurcumine (15-20%) en bisdemethoxycurcumine (5-10%). Herkomst en samenstelling van het preparaat, alsook factoren die de biologische beschikbaarheid van persoon tot persoon bepalen moeten dus in toekomstig onderzoek geïmplementeerd worden.

Besluit van Minerva

Deze studie van goede methodologische kwaliteit besluit dat curcumine een veilig en doeltreffend middel kan zijn ter preventie van de ontwikkeling van type 2-diabetes bij pre-diabetespatiënten. Langere termijnstudies bij grotere en meer diverse populaties moeten de bekomen resultaten bevestigen alvorens we curcumine een plaats kunnen geven als preventief middel tegen type 2-diabetes.

Voor de praktijk

In het kader van diabetespreventie weerhouden zowel *Domus Medica*¹¹ als het Nederlands Huisartsen Genootschap¹² enkel leefstijlaanpassingen (gezonde voeding, voldoende lichaamsbeweging) als preventief middel ter voorkoming van type 2-diabetes bij pre-diabetespatiënten. Deze studie toont aan dat curcumine een nuttig middel kan zijn ter preventie van de ontwikkeling van type 2-diabetes bij pre-diabetespatiënten. In afwachting van langere termijnstudies bij grotere en meer diverse populaties blijven de huidige aanbevelingen geldig.

Referenties

- Chevalier P, Laekeman G. [Editoriaal] Gedragsverandering bij de patiënt: rol van huisarts en apotheker. *Minerva* 2012;11(3):27.
- De Cort P. Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie. *Minerva* 2010;9(3):30-1.
- Kochhar KP. Dietary spices in health and diseases (II). *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52:327-54.
- Hsu CY, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:471-80.
- Collins M, McFarlane JR. An exploratory study into the effectiveness of a combination of traditional Chinese herbs in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:945-6.
- Yeh CY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1277-94.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01052025>
- Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care* 2006;29:1872-77.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.
- Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met type 2-diabetes het effect van DPP4-inhibitoren op cardiovasculaire uitkomsten in vergelijking met placebo of andere orale antidiabetica?

Referentie Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33.

Duiding Johan Wens, Universiteit Antwerpen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Achtergrond

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) komt na een maaltijd vrij uit de wand van de dunne darm en stimuleert de pancreas tot het vrijstellen van insuline, voorkomt de glucagonproductie in de lever en vertraagt de maaglediging. Door inhibitie van DPP4 blijft GLP-1 langer in de bloedbaan wat resulteert in een voornamelijk postprandiale glykemiedaling. Volgens sommige bronnen zou postprandiale hyperglykemie een belangrijke rol spelen bij cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit¹. De cardiovasculaire effecten van DPP4-inhibitoren op lange termijn zijn echter nog niet gekend.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1980-september 2011), Cochrane Collaborative database, Scopus, ClinicalTrials.gov
- referenties van artikels en verslagen van (inter-)nationale ontmoetingen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die monotherapie met een DPP4-inhibitor vergelijken met een ander oraal antidiabeticum; behandelingsduur ≥ 24 weken; rapportering van ongewenste cardiovasculaire bijwerkingen met DPP4-inhibitoren; alleen Engelstalige studies
- uiteindelijke inclusie van 18 RCT's; 10 studies niet opgenomen bij gebrek aan gegevens over cardiovasculaire ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- 8544 type 2-diabetespatiënten; 4998 onder DPP4-inhibitor (44,6% vildagliptin; 26,9% saxagliptin; 15,4% sitagliptin; 13,1% alogliptin) en 3546 patiënten onder ander oraal antidiabeticum (54,8% metformine; 16,1% sulfonyleurea; 5,8% thiazolidinediones) of placebo (23,3%); gemiddelde behandelingsduur 46,4 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: elke cardiovasculaire gebeurtenis (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of acuut coronair syndroom, CVA, hartfalen en hartritmestoornissen (atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie of hartkloppingen))
- secundaire uitkomstmaten: de verschillende onderdelen van de samengestelde primaire uitkomstmaat
- verschil in aantal primaire en secundaire uitkomstmaten tussen DPP4-inhibitoren en andere behandelingen uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval
- analyse volgens intention to treat
- pooling met fixed effects model en random effects model indien grote heterogeniteit ($I^2 > 50\%$)
- subgroepanalyses volgens gebruikte DPP4-inhibitor, vergelijkende arm (placebo, metformine, sulfonyleurea of thiazolidinediones); behandelingsduur (≤ 52 versus > 52 weken).

Resultaten

- 52% minder cardiovasculaire gebeurtenissen met DPP4-inhibitoren in vergelijking met andere behandelingen (RR 0,48; 95% BI 0,31-0,75; $p=0,001$; $I^2 0\%$)
- 60% minder niet-fatale myocardinfarcten of coronaire syndromen met DPP4-inhibitoren in vergelijking met andere behandelingen (RR 0,40; 95% BI 0,18-0,88; $p=0,02$; $I^2 0\%$)
- alleen significante reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen met sitagliptine (RR 0,37; 95% BI 0,21-0,68; $I^2 0\%$); geen significant verschil tussen DPP4-inhibitoren en placebo in aantal cardiovasculaire gebeurtenissen; geen significant verschil tussen DPP4-inhibitoren en andere behandelingen op korte termijn (≤ 52 weken).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse bewijst dat DPP4-inhibitoren veilig zijn op cardiovasculair vlak en mogelijks het risico op ongewenste cardiovasculaire effecten verlagen.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs niet vermeld

Methodologische beschouwingen

Voor deze systematische review met meta-analyse is de uitgevoerde methodologie op gedetailleerde wijze beschreven. De auteurs zochten zowel naar gepubliceerde als naar niet-gepubliceerde data. Ze raadpleegden een voldoende aantal databanken. Door gebruik te maken van Scopus in plaats van Embase is het wel mogelijk dat sommige gepubliceerde studies niet zijn geselecteerd. Tevens beperkten ze zich tot Engelstalige artikels. Een funnel plot kon echter geen publicatiebias aantonen.

De auteurs beoordeelden de methodologische kwaliteit van de geselecteerde artikels met behulp van de Jadad-score. De Jadad-score wordt echter meer en meer beschouwd als een onnauwkeurige methode om bias op te sporen². Voor alle studies samen was de gemiddelde score 3,5 op 5,0, maar de niet-gepubliceerde artikels (5 van de 18 geïnccludeerde artikels) haalden gemiddeld slechts 2,0 op 5,0. Toch werden deze minder kwaliteitsvolle studies ook opgenomen in de meta-analyse. Sensitiviteitsanalyses zijn niet uitgevoerd waardoor we het effect van deze studies op het globale resultaat niet kunnen achterhalen.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat er op lange termijn (≥ 52 weken) met DPP4-inhibitoren in vergelijking met andere orale antidiabetica 50% minder cardiovasculaire gebeurtenissen voorkomen. Het feit dat slechts één studie³ met een specifieke populatie (chronische nierinsufficiëntie) een significant verschil in de primaire uitkomstmaat kon aantonen relativeert echter in belangrijke mate het gepoolde resultaat. Mogelijks is het ontbreken van significante resultaten in de andere studies te wijten aan een tekort aan power. De studies waren immers opgezet om het effect van DPP4-inhibitoren op glykemiecontrole te bepalen. Daardoor ontbreekt er ook een systematische opsporing van cardiovasculaire gebeurtenissen wat onderrapportering in de hand werkt.

Een subgroepanalyse toonde aan dat er geen significant verschil was van DPP4-inhibitoren ten opzichte van placebo. Volgens de auteurs zelf is dat te wijten aan het feit dat de placebogroep (23%) duidelijk kleiner was dan de groep behandeld met actieve producten. Het gevolg hiervan is dat deze studie zeker niet kan aantonen dat de daling van cardiovasculaire incidenten een gevolg is van een verminderd risico met DPP4-inhibitoren dan wel van een verhoogd risico met andere glykemieverlagende middelen zoals sulfamiden, thiazolidinediones of metformine.

Andere studies

Het resultaat van deze meta-analyse is vergelijkbaar met een recentere meta-analyse van 8 fase III-studies waarbij eveneens een verminderd risico op cardiovasculaire gebeurtenissen werd gerapporteerd na behandeling met linagliptine (OR 0,34; 95% BI 0,16 – 0,70)⁴. In een subgroepanalyse van deze studie bleek dat het risico vooral verminderd was bij oudere mannen.

Verskillende studies evalueerden het cardiovasculaire risico van DPP4-inhibitoren via intermediaire uitkomstmaten. Monami et al.⁵ toonden in hun systematische review met meta-analyse een mogelijk voordeel aan van behandeling met DPP4-inhibitoren op de cholesterolspiegel. Chrysant en Chrysant⁶ toonden een pleiotroop cardioprotectief effect aan van DPP4-inhibitoren dat los staat van de glykemieverlagende eigenschappen. DPP4-inhibitoren zouden atherosclerose voorkomen, de endotheliale dysfunctie verbeteren, de bloeddruk verlagen en myocardletsels voorkomen.

Cobble⁷ vond in een retrospectieve meta-analyse van acht fase II of III studies geen bewijs voor een verhoogd cardiovasculair risico met saxagliptin bij patiënten met type 2-diabetes.

Naast gegevens over cardiovasculaire veiligheid van DPP4-inhibitoren is er ook onderzoek uitgevoerd naar andere ongewenste effecten. Zo zou er naast het voorkomen van gastro-intestinale bijwerkingen, bij sitagliptine een verhoogde kans bestaan op rhinofaryngitis in vergelijking met placebo (RR 1,35 95% BI 1,03-1,77)⁸ en een verhoogde kans op depressie en myalgie. Tevens bestaat er een verhoogde kans op allergische reacties waaronder het ernstige Stevens-Johnson syndroom, maar een verhoogde kans op pancreas- en schildklierkanker kon in een recente meta-analyse niet worden weerhouden⁹.

Besluit van Minerva

Uit deze meta-analyse van studies die het effect van een monotherapie met DPP4-inhibitoren versus andere orale antidiabetica op glykemiecontrole onderzochten kunnen we besluiten dat DPP4-inhibitoren op cardiovasculair vlak even veilig zijn als andere orale antidiabetica. Een beschermend effect van DPP4-inhibitoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen kon met deze studie niet aangetoond worden.

Voor de praktijk

Op dit ogenblik is de plaats van DPP4-inhibitoren in de beschikbare aanbevelingen nog niet helemaal duidelijk. Resultaten van eerdere meta-analyses tonen aan dat DPP4-inhibitoren geen meerwaarde hebben op het vlak van werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de andere orale antidiabetica^{10,11}. In België wordt het gebruik van linagliptine en vildagliptine in monotherapie alleen toegelaten bij ernstige nierinsufficiëntie waarbij een behandeling met metformine tegenaangewezen is. In overeenstemming met de NICE-richtlijn kunnen DPP4-inhibitoren aan een behandeling met metformine en/of een hypoglykemiërend sulfamide toegevoegd worden bij onvoldoende metabole controle^{11,12}. Niettegenstaande de geruststellende resultaten op het vlak van cardiovasculaire veiligheid moeten we het potentiële individuele voordeel van het toevoegen van een gliptine aan een behandeling die onvoldoende metabole controle geeft, blijven afwegen tegen andere mogelijke risico's.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Watis dewerkzaamheidendeveiligheidvandexamethasonzalf in vergelijking met placebo voor de behandeling van terugkerende aften bij volwassen patiënten en hoeveel dexamethason komt tijdens de behandeling in het bloed terecht?

Referentie Liu C, Zhou Z, Liu C, et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012;125:292-301.

Duiding Sabine De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Achtergrond

Terugkerende aften worden gedefinieerd als oppervlakkige ronde pijnlijke mondulcera die zich met een interval van enkele dagen of enkele maanden episodisch voordoen bij gezonde personen. De prevalentie wordt geschat op 2%¹. In 80% van de gevallen gaat het om kleinere ulcera met een diameter van <1 cm die zonder litteken genezen binnen een periode van 5 tot 14 dagen. De etiologie van deze aandoening blijft nog steeds onduidelijk. Het doel van een behandeling richt zich dus vooral op een snellere genezing en pijnverlichting, en dit met zo weinig mogelijk ongewenste effecten. Verschillende orale behandelingen worden voorgesteld, waaronder het gebruik van orale corticosteroiden². Er zijn echter geen klinische studies van voldoende methodologische kwaliteit die deze behandeling onderbouwen.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 240 (van 810 gescreende) patiënten van 18 tot 60 jaar (gemiddelde leeftijd 32 jaar) uit 5 centra in China die tijdens een periode van 6 maanden last hadden van terugkerende aften met een genezingsduur van meer dan 5 dagen; bij inclusie 1 tot 3 aften met een diameter van <10 mm, sinds <48 uur aanwezig en goed bereikbaar voor evaluatie en behandeling; negatieve zwangerschapstest
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van allergie op dexamethason of ernstige overgevoeligheid voor andere medicatie; aanwezigheid van grote aften, herpetiforme aften, ziekte van Behcet; reeds behandeld voor aften 48 uur vóór inclusie; gebruik van topische of systemische corticosteroiden in de maand vóór inclusie; dragen van orthodontische apparatuur; ernstige systemische ziekte; verslaving aan roken of alcohol.

Onderzoekopzet

- multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met twee parallele groepen:
 - ~ interventiegroep (n=120): dexamethasonzalf (dexamethason 5 mg/5 g) 3x/dag gedurende 5 dagen na de maaltijd door de patiënt zelf aan te brengen op de letsels
 - ~ controlegroep (n=120): placebozalf met dezelfde instructies
- patiënten moesten een dagboek bijhouden met registratie (telkens 1 uur na het aanbrengen van de zalf) van pijn tijdens en na de maaltijd op een numerieke schaal van 0 tot 10; van de tijd dat de zalf ter plaatse bleef, of de aften genezen en of er zich ongewenste effecten voordeden
- alle deelnemers ondergingen een nuchtere bloedafname op dag 1 en 6 (+/-2) met uitgebreide biochemie; bij 89 willekeurige deelnemers aangevuld met bepaling van serum-dexamethason-concentratie
- de onderzoekers maten de grootte van de aften op dag 1 en dag 6 (+/-2)
- telefonische opvolging tot 3 maanden na behandeling om eventuele laattijdige ongewenste effecten op te sporen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verandering tussen dag 1 en dag 6 (+/-2) van de grootte van de aften en van de pijnintensiteit op een schaal van 0 tot 10

- secundaire uitkomstmaten: verschil in de verhouding genezen/niet-genezen aften op dag 6 (+/-2), verschil in duur dat de aften aanwezig waren, ongewenste effecten, serum-dexamethasonconcentratie
- **analyse** volgens intention to treat en volgens **per protocol**.

Resultaten

- studie-uitval: 9 deelnemers
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ de gemiddelde grootte van de aften tussen dag 1 en dag 6 (+/-2) nam af van 8,0 (SD 6,2) naar 0,8 (SD 2,6) mm² in de interventiegroep en van 7,6 (SD 6,4) naar 3,3 (SD 7,0) mm² in de placebogroep; p<0,001 voor verschil in afname tussen beide groepen
 - ~ de gemiddelde pijnintensiteit op een schaal van 0 tot 10 tussen dag 1 en dag 6 (+/-2) nam af van 5,9 (SD 1,8) naar 0,3 (SD 1,0) in de interventiegroep en van 6,0 (SD 1,5) naar 1,0 (SD 2,0) in de placebogroep; p=0,001 voor verschil in afname tussen beide groepen
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ de verhouding genezen/niet-genezen aften op dag 6 (+/-2) bedroeg 83% in de dexamethasongroep versus 54% in de controlegroep; p<0,001
 - ~ aften in de dexamethasongroep bleven gemiddeld minder lang aanwezig dan in de placebogroep (6 dagen versus 7 dagen); p<0,001
 - ~ geen verschil in ongewenste effecten tussen beide groepen
 - ~ na 6 dagen geen dexamethason in het serum opgespoord in de dexamethasongroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dexamethasonzalf efficiënt was voor de behandeling van terugkerende aften. Op basis van klinische evaluatie en bloedonderzoek leek de behandeling ook veilig.

Financiering van de studie Jing Cuan (Tianjin) International Trade Co., Ltd. die niet deelnam aan de opzet van de studie, het verzamelen en analyseren van de studiegegevens en de publicatie van het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs geen

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is van goede methodologische kwaliteit met een duidelijke onderzoeksvraag, goed beschreven inclusie- en exclusiecriteria en een uitgebreide beschrijving van de follow-up. Om allocation bias te voorkomen gebruikte men een computergestuurde randomisatie. Uit een tabel kunnen we opmaken dat er geen significante verschillen zijn in basiskarakteristieken tussen beide groepen. Het gaat om patiënten met kleinere aften die in het verleden gemiddeld 8 dagen nodig hadden om te genezen. Hoe vaak de aften terugkeerden is echter niet weergegeven. Zowel de patiënten, de onderzoekers als de persoon die de gegevens analyseerde waren blind voor de toewijzing. De power van de studie werd berekend op basis van de duur van de aften (=secundaire uitkomstmaat). De studie-uitval bedroeg slechts 3,75% en de onderzoekers beschrijven zeer goed de verschillende redenen waarom patiënten uitvielen. Slechts één patiënt (in de placebogroep) stopte de studiemedicatie omwille van een systemische rash. Volgens de onderzoekers gaven de intention to treat en de per protocol analyse gelijkaardige resultaten, maar we krijgen jammer genoeg geen cijfers om dit zelf te controleren. Er werd ook gecorrigeerd voor verschillende co-variabelen waaronder 'center bias'. De heterogeniteit in resultaten van pijnregistratie tussen de vijf centra wijzen de onderzoekers toe aan verschillende pijndrempels bij de patiënten. Nergens geven de onderzoekers een verklaring voor de spreiding van 2 dagen waarop men de aften evalueerde. We vragen ons af of dit de resultaten kan beïnvloed hebben.

Resultaten in perspectief

Een systematische review van 8 kleinere placebogecontroleerde cross-over RCT's over de behandeling van terugkerende aften² toonde voor verschillende topische corticosteroiden tegenstrijdige resultaten op vlak van vermindering van ernst en duur van de aften. Bovendien wordt in deze studies 'ernst en duur' op een subjectieve manier gemeten. Anderzijds toonden 3 op 4 RCT's een snellere afname van pijn met orale corticosteroiden. De hoger beschreven RCT van goede methodologische kwaliteit met 240 patiënten kon op een objectiveerbare manier aantonen dat een kortdurende behandeling van 6 (+/-2) dagen met dexamethasonzalf de aften significant sneller verkleint en de pijn significant sneller verlicht in vergelijking met placebo. Het is echter minder duidelijk in hoeverre deze resultaten klinisch relevant zijn. Zo zien we voor pijn op het einde van de studie een verschil tussen beide groepen van gemiddeld slechts 0,7 punten op een schaal van 0 tot 10. Misschien werkt de zalf op zichzelf beschermend tegen allerlei prikkels wat de goede resultaten op het vlak van pijnverbetering in beide groepen zou kunnen verklaren.

We moeten benadrukken dat dit een korte termijn studie is. Zo is het effect op het ontstaan van nieuwe aften niet onderzocht. In de reeds vernoemde review² konden vier van de vijf studies met orale cortisonzalf versus placebozalf geen significant verschil aantonen in het ontstaan van nieuwe aften over een periode van 4 tot 8 weken. Evenmin komen we met deze studie iets te weten over ongewenste effecten wanneer de behandeling langer dan 6 dagen (eventueel intermitterend) zou verdergezet worden. Wel is het interessant dat de onderzoekers naast de rapportering van ongewenste effecten ook de dexamethasonconcentratie in het bloed met een zeer gevoelige test gemeten hebben. Bij de interpretatie van het resultaat van dit bijkomend onderzoek is wel enige voorzichtigheid geboden. De 89 onderzochte serumstalen kwamen uit slechts 2 van de 5 onderzoekscentra. De drempel

van 0,502 ng/ml dexamethason werd in geen enkel staal overschreden. Omdat deze drempel lager is dan de normale ochtendserumconcentratie cortisol bij gezonde volwassenen besluiten de onderzoekers indirect dat de tijdelijke behandeling met dexamethasonzalf geen systemische effecten op het lichaam kon gehad hebben. Individuele gegevens van deelnemers bevestigen dat er inderdaad geen systemische effecten waren. Wel moet opgemerkt worden dat risicopatiënten voor systemische effecten geëxcludeerd waren en dat het slechts om een kortdurende behandeling ging.

Een oude studie kon op lange termijn geen adrenale suppressie vaststellen met gebruik van orale corticosteroiden (ovv zuigtabletjes)³. Gonzales-Moles et al.⁴ vermelden in een recentere studie wel enkele gevallen van moonface en van hirsutisme ten gevolge van een langdurige (4-6 weken) behandeling van ernstige chronische orale letsels met clobetasol propionaat in waterige oplossing (mondspoelingen). Lozada-Nur et al.⁵ beschrijven oa. gelocaliseerde candidiase en mondbranden bij gebruik van clobetasol propionaat zalf voor chronische vesiculo-erosieve aandoeningen. Het gaat hier wel om zweren met een grotere oppervlakte die een langdurige behandeling vereisen en de omkeerbare, dosisafhankelijke nevenwerkingen van clobetasol propionaat waren aanvaardbaar in het licht van de goede resultaten die men verkreeg voor de ernstige mondaandoeningen (waarvoor meestal systemische corticosteroiden werden toegediend). Het moet nog verder onderzocht worden of dergelijke nevenwerkingen ook optreden bij het langdurig intermitterend toedienen van dexamethasonzalf voor terugkerende aften bij volwassenen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed opgezette studie besluit dat bij volwassen patiënten met terugkerende aften een kortdurende (5 dagen), topische behandeling met dexamethasonzalf werkzamer is dan placebo om de aften te verkleinen en meer pijnverlichting te bekomen. Deze lokale behandeling blijkt veilig te zijn op korte termijn.

Voor de praktijk

Bij terugkerende aften wordt aangeraden om in de eerste plaats uitlokkende factoren (zoals een te harde tandenborstel of uitlokkende voedselbestanddelen) te vermijden⁶. Wanneer aften door pijn en zwelling de voedselinname bemoeilijken kan een behandeling overwogen worden⁶. Hierbij kunnen topische corticosteroiden nuttig zijn, liefst zo vroeg mogelijk in de prodromale fase te starten⁶. Deze studie toont aan dat een kortdurende topische behandeling met dexamethasonzalf de aften sneller verkleint en tot meer pijnverlichting leidt dan een behandeling met placebo. Dexamethasonzalf voor oraal gebruik is in België nog niet op de markt en de werkzaamheid en veiligheid van andere topische corticosteroiden bij terugkerende aften moet nog door gelijkaardig opgezette studies onderzocht worden. Het effect van andere mogelijke behandelingen zoals antimicrobieel mondwater en orale analgetica is weinig onderbouwd en gaat vaak gepaard met hinderlijke ongewenste effecten⁶.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Bias in geclusterde studies

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Eerder werden in Minerva alle voorwaarden voor een correcte uitvoering en rapportering van clustergerandomiseerde klinische studies toegelicht¹.

Bij een gewone gerandomiseerde klinische studie wordt er gerandomiseerd op deelnemersniveau (=persoonsniveau) terwijl bij een geclusterde studie wordt gerandomiseerd op een hoger collectief niveau zoals rusthuizen, huisartspraktijken of hospitalen. Dat geeft praktische voordelen voor de onderzoeker en daarom wordt deze onderzoeksmethode meer en meer gebruikt. Zo neemt men zijn toevlucht tot deze randomisatiemethode bij moeilijk te blinderen interventies. Voorbeeld: een aantal schoolkinderen wordt aangeleerd hun handen te wassen om infecties te voorkomen. Het risico bestaat dat de controlegroep ook de interventie toepast omdat erover gesproken wordt of omdat ze het gedrag kopiëren (contaminatie). Dit kan vermeden worden door de interventie uit te voeren per school en niet per individu². Deze onderzoeksmethode past men ook toe om het effect bij individuele deelnemers te evalueren voor interventies op clusterniveau. Voorbeeld: meten van het aantal griepgevallen bij ouderen in rusthuizen waarbij in één rusthuis al het personeel gevaccineerd wordt en vergeleken wordt met een ander rusthuis waar dit niet gebeurt³.

Geclusterde studies zijn echter gevoelig aan een aantal methodologische problemen die een vertekening van de gevonden resultaten kunnen veroorzaken.

Een eerste nadeel is dat een groter aantal deelnemers vereist is (vergroting van de steekproefgrootte) en dat de powerberekening iets complexer is doordat je vooraf een inschatting moet maken van de intra-clustercorrelatie. Deze correlatie geeft weer in hoeverre de leden van een bepaalde cluster op elkaar gelijken en dus verschillend zijn van de leden van een andere cluster. De mate van correlatie wordt uitgedrukt in een coëfficiënt van 0 tot 1 (= geen tot 100% correlatie). Soms wordt de powerberekening niet zorgvuldig uitgevoerd omdat men geen rekening houdt met deze correlatie of omdat de correlatie verkeerd wordt ingeschat. Achteraf moet in de analyse van de gegevens uiteraard ook met de clustering en de intra-clustercorrelatie rekening gehouden worden. In het algemeen kan je stellen dat hoe groter het aantal clusters en hoe kleiner het aantal deelnemers per cluster hoe minder belangrijk de invloed van correlatie binnen een cluster wordt op de gevonden resultaten. Een mooi voorbeeld is een studie waarbij in rusthuizen een nieuwe preventieve verzorgingstechniek voor het voorkomen van decubitus bij bedlegerige patiënten wordt vergeleken met de bestaande zorg⁴. De auteurs geven aan dat ze voor hun powerberekening geen rekening hielden met intra-clustercorrelatie. Gelukkig voor hen kunnen ze in hun analyse geen grote intra-clustercorrelatie vinden, mogelijk omdat de verzorgenden strikt volgens een bepaald protocol werken zowel in de interventie- als controlegroep. Bovendien zijn het verschillende kleine clusters, vooral in de interventiegroep (10 clusters met 2 tot 17 deelnemers). De controlegroep daarentegen bestond uit 2 grote clusters (45-69 deelnemers). Het grote verschil in clustergrootte tussen interventie- en controlegroep doet wel twijfelen aan een correcte randomisatie op clusterniveau. De grote clusters in de controlegroep kunnen bovendien de gevonden resultaten beïnvloeden omdat het mogelijk

is dat de deelnemers in deze groep zich in een slechtere algemene en/of nutritionele toestand bevonden. Dat was inderdaad het geval, maar de auteurs geven aan dat hun meting van de algemene en nutritionele toestand geen verband vertoonde met het optreden van een ulcus. Dat zou je theoretisch echter wel verwachten!

Een tweede probleem bij geclusterde studies is het optreden van rekruterings- of selectiebias bij de inclusie van de individuele deelnemers door de clusterverantwoordelijke. Wanneer diegene die rekruteert en/of de deelnemers na de randomisatie te weten komen welke clusters in de interventiegroep en welke in de controlegroep zitten kunnen er verschillen optreden in het aantal en/of de aard van de deelnemers. Zo is het mogelijk dat er minder deelnemers of minder ernstige gevallen in de controlegroep terecht zullen komen. In de studie van Moore et al;⁴ is het onduidelijk wie de bedlegerige patiënten includeerde en of vooraf geweten was tot welke groep hun rusthuis behoorde. Een goede rapportering is cruciaal om het risico op vertekening juist in te schatten¹.

Een recent artikel beoordeelde 24 clustergerandomiseerde studies die gepubliceerd waren in 4 toptijdschriften (BMJ, N Engl J Med, Lancet, JAMA)⁵. In 8 onderzoeken stelden de auteurs vast dat er toch een mogelijkheid had bestaan om op individueel deelnemersniveau te randomiseren (wat nog altijd te verkiezen is, maar soms meer logistieke en financiële middelen vraagt). De voornaamste reden om toch te kiezen voor een geclusterd onderzoek was het risico op contaminatie. In 5 gevallen waren er echter aanwijzingen dat er selectiebias had plaatsgevonden. Vijftien van de 24 studies hadden pas deelnemers gerekruteerd na de randomisatie van de clusters, terwijl in 7 van de 15 studies de rekrutering nochtans op voorhand had kunnen gebeuren. De auteurs van het overzichtsartikel beklemtonen daarom dat selectiebias en contaminatierisico tegenover elkaar moeten afgewogen worden. Indien er vooraf niet gerekruteerd kan worden moet er zorg voor gedragen worden dat diegenen die rekruteren en de deelnemers tijdens de rekrutering blind blijven voor de allocatie van de clusters.

Uiteindelijk blijkt hieruit dat onderzoekers goed moeten nadenken over de gebruikte onderzoeksopzet en goed moeten verantwoorden waarom ze voor een cluster gerandomiseerde studie kiezen. Bovendien moeten zij aangeven hoe zij eventuele bias proberen te voorkomen. Het is aan de kritische lezer om te bepalen of de gevonden resultaten valide genoeg zijn om te extrapoleren.

Referenties

1. Chevalier P. Clusterrandomisatie. *Minerva* 2012;11(4):51.
2. Greene LE, Freeman MC, Akoko D, et al. Impact of a school-based hygiene promotion and sanitation intervention on pupil hand contamination in Western Kenya: a cluster randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 2012;87:385-93.
3. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 2.
4. Moore Z, Cowman S, Conroy RM. A randomised controlled clinical trial of repositioning, using the 30° tilt, for the prevention of pressure ulcers. *J Clin Nurs* 2011;20:2633-44.
5. Brierley C, Brabyn S, Torgerson D, Watson J. Bias in recruitment to cluster randomized trials: a review of recent publications. *J Eval Clin Pract* 2012;18:878-86.

Beck Depression Inventory (BDI)

Deze schaal (Beck 1961) is ontwikkeld voor drie doeleinden: als screeningsinstrument voor het opsporen van depressie, om de ernst van een eerder gediagnosticeerde depressie vast te stellen en om de effectiviteit van therapeutische interventies op te volgen. De schaal bestaat uit 21 items (score 0-3) die vooral de cognitieve (en niet de affectieve of somatische) aspecten van depressie benadrukken. De schaal wordt door de patiënt zelf ingevuld en de maximale score bedraagt 63. Men hanteert als afkapwaarden: 'geen tot minimale depressie' (score 5-9), 'milde tot matige depressie' (score 10-18), 'matige tot ernstige depressie' (score 19-29) en 'ernstige depressie' (score 30-63).

Constant-Murley shoulder assessment score

Deze schaal meet op basis van objectieve (beweeglijkheid, kracht) en subjectieve (pijn, arbeidscapaciteit, vrijetijdsbesteding) elementen pijn en functionele mogelijkheden van de schouder. De score varieert van 0 tot 100; hoe hoger de score hoe beter het resultaat.

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Deze schaal (Hamilton 1959) wordt gescoord door middel van een semi-gestructureerd interview en bevat 21 items, die beantwoord kunnen worden op 3-punts- (0 tot 2) of 5-punts-schalen (0 tot 4). Op de (originele) 21-item lijst kan men 0 tot maximaal 52 punten scoren. Men hanteert de volgende afkapwaarden: score <7 = geen depressie; score 7 tot 17 = lichte depressie; score 18 tot 24 = matige depressie; score ≥ 25 = ernstige depressie.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)

Deze schaal (Hamilton 1959) omvat veertien items die angstsymptomen beschrijven. De test wordt afgenomen in de vorm van een semi-gestructureerd interview. Elk item wordt op een vijfpuntsschaal gescoord. De maximale score bedraagt 40 punten.

Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Rekenkundig model om insulineresistentie (HOMA-IR) en β -celfunctie te kwantificeren (HOMA- β).

Odds ratio - OR

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Overdracht

Het begrip overdracht verwijst in de psychologie naar het verschijnsel dat mensen gevoelens, wensen en ervaringen uit het verleden projecteren op een ander persoon, vaak hun therapeut. Op basis van de analyse van de overdrachtsgevoelens krijgt de therapeut zicht op de onbewuste conflicten van de patiënt. Een duiding of interpretatie van de overdrachtsgevoelens kan de patiënt helpen (emotioneel) inzicht te krijgen in zijn functioneren.

Per protocolanalyse

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens 'intention to treat' waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

Work Ability Index (WAI)

De WAI meet het werkvermogen van een werknemer m.a.w. de mate waarin een werknemer zowel lichamelijk als psychisch in staat is om zijn/haar werk uit te voeren. De score varieert van 7 tot 49: 7-27 = slechte werkcapaciteit, 28-36 = matige werkcapaciteit, 37-43 = goede werkcapaciteit, 44-49 = uitstekende werkcapaciteit.

Nieuwe korte besprekingen op de website

• Effect van psychostimulantia op schoolse resultaten bij kinderen met ADHD

Referentie

Zoëga H, Rothman KJ, Huybrechts KF, et al. A population-based study of stimulant drug treatment of ADHD and academic progress in children. *Pediatrics* 2012;130:e53-62.

Duiding

Tom Declercq en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Besluit

Deze studie toont aan dat het laattijdig in plaats van vroegtijdig starten van psychostimulantia bij kinderen tussen 9 en 12 jaar gepaard gaat met een schoolse achteruitgang. Het studie-opzet maakt het echter onmogelijk te beoordelen of er een causaal verband bestaat tussen medicamenteuze behandeling van ADHD en voorkomen van schoolse achteruitgang.

• Commerciële vermageringsprogramma's

Referentie

Jolly K, Lewis A, Beach J, et al. Comparison of range of commercial or primary care led weight reduction programmes with minimal intervention control for weight loss in obesity: lighten Up randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d6500.

Duiding

Philip Koeck, huisarts Antwerpen, medewerker Commissie Richtlijnen Domus Medica

Besluit

Deze studie toont aan dat bepaalde commerciële vermageringsprogramma's zoals Weight Watchers (gebaseerd op groepssessies en gericht op gedragsverandering inzake hypocalorisch evenwichtig dieet, lichaamsbeweging en motivatie) effectief zijn. Het blijft echter onduidelijk wat hun plaats is ten opzichte van een even intensief niet-commercieel programma vanuit de eerste lijn, een intensieve begeleiding door de huisarts of een intensieve begeleiding door een diëtist.

• Behandeling van hypertensie bij hoogbejaarden

Referentie

Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al; HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomized controlled trial. *BMJ* 2012;344:d7541.

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KULeuven

Besluit

Deze open label opvolgstudie van de HYVET-studie suggereert dat een daling van totale en cardiovasculaire sterfte na 2 jaar actieve behandeling met indapamide en perindopril versus placebo behouden blijft wanneer de behandeling open label met 1 jaar verlengd wordt.

• Aldosteron blokkade bij mild tot matig linkerhartfalen

Referentie

Hu LJ, Deng SB, Du JL, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Oct 22. doi:10.1111/bcp.12012. [Epub ahead of print]

Duiding

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Besluit

Deze meta-analyse van matige methodologische kwaliteit kan niet aantonen dat het toevoegen van spironolacton, eplerenon of canrenoat aan de standaardbehandeling van patiënten met chronisch hartfalen NYHA klasse I effectief is. Bij ernstig chronisch hartfalen (NYHA klasse II, III, IV) heeft het toevoegen van spironolacton, eplerenon of canrenoat aan de standaardbehandeling een daling van de totale mortaliteit met 20% voor gevolg. Het opstarten van deze medicatie gebeurt bij nauwkeurig geselecteerde patiënten met bepaling van de nierfunctie en de kaliëmie tijdens het opstarten en het verder optitreren van de dosis.

• Glykemie zelfcontrole bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten

Referentie

Farmer AJ, Perera R, Ward A, et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012;344:e486.

Duiding

Pat Sunaert, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Besluit

Deze meta-analyse bevestigt de adviezen van de huidige aanbeveling, namelijk dat het bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten niet nuttig is om systematisch glykemie zelfcontrole aan te bieden. Op basis van de noden van de individuele patiënt kan glykemie zelfcontrole echter wel aangewezen zijn.

Leestestmodules op de website

De leestest nr. 9 over de Minervanummers van februari en maart 2012 is goed voor 1 CP accreditering en is nog beschikbaar tot 31 maart 2013. Registratie en deelname aan de leestesten is gratis.

zie: <http://www.minerva-ebm.be/accreditation/home.asp>