



Inhoud maart 2024 volume 23 nummer 2

Duiding

- Beïnvloedt de manchetbreedte de resultaten van een bloeddrukmeting?
Paul De Cort 26
- Het nut van vitamine D en omega 3-vetzuren bij auto-immuunziekten?
Gert Laekeman 30
- Opioiden voor acute lagerugpijn en nekpijn?
Simon Van Cauwenbergh 34
- Effect van multidomeininterventies op cognitief functioneren bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang?
Jos Tournoy 38
- Verbeterd ergotherapie de levenskwaliteit van bewoners in een woonzorgcentrum?
Leen De Coninck 42

Beïnvloedt de manchetbreedte de resultaten van een bloeddrukmeting?

Referentie

Ishigami J, Charleston J, Miller ER, et al. Effects of cuff size on the accuracy of blood pressure readings: the Cuff (SZ) randomized crossover trial. JAMA 2023;183:1061-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.3264

Duiding

Paul De Cort, em. Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is er een verschil in gemeten bloeddruk wanneer men een afwijkende manchetbreedte ten opzichte van een gepaste manchetbreedte gebruikt tijdens automatische oscillometrische bloeddrukmetingen?

Achtergrond

De internationale WHO/ISH richtlijnen beschrijven de standaardtechnieken om een conventionele bloeddrukmeting uit te voeren en vermelden hierbij de aanbevolen manchetgrootte van het meettoestel: de manchet moet een gepaste grootte hebben met een opblaasbaar gedeelte van 13 tot 15 cm breed en 30 tot 35 cm lang en een oppervlakte dat minstens 80% van de bovenarm bedekt (1). Reeds op het einde van de vorige eeuw werd onderschreven dat men de gemeten bloeddruk overschat door het gebruik van een té smalle manchet (2). Een systematische review van 2017 met 5 studies toonde aan dat de manchetgrootte de gemeten bloeddrukwaarde substantieel beïnvloedt tijdens een gebruikelijke auscultatoire bloeddrukmeting door de arts (3): met een te kleine manchet in verhouding tot de omtrek van de bovenarm zal men de systolische en diastolische bloeddruk overschatten en omgekeerd zal men de bloeddruk onderschatten door het gebruik van een te grote manchet. Een nieuwe klinische studie wil dit verschil nauwkeuriger kwantificeren in het geval van een automatische oscillometrische bloeddrukmeting door niet-artsen (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van volwassenen met een systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg via een bloeddruk screeningsevenement op een lokale voedingsmarkt en in een woonzorgcentrum in de stad Baltimore, alsook via gerichte mails naar personen die eerder deelnamen aan studies, via een studiebrochure in een universitaire hypertensiekliniek en via verwijzingen door behandelende artsen van volwassenen met hypertensie
- exclusiecriteria: rash, oedeem, verlamming, arterioveneuze shunt, aanwezigheid van wonden, ulcera en gaasverbanden, castverbanden ter hoogte van beide bovenarmen, onbekwaam om zijn toestemming te geven, zwangerschap, bovenarmomtrek >55 cm
- uiteindelijke inclusie van 195 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 54 (SD 16) jaar, 34% mannen, 68% personen met een zwarte huidskleur; 39% van de deelnemers had diabetes en 51% hypertensie; de gemiddelde BMI bedroeg 28,8 (SD 8,1) kg/m².

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde cross-over studie

- onder de beschikbare manchetgroottes (de standaard maat (25,1-32 cm), de kleine maat (20-25 cm), de grote maat (32,1-40 cm) en de zeer grote maat (40,1-55 cm)) bepaalde men voor elke deelnemer de meest geschikte manchetgrootte op basis van de bovenarmomtrek (gemeten ter hoogte van de helft van de afstand tussen het acromion en het olecranon met gestabiliseerde bovenarm in 90° flexie)

- bij elke deelnemer voerde men 4 reeksen van telkens 3 successieve bloeddrukmetingen uit: voor de eerste drie reeksen gebruikte men at random drie verschillende manchetgroottes die gepast, te klein of te groot waren, en gestratificeerd op basis van de meest geschikte manchetgrootte; in de 4^e reeks herhaalde men de bloeddrukmetingen met de meest geschikte manchetgrootte
- de 4 reeksen van bloeddrukmetingen werden met een gevalideerd automatisch oscillometrisch toestel uitgevoerd, tussen 9 AM en 6 PM, door 2 getrainde medewerkers, volgens een strikt protocol: elke deelnemer werd gevraagd de blaas te ledigen en 2 minuten te stappen, daarna werd de manchet aangebracht ter hoogte van de rechter bovenarm (of de linker bovenarm bij aanwezigheid van een open wonde), na 5 minuten rust in zittende houding deed men 3 opeenvolgende bloeddrukmetingen met dezelfde manchet met telkens 30 seconden tussentijd tussen elke meting; de deelnemer zat neer met de arm, de rug en de voeten ondersteund en de manchet op harthoogte; de metingen gebeurden in een rustige private ruimte en er mocht niet gepraat noch een smartphone gebruikt worden; na de eerste reeks werd de manchet verwijderd, vroeg men aan de deelnemer om opnieuw 2 minuten te wandelen om dan na 5 minuten rust de volgende reeks van bloeddrukmetingen uit te voeren; deze procedure werd herhaald tot elke deelnemer 4 reeksen van telkens 3 opeenvolgende metingen had ondergaan.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk tussen het gebruik van de standaard manchet en de meest geschikte manchet
- secundaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk tussen het gebruik van een te grote of te kleine manchet versus de meest geschikte manchet
- sensitiviteitsanalyses naargelang systolische bloeddruk ≥ 130 versus < 130 mmHg; BMI ≥ 30 versus < 30 ; 1^{ste} reeks metingen met geschikte manchet versus 2^{de} reeks metingen met geschikte manchet
- als gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk nam men telkens het gemiddelde van de drie metingen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - bij patiënten waarvoor een kleine manchet het meest geschikt was (n=35), waren zowel de gemiddelde systolische als diastolische bloeddruk statistisch significant *lager* met de standaard manchet (respectievelijk -3,6 mmHg met 95% BI van -5,6 tot -1,7 mmHg, $p < 0,001$ en -1,3 mmHg met 95% BI van -2,4 tot -0,2, $p = 0,02$)
 - bij patiënten waarvoor een grote manchet het meest geschikt was (n=66), waren zowel de gemiddelde systolische als diastolische bloeddruk statistisch significant *hoger* met de standaard manchet (respectievelijk +4,8 mmHg met 95% BI van 3,0 tot 6,6 mmHg, $p < 0,001$ en +1,8 mmHg met 95% BI van 1,1 tot 2,6, $p < 0,001$)
 - bij patiënten waarvoor een extra grote manchet het meest geschikt was (n=40), waren zowel de gemiddelde systolische als diastolische bloeddruk statistisch significant *hoger* met de standaard manchet (respectievelijk +19,5 mmHg met 95% BI van 16,1 tot 22,9 mmHg, $p < 0,001$ en +7,4 mmHg met 95% BI van 5,7 tot 9,1, $p < 0,001$)
- secundaire uitkomstmaat: hoe meer de gebruikte manchet afweek van de meest geschikte manchet, hoe groter de verschillen in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk.

Besluit van de auteurs

In deze gerandomiseerde gecontroleerde cross-over studie resulteerde het gebruik van een onaangepaste bovenarmmanchet in een inaccurate bloeddrukmeting. Dat is in het bijzonder zorgwekkend wanneer men systematisch voor alle personen een standaard manchet zou gebruiken zonder rekening te houden met de individuele armomtrek. Een herhaalde nadruk op het belang van een geïndividualiseerde manchetgrootte is nodig.

Financiering van de studie

Financiering niet vermeld

Belangenvermenging van de auteurs

Belangenvermenging van de auteurs niet vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Door de manier van rekruteren is selectiebias in deze studie niet uitgesloten omdat men mogelijk meer gemotiveerde deelnemers includeerde. De randomisatie in sequentie van bloeddrukmetingen met meest geschikte, te kleine en te grote manchet verliep op een correcte manier met stratificatie op basis van de meest geschikte manchetgrootte. De bloeddrukmetingen werden volgens een strikt protocol uitgevoerd. Het telkens 2 minuten stappen tussen twee reeksen is belangrijk om het eventuele gunstige effect van herhaalde metingen op de bloeddruk (regression to the mean) te neutraliseren. Hiermee geen rekening houden, had in deze cross-over-studie bovendien voor een carry-over-effect kunnen zorgen (5). Er gebeurde geen powerberekening om een klinisch relevant verschil aan te tonen. De onderzoekers hadden wel als doel om circa 35 deelnemers voor de 4 manchetgroottes (klein, standaard, groot, extra groot) te rekruteren. Om het aantal personen met hypertensie te vergroten verlaagde men ook de drempelwaarde voor systolische bloeddruk van 140 mmHg naar 130 mmHg. De auteurs verwijzen hiervoor - zonder referentie - naar de hypertensierichtlijnen van de Verenigde Staten, wat niet overeenkomt met de Belgische en Nederlandse richtlijnen (1,6). Slechts 1 proefpersoon van de 195 (iemand met grote armomtrek) verliet vroegtijdig de studie wegens onvoldoende bloeddrukmetingen. Deze lage uitval maakt de resultaten van dit cross-over-design betrouwbaar. Voor alle deelnemers sloot men de bloeddrukmetingen af met een reeks waarbij de meest geschikte manchet gebruikt werd. Op die manier kon men in een sensitiviteitsanalyse nagaan of de bloeddruk met de ‘meest geschikte’ manchet reproduceerbaar en dus betrouwbaar was. De sensitiviteitsanalyses konden geen verschil in resultaten aantonen.

Beoordeling van de resultaten

De gevonden verschillen in systolische en diastolische bloeddruk tussen enerzijds een meting met de meest geschikte manchet en anderzijds een meting met een te kleine en te grote manchet waren statistisch significant en ook klinisch relevant voor de systolische bloeddruk. Een onderschatting van de systolische bloeddruk (tot 19,5 mmHg) door gebruik van een te grote manchet, alsook een overschatting door gebruik van een te kleine manchet (tot 3,6 mmHg) kan leiden tot respectievelijk onder- en overdiagnose van hypertensie. Verder onderzoek hierover is zeker nuttig. Een extra reeks met bloeddrukmetingen op basis van de auscultatoire methode ware interessant geweest omdat de techniek van oscillometrie, gebaseerd op registratie van veranderlijke arteriële armdrukgolven, toch wezenlijk verschilt van de ‘standaard’ auscultatoire kwikmanometrie (7). Zo ziet men hogere waarden met de oscillometrische bloeddrukmeting ten opzichte van de auscultatoire methode, zeker bij patiënten met voorkamerfibrillatie (8). Ook extreem magere of obese armomtrekken waren ondervertegenwoordigd (gemiddelde BMI 28,8 kg/m² (SD 8,1) en gemiddelde armomtrek 34 cm (SD 7,2)).

Een systematische review van 2017 kwam tot 24 potentieel patiëntgerelateerde bronnen van mogelijke inaccurate bloeddrukmeting (9). Het protocol van de huidige studie houdt met de meeste van deze versturende factoren rekening. Nochtans ontbreken er enkele (die wel in richtlijnen vermeld staan), zoals: 30 minuten voor de meting mag de patiënt niet roken of koffie drinken, geen blootstelling aan koude, de deflatie van de manchet moet langzaam gebeuren (2 mm/sec), respecteren van 1 minuut interval tussen opeenvolgende metingen, eerst een verschil in bloeddruk tussen beide armen opsporen en bij een verschil van >10 mmHg de arm met de hoogste bloeddruk gebruiken voor de uiteindelijke meting (1). Anderzijds staat in richtlijnen nergens beschreven dat men de armomtrek

moet meten. Een recent Amerikaans onderzoek rapporteert dat slechts 51% van de volwassenen in aanmerking komt voor de standaardmanchet en dat 40% in aanmerking komt voor een grotere manchet, terwijl de meeste meettoestellen voor de bloeddruk alleen met een standaardmanchet beschikbaar zijn (10).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De manchet van een bloeddrukmeter moet een gepaste grootte hebben met een opblaasbaar gedeelte van 13 tot 15 cm breed en 30 tot 35 cm lang en een oppervlakte dat minstens 80% van de bovenarm bedekt (1).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde cross-over-studie toont aan dat een te grote manchetgrootte in verhouding met de armomtrek resulteert in een onderschatting van de bloeddruk en omgekeerd dat een te kleine manchetgrootte de bloeddruk overschat. Dat kan leiden tot een over- of onderdiagnose van hypertensie met hieraan gekoppeld een inaccuraat hypertensiebeleid.

Referenties

1. Aanbeveling Hypertensie 2009 (herziening). Domus Medica. Pdf available at: https://www.domusmedica.be/sites/default/files/Richtlijn%20Hypertensie_0.pdf
2. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, et al. Error in blood pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982;2:33-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)91163-1
3. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens* 2017;35:421-41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001197
4. Ishigami J, Charleston J, Miller ER, et al. Effects of cuff size on the accuracy of blood pressure readings: the Cuff (SZ) randomized crossover trial. *JAMA* 2023;183:1061-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2023.3264
5. Lemiengre M. Cross-over studies: wanneer toepassen? *Minerva* 2013;12(6):77.
6. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard (M84). Published: 6/2019.
7. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Assessment of four ambulatory blood pressure monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise. *Am j Cardiol* 1990;65:60-6. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90026-w
8. O'Brien E, Waeber B, Parati G, et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001;322:531-6. DOI: 10.1136/bmj.322.7285.531
9. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patient's resting blood pressure in clinical settings : a systematic review. *J Hypertens* 2017;35:421-41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001197
10. Jackson SL, Gillespie C, Shimbo D, et al. Blood pressure cuff sizes for adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2015-2020. *Am J Hypertens* 2022;35:923-8. DOI: 10.1093/ajh/hpac104

Het nut van vitamine D en omega 3-vetzuren bij auto-immuunziekten?

Referentie

Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452. DOI: 10.1136/bmj-2021-066452

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van supplementen met vitamine D en omega 3-vetzuren versus placebo op het voorkomen van auto-immuunziekten bij volwassen personen na een follow-up van 5 jaar?

Achtergrond

In Minerva kwamen vitamine D en poly-onverzadigde vetzuren herhaaldelijk aan bod. Een systematische review en meta-analyse toonde aan dat de inname van vitamine D3 op korte termijn tot een geringe daling van mortaliteit door kanker kan leiden (1,2). Twee andere systematische reviews en meta-analyses toonden aan dat het systematisch toedienen van vitamine D ten opzichte van placebo het aantal matige tot ernstige exacerbaties bij COPD-patiënten kan doen dalen (3,4), alsook acute luchtweginfecties kan voorkomen (5,6), allebei weliswaar bij personen met vitamine D-deficiëntie. Poly-onverzadigde vetzuren, al dan niet gecombineerd met vitamine D, bleken geen effect te hebben op bloeddruk, fysiek prestatievermogen, cognitieve functies, incidentie van niet-vertebrale fracturen en infecties bij gezonde 70-plussers (7,8). Poly-onverzadigde vetzuren hadden evenmin een positieve invloed op de cardiovasculaire mortaliteit en het voorkomen van cardio- en cerebrovasculaire gebeurtenissen (9,10). Ook over het nut van omega 3-vetzuren bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of met diabetes (11,12) of bij patiënten met symptomatisch hartfalen (13,14) bestaat nog veel onduidelijkheid. Verschillende studies toonden tegenstrijdige resultaten over het nut van vitamine D of omega 3-vetzuren in de behandeling van auto-immuunziekten. Bovendien ontbreekt er onderzoek over de preventieve rol van deze moleculen in het kader van auto-immuunziekten (15).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- brede rekrutering (onder andere via mailinglijsten en advertenties) in de Verenigde Staten van volwassen personen (mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 55 jaar), die dagelijks niet meer dan 800 IU vitamine D-supplementen innamen en geen visoliesupplementen gebruikten
- exclusiecriteria: nierfalen of -dialyse, levercirrose, hypercalciëmie, kanker (behalve niet-melanome huidkanker), cardiovasculaire aandoeningen, andere ernstige aandoeningen
- uiteindelijke inclusie van 25 871 deelnemers; 12 786 mannen met een gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar en 13 085 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar; 20,2% zwarte deelnemers en 8,5% andere niet-blanke deelnemers; 42,6% gebruikte dagelijks < 800 IU vitamine D-supplementen; de gemiddelde 25-OH-vitamine D-serumspiegel bedroeg 30,7 (SD 10) ng/ml; 12,9% had een 25-OH-vitamine D-serumspiegel < 20 ng/ml; de omega 3-index (verhouding eicosapentaeenzuur + docosahexaeenzuur-serumconcentratie op de totale lipidenconcentratie) was gemiddeld 2,6 (SD 0,9); de gemiddelde BMI bedroeg 28,1 (SD 5,7) kg/m²; er waren 7,2% rokers en 34,1% van de deelnemers had een familiale voorgeschiedenis van auto-immuunziekten.

Onderzoekopzet

Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie

- na een run-inperiode van 3 maanden met placebo randomiseerde men de deelnemers volgens een 2x2-**factorieel protocol** in 4 groepen:
 - vitamine D3 (cholecalciferol 2000 IU/dag) + omega 3-vetzuren (1g visolie/dag, bestaande uit 460 mg eicosapentaenzuur + 380 mg docosahexaenzuur) (n=6 463)
 - vitamine D3 + placebo omega 3-vetzuren (n=6 464)
 - omega 3-vetzuren + placebo vitamine D3 (n=6 470)
 - placebo omega 3-vetzuren + placebo vitamine D3 (n=6474)
- aan de deelnemers werd gevraagd om via een jaarlijkse vragenlijst therapietrouw, ongewenste effecten en nieuwe diagnoses (door een arts vastgesteld) van auto-immuunziekten te rapporteren; elke nieuwe diagnose werd op basis van het medisch dossier van de deelnemer bevestigd of ontkracht door twee geblindeerde artsen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van bevestigde auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, reumatische polymyalgie, auto-immuunziekten van de schildklier, psoriasis
- **Cox proportional hazards model** gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en ras
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- met vitamine D-suppletie zag men in vergelijking met placebo-vitamine D statistisch significant minder gevallen van bevestigde auto-immuunziekten (respectievelijk 123/12 927 en 155/12 944 deelnemers; HR 0,78 met 95% BI van 0,61 tot 0,99; p=0,05)
- er was geen statistisch significant verschil in incidentie van bevestigde auto-immuunziekten tussen suppletie met omega 3-vetzuren en placebo-omega 3-vetzuren (respectievelijk 130/12 933 en 148/12 938 deelnemers; HR 0,85 met 95% BI van 0,67 tot 1,08; p=0,19)
- vergeleken met de groep die alleen placebo kreeg waren er statistisch significant minder bevestigde auto-immuunziekten in de groep met vitamine D-suppletie, al dan niet met gelijktijdige toediening van omega 3-vetzuren (respectievelijk HR 0,69 met 95% BI van 0,49 tot 0,96; p=0,03; HR 0,68 met 95% BI van 0,48 tot 0,94; p=0,02), maar niet in de groep die alleen omega 3-vetzuren (zonder vitamine D) als supplement kreeg.

Besluit van de auteurs

Suppletie van vitamine D met of zonder omega 3-vetzuren gedurende 5 jaar verminderde de incidentie van auto-immuunziekten met 22%. Ook de suppletie met omega 3-vetzuren met of zonder vitamine D verminderde de incidentie van auto-immuunziekten met 15% maar deze daling was statistisch niet significant. Het effect was groter in beide behandelingsarmen dan in de referentiearm (placebo-vitamine D en placebo-omega 3-vetzuren).

Financiering van de studie

National Institutes of Health grants; de sponsors speelden geen rol in het design van de studie, het verzamelen en analyseren van de gegevens, de interpretatie van de data, het schrijven van het studierapport en de beslissing om al dan niet te publiceren.

Belangenconflicten van de auteurs

Financiële steun voor deze studie; verder geen belangenvermenging.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers rekruteerden een grote en diverse studiepopulatie. Met een power van 80% had men een verschil van 30% in de incidentie van auto-immuunziekten tussen de groepen kunnen aantonen. Er wordt echter niet duidelijk gerapporteerd hoeveel deelnemers hiervoor vereist waren en hoe de daling van 30% als richtpunt bepaald werd. Het gebruik van placebopillen enerzijds voor vitamine D en anderzijds voor omega 3-vetzuren liet toe om deze RCT dubbelblind uit te voeren. Ook de artsen die de auto-immuunziekten moesten bevestigen, wisten niet tot welke groep de patiënten behoorden. In sommige gevallen (zoals bij schildklierlijden) waren er te weinig dossiergegevens om te bevestigen dat het om een auto-immuunziekte ging. In een sensitiviteitsanalyse werd het effect van suppletie op zowel bevestigde als vermoedelijke auto-immuunziekten berekend.

Patiënten waren trouw aan het protocol: 93,1% beantwoordde de vragenlijsten en 81% nam minstens 2/3 van de voorgeschreven studiemedicatie in. Deze uitstekende therapietrouw werd bevestigd door een stijging van de serumspiegels met gemiddeld 40% voor 25-OH-vitamine D en met gemiddeld 55% voor de omega 3-index in de actieve groepen tegenover een nagenoeg ongewijzigde serumspiegel in de placebogroepen. Door het gebruik van een 2x2-factorieel protocol konden de auteurs ook het synergetisch effect van vitamine D en omega 3-vetzuren onderzoeken.

Beoordeling van de resultaten

Met vitamine D-suppletie werd een statistisch significante daling in de incidentie van auto-immuunziekten aangetoond. Met omega 3-vetzuren zag men geen statistisch significante daling in auto-immuunziekten. Dat heeft volgens de auteurs te maken met een tekort aan power want in een sensitiviteitsanalyse waarin men ook vermoedelijke gevallen meetelde zag men wel een statistisch significant voordeel met omega 3-vetzuren (HR 0,82 met 95% BI van 0,68 tot 0,99; $p=0,04$). Verder onderzoek met omega 3-vetzuren kan dus nuttig zijn. Over een mediane duur van 5,3 jaar zouden dus 400 volwassen patiënten gedurende 5,3 jaar extra vitamine D moeten innemen om één bevestigde auto-immuunziekte te vermijden. Deze NNT daalt tot 333 wanneer ook de vermoedelijke immunologische aandoeningen zouden worden meegeteld. Er kon geen statistisch significante **multiplicatieve interactie** tussen vitamine D en omega 3-vetzuren worden vastgesteld. Gezien de leeftijd van de patiënten mogen de resultaten niet doorgetrokken worden naar jongere patiënten. Bovendien moeten we ook opmerken dat de gemiddelde 25-OH-vitamine D-serumspiegel bij aanvang van de studie 30,7 (SD10) ng/ml bedroeg. Een dosis-effectrelatie kon met deze studie niet onderzocht worden omdat in beide actieve groepen slechts één dosis werd genomen. Zowel de dosis van vitamine D (2 000 IU per dag) als deze van omega 3-vetzuren (1 g visolie per dag) lagen relatief hoog. Deze doses vallen evenwel nog binnen de maximale dagdosis, zoals gedefinieerd in het KB van 3 maart 1992 (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Vitamine D-suppletie wordt alleen aanbevolen voor sommige risicogroepen. Zo wordt een dagelijkse dosis vitamine D van 800 IU in combinatie met calcium aanbevolen om botbreuken te voorkomen bij vrouwen boven 60 jaar met een verhoogd risico van osteoporose (17). Hoewel het gebruik van omega 3-vetzuren het lipidenprofiel, waaronder TG-, TC-, LDL- en HDL-waarden, significant verbeterde bij personen met type 2-diabetes, blijft het bewijs over het nut ervan bij de preventie of behandeling van type 2-diabetes onduidelijk en hangt het gebruik af van het klinisch oordeel van de arts. (GRADE B) (18).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 2x2-factorieel opzet wijst op een statistisch significante gedaalde incidentie van auto-

immuunziekten met vitamine D-suppletie al dan niet aangevuld met omega 3-vetzuren bij volwassenen na een follow-up van minstens 5 jaar. De klinische relevantie van dit effect is echter nog onduidelijk.

Referenties

1. Laekeman G. Met vitamine D lagere mortaliteit door kanker? *Minerva Duiding* 16/10/2020.
2. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366:14673. DOI: 10.1136/bmj.l4673
3. Laekeman G. Vitamine D nuttig om COPD-exacerbaties te voorkomen? *Minerva Duiding* 16/10/2020.
4. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212092
5. Laekeman G. Voorkomt men acute luchtweginfecties met vitamine D-supplementen? *Minerva* 2017;16(6):154-7.
6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583
7. Laekeman G. Vitamine D, omega-3-vetzuren en spierversterkende oefeningen: een maat voor niets bij gezonde 70-plussers? *Minerva Duiding* 15/10/2021.
8. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1855-68. DOI: 10.1001/jama.2020.16909
9. Claus B, Laekeman G. De betekenis van poly-onverzadigde vetzuren (omega-3 en omega-6) in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen: facts en fiction. *Minerva Duiding* 01/03/2019.
10. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD012345.pub3
11. Chevalier P. Omega-3-vetzuren en cardiovasculair risico. *Minerva Duiding* 25/11/2010.
12. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24. DOI: 10.1186/1471-2261-10-24
13. Brohet C. Omega-3-vetzuren en chronisch hartfalen (GISSI-HF-studie). *Minerva* 2009;8(5):58-9.
14. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
15. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452. DOI: 10.1136/bmj-2021-066452
16. Koninklijk Besluit van 3 maart 1992 betreffende het in de handel brengen van nutriënten en van voedingsmiddelen waaraan nutriënten werden toegevoegd. *Belgisch Staatsblad* 15/04/1992. Pdf available: url: https://etaamb.openjustice.be/nl/koninklijk-besluit-van-19-september-2017_n2017013412.html
17. Klinisch gebruik van vitaminen. *Ebpracticenet* 19/03/2014. Gescreend door *Ebpracticenet*: 2018.
18. Diabetes mellitus type 2: meervoudig onverzadigde omega 3-vetzuren. *Ebpracticenet*. *JB* 12/12/2022.

Opioiden voor acute lagerugpijn en nekpijn?

Referentie

Jones CM, Day RO, Koes BW, et al. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:304-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X. Erratum in: *Lancet* 2023;402:612. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01681-1

Duiding

Simon Van Cauwenbergh, arts
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van opioïde analgetica in vergelijking met placebo voor de behandeling van acute lagerugpijn en nekpijn?

Achtergrond

In het laatste rapport van Global Burden of Disease staat lagerugpijn op de 9^e plaats als oorzaak voor globale DALY's (Disability Adjusted Life Years) (1). Nekpijn is minder prevalent, maar staat in de leeftijdsgroepen van 25-49 jaar en 50-74 jaar toch respectievelijk op plaats 19 en plaats 25 (1). 60 tot 90% van de westerse bevolking maakt in het leven minstens één episode van acute lagerugpijn door (2). Terwijl het in 50 tot 75% van gevallen gaat om een zelflimiterende aandoening, ontwikkelt ongeveer 25% toch chronische klachten (2). In Minerva kwam het gebruik van opioiden voor de behandeling van chronische pijn meermaals aan bod. Op basis van de resultaten van een netwerkmeta-analyse besloten we in 2022 dat er geen plaats is voor opioïden in de behandeling van pijn bij knie- en heupartrose (3,4). Dat lag volledig in lijn met een duiding in 2019 van een RCT die aantoonde dat er met opioïden na 12 maanden geen superieure effectiviteit bestond op vlak van pijngebonden functioneren en pijnintensiteit bij patiënten met chronische lagerugpijn, heuppijn of knieartrose. Anderzijds werden er significant meer ongewenste effecten gerapporteerd in de opioïdengroep (5,6). In gerandomiseerde studies is er bovendien een gebrek aan gerapporteerde gegevens over ongewenste effecten van opioïden op middellange en lange termijn voor chronische niet-kankerpijn (7,8). Het nut en de veiligheid van opioïden voor de behandeling van acute lagerugpijn en nekpijn kwam nog niet eerder aan bod in Minerva (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via aanmeldingen in huisartspraktijken (97%) en spoedgevallendiensten (3%), in Sydney, Australië
- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 18 jaar
 - lagerugpijn en/of nekpijn, met of zonder uitstraling naar been of arm
 - ≤ 12 weken
 - huidige episode voorafgegaan door minstens 1 maand zonder lagerugpijn en/of nekpijn
 - minstens matig (gemeten via antwoord “geen, zeer licht, licht, matig, ernstig, of zeer ernstig” op de vraag “hoeveel lagerugpijn of nekpijn?”)
- exclusiecriteria: gekende of vermoedelijke ernstige spinale pathologie, contra-indicatie voor opioïde pijnstillers op basis van de klinische beoordeling door de behandelende arts of op basis van een hoge score op de **Opioid Risk Tool**, tijdens de huidige episode van rug- of nekpijn een equivalente dosis van >15 mg/dag oraal morfine gedurende 5 of meer opeenvolgende dagen ingenomen (dit werd ongeveer 2 jaar na de start van de rekruteringsperiode aangepast naar «een voorgeschreven opioïd ingenomen in het kader van de huidige episode»), wervelkolomchirurgie in de afgelopen 6 maanden, geplande interventie voor rug- en/of nekpijn, onvoldoende Engelse

taalvaardigheid of geen tolk beschikbaar, vrouwen met zwangerschapsplannen, die zwanger zijn of borstvoeding geven

- uiteindelijke inclusie van 347 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 44,7 (SD 15,8) jaar, 53% vrouwen in de interventie- en 45% vrouwen in de controlegroep, met mediaan 7 (IQR 3-21) dagen pijn, ongeveer 80% lagerugpijn, 20% nekpijn en 10% zowel lagerugpijn als nekpijn.

Onderzoeksopzet

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie

- interventie (n=174): na een startdosis van 5 mg oxycodon + 2,5 mg naloxon (in één tablet met vertraagde afgifte) 2x/dag werd op basis van individuele evolutie, tolerantie en sedatie van de deelnemer de dosis gradueel getitreerd naar een maximum dosis van 10 mg, 2x/dag, met afbouw tot stop bij voldoende verbetering (gedefinieerd als pijnscore 0 of 1 op 10 gedurende drie opeenvolgende dagen) of na maximaal 6 weken behandeling
- comparator (n=173): identieke uitziende placebo-tabletten volgens hetzelfde schema
- beide groepen kregen het advies om geen andere opioïden tijdens de interventieperiode in te nemen
- aan de artsen werd gevraagd om zorg te bieden volgens de richtlijnen, bestaande uit: geruststelling betreffende de positieve prognose, advies om actief te blijven en bedrust te vermijden, eventueel andere niet-opioïde analgetica op indicatie
- follow-up na 2, 4, 6, 12, 26 en 52 weken via online vragenlijsten of telefonische contacten met onderzoeksassistenten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit, gemeten met de **Brief Pain Inventory** (0-10) op 6 weken na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit, ongewenste effecten, risico van misbruik na 52 weken
- alle analyses volgens het intention-to-treat-principe uitgevoerd
- men gebruikte een **repeated-measures linear mixed model**, rekening houdend met de interactie tussen behandeling en meetpunt, alsook met pijnscore bij aanvang
- sensitiviteitsanalyses hielden rekening met duur en locatie van de pijn, alsook met de mate van imputatie van ontbrekende gegevens.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil in pijnvermindering na 6 weken tussen de opioïden- en de placebogroep (respectievelijk van 5,9 (SD 1,99) naar 2,78 (SD 0,20) en van 5,6 (SD 1,45) naar 2,25 (SD 0,19); aangepast gemiddeld verschil van 0,53 met 95% BI van 0,00 tot 1,07; p=0,051); evenmin verschil tussen beide groepen na correctie voor duur (aantal dagen pijn), locatie van de pijn (rug versus nek) en mate van imputatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - op vlak van levenskwaliteit was er tussen beide groepen geen verschil voor de subschaal fysiek functioneren, maar wel voor de subschaal mentale gezondheid in het voordeel van de placebogroep, zowel op 6 weken (aangepast gemiddeld verschil -3,25 met 95% BI van -5,63 tot -0,87; p=0,008) als op 12 weken (aangepast gemiddeld verschil -3,67 met 95% BI van -6,07 tot -1,27; p=0,003)
 - geen verschil in het percentage deelnemers met ongewenste effecten: 127 ongewenste effecten bij 61/174 (35%) deelnemers in de opioïdengroep versus 91 ongewenste effecten bij 51/174 (30%) deelnemers in de placebogroep; meer gevallen van nausea, constipatie en duizeligheid in de opioïdengroep
 - geen verschil in risico van misbruik tussen beide groepen na 12 en 26 weken, maar wel na 52 weken: 24 (20%) van de 123 deelnemers in de opioïdengroep versus 13 (10%) van de 128 personen in de placebogroep hadden een hoger risico van misbruik (p=0,049).

Besluit van de auteurs

Opioiden zouden niet aanbevolen mogen worden voor acute specifieke lagerugpijn of nekpijn aangezien er geen significant verschil in pijnintensiteit versus placebo is aangetoond. Deze bevindingen vormen een wake-up call tot verandering van het frequente gebruik van opioïden voor deze aandoeningen.

Financiering van de studie

Australia's National Health and Medical Research Council, University of Sydney Faculty of Medicine and Health, en ReturnToWorkSA.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen relevante belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze dubbelblinde RCT is goed beschreven en uitgevoerd. De computergestuurde randomisatie verliep op een geblindeerde manier. De placebotabletten waren identiek qua uitzicht. Als studiemedicatie gebruikte men de combinatie van oxycodon met naloxon om constipatie te voorkomen en zo de blinding niet in gevaar te brengen. Niet alleen de patiënten, de apothekers en de artsen, maar ook de effectbeoordelaars waren blind voor de toewijzing. Selectiebias is echter niet uitgesloten omdat patiënten opioïden mochten innemen voor inclusie (*zie exclusiecriteria en protocolwijziging*). Personen die reeds opioïde pijnmedicatie innamen en hiervan een voordeel ondervonden, waren mogelijk meer geneigd om aan de studie deel te nemen. Anderzijds waren personen die ongewenste effecten ervaarden met opioïden mogelijk minder geneigd om deel te nemen aan de studie. Een andere tekortkoming is de grote studie-uitval en de beperkte therapietrouw in beide groepen. Bij de steekproefberekening ging men uit van een studie-uitval van minder dan 5% en een therapietrouw van minstens 90%. Met een studie-uitval van ongeveer 15% in de opioïdengroep en 10% in de placebogroep had de studie mogelijk te weinig power om een statistisch significant verschil voor de primaire uitkomstmaat aan te tonen. Slechts 58% van de deelnemers rapporteerde de uitkomstmaat betreffende therapietrouw. Binnen deze groep bleek dat 55-56% (zowel in interventie- als controlegroep) aan de vereiste voor therapietrouw voldeed, namelijk een inname van $\geq 80\%$ van de voorgeschreven medicatie.

De onderzoekers maakten terecht gebruik van een repeated-measures linear mixed model voor de analyse van hun data (10). Ze gebruikten bovendien verschillende sensitiviteitsanalyses om de betrouwbaarheid van de resultaten te toetsen, waaronder ook de impact van imputatie van ontbrekende gegevens. Ondanks het belangrijke percentage ontbrekende gegevens zijn de resultaten waarschijnlijk dus wel betrouwbaar.

Beoordeling van de resultaten

De onderzoekers vonden een equivalente vermindering van pijn in de interventie- en de controlegroep. Van een vooropgesteld klinisch relevant verschil van 1 op 10 in pijnscore tussen beide groepen na 6 weken is dus verre van sprake. Deze RCT toont dus aan dat er geen voordelen zijn bij het gebruik van opioïden voor een gemengde populatie met acute lagerugpijn en/of nekpijn. Ook brengt deze RCT geen uitsluitsel over het risico van ongewenste effecten en het risico van misbruik en verslaving. Omdat na 52 weken de studie-uitval was opgelopen tot meer dan 25% in beide groepen, had de studie waarschijnlijk te weinig power om voor relevante secundaire uitkomstmaten zoals ongewenste effecten een verschil te detecteren. Merk wel op dat er na 52 weken wel meer risico was van misbruik van opioïden in de interventiegroep. Er is bijgevolg na het afwegen van de balans tussen de voordelen en nadelen geen aanwijzing om opioïden bij deze populatie te overwegen.

De populatie bestond uit patiënten met pijn van minder dan 12 weken zonder onderscheid te maken tussen hyperacute, acute en subacute pijn. De grote verschillen tussen mediaan en gemiddelde voor wat betreft duur van de pijn en aantal voorafgaande episodes met pijn zouden kunnen wijzen op het feit dat men ook patiënten met recidiverende rugpijn en chronische rugpijn includeerde.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het zorgpad lagerugpijn van het KCE stelt dat bij alle verschillende fasen van lagerugpijn opioïden niet routinematig aangeboden mogen worden (11). Het NHG beval in 2017 het volgende aan: « Behandel alleen patiënten met hevige, acute lagerugpijn met opiaten wanneer zwakker werkende analgetica niet effectief zijn. Informeer de patiënt over de ongewenste effecten en houd de behandelduur zo kort mogelijk (maximaal 5 dagen) » (2). NICE stelde in 2016 dat zwakke opioïden overwogen kunnen worden indien NSAID's tegenaangewezen, niet getolereerd of niet werkzaam zijn (12). Het lijkt er dus op dat een aantal richtlijnen, weliswaar meer dan 5 jaar geleden gepubliceerd, ruimte laten voor opioïden na het falen van andere medicamenteuze opties.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toont aan dat opioïden niet werkzaam zijn voor de behandeling van acute lagerugpijn of nekpijn. Bovendien stelde men op langere termijn een verhoogd risico van misbruik vast in de groep die opioïden voorgeschreven kreeg.

Referenties

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Bons SC, Borg MA, Van den Donk M, et al. Aspecifieke lagerugpijn. NHG-Standaard. M54. Published: februari 2017.
3. Rombouts JJ, De Jonghe M. Pijnbehandeling bij knie- en heupartrose: moet men opioïden verbannen? *Minerva* 2022;21(3):50-3.
4. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321
5. Feron J-M. Effectiviteit van opioïden versus niet-opioïde pijnstillers voor het functioneren en de pijn bij patiënten met chronische rug-, heup- of kniepijn. *Minerva Duiding* 15/09/2019.
6. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:872-82. DOI: 10.1001/jama.2018.0899
7. Sculier JP, Peeters-Asdourian C. Ongewenste effecten van opioïden gebruikt voor chronische niet-kankerpijn. *Minerva Duiding* 15/02/2019.
8. Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012509.pub2
9. Jones CM, Day RO, Koes BW, et al. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402:304-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X. Erratum in: *Lancet* 2023;402:612. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01681-1
10. Poelman T, Michiels B. Herhaalde metingen, hoe analyseren? *Minerva* 2016;15(6):155-7.
11. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33. URL : https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_287A_Lage_rugpijn_en_radiculaire_pijn_Samenvatting.pdf
12. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline [NG59] 2016. Last updated 2020.

Effect van multidomeininterventies op cognitief functioneren bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang?

Referentie

Salzman T, Sarquis-Adamson Y, Son S, et al. Associations of multidomain interventions with improvements in cognition in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e226744.
DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6744

Duiding

Jos Tournoy, Gerontologie en Geriatrie, Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, KULeuven en Geheugenkliniek en dienst Geriatrie, UZ Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Zijn multidomeininterventies (bestaande uit minstens 2 interventies) effectiever dan enkelvoudige interventies in het verbeteren van de cognitie bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang?

Achtergrond

Met het ouder worden van onze bevolking blijft de prevalentie van dementie toenemen (1). Milde cognitieve achteruitgang (MCI) wordt gezien als een intermediaire status tussen normale cognitieve veroudering en dementie. Bij MCI nemen de cognitieve vaardigheden af zonder impact te hebben op het zelfstandig functioneren (2). Terwijl MCI enerzijds een voorloper kan zijn van dementie, kunnen de cognitieve vaardigheden bij personen met MCI op termijn anderzijds ook stabiel blijven of zelfs verbeteren (3,4). Het is daarom zinvol om op zoek te gaan naar niet-medicamenteuze therapeutische mogelijkheden om de cognitieve functies van personen met MCI te versterken. Het nut van danstherapie, trainen van functionele taken en visuele kunstexpressie kwam in 2022-23 aan bod in *Minerva* (5-10). Zo zag men in een open-label RCT dat gecombineerde cognitieve en fysieke training effectief is voor het verbeteren van probleemoplossend vermogen, functionele status en mentaal welzijn, in vergelijking met cognitieve en fysieke training afzonderlijk (7,8). In 2015 reeds bespraken we een RCT waarbij men na 2 jaar vaststelde dat een multicomponente interventie, bestaande uit fysieke en cognitieve oefeningen en voedingsgerelateerde interventies, het cognitief functioneren kan verbeteren of stabiel houden bij ouderen met een verhoogd risico van dementie (11,12). Er zijn dus voldoende argumenten om de meerwaarde van multidomeininterventies bij personen met MCI verder te onderzoeken (13).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, AgeLine, PsycInfo, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); geraadpleegd in december 2021
- geen restrictie in taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van multidomeininterventies (minstens 2 niet-medicamenteuze componenten, gelijktijdig of opeenvolgend toegepast) vergelijken met een actieve controlegroep (enkelvoudige interventies) bij ouderen (≥ 65 jaar) met gediagnostiseerde MCI; de diagnose van MCI werd gesteld op basis

van de Petersen-criteria* en bevestigd door clinici die subjectieve cognitieve problemen en objectieve tekorten (in vergelijking met leeftijdsnormen) beoordeelden, alsook de afwezigheid van problemen met functioneren (gerelateerd aan cognitie) en van dementie bevestigden

- exclusiecriteria: systematische reviews, onvolledig gerapporteerde studies, studies die als voornaamste doel hadden om het effect te onderzoeken van multidomeininterventies op MCI plus een bijkomende aandoening die de cognitie kan beïnvloeden (zoals MCI plus een neurologische aandoening)
- uiteindelijke inclusie van 28 studies:
 - de multidomeininterventies bestonden uit: cognitieve en fysieke componenten; meerdere fysieke of cognitieve componenten; voedingssupplementen; mind-body training; cognitieve, fysieke en sociale componenten; een combinatie van cognitieve training en transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS); oefeningen met muziek
 - de multidomeininterventies duurden 30 tot 135 minuten per sessie (gemiddeld 71,3 minuten (SD 36,0)) en liepen over 8-52 weken (gemiddeld 19,8 weken (SD 14,6))
 - in 18 studies werden de componenten opeenvolgend uitgevoerd, in 10 studies gelijktijdig
 - in 19 studies ging het om een groepssetting, in 9 studies werden de interventies individueel toegepast
 - wat de controlegroepen betreft paste men in 21 studies één component van de multidomeininterventie toe, terwijl men in 7 studies een alternatieve interventie aanbood.

Bestudeerde populatie

- 2 711 personen (22-555 per studie) met MCI; de gemiddelde leeftijd bedroeg 71,6 jaar (SD 3,4) en er waren 15 tot 100% vrouwen per studie; 17 studies rekruteerden uit de algemene bevolking en 11 uit geheugenklinieken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verandering van cognitie post-interventioneel (vlak na de interventie) ten opzichte van post-randomisatie, zowel globaal als per afzonderlijk cognitief domein (executief functioneren, geheugen, verbale vlotheid, aandacht, verwerkingssnelheid, andere cognitieve domeinen zoals visuospatieel functioneren, reactietijd en sensorimotorisch functioneren)
- meta-analyse met random-effects-model
- bij matige (I^2 26-27%) tot hoge ($I^2 \geq 75\%$) statistische heterogeniteit en wanneer voldoende studies beschikbaar waren, voerde men subgroepanalyses uit naargelang 1) bron van rekrutering; 2) type multidomeininterventie; 3) type enkelvoudige interventie; 4) format multidomeininterventie (groep of individueel); en 5) volgorde van de componenten van de multidomeininterventie (opeenvolgend of gelijktijdig).

Resultaten

- in vergelijking met enkelvoudige interventies zag men met multidomeininterventies statistisch significant meer verbetering in:
 - globale cognitie (SMD 0,41 met 95% BI van 0,23 tot 0,59; $p < 0,001$; $N=20$, $I^2=62\%$)
 - executieve functies (SMD 0,20 met 95% BI van 0,04 tot 0,36; $p=0,01$; $N=17$, $I^2=30\%$)
 - geheugen (SMD 0,29 met 95% BI van 0,14 tot 0,45; $p < 0,001$; $N=15$, $I^2=32\%$)
 - verbale vlotheid (SMD 0,30 met 95% BI van 0,12 tot 0,49; $p=0,001$; $N=8$, $I^2=30\%$)
- geen statistisch significant verschil tussen multidomeininterventies en enkelvoudige interventies op vlak van aandacht ($N=6$) en verwerkingssnelheid ($N=10$)
- onvoldoende studies over andere cognitieve domeinen waren beschikbaar om een meta-analyse uit te voeren
- er werden geen ongewenste effecten gerapporteerd voor multidomeininterventies en de therapietrouw was $>80\%$ in alle studies, zowel voor enkelvoudige als multidomeininterventies.

Besluit van de auteurs

In deze studie waren kortdurende multidomeininterventies (<1 jaar) in vergelijking met enkelvoudige interventies geassocieerd met meer verbetering op vlak van globale cognitie, executieve functie, geheugen en verbale vlotheid bij oudere volwassenen met milde cognitieve achteruitgang.

Financiering van de studie

Dr. Montero-Odasso's programma in Gait and Brain Health wordt ondersteund door subsidies van het Canadian Institute of Health Research, het Ontario Ministry of Research and Innovation, het Ontario Neurodegenerative Diseases Research Initiative, het Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging en de Department of Medicine Program of Experimental Medicine Research Award, University of Western Ontario; hij ontving ook de Schulich Clinician-Scientist Award.

Belangenconflicten van de auteurs

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

* Petersen definieerde milde cognitieve achteruitgang (MCI) in 1997 aan de hand van een aantal criteria:

1) (klachten over) geheugenproblemen, 2) normaal functioneren op vlak van dagelijkse activiteiten, 3) normaal algemeen cognitief functioneren, 4) abnormaal functioneren van geheugen voor de leeftijd, 5) afwezigheid van dementie.

Bron: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447429/>

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse werd methodologisch correct uitgevoerd. Het protocol werd op voorhand gepubliceerd en voor de rapportage volgde men de PRISMA richtlijnen. Het opsporen en selecteren van artikels gebeurde door drie onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Bij onenigheid zocht men naar consensus. Risico van bias van de geïncludeerde studies werd geëvalueerd met de Cochrane-risk-of-bias-tool. Vooral wat betreft blindering van deelnemers en personeel was het risico van bias hoog (N=9) of onduidelijk (N=10). Omdat men koos voor objectieve uitkomstmaten heeft deze bron van bias de resultaten waarschijnlijk weinig beïnvloed. De uitgevoerde funnel plots waren symmetrisch wat publicatiebias weinig waarschijnlijk maakt. De statistische heterogeniteit was hoog voor globale cognitie en matig voor executief functioneren, verbale vlotheid en geheugen. Verschillende subgroepanalyses leverden echter vergelijkbare resultaten op. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de subgroepen mogelijk te weinig power hadden om een verschil aan te tonen. De multidomeininterventies waren zeer heteroog wat betreft het format (individueel versus groep), de duur (8-52 weken), de geïncludeerde componenten (cognitief, fysiek, tDCS (*transcranial direct current stimulation*), voedingssupplementen) en de volgorde van aanbieden. Verder onderzoek met verschillende subgroepen is dus zeker nuttig. Meerdere geïncludeerde studies zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep. Ondanks het feit dat ze verschillende uitkomstmaten gebruikten, is het onduidelijk in hoeverre ze dezelfde deelnemers includeerden. Dat zou tot mogelijke bias kunnen leiden omdat een vergelijkbare populatie mogelijk meermaals geïncludeerd werd in de meta-analyse.

Beoordeling van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat multidomeininterventies met een duur van maximaal 12 maanden tot meer verbetering leiden op vlak van globale cognitie, executieve functies, geheugen en woordvlotheid in vergelijking met enkelvoudige interventies. De effectgroottes zijn echter eerder klein tot matig te noemen, waardoor de klinische relevantie van het effect voor personen met milde cognitieve achteruitgang niet altijd even duidelijk is. Er werden geen subgroepanalyses uitgevoerd om na te gaan of er een verschil was in effect op basis van de duur van de interventie. Een interventie van maximaal een jaar lijkt toch eerder kort te zijn. Minimaal 12 maanden zijn er waarschijnlijk nodig om langere termijneffecten op cognitie te onderzoeken. De resultaten zijn wel

in lijn met een twee jaar durende studie bij personen met verhoogd risico van dementie, waarin de interventie bestond uit: voedingsbegeleiding, lichaamsbeweging, cognitieve training, sociale stimulatie en het monitoren en managen van metabole en vasculaire risicofactoren (14). Na 2 jaar opvolging zag men in de groep die een multidomeininterventie kreeg in vergelijking met een groep die algemene gezondheidsadviezen kreeg, een toename van zowel de globale cognitie als prestaties op vlak van afzonderlijke cognitieve subdomeinen (zoals verwerkingssnelheid en executief functioneren). Een andere studie over multidomeininterventies bij ouderen leverde dan weer negatieve resultaten op (15). Beide studies onderzochten langetermijninterventies van respectievelijk 2 en 3 jaar (14,15). De verschillen in de resultaten van deze studies en de hier besproken studie kunnen erop wijzen dat het effect van multidomeininterventies mogelijk afhankelijk is van de duur van de interventie en de opvolging. Op basis van de huidige literatuur is het dus nog te vroeg om bepaalde combinaties van interventies en hun optimale duur voor personen met MCI als gouden standaard naar de praktijk te brengen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De American Academy of Neurology beveelt zowel beweging (level B) als cognitieve training (level C) aan (16). Dit blijft vrij generisch en de evidentie is laag tot matig. De WHO onderzocht ook verschillende types interventies ter preventie van cognitieve achteruitgang bij personen met MCI en besloot dat het bewijs afwezig of laag is (17). De mogelijke synergetische werking van meer dan 1 interventie is niet opgenomen in deze richtlijnen.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toont aan dat opioïden niet werkzaam zijn voor de behandeling van acute lagerugpijn of nekpijn. Bovendien stelde men op langere termijn een verhoogd risico van misbruik vast in de groep die opioïden voorgeschreven kreeg.

Referenties zie website

Verbeterd ergotherapie de levenskwaliteit van bewoners in een woonzorgcentrum?

Referentie

Portillo CU, Calvo Arenillas JI, Miralles PM. Occupational therapy interventions for the improvement of the quality of life of healthy older adults living in nursing homes: a systematic review. Am J Health Promot 2023;37:698-704. DOI: 10.1177/08901171221145159

Duiding

Leen De Coninck, ergotherapeut en gerontoloog
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van ergotherapeutische interventies op de levenskwaliteit van gezonde 65-plussers woonachtig in een woonzorgcentrum?

Achtergrond

Bij duidingen in Minerva over de zorg voor ouderen lag de focus voornamelijk op het fysieke of cognitieve functioneren (1-12). Ouder worden heeft echter niet alleen een invloed op het fysieke of cognitieve functioneren, maar beïnvloedt ook de levenskwaliteit (13). Levenskwaliteit is bijgevolg een belangrijke determinant voor het welzijn van oudere personen en wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gedefinieerd als "de perceptie van mensen op hun positie in het leven binnen de context van de cultuur en het waardesysteem waarin ze leven, dat op een complexe manier wordt beïnvloed door de fysieke en psychologische gezondheid, de sociale relaties en persoonlijke overtuigingen" (14). Met het ouder worden stijgt de kans op complexe chronische zorgproblematiek en zorgafhankelijkheid, waardoor ook de kans op een opname in een woonzorgcentrum toeneemt (15). Het zijn net die veranderende gezondheidstoestand en omgeving die een impact hebben op de perceptie van de oudere persoon aangaande zijn/haar positie in het leven. Uitvoeren van betekenisvolle activiteiten en sociaal participeren hebben een gunstige invloed op het mentale welzijn van ieder persoon, dus ook van de oudere (16). Betekenisvolle activiteiten worden gedefinieerd als "dagelijkse handelingen die personen als individu uitvoeren binnen hun directe sociale context of binnen hun gemeenschap teneinde hun tijd doelgericht door te brengen en hun leven zin te geven". Betekenisvolle activiteiten zijn zowel zaken die iemand genoodzaakt is om te doen, wil doen als verwacht wordt te doen (17). Ergotherapeuten zetten als gezondheidswerkers in op betekenisvol handelen, sociale participatie en kwaliteit van leven van personen met beperkingen (18). Rekening houdend met de invloed van verouderen op het functioneren, zouden ergotherapeuten die werkzaam zijn in woonzorgcentra op die manier kunnen bijdragen tot de levenskwaliteit van de bewoners.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review (19)

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Web of Science (WOS), Dialnet, Scopus, Cochrane, Cinahl, SciELO en Google Scholar; van 2012 tot 20 februari 2022
- geen taal- of landrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die het effect bestuderen van ergotherapeutische interventies in woonzorgcentra bij gezonde ouderen (>65 jaar); 'gezond' gedefinieerd als 'onafhankelijk functioneren, geen objectief vastgestelde ziekte, geen fysieke of cognitieve beperkingen en evenmin sociale problemen als gevolg van de gezondheidstoestand'; interventies moesten

gericht zijn op betekenisvol en doelgericht handelen, sociale participatie en verhoogde toegang tot betekenisvol en doelgericht handelen

- exclusiecriteria: studies uitgevoerd in de thuissituatie, in het ziekenhuis of een palliatieve zorginstelling; studies die in de eerste plaats het effect onderzochten op invaliderende gezondheidsproblemen (chronische ziekten, fysieke of cognitieve stoornissen, sociale problemen die leiden tot afhankelijkheid); case series, cohortstudies of case-control studies van lage kwaliteit, protocollen, thesissen, editoriaalen
- uiteindelijke inclusie van 6 studies, waaronder 4 RCT's, 1 quasi-experimentele studie en 1 systematische review; uitgevoerd in Oostenrijk (N=1), Zweden (N=1), en Japan (N=3).

Bestudeerde populatie

- totale inclusie van 582 deelnemers (44 tot 222 per studie) met een gemiddelde leeftijd van 72 tot 84 jaar; 51% tot 95% vrouwen.

Uitkomstmeting

- onderzochte uitkomstmaten: levenstevredenheid (perceptie dat men evolueert naar de identificatie van doelen), zelfconcept (geloof en gevoelens in/over zichzelf), gezondheid en functioneren (zoals gezondheidsstatus en zelfzorgcompetenties), socio-economische factoren.

Resultaten

- 3 studies bestudeerden het effect van de promotie van *active aging* met focus op fysieke activiteit (20-22) (zie beschrijving van de studies in tabel 1)
- 2 studies bestudeerden het effect van de promotie van *active aging* met focus op cognitie, vrije tijd en sociale participatie en op gezondheidsbevorderende activiteiten (21,22) (zie beschrijving van de studies in tabel 1)

Tabel 1.

Studie	studieopzet	populatie	interventie/controle	uitkomstmaat	significante resultaten
Cichocki M, et al. (20)	RCT	n=222	- interventiegroep: laagdrempelige fysieke activiteit in wekelijkse groepssessies van 60 minuten gedurende 20 weken - controlegroep: 3 groepssessies sociale vrijetijdsbesteding	gezondheidsgere lateerde levenskwaliteit (EuroQoL-5)	verbetering van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit in de interventiegroep (p=0,001; d=0,36)
Johansson A en Björklund A. (21)	quasi-experimentele studie	n=40	- interventiegroep: groeps- en individuele activiteiten gebaseerd op verschillende aspecten zoals zinvolle activiteiten, gezondheid, mobiliteit, veiligheid, fysieke activiteit, beweging, mentaal welzijn, sociale relaties; in 2 wekelijkse groepssessies van 60 minuten en 4 wekelijkse individuele sessies van 60 minuten gedurende 16 weken - controlegroep: occasionele sessies van individuele gezondheidsbevordering gedurende 16 weken	fysiek functioneren, lichaamspijn en vitaliteit	in de interventiegroep zag men verbetering op 5 van de 8 subschalen van de SF-36 (fysiek functioneren, lichamelijke pijn, algemene gezondheid, vitaliteit en mentaal welzijn), alsook op vlak van vitaliteit (p=0,01) en mentaal welzijn (p=0,03)

				cognitie, vrije tijd en sociale participatie, en gezondheidsbevordering	op 4 maanden: significant effect op welzijn en algemene gezondheid in de interventiegroep
Arbesman M en Lieberman D. (22)	systematische review	n=197	active aging programma's	fysieke performantie	verhoogde deelname aan fysieke activiteiten resulteert in afname van de mortaliteit, toename in functioneren en afname van beperkingen qua afhankelijkheid in ADL en IADL, en in toename van levenskwaliteit
				cognitie, vrije tijd en sociale participatie, en gezondheidsbevordering	- deelname aan cognitieve en vrijetijdsactiviteiten (zoals lezen) zijn geassocieerd met lager risico van dementie, toename van sociale participatie; - aanwezigheid van een sterk sociaal netwerk leidt tot lagere niveaus van cognitieve en fysieke beperking en perceptie van betere levenskwaliteit

- 1 studie bestudeerde het effect van *betekenisvolle activiteiten en levenskwaliteit* met focus op communicatie, motivatie, gewoontes en performantie (23) (zie beschrijving van de studies in tabel 2)
- 2 studies bestudeerden het effect van *betekenisvolle activiteiten en levenskwaliteit* met focus op betekenisvol handelen (24,25) (zie beschrijving van de studies in tabel 2)

Tabel 2.

Studie	studie opzet	populatie	interventie/controle	uitkomstmaat	significante resultaten
Kawamata H, et al. (23)	RCT	N=220	- interventiegroep: gesprekken en seminars over communicatie, motivatie, gewoontes, prestatievermogen en omgeving; 1 groepsessie van 2 uur om de 2 weken gedurende 30 weken - controlegroep: knutselprogramma; 1 groepsessie van 2 uur om de 2 weken gedurende 30 weken	fysieke pijn	verbetering in fysieke pijn (SF-36) (p=0,05) en het omgevingsdomein van de WHO-QOL26 (p=0,02) in de interventiegroep

Nagayama H, et al, (24)	cluster-RCT	n=44	- interventiegroep: identificatie van betekenisvolle activiteiten op basis van 95 illustraties van dagelijkse activiteiten; 2 wekelijkse sessies van 20 minuten gedurende 16 weken - controlegroep: vaardigheden herstellende interventies m.b.t. spierkracht en cognitieve training; 2 wekelijkse sessies van 20 minuten gedurende 16 weken	functioneren op vlak van ADL	verbetering van de Barthel index score (p=0,027) in de interventiegroep
Yoshida I, et al. (25)	RCT	n=56	uitdagingen en vaardigheden in balans brengen	gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit	verbetering van levenskwaliteit in interventiegroep (EQ-5D: p=0,022, d=0,76 en SF-8: p=0,001, d=0,99)

Besluit van de auteurs

Ergotherapeutische interventies gestoeld op de mogelijkheid om betekenisvolle activiteiten te kiezen, kunnen de zelfgerapporteerde levenskwaliteit van gezonde oudere personen verblijvend in een woonzorgcentrum verbeteren.

Financiering van de studie

Geen.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers van deze systematische review zochten ruim en systematisch in 7 verschillende databanken. Zowel in- als exclusiecriteria zijn nauwkeurig beschreven.

De geïncludeerde studies zijn klinisch sterk heterogeen op verschillende vlakken: land van uitvoering, aantal geïncludeerde deelnemers, uitgevoerde interventies en studieopzet. Zo includeerde men behalve primaire studies (RCT's en quasi-experimentele studies) ook een systematische review. Deze systematische review dateert bovendien van 2012, waardoor de publicatiedata van de individuele studies buiten de scope van de inclusiecriteria van de huidige systematische review vallen (22). Het was dan methodologisch ook correcter geweest alle primaire studies te extraheren en afzonderlijk te evalueren. Door de belangrijke klinische heterogeniteit kon er geen meta-analyse gebeuren en moest men zich beperken tot een loutere beschrijving van de resultaten. De classificatie van de 6 geïncludeerde studies over vier thema's zou men kunnen interpreteren als een poging van de auteurs om de resultaten overzichtelijker voor te stellen. Anderzijds heeft dit tot gevolg dat het aantal studies per thema zo beperkt geworden is dat er geen genuanceerde weergave van de resultaten meer mogelijk is.

Het risico van bias van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met de Cochrane risk of bias tool en de AMSTAR-2-tool (voor wat betreft de geïncludeerde systematische review). 4 studies hadden een laag risico van bias en 2 een matig risico van bias. Deze inschatting van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies is echter best met een korreltje zout te nemen. Op basis van

de ruwe data had de geïncludeerde systematische review volgens AMSTAR eerder ‘critical low’ moeten krijgen in plaats van ‘moderate’. Met uitzondering van de studie van Johansson & Björklund (21) kreeg elke primaire studie een gunstige score voor blinding van de deelnemers. Dat lijkt ons verwonderlijk want de aard van de beschreven activiteiten maakt blinding quasi onmogelijk. Ook blinding van therapeuten wordt in twee van de vijf studies als gunstig gescoord, terwijl ook hier de aard van de interventie blinding van therapeuten uitsluit. Blinding van beoordelaars wordt voor drie studies gunstig en voor twee studies als onduidelijk gescoord. Gezien de gebruikte meetinstrumenten voornamelijk op zelfrapportage gebaseerd waren, lijkt het ons onmogelijk dat alle beoordelaars (dus meestal de deelnemers zelf) geblindeerd waren.

Beoordeling van de resultaten

De gevonden resultaten zijn, op één uitzondering na, allemaal significant in het voordeel van de interventie. Dat kan wijzen op publicatiebias, wat echter niet te onderzoeken valt wegens het kleine aantal geïncludeerde studies. De geïncludeerde populatie betreft gezonde oudere personen verblijvend in een residentiële setting. Alle ouderen met een objectief vastgestelde ziekte, fysieke of cognitieve beperking of een sociale problematiek als gevolg van de gezondheidstoestand zijn geëxcludeerd. Omdat in België gezonde oudere personen eerder uitzonderlijk in een woonzorgcentrum verblijven, is extrapolatie van de resultaten naar onze gezondheidszorg quasi onmogelijk. Door de heterogeniteit tussen de interventies is het eveneens onduidelijk welke interventies werkzaam zijn en hoe lang ze moeten worden volgehouden om werkzaam te zijn. Daarnaast is een interventie zelf soms opgebouwd uit meerdere (tot 20) deelinterventies die vaag beschreven worden, wat het reproduceren bemoeilijkt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er zijn momenteel geen richtlijnen over dit thema beschikbaar. In 2023 werd er door Cebam een richtlijn gevalideerd omtrent de impact van ergotherapie op het fysiek functioneren en de sociale participatie van thuiswonende fysiek kwetsbare oudere personen (26). Deze richtlijn verstrekt ergotherapeutische adviezen met als doel (veilig) functioneren in dagelijkse activiteiten en sociaal participeren te bevorderen. Meerdere van deze adviezen zijn ook toepasbaar bij residentiële oudere personen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met narratieve weergave van de resultaten van zes klinisch sterk heterogene studies suggereert op vlak van fysiek functioneren en levenskwaliteit een aantal voordelen van ergotherapeutische interventies gestoeld op *active aging* en *betekenisvolle activiteiten* bij gezonde oudere personen in een woonzorgcentrum. Op basis van deze studie kunnen we echter niet beoordelen welke interventies en welke elementen van deze interventies specifiek werkzaam zijn. Verder gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met duidelijk omschreven interventies is dus zeker noodzakelijk.

Referenties zie website