



Inhoud maart 2025 volume 24 nummer 2

Duiding

- Aanpak van suïcidaliteit in de eerste lijn
Pauline Stas 25
- Streefwaarde voor systolische bloeddruk verlagen naar 120 mmHg bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico en met of zonder diabetes of beroerte in de voorgeschiedenis?
Paul De Cort 30
- De effectiviteit van online mindfulness interventies bij veteranen met chronische pijn
Eveline Raemdonck 35
- Oefentherapie voor handartrose?
Kathleen Geysen 39
- Diureticum nog steeds eerste keuze bij de opstart van een bloeddrukverlagend geneesmiddel?
Paul De Cort 43

Aanpak van suicidaliteit in de eerste lijn

Referentie

Richards JA, Cruz M, Stewart C, et al. Effectiveness of integrating suicide care in primary care : secondary analysis of a stepped-wedge, cluster randomized implementation trial. *Ann Intern Med* 2021;177:1471-81. DOI: 10.7326/M24-0024

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van het implementeren van screening en een veiligheidsplan in vergelijking met gebruikelijke zorg voor suïcidepreventie bij volwassenen in de eerstelijnszorg?

Achtergrond

In 2021 overleden in België 1 640 personen aan zelfdoding, wat neerkomt op ongeveer 4,5 zelfdodingen per dag (1). Hoewel dit een daling is ten opzichte van eerdere metingen in 2012 blijft dit een aanzienlijk aantal. Het is daarom belangrijk om aan suïcidepreventie te doen. Hulpverleners uit de eerste lijn spelen een belangrijke rol binnen suïcidepreventie omdat zij vaak een laagdrempelig contactpunt kunnen vormen. Zo raadpleegde meer dan 75% van de personen die overleden aan zelfdoding een eerstelijns hulpverlener in het jaar voor hun overlijden (2-6). Hoewel deze contacten niet altijd in het kader van zelfmoordgedachten plaatsvinden, bieden ze hulpverleners wel de kans om signalen te herkennen die verband kunnen houden met het denken aan zelfdoding. Op die manier zouden zij het gesprek kunnen aangaan en de persoon voorzien van de juiste hulpbronnen. Internationaal wordt dan ook steeds meer ingezet op richtlijnen voor hulpverleners om suïcidaliteit tijdig te herkennen en te bespreken en personen die aan zelfdoding denken op te volgen en gepast door te verwijzen. Een van de tools die men gebruikt als eerstelijnsinterventie bij suïcidaliteit is het Safety Plan of veiligheidsplan, ook wel crisis- of signaleringsplan genoemd (7). Het Safety Plan (beschikbaar op www.zelfmoord1813.be/safetyplan) is een invulblad dat personen met zelfmoordgedachten kunnen invullen en gebruiken om suïcidale crisissen te overbruggen. Door een aantal vragen inventariseert men alarmsignalen, stappen die de persoon zelf of samen met anderen kan ondernemen en wie men kan contacteren wanneer een suïcidale crisis optreedt. Een eerdere systematische review met meta-analyse toonde aan dat het Safety Plan het risico van suïcidaal gedrag met 43% kan verminderen (8). Bij het ontwikkelen van richtlijnen voor suïcidepreventie in de eerste lijn is het belangrijk om de effectiviteit en implementatie van deze tool na te gaan (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via 22 eerstelijnspraktijken in Washington
- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) die de deelnemende eerstelijnspraktijken bezochten tussen 1 januari 2015 en 31 juli 2018
- exclusiecriteria: bezoeken van personen in één van de drie eerstelijnspraktijken die eerder deelnamen aan een pilootstudie van deze interventie
- uiteindelijke inclusie van 333 593 patiënten (met een totaal van 1 568 913 bezoeken aan eerstelijnspraktijken) met een gemiddelde leeftijd van 49,7 jaar en iets meer vrouwen (58,9%).

Onderzoeksofzet

Secundaire analyse van een **stepped wedge** clustergerandomiseerde gecontroleerde **implementatiestudie**

- de interventie:

- de interventie uit de originele studie was gericht op zorg voor depressie, suïcidaliteit en middelenmisbruik in de algemene bevolking; ze bestond uit het jaarlijks afnemen van een screeningsvragenlijst met 7 items, waarvan 2 vragen over depressie van de **PHQ-9-vragenlijst** komende en 5 vragen over middelengebruik (alcohol, cannabis en illegale middelen)
- bij een verhoogde score op de 2 vragen van de PHQ-9-vragenlijst volgde:
 - een bevraging van de overige 7 items van de PHQ-9
 - screening naar suïcidaliteit bij suïcidale ideatie met de **C-SSRS-vragenlijst** en het samen invullen van een Safety Plan bij suïcidale intentie/plannen in de voorbije maand
 - eventueel op korte termijn regelen van opvolging en begeleiding door opgeleide sociaal werkers
- het implementeren van deze interventie werd op 3 manieren ondersteund: via praktijkfacilitatie (zorgteams werden nauw opgeleid en opgevolgd om de interventie op een gepaste manier toe te passen), ondersteunen van klinische beslissingen in elektronische medische dossiers (bijvoorbeeld op basis van de resultaten van screening) en prestatie monitoring (feedback aan zorgteams)
- comparator: gebruikelijke zorg.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - mate van safety planning binnen 14 dagen na screening
 - suïcidepogingen of overlijden door zelfdoding binnen de 90 dagen na het bezoek aan de eerstelijnspraktijk
- secundaire uitkomstmaten:
 - procesindicatoren zoals risico-inschatting met PHQ-9, C-SSRS
 - opstarten van psychotherapie binnen de 30, 60 of 90 dagen
- verzameling van gegevens uit elektronische medische dossiers en verzekeringsvorderingen
- analyse met mixed effects logistisch regressiemodel, dat rekening hield met stratificatie, tijdstip van interventie binnen het stepped wedge protocol.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - statistisch significant meer safety planning in de interventiegroep dan in de controlegroep: 38,3 versus 32,8 of een verschil van 5,5 (95% BI van 2,3 tot 8,7) per 10 000 patiëntbezoeken
 - statistisch significant minder zelfmoordpogingen in de interventiegroep dan in de controlegroep: 4,5 versus 6,0 of verschil van -1,5 (95% BI van -2,6 tot -0,4) per 10 000 patiëntbezoeken
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - alle secundaire uitkomstmaten waren statistisch significant beter in de interventiegroep versus de controlegroep, behalve de opstart van psychotherapie die op 90 dagen lager was in de interventiegroep (niet significant na 30 en 60 dagen) (*zie tabel*).

Tabel. Secundaire uitkomstmaten in de controle- en interventiegroep met verschil per 10 000 patiëntbezoeken (95% BI).

Uitkomstmaat	Controle	Interventie	Verskil per 10 000 personen	95% BI van het verschil
Screening voor depressie	2923,7	8278,8	5355,1	5306,4 – 5403,8
Screening voor PHQ-9	2594,7	3763,8	1169	1124,5 – 1213,5
Frequente suïcidale ideatie	199,9	224,9	25	16,9 – 33,2
Screening suïcidaliteit (C-SSRS)	146,2	189,6	43,4	35,9 – 50,8

Suïcidale plannen/intentie in afgelopen maand	59,6	70,5	10,9	6,5 – 15,3
Opstart psychotherapie binnen 30 dagen	111,4	106,9	-4,5	-9,9 – 0,9
Opstart psychotherapie binnen 60 dagen	168,6	163,3	-5,3	-12,5 – 0,9
Opstart psychotherapie binnen 90 dagen	216,0	207,5	-8,5	-16,6 - -0,4

Besluit van de auteurs

De implementatie van een op de bevolking gerichte zorg bij zelfdoding met een gelijktijdig programma voor middelenmisbruik resulteerde in een vermindering van 25% zelfmoordpogingen in de 90 dagen na een bezoek aan de eerstelijnszorg.

Financiering van de studie:

Gefinancierd door de National Institute of Mental Health (NIMH)

Belangenconflicten van de auteurs:

Financiering door NIMH en één auteur rapporteert 6 maanden advies te hebben gegeven aan een kleine non-profitorganisatie gericht op suïcidepreventie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een secundaire analyse van een stepped wedge cluster RCT. Dit specifieke design, eerder besproken in een methodologisch artikel van Minerva (10), is geschikt voor het onderzoeken van de effecten van de implementatie van een interventie in de praktijk. Het laat toe dat alle betrokken praktijken de interventie rond zorg bij middelenmisbruik implementeren en hun eigen controle vormen. Bij de statistische analyses van de gegevens hield men rekening met de tijdseffecten van het studiedesign. De onderzoekers gebruikten een uitgebreide dataset van elektronische medische dossiers en verzekeringsclaims, wat bijdraagt aan de betrouwbaarheid en de volledigheid van de gegevens. Als meetinstrumenten gebruikte men gevalideerde schalen. Suïcidepogingen en overlijden door zelfdoding werden samengenomen als primaire uitkomstmaat (suïcidaal gedrag). Voortgaand op de beschreven criteria voor suïcidepogingen lijkt het erop dat automutilatie werd meegenomen als suïcidepoging. Het is echter cruciaal om niet-suïcidale zelfbeschadiging (NSSI) en suïcidaal gedrag van elkaar te onderscheiden aangezien ze verschillen in prevalentie, beloop en onderliggende mechanismen. Er zijn dus vragen te stellen bij de nauwkeurigheid van de bevindingen met betrekking tot suïcidaal gedrag. Alle volwassen personen die de eerstelijnspraktijken bezochten, werden geïnccludeerd, behalve degenen die naar een praktijk gingen die reeds vroeger deelnam aan de pilotstudie. Daardoor is de kans op selectiebias minimaal. De hulpverleners waren niet geblindeerd, aangezien dit niet echt haalbaar is bij het implementeren van een nieuw programma. Dit brengt een risico van performance bias met zich mee, zelfs in de controlegroep, omdat hulpverleners door hun deelname aan de studie mogelijk alerter waren voor tekenen van depressie en suïcidaliteit.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen aan dat de interventie goed werd geïmplementeerd, met meer screening naar depressie en suïcidaliteit en meer veiligheidsplanning tot gevolg. De interventiegroep vertoonde een vermindering van 1,5 suïcidepogingen per 10 000 (daling van 25%) patiëntbezoeken op 90 dagen na het eerste bezoek, terwijl men vooraf een verschil van 2,18 als klinisch relevant beschouwde. Het is echter niet duidelijk waarop dit vooropgestelde verschil gebaseerd is. Bovendien moet, om dit verschil correct te interpreteren, rekening gehouden worden met de prevalentie van suïcidepogingen in deze specifieke populatie. Deze cijfers worden door de auteurs niet gerapporteerd. Maar, aangezien er slechts 6 pogingen per 10 000 patiëntbezoeken plaatsvonden in de controlegroep,

kunnen we ervan uitgaan dat zelfs één enkele poging minder reeds een aanzienlijk verschil uitmaakte. Het vooropgestelde klinisch relevante verschil van 4,77 per 10 000 patiëntbezoeken voor Safety Planning werd wel gehaald. Het ware nuttig geweest om subgroepanalyses uit te voeren die nagingen of het aantal pogingen gedaald was in de groep die een Safety Plan opmaakte. Zo hadden we specifiek kunnen nagaan in hoeverre het Safety Plan een nuttig element was in de interventie. Op basis van eerder onderzoek, zou men dit wel kunnen veronderstellen (8). Daarnaast had een vergelijking van de kosten en baten van het implementeren van de interventie mee kunnen helpen bepalen of de kosten opwegen tegen de gevonden verschillen. De auteurs rapporteren echter niet over de kosten van de interventie.

Er moeten echter enkele belangrijke kanttekeningen gemaakt worden bij de gebruikte interventie. De initiële studie, waarvan de data in de huidige publicatie secundair geanalyseerd werden, focust op zorg voor middelengebruik. Suïcidepreventie was dus geen primair doel van de studie of de interventie. Hierdoor kan men niets besluiten over de effecten van specifieke richtlijnen over suïcidepreventie in de eerste lijn. Onderzoek toont wel aan dat middelengebruik een belangrijke risicofactor is voor suïcidaliteit (11,12). Ook hier bleek uit extra analyses dat meer personen met een suïciderisico in de interventiegroep (0,51%) dan in de controlegroep (0,14%) ook zorg (begeleiding) omtrent alcoholgebruik kregen. Vanwege het sterke verband tussen middelengebruik en suïciderisico kan alcoholgebruik dus een confounder zijn voor de reductie in suïcidepogingen in de interventiegroep. Omdat de initiële studie primair gericht was op zorg bij middelengebruik kan er ook een verhoogde kans zijn op selectiebias omdat men vooral personen selecteerde die aan zelfdoding dachten én een verhoogd middelengebruik hadden. Dit kan de generaliseerbaarheid van de resultaten beperken. Voor het screenen op suïcidaliteit gebruikte men de C-SSRS na een verhoogde score op de 2 items van de PHQ-9. Eerder onderzoek toont echter aan dat gestandaardiseerde risicoschalen voor suïcidaliteit geen goede voorspellers zijn van het suïcide risico en een vals gevoel van veiligheid kunnen geven (13). In deze studie werd safety planning alleen toegepast bij verhoogde scores op de vragenlijsten, waardoor hoogstwaarschijnlijk personen die zorg nodig hadden uit de boot vielen. Daarnaast wordt gebruikelijke zorg niet duidelijk beschreven. Het is dus ook mogelijk dat sommige praktijken alreeds screening en safety planning toepasten, wat het effect van de implementatie onderschat kan hebben. Opvallend is dat er in de interventiegroep minder psychotherapie werd opgestart dan in de controlegroep, ondanks de verhoogde screening op suïcidaliteit en een groter aantal personen met verhoogd suïciderisico. Het Safety Plan kan crisissen helpen overbruggen, maar vervangt geen psychotherapie. Het ware interessant geweest om met een subgroepanalyse te achterhalen of personen met een safety plan minder werden doorverwezen voor psychotherapie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie heeft uitgebreide evidence-based richtlijnen, met bijbehorende e-learning modules omtrent multidisciplinaire detectie en behandeling van suïcidaliteit (14). Hierin worden als belangrijkste basisprincipes aangehaald: contact houden en maken, veiligheid bevorderen (o.a. door middel van een Safety Plan), naasten betrekken, zorgcontinuïteit bewaken. In de richtlijn benadrukken zij eveneens om geen screeningsinstrumenten te gebruiken voor het inschatten van acuut suïciderisico, maar eerder te werken met een risicoformulering waarbij risico en beschermende factoren uitvoerig in kaart gebracht worden. In Franstalig België is hiervoor het Centre de Prévention du Suicide opgericht (15).

De GGZ-Standaarden rond suïcidaal gedrag benadrukken het contact en de samenwerking met naasten als basisprincipes (16). Daarnaast geven ze aan dat suïcidaal gedrag best zo vroeg mogelijk wordt opgemerkt en behandeld. Ook hier spreken ze niet van screeningsvragenlijsten, maar eerder van het inventariseren van stress- en kwetsbaarheidsfactoren en het inschatten van acute suïcidaliteit. Het samenwerken met naasten wordt dus in meerdere richtlijnen als belangrijk element aangehaald en ontbreekt in de interventie uit de hier besproken studie. De richtlijnen van de Federatie Medisch Specialisten sluiten aan bij de twee bovenstaande (17).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde stepped wedge clustergerandomiseerde RCT in eerstelijnspraktijken, toont aan dat een interventie gericht op screening en zorg bij suïcidaliteit en middelenmisbruik goed geïmplementeerd kon worden en bovendien leidde tot een daling in suïcidaal gedrag. De interventie zelf was echter niet specifiek gericht op preventie van suïcide en omdat men screende met gestandaardiseerde vragenlijsten zijn mogelijk niet alle personen met suïcidale ideatie geïdentificeerd en geholpen.

Referenties

1. Eurostat. Causes of death – standardized death rate by NUTS 2 region of residence. Laatste update 25/04/2024. Geraadpleegd 19/12/2025. Beschikbaar op: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_asdr2_custom_11505974/default/table?lang=en
2. Ahmedani BK, Simon GE, Stewart C, et al. Health care contacts in the year before suicide death. *J Gen Intern Med* 2014;29:870877. DOI: 10.1007/s11606-014-2767-3
3. Ahmedani BK, Westphal J, Autio K, et al. Variation in patterns of health care before suicide: a population case-control study. *Prev Med* 2019;127:105796. DOI: 10.1016/j.ypmed.2019.105796
4. Ahmedani BK, Stewart C, Simon GE, et al. Racial/ethnic differences in health care visits made before suicide attempt across the United States. *Med Care* 2015;53:430-5. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000335
5. Luoma JB, Martin CE, Pearson JL. Contact with mental health and primary care providers before suicide: a review of the evidence. *Am J Psychiatry* 2002;159:909-16. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.6.909
6. Stene-Larsen K, Reneflot A. Contact with primary and mental health care prior to suicide: a systematic review of the literature from 2000 to 2017. *Scand J Public Health* 2019;47:9-17. DOI: 10.1177/1403494817746274
7. Stanley B, Brown, GK. Safety planning intervention: a brief intervention to mitigate suicide risk. *Cognitiv Behavior Pract* 2012;19:2:256-64. DOI: 10.1016/j.cbpra.2011.01.001
8. Nuij C, van Ballegooijen W, de Beurs D, et al. Safety planning-type interventions for suicide prevention: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2021;219:2:419-26. DOI: 10.1192/bjp.2021.50
9. Richards JA, Cruz M, Stewart C, et al. Effectiveness of integrating suicide care in primary care: secondary analysis of a stepped-wedge, cluster randomized implementation trial. *Ann Intern Med* 2021;177:1471-81. DOI: 10.7326/M24-0024
10. Henrard G. Clustergerandomiseerd onderzoek met een ‘stepped wedge’ protocol: in specifieke situaties een alternatief voor de klassieke clusterrandomisatie? *Minerva* 2015;14(7): 89.
11. Richards JE, Shortreed SM, Simon GE, et al. Association between patterns of alcohol use and short-term risk of suicide attempt among patients with and without reported suicidal ideation. *J Addict Med* 2020;14:e160-e169. DOI: 10.1097/ADM.0000000000000637
12. Richards JE, Shortreed SM, Simon GE, et al. Short-term risk of suicide attempt associated with patterns of patient-reported alcohol use determined by routine AUDIT-C among adults receiving mental healthcare. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;62:79-86. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2019.12.002
13. Hawton K, Lascelles K, Pitman A, et al. Assessment of suicide risk in mental health practice: shifting from prediction to therapeutic assessment, formulation, and risk management. *Lancet Psychiatry* 2022;9:922-8. DOI: 10.1016/s2215-0366(22)00232-2
14. Dumon E, Cornelis E, Aerts S, Portzky G. Detectie en interventies bij suïcidale gedachten en gedrag: multidisciplinaire richtlijn voor hulpverleners in de gezondheidszorg, update 2023. Beschikbaar op: <https://sp-reflex.zelfmoord1813.be/richtlijnen>
15. Centre de Prévention du Suicide. 2025. Url: <https://www.preventionsuicide.be/sites/default/files/publication/CPS-PlanPersonnelCriseSuicidaire.pdf>
16. GGZ-Standaarden. Zorgstandaard Suïcidaal gedrag: Diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag. 2018. Beschikbaar op: <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/diagnostiek-en-behandeling-van-suicidaal-gedrag/introductie>
17. Federatie Medisch Specialisten. Suïcidaal gedrag. 2012. Beschikbaar op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/suicidaal_gedrag/su_cidaal_gedrag_-_startpagina.html

Streefwaarde voor systolische bloeddruk verlagen naar 120 mmHg bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico en met of zonder diabetes of beroerte in de voorgeschiedenis?

Referentie

Liu J, Li Y, Ge J, et al, ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mmHg versus less than 140 mmHg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is het effect van een rigoureuze bloeddrukbehandeling met een streefwaarde voor systolische bloeddruk <120 mmHg ten opzichte van een standaard behandeling met een streefwaarde <140 mmHg bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico en met of zonder diabetes of beroerte in de voorgeschiedenis?

Achtergrond

De standaard streefwaarde voor de behandeling van hypertensie voor wat betreft de systolische bloeddruk (SBD) is vastgesteld op <140 mmHg. Tegenstrijdige resultaten van recente studies openden echter de discussie of een streefwaarde <120 mmHg niet beter zou zijn voor oudere patiënten met een hoog cardiovasculair risico, al dan niet in combinatie met diabetes of een doorgemaakt CVA of TIA. De resultaten van een RCT, de SPRINT-studie, toonden aan dat een lagere streefwaarde bij hypertensiepatiënten met een hoog cardiovasculair risico maar zonder diabetes of voorgeschiedenis van CVA gunstig is (1,2). De RESPECT-studie onderzocht lagere streefwaarden bij patiënten met een CVA in de voorgeschiedenis en de ACCORD-studie bij patiënten met diabetes (3,4). Beiden konden geen significante voordelen aantonen van een intensievere behandeling. Ook twee systematische reviews die een intensieve bloeddrukbehandeling met streefwaarde <130 mmHg onderzochten respectievelijk na een doorgemaakt CVA of TIA en bij patiënten met diabetes konden het nut en de veiligheid ervan niet aantonen (5-8). De hier besproken studie poogt meer duidelijkheid te brengen in deze tegenstrijdige resultaten (9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 16 329 potentiële deelnemers op 116 locaties (103 ziekenhuizen en 13 medische centra) in China van september 2019 tot juli 2020
- inclusiecriteria:
 - leeftijd minstens 50 jaar
 - systolische bloeddruk (SBD) 130 tot 180 mmHg al dan niet onder behandeling met 1 antihypertensivum of 130 tot 170 mmHg onder behandeling met maximaal 2 antihypertensiva of 130 tot 160 mmHg onder behandeling met maximaal 3 antihypertensiva of 130 tot 150 mmHg onder behandeling met maximaal 4 antihypertensiva
 - hoog cardiovasculair risico door de aanwezigheid van een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis (coronair, CVA, carotischirurgie, perifeer arterieel vaatlijden,

behandeld abdominaal aneurysma) of de aanwezigheid van minstens 2 cardiovasculaire risicofactoren (diabetes, dyslipidemie, roken, mannen ≥ 60 jaar en vrouwen ≥ 65 jaar)

- exclusiecriteria:
 - secundaire hypertensie
 - symptomatisch hartfalen of gedocumenteerde linkerventrieklejectiefractie $< 35\%$ gedurende de laatste 6 maanden
 - orthostatische hypotensie (systolische bloeddruk ≤ 110 mmHg na 1 minuut rechtstaan
 - myocardinfarct, CVA, coronaire of perifere revascularisatie, carotisstenosing en herstel abdominaal aneurysma in de voorbije 3 maanden of geplande coronaire revascularisatie in de komende 6 maanden
 - eGFR < 45 ml/min
 - proteïnurie $\geq 2+$ in de voorbije 6 maanden
 - gebruik van antihypertensiva voor een andere indicatie (zoals bètablokkers voor myocardinfarct)
 - levensverwachting < 3 jaar
 - te verwachten problemen met therapietrouw en follow-up door alcohol-of middelenmisbruik in het voorbije jaar of cognitieve achteruitgang
- uiteindelijke inclusie van 11 255 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 64,6 (SD 7,1) jaar, waarvan 41,3% vrouwen, met hypertensie sinds mediaan 10 (IQR 5-18) jaar, met een gemiddelde BMI van 26,3 (SD 3,3) kg/m²; 38,7% had diabetes, 28,9% een coronaire hartziekte en 26,9% een voorgeschiedenis van CVA; 43% gebruikte aspirine; de systolische bloeddruk bij de start van de studie bedroeg gemiddeld 146,8 (SD 10,5) mmHg in de intensief behandelde studiegroep en 147,0 (10,7) mmHg in de standaard behandelde groep.

Studieopzet

Open-label RCT met geblindeerde effectbeoordelaars met twee groepen:

- opvolging met intensieve systolische bloeddrukcontrole (streefwaarde < 120 mmHg) (n= 5624)
- opvolging met standaard systolische bloeddrukcontrole (streefwaarde < 140 mmHg) (n=5631)
- tijdens elk bezoek (maandelijks tijdens de eerste 3 maanden en vervolgens om de 3 maanden) werd in beide groepen de bloeddruk in de consultatieruimte door een getrainde onderzoeker driemaal gemeten met een elektronisch meettoestel (na minstens 5 minuten rust en met telkens 1 minuut tussentijd bij een ontspannen zittende deelnemer); vervolgens werd de bloeddrukmedicatie aangepast op basis van het gemiddelde van deze drie metingen; men had de keuze uit telkens 2 antihypertensiva uit de 5 geneesmiddelenklassen (thiaziden, bètablokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van alle majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, CVA, coronaire of niet-coronaire revascularisatie, cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie of spoedeisende zorg voor hartfalen)
- secundaire uitkomstmaat: alle componenten van het primaire eindpunt afzonderlijk, totale sterfte, samengesteld eindpunt van nierfalen (terminaal nierfalen, aanhoudende afname van $\geq 40\%$ eGFR ten opzichte van de start van de studie of eGFR < 10 mL/min, sterfte door nierfalen)
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 3,4 (IQR 3,0 tot 3,4) jaar; 162 deelnemers onderbraken de interventie en 6 deelnemers raakten verloren tijdens de follow-up
- de intensieve behandelgroep behaalde een systolische bloeddruk van 120 mmHg na 9 maanden en de standaard behandelgroep behaalde een systolische bloeddruk van 135 mmHg na 2 maanden
- voor de primaire uitkomstmaat: 547 (9,7%) deelnemers in de intensieve behandelgroep versus 623 (11,1%) deelnemers in de standaard behandelgroep bereikten het primaire eindpunt (HR

0,88 met 95% BI van 0,78 tot 0,99; $p=0,028$); geen statistisch significant verschil zag men in de subgroep van deelnemers met diabetes (onafhankelijk van de duur ervan) en bij deelnemers met een voorgeschiedenis van CVA

- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - minder sterfte en cardiovasculaire sterfte in de intensieve behandelgroep dan in de standaard behandelgroep; respectievelijk HR 0,79 met 95% BI van 0,64 tot 0,97 ($p=0,025$) en HR 0,61 met 95% BI van 0,44 tot 0,84 ($p=0,0027$)
 - tussen beide groepen was er geen statistisch significant verschil in myocardinfarct, CVA, hartfalen en coronaire en niet-coronaire revascularisatie
 - meer aanhoudende daling van $eGFR \geq 40\%$ ten opzichte van de beginwaarde in de intensieve behandelgroep dan in de standaard behandelgroep (3% versus 1,8% met HR 1,70 (95% BI 1,33 tot 2,17); geen statistisch significant verschil voor andere componenten van het samengestelde eindpunt voor nierfalen
 - meer ernstige syncopes in de intensieve behandelgroep dan in de standaard behandelgroep (24 versus 8; HR 3,00 met 95% BI van 1,35 tot 6,68); geen statistisch significant verschil voor andere ongewenste effecten zoals hypotensie, ernstige elektrolytstoornissen, letsels na vallen of acuut nierfalen.

Besluit van de auteurs

Patiënten met hypertensie en een verhoogd cardiovasculair risico hebben met een intensieve systolische bloeddrukbehandeling met een streefwaarde systolische bloeddruk <120 mmHg in plaats van een standaardbehandeling met een streefwaarde systolische bloeddruk <140 mmHg een verlaagd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen zonder verhoogd risico van ongewenste effecten, onafgezien de aanwezigheid van diabetes of een voorgeschiedenis van CVA.

Financiering van de studie

Chinese ministerie van wetenschappen en technologie en Fuwai Hospital.

Belangenconflicten van de auteurs

De hoofdauteur ontving financiering van Servier voor wetenschappelijk onderzoek en voordrachten. De andere auteurs ontvingen geen enkele financiering.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een open-label RCT waarbij men de lokale onderzoekers en de deelnemers niet kon blinderen wegens de aard van de interventie. De personen die betrokken waren bij de toewijzing van de gebeurtenissen en de statistici waren echter wel geblindeerd. De rekrutering van deelnemers gebeurde aan de hand van medische dossiers en lokale advertenties. Het is niet duidelijk in hoeverre dit aselekt gebeurde waardoor rekruteringsbias niet uitgesloten is. Men berekende dat er 10 300 deelnemers nodig waren om een verschil van 20% voor de samengestelde primaire uitkomstmaat met een power van 90% aan te tonen. Hierbij werd rekening gehouden met een incidentiecijfer van 3,4% gedurende 3 jaar in de standaard behandelgroep en een verlies van follow-up van 2%/jaar.

Gezien de basiskenmerken van de twee deelnemende onderzoeksgroepen gelijkaardig zijn, kan men besluiten dat er geen allocatiebias is ontstaan bij de randomisatie. De uitgebreide in- en exclusiecriteria worden volledig beschreven in het supplement bij het artikel. Zo hield men bij het inclusie criterium ‘hypertensie’ ook rekening met het aantal antihypertensiva iemand gebruikte. Alhoewel er geen poging is gedaan om de therapietrouw te objectiveren (bijvoorbeeld door het aantal pillen te tellen met elektronische pillendoosjes) laat een snel en blijvend bereiken van de streefbloeddruk in beide onderzoeksgroepen toe om een goede therapietrouw te veronderstellen. Sensitiviteitsanalyses die rekening hielden met andere oorzaken van overlijden veranderden niets aan de resultaten van de primaire uitkomstmaat.

Bespreking van de resultaten

In de intensief behandelde groep zag men een statistisch significante daling met 12% (HR 0,88 met 95% BI van 0,78 tot 0,99) van de samengestelde primaire uitkomstmaat. Deze daling was echter kleiner dan de 20% waarvan men uitging bij de powerberekening. Behalve voor cardiovasculaire sterfte kon men voor de andere componenten van deze samengestelde uitkomstmaat geen verschil tussen beide groepen aantonen. Opvallend is ook dat men in een subgroepanalyse geen statistisch significant verschil zag in primaire uitkomstmaat (HR 0,99 met 95% BI van 0,77 tot 1,08) bij diabetici en bij personen met een TIA of CVA in de voorgeschiedenis (HR 0,88 met 95% BI van 0,72 tot 1,07). Mogelijk hebben deze bevindingen te maken met een tekort aan power. Verder onderzoek met een grotere groep deelnemers over een langere termijn opgevolgd moet hierover uitsluitsel geven. Een langere follow-up is tevens noodzakelijk daar men meer afname van de nierfunctie en meer ernstige syncopes zag in de intensief behandelde groep. Ook zag men geen verschil in ernstige elektrolytstoornissen maar wel meer gevallen van natriumtekort <130 mmol/l (HR 1,54 met 95% BI van 1,11 tot 2,14) in de intensief behandelde groep. Het blijft dan ook de vraag of een NNT van 75 patiënten om een primaire uitkomst of van 148 patiënten om een cardiovasculair overlijden over 3 jaar te vermijden in balans is met de ongewenste effecten op lange termijn.

De procedure van de bloeddrukmeting is beschreven maar niet accuraat genoeg (wie meet, arts of medewerker? Welke manchetsgrootte? Op welk tijdstip van de dag? Aan welke arm?). De grote verdienste van deze conventionele meetmethode is echter wel de extrapoleerbaarheid naar de courante medische praktijk in het ziekenhuis of in de eerstelijnspraktijk. Men moet er wel rekening mee houden dat de bloeddrukwaarden op deze manier bekomen gemiddeld hoger zullen zijn dan deze bekomen door middel van zelfmetingen of ambulante monitoring (10,11), zoals in de SPRINT-studie. Daar gebeurde de bloeddrukmeting automatisch en repetitief (gemiddelde van 3 metingen met 1 minuut tussenpauze) door middel van een elektronische sphygmomanometer in een rustige plaats zonder aanwezigheid van een waarnemer. Een andere studie toonde aan dat bij het meten met een conventionele methode de systolische bloeddrukken 12,7 mmHg hoger liggen (12). Verder is er twijfel of de resultaten van deze Chinese RCT geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Belgische situatie omdat Chinezen meer zout gebruiken in de voeding, een hogere incidentie van beroerte kennen en een andere volgorde hanteren voor de keuze van antihypertensiva (minder diuretica) (13).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement (herzien september 2024) zegt: ‘Streef bij personen ≤70 jaar met hypertensie en een hoger risico van hart- en vaatziekten door bijvoorbeeld een comorbiditeit als chronische nierschade of diabetes mellitus, naar een systolische bloeddruk tot <130 mmHg’ (14). De Europese richtlijnen (herziening 2024) raden aan om na een ischemisch CVA of TIA een streefwaarde tussen 120 en 129 mmHg te hanteren, alsook bij personen met diabetes mellitus/en/of chronisch nierlijden (15).

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde open-label RCT bij een grote studiepoppulatie in China toont aan dat het intensifiëren van de hypertensiebehandeling naar een streefwaarde van <120 mmHg systolische bloeddruk bij personen met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico statistisch significant winst oplevert op vlak van de preventie van een samengesteld eindpunt bestaande uit myocardinfarct, CVA, coronaire of niet-coronaire revascularisatie, cardiovasculaire sterfte, hospitalisatie en spoedeisende zorg voor hartfalen. De daling is echter lager dan verwacht en door een tekort aan power kunnen we geen uitspraken doen over het effect op de afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat en evenmin over de incidentie van (ernstige) ongewenste effecten op lange termijn. Verder onderzoek is dus zeker nodig om de voor- en nadelen van een verlaagde streefwaarde nauwkeuriger tegenover elkaar af te wegen.

Referenties

1. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015 ;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
2. De Cort P. Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes. *Minerva* 2016;15(10):250-3.
3. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on the risk of recurrent stroke : a randomized clinical trial and meta-analysis. *JAMA Neurol.*2019;76:1309-18. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2167
4. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
5. De Cort P. Is een medicamenteuze bloeddrukbehandeling effectief na TIA of CVA? *Minerva* 2019;18(4):44-7.
6. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007858.pub2
7. Brunström M, Carlberg B, Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352: i717. DOI: 10.1136/bmj.i717
8. De Cort P. Wat is de streefwaarde voor bloeddrukbehandeling bij patiënten met diabetes mellitus? *Minerva Duiding* 17/03/2017.
9. Liu J, Li Y, Ge J, et al, ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mmHg versus less than 140 mmHg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet* 2024;404:245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01028-6
10. De Cort P. Geautomatiseerde repetitieve bloeddrukmetingen: een interessante methode. *Minerva Analyse* 1/07/2020.
11. Roerecke M, Kaczorowski J, Myers MG. Comparing automated office blood pressure readings with other methods of blood pressure measurement for identifying patient with possible hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;179:351-62. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.6551
12. Agarwal R. Implications of blood pressure measurement technique for implementation of systolic blood pressure intervention trial (SPLINT). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004536. DOI: 10.1161/JAHA.116.004536
13. Du S, Wang H, Zhang B, Popkin BM. Dietary potassium intake remains low and sodium intake remains high, and most sodium is derived from home food preparation for Chinese adults. *J Nutr* 2020;150:1230-9. DOI: 10.1093/jn/nxz332
14. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard. (M84) Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: September 2024.
15. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45: 3912-4018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178

De effectiviteit van online mindfulness interventies bij veteranen met chronische pijn

Referentie

Burgess DJ, Calvert C, Campbell EM, et al. Telehealth mindfulness-based interventions for chronic pain. JAMA Intern Med. 2024;184:1163-73. DOI:10.1001/jamainternmed.2024.3940

Duiding

Eveline Raemdonck, klinisch psycholoog
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van online mindfulness interventies in vergelijking met standaardzorg op pijnervaring en bio-psychosociale uitkomsten bij veteranen met milde tot ernstige chronische pijnklachten?

Achtergrond

Chronische pijn is een veelvoorkomend probleem bij veteranen (1,2). Verschillende richtlijnen bevelen niet-medicamenteuze interventies, zoals mindfulness, aan als behandeling voor chronische pijn en comorbiditeit (3,4). Onderzoek toont aan dat mindfulness interventies pijnklachten en co-morbide symptomen, zoals depressie of slaapstoornissen, kunnen reduceren (5-8). Echter zijn er ook studies met tegenstrijdige resultaten over de effectiviteit van op mindfulness gebaseerde interventies. In Minerva bespraken we een RCT die aantoonde dat zowel hypnose, mindfulness, als pijneducatie leiden tot een beperkte afname van pijn bij veteranen met chronische pijn van gemengde origine (9,10). We gaven recent ook duiding bij een recente systematische review met meta-analyse die aantoonde dat mindfulness-apps angstsymptomen en depressieve symptomen in beperkte mate reduceren ten opzichte van actieve en passieve controlecondities (11,12). Daarenboven zijn er verschillende barrières in de praktijk die een implementatie van mindfulness bemoeilijken of verhinderen, zoals beschikbare tijd voor sessies en oefeningen, schaalbaarheid en bereikbaarheid (13). Gezien de tegenstrijdige resultaten en barrières voor implementatie, is er meer (pragmatisch) onderzoek nodig naar het effect van mindfulness op chronische pijnklachten en comorbide symptomen (14).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers uit drie zorginstellingen voor veteranen in de Verenigde Staten
- inclusiecriteria: twee pijndiagnosen binnen dezelfde diagnostische categorie (van ICD-10-diagnosecodes) in de voorbije 2 jaar met een interval van minstens 90 dagen, pijn aanwezig gedurende ≥ 6 maanden, gemiddelde pijnintensiteit van ≥ 4 (op een schaal van 0-10) gedurende de afgelopen week, toegang tot internet en GSM en geëngageerd zijn om deel te nemen aan procedures die bij de interventie horen (zoals online meetings)
- exclusiecriteria: deelname aan een andere pijn gerelateerde studie of mindfulness interventie, psychotische symptomen, actieve suïcidale ideatie, ernstige depressie, manische episode, slecht beheerde borderline stoornis, indicaties van ernstige gedragsstoornissen
- uiteindelijke inclusie van 811 veteranen met een gemiddelde leeftijd van 54,6 jaar (SD 12,9), waarvan 387 (47,7%) vrouwen, 404 (49,8%) met een hoger onderwijsdiploma, 248 (30,6%) met een comfortabele financiële situatie; pijnlijke ledematen (artrose) was de meest voorkomende diagnose (n=562, 69,3%), gevolgd door rugpijn (n=387, 48%); 509 (62,8%) hadden minstens één mentale stoornis in het medische dossier; 76% van de deelnemers nam topische pijnmedicatie, 83% niet-opioïde en 24,7% opioïde pijnstillers en 10,7% onderging spinale infiltraties.

Onderzoekopzet

Pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie met 3 studiearmen:

- online mindfulnesstraining in groep: 90-minuten durende wekelijkse groepssessies via videoconferentie gericht op kennis en vaardigheden in het reguleren van aandacht en emoties, bewustwording van het lichaam, en verandering in zelfpercepties
- online mindfulnesstraining individueel (op eigen tempo): afwisselend 30- tot 60-minuten durende online videosessies zonder groepsinteractie en drie telefoongesprekken met een begeleider gericht op dezelfde inhoud zoals hierboven beschreven
- controlegroep: routinezorg en geen toegang tot mindfulness tot het einde van de follow-up
- participanten in de drie groepen kregen de gebruikelijke zorg voor pijn.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in pijn gerelateerd functioneren op verschillende vlakken (globaal, stemming, wandelen, werk, relaties, slaap en levensvreugde) gemeten met een subschaal van de **Brief Pain Inventory (BPI)**
- secundaire uitkomstmaten:
 - fysiek functioneren, angst, vermoeidheid, slaapstoornissen en deelname aan sociale activiteiten en rollen gemeten met de Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item profile
 - depressieve gevoelens gemeten met de Patient Health Questionnaire depression scale
 - posttraumatische stress stoornis (PTSS) klachten gemeten met PTSD Checklist for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
 - verandering in pijnintensiteit gemeten met de BPI
 - verandering in pijnbeleving gemeten met de Pain Globale Rating of Change
 - ongewenste gebeurtenissen
 - gebruik van additionele pijninterventies
- meting van primaire en secundaire eindpunten bij de start en na 10 weken, 6 maanden en 12 maanden
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - statistisch significant lager met online mindfulnesstraining in groep versus controle over de 3 meetmomenten: verschil van $-0,4$ met 95% BI van $-0,7$ tot $-0,2$; $p=0,002$; effectgrootte van $-0,2$ (met 95% BI van $-0,4$ tot $-0,1$)
 - statistisch significant lager met online mindfulnesstraining individueel versus controle over de 3 meetmomenten: verschil van $-0,7$ met 95% BI van $-1,0$ tot $-0,4$; $p<0,001$; effectgrootte van $-0,4$ (met 95% BI van $-0,5$ tot $-0,2$)
 - geen statistisch significant verschil tussen de twee interventiegroepen over de 3 meetmomenten
- secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significante verbetering met online mindfulnesstraining versus controle voor bijna alle secundaire uitkomstmaten (pijnintensiteit, fysiek functioneren, vermoeidheid, slaapkwaliteit, deelname aan sociale rollen en activiteiten, depressieve symptomen, gepercipieerde verandering in pijn, en PTSS klachten), behalve voor angst (enkel significant gedaald met individuele online mindfulnesstraining versus controle)
 - geen statistisch significant verschil tussen de twee interventiegroepen voor alle secundaire uitkomstmaten
- geen ernstige ongewenste effecten in de drie studiearmen; op 10 weken statistisch significant minder ongewenste effecten in de interventiegroepen versus de controlegroep: 27% van de veteranen in de mindfulnesstraining in groep en 23% van de veteranen in de individuele mindfulnesstraining rapporteerden een toename van psychische en fysieke symptomen (angst,

vermoeidheid, isolatie/eenzaamheid, intrusieve herinneringen; gemakkelijker getriggered worden, verdriet, andere mentale of fysieke symptomen) in vergelijking met 53% van de veteranen in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

In deze gerandomiseerde studie resulteerden online mindfulnessstrainingen in een verbetering van pijn en biopsychosociale uitkomsten in vergelijking met gebruikelijke zorg bij veteranen met chronische pijn. Met relatief weinig middelen zouden online mindfulnessstrainingen kunnen bijdragen aan het versnellen en het verbeteren van de implementatie van niet-farmacologische pijnbehandelingen in de gezondheidszorg.

Financiering van de studie

Gefinancierd door de US Army Medical Research Acquisition Activity, Assistant Secretary of Defense for Health Affairs endorsed by the Department of Defense, NCCIH, Office of Behavioral and Social Sciences Research, Minneapolis VA Health Care System, Durham VA Health Care System, en VA Greater Los Angeles Healthcare System.

Belangenconflicten van de auteurs

In totaal verklaren 4 auteurs belangenconflict te hebben, de overige auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben bij deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze pragmatische RCT werd in eerdere publicaties beschreven (15,16). Voor de rapportering van de resultaten maakte men gebruik van de Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Verder gebruikten de auteurs ook de Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) checklist om de interventie nauwgezet te beschrijven. De auteurs geven in het artikel en de supplementen een duidelijke beschrijving van de inclusie- en exclusiecriteria. Een kanttekening is dat 81% van de gecontacteerde veteranen niet wilde deelnemen of niet reageerde op de uitnodiging. Het is dus mogelijk dat vooral gemotiveerde veteranen zich kandidaat stelden voor deze studie, wat op zijn beurt een selectiebias kan hebben veroorzaakt. Zoals aangehaald in een eerdere Minervabespreking, kan de motivatie en de voorkeur van een patiënt de effectiviteit van een behandeling in gunstige zin beïnvloeden (17). De steekproefgrootte werd a priori bepaald om na 1 jaar met een power van 80% een effectgrootte van 0,33 tussen groepen te kunnen detecteren. De auteurs lichten echter niet duidelijk toe hoe deze effectgrootte bepaald werd. Dat maakt het meteen ook moeilijk om de klinische relevantie van de resultaten in te schatten. De randomisatie van veteranen over de interventie- en controlegroepen gebeurde computergestuurd en geblindeerd (concealment of allocation). Men stratificeerde voor gender om gelijkwaardige groepen te bekomen. Het onderzoeksteam dat verantwoordelijk was voor de uitkomstmeting was niet op de hoogte van de studiegroepen waartoe deelnemers behoorden. Echter was het niet mogelijk om deelnemers en mindfulness facilitatoren te blinderen waardoor performance bias niet kan uitgesloten worden. Omdat men bovendien een beroep deed op zelfrapportage, bestaat er ook een risico van detection bias. Het analyseren van de data volgens intention to treat met imputatie van ontbrekende gegevens beperkt dan weer het risico van attrition bias.

Beoordeling van de resultaten

Beide vormen van mindfulness waren effectiever dan controle op vlak van pijn gerelateerd functioneren. Op 10 weken was het effect op pijn gerelateerd functioneren statistisch significant groter met individuele mindfulnessstraining dan met mindfulnessstraining in groep, maar het verschil was klein met een breed betrouwbaarheidsinterval. Het hield bovendien niet stand op 6 maanden en een jaar. De auteurs geven als voorzichtige verklaring dat in beide groepen een vorm van

ondersteuning aanwezig was, die bij individuele mindfulness mogelijk nog meer op maat was. Omdat ongeveer de helft van de deelnemers in de controlegroep ook meditatie- en mindfulnessoefeningen deden doorheen de dag en veel participanten deelnamen aan andere behandelmodaliteiten kunnen we uit deze studie niet achterhalen wat de specifieke werkzame componenten waren binnen elke studiegroep. Men includeerde voldoende vrouwen wat de extrapolatie van de resultaten bevordert. Voorts representeerde de steekproef ook veteranen uit lagere sociale klassen en met heterogene chronische pijn gerelateerde en comorbide psychiatrische stoornissen. Toch moeten we de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar andere populaties met voorzichtigheid benaderen. Zo includeerde men alleen veteranen met toegang tot een smartphone of internet. We moeten er enerzijds rekening mee houden dat veteranen een hoge prevalentie van pijn en comorbide psychiatrische stoornissen kennen, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten naar de algemene bevolking bemoeilijkt (1,2). Anderzijds excludeerden de onderzoekers participanten met ernstige of niet stabiele psychiatrische aandoeningen. Het pragmatische design sluit goed aan bij de klinische praktijk.

Ten slotte voltooiden 694 (85,6%) veteranen de interventie. De therapietrouw, gedefinieerd als ‘ ≥ 6 sessies voltooiën in groep’ of ‘ ≥ 2 online gesprekken met de begeleider’, was 69% in de mindfulnessstraining in groep en 76% individueel. Op 10 weken rapporteerde 78,6% van de veteranen uit beide interventiegroepen een wekelijkse deelname aan mindfulnessoefeningen en op 12 weken rapporteerde 66,5% uit beide interventiegroepen een wekelijkse deelname aan mindfulnessoefeningen. De iets hogere therapietrouw bij individuele begeleiding nam dus af over de tijd. Mogelijk bleven op langere termijn vooral gemotiveerde deelnemers over, waardoor het nut van de individuele begeleiding wegviel maar tegelijk ook het effect op langere termijn overschat werd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De herziene richtlijnen van de Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (WOREL) uit 2024 bevelen een multimodale aanpak aan ter behandeling van chronische primaire pijn bij volwassenen. Niet-medicamenteuze behandelingen omvatten pijneducatie en counseling, fysieke activiteit en bewegingsoefeningen, levensstijlinterventies en psychosociale interventies (inclusief op mindfulness gebaseerde stressreductie; GRADE 2C). Ondanks een lage zekerheid van wetenschappelijk bewijs, concluderen de richtlijnen dat mindfulness interventies de pijn, de kwaliteit van leven en de mentale gezondheid van patiënten met chronische primaire pijn kunnen verbeteren (18).

Besluit van Minerva

Deze pragmatische RCT toont aan dat online mindfulnessstrainingen, zowel in groep als individueel begeleid (op eigen tempo), zowel de pijn als de comorbide symptomen (zoals depressie) kunnen reduceren bij veteranen met chronische pijn. De studie heeft een robuuste methodologie. De extrapoleerbaarheid van de resultaten naar andere populaties (vb. veteranen zonder toegang tot internet en GSM) is niet duidelijk. Daarom en ook wegens tegenstrijdige resultaten in de wetenschappelijke literatuur, blijft verder onderzoek naar de effectiviteit van mindfulness op pijn en comorbide symptomen noodzakelijk.

Referenties

1. Nahin RL. Severe pain in veterans: the effect of age and sex, and comparisons with the general population. *J Pain* 2017;18:247-54. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.10.021
2. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1001-6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6736a2
3. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice

guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:514-30. DOI: 10.7326/M16-2367

4. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-49. DOI: 10.15585/mmwr.rr6501e1
5. Anheyer D, Haller H, Barth J, et al. Mindfulness-based stress reduction for treating low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017;166:799-807. DOI: 10.7326/M16-1997
6. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness-based interventions for chronic pain: a systematic review of the evidence. *J Altern Complement Med* 2011;17:83-93. DOI: 10.1089/acm.2009.0546
7. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* 2016;51:199-213. DOI: 10.1007/s12160-016-9844-2
8. Goldberg SB, Tucker RP, Greene PA, et al. Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;59:52-60. DOI: 10.1016/j.cpr.2017.10.011
9. Cornelis E. Het effect van hypnose en mindfulnessmeditatie op chronische pijn? *Minerva* 2022;21(10):257-61.
10. Williams RM, Day MA, Ehde DM, et al. Effects of hypnosis vs mindfulness meditation vs education on chronic pain intensity and secondary outcomes in veterans: a randomized clinical trial. *Pain* 2022;163:1905-18. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002586
11. Stas, P. Wat is effect van mindfulness-apps op symptomen van depressie en angst in vergelijking met actieve en niet-actieve controlegroepen of andere psychologische interventies? *Minerva Duiding* 25/10/2024.
12. Linardon J, Messer M, Goldberg SB, Fuller-Tyszkiewicz M. The efficacy of mindfulness apps on symptoms of depression and anxiety : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2024;107:102370. DOI: 10.1016/j.cpr.2023.102370
13. Taylor SL, Bolton R, Huynh A, et al. What should health care systems consider when implementing complementary and integrative health: lessons from Veterans Health Administration. *J Altern Complement Med* 2019;25(S1):S52-S60. DOI: 10.1089/acm.2018.0445
14. Burgess DJ, Calvert C, Campbell EM, et al. Telehealth mindfulness-based interventions for chronic pain. *JAMA Intern Med.* 2024;184:1163-73. DOI:10.1001/jamainternmed.2024.3940
15. Burgess DJ, Evans R, Allen KD, et al. Learning to Apply Mindfulness to Pain (LAMP): design for a pragmatic clinical trial of two mindfulness-based interventions for chronic pain. *Pain Med* 2020;21(suppl 2):S29-S36. DOI: 10.1093/pm/pnaa337
16. Burgess DJ, Hagel Campbell EM, Branson M, et al. Exploring gender differences in veterans in a secondary analysis of a randomized controlled trial of mindfulness for chronic pain. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2024;5:82-92. DOI: 10.1089/whr.2023.0086
17. Desplenter F, Laekeman G. Wat de patiënt kiest werkt beter... (Editoriaal.) *Minerva* 2011;10(9):105.
18. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Primary care management of chronic pain: update 2014. WOREL guideline. Published: 30/11/214.

Oefentherapie voor handartrose?

Referentie

Huang L, Zhang ZY, Gao M, et al. The effectiveness of exercise-based rehabilitation in people with hand osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2024;54:457-67 DOI: 10.2519/jospt.2024.12241

Duiding

Kathleen Geysen, ergotherapeut, gecertificeerd handtherapeut van de Nederlandse vereniging voor Handtherapie (NVHT) (CHT-NL)
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van oefentherapie in vergelijking met geen interventie of een andere interventie dan oefentherapie op pijn, functie, stijfheid en grijpkracht bij personen met handartrose?

Achtergrond

Naar verwachting zal met de toenemende vergrijzing het aantal personen met artrose en specifiek met handartrose fors toenemen (1,2). In de Nederlandse Richtlijn voor Handartrose wordt als overweging aangegeven dat voorlichting over handartrose en over de mogelijkheden om met de klachten om te gaan essentieel is in de behandeling van handartrose. Bij deze voorlichting behoort het ter beschikking stellen van hulpmiddelen, instructies bij handoefeningen, ergonomische principes en energieverdeling (3). Hoewel oefentherapie sterk wordt aanbevolen voor alle personen met artrose, is er aanzienlijk meer bewijs voor het gebruik van oefentherapie in de behandeling van knie- en heupartrose dan voor handartrose (4). Een recente systematische review ging op zoek naar bewijs voor het effect van oefentherapie bij handartrose (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CINAHL; tot 23 juli 2023
- referentielijsten van de geïncludeerde artikels
- contacteren van auteurs in geval van ontbrekende relevante gegevens.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gepubliceerde peer-reviewed gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect onderzochten van oefentherapie bij personen met handartrose, waarbij de diagnose van handartrose gesteld werd door een arts op basis van klinische symptomen (pijn en stijfheid) of radiologische eigenschappen (gewrichtsspleetvernauwing en osteofyten)
- exclusiecriteria: niet-Engelstalige artikels; studieprotocollen, reviews, case reports, brieven (zonder primaire gegevens); ontbreken van relevante uitkomsten (zoals patiënt- en prestatiegerichte uitkomsten)
- uiteindelijke inclusie van 14 studies (n=1 341 deelnemers) waarvan 8 studies met focus op thuisrevalidatie en 6 op intramurale revalidatie; de meest gebruikte oefeningen waren: maken van het O-teken, maken van een vuistrol, duimextensie/abductie; de oefenfrequentie varieerde van 3 tot 7 dagen/week; 6 studies hadden een interventieduur van 12 weken; 8 studies focusten alleen op oefeningen en 6 studies op gemengde interventies met onder andere orthoses, gewrichtsbescherming, multidisciplinaire behandelingen; de controle bestond in de meeste studies uit gebruikelijke zorg of placebobehandeling (geen studies met 'geen interventie' als controlegroep).

Bestudeerde populatie

- 1341 (range 19-204 per studie) volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 46,7 tot 83 jaar; meerderheid vrouwen (range 62 tot 100%) (uitgezonderd in 1 studie met alleen mannen)
- de meeste studies rekruteerden personen met verschillende subtypes van handartrose (erosieve, nodulaire en carpometacarpale handartrose); 4 studies rekruteerden hoofdzakelijk personen met carpometacarpale handartrose.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijn en functioneren, met verschillende schalen gemeten
- secundaire uitkomstmaten: stijfheid van vingergewrichten, grijpkracht, knijpkracht, levenskwaliteit
- resultaten zijn weergegeven in gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD)
- gebruik van random-effects model
- subgroepanalyse op basis van type interventie: ‘alleen oefentherapie’ of ‘gemengde interventie’ (combinatie van oefeningen en andere revalidatiecomponenten).

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - op korte termijn (<24 weken): pijnreductie en verbetering van functionaliteit in interventie- versus controlegroep; zowel voor ‘alleen oefentherapie’ als voor ‘gemengde interventies’ (zie tabel 1)
 - op lange termijn (≥24 weken): geen statistisch significante verschillen tussen interventie- en controlegroep
 - lage zekerheid van bewijs voor alle primaire uitkomsten

Tabel 1. Effect op korte termijn van oefentherapie versus controle op pijn en functionaliteit, zowel globaal als in de subgroepen met alleen oefentherapie of met combinatie van oefentherapie en andere revalidatiecomponenten (gemengde interventie).

Uitkomstmaat	Globaal	Alleen oefentherapie	Gemengde interventie
Pijn	N=13; SMD - 0,65; 95% BI -1,06 tot - 0,25; p = 0,002; I ² = 91%	N=8; SMD - 0,45; 95% BI - 0,77 tot - 0,13; p = 0,006; I ² = 66%	N=5; SMD - 1,18; 95% BI - 2,05 tot - 0,32; p = 0,007; I ² = 96%
Functionaliteit	N= 11; SMD - 0,35; 95% BI - 0,54 tot - 0,15; p = 0,0005; I ² = 61%	N=7; SMD - 0,46; 95% BI - 0,78 tot - 0,14; p = 0,005; I ² = 67%	N=4; SMD - 0,24; 95% BI - 0,47 tot - 0,01; p = 0,04; I ² = 55%

- secundaire uitkomstmaten:
 - op korte termijn (<24 weken): verbetering van stijfheid en grijpkracht in interventie- versus controlegroep; enkel statistisch significant voor ‘alleen oefentherapie’ en niet voor ‘gemengde interventies’ (zie tabel 2); geen statistisch significante verschillen tussen interventie- en controlegroep voor knijpkracht (N=8) en levenskwaliteit (n=3)
 - op lange termijn (≥24 weken): geen statistisch significante verschillen tussen interventie- en controlegroep voor stijfheid en grijpkracht; geen gegevens beschikbaar voor knijpkracht en levenskwaliteit
 - lage zekerheid van bewijs voor alle secundaire uitkomstmaten behalve matige zekerheid voor stijfheid op korte termijn.

Tabel 2. Effect op korte termijn van oefentherapie versus controle op stijfheid en grijpkracht, zowel globaal als in de subgroepen met alleen oefentherapie of met combinatie van oefentherapie en andere revalidatiecomponenten (gemengde interventie).

Uitkomstmaat	Globaal	Alleen oefentherapie	Gemengde interventie
Stijfheid	N=7; SMD - 0,33; 95% BI - 0,51 tot - 0,16; p = 0,0002; I ² = 25%	N=5; SMD - 0,46; 95% BI - 0,66 tot - 0,26; p<0,0001; I ² = 0%	NS
Grijpkracht	N= 14; SMD 0,21; 95% BI 0,03 tot 0,38; p = 0,02; I ² = 53%).	N=8; SMD 0,31; 95% BI 0,04 tot 0,58; p = 0,03; I ² = 52%	NS

Besluit van de auteurs

Revalidatie gericht op oefentherapie verbeterde op korte termijn de pijn, functie, stijfheid en grijpkracht bij mensen met handartrose. Deze voordelen werden niet behouden op lange termijn.

Financiering van de studie

Geen financiering van publieke instanties, commerciële of non profit sectoren.

Belangenconflicten van de auteurs

Belangenconflicten niet gemeld door de auteurs.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd a priori geregistreerd in PROSPERO. Er werd systematisch gezocht naar gepubliceerde artikels in 5 databanken door 2 onafhankelijke onderzoekers. Bij meningsverschillen trachtte men consensus te bekomen of consulteerde men een derde onderzoeker. Bij ontbreken van relevante studiegegevens werden de auteurs van de studie gecontacteerd. Twee onderzoekers beoordeelden onafhankelijk van elkaar het risico van bias met de Cochrane Tool for Risk of Bias (RoB 2): 6 studies scoorden een laag risico van bias, 4 studies een hoog risico en 4 studies een onduidelijk risico. Het risico van bias had vooral betrekking op blinding van deelnemers en personeel (performance bias), blinding van uitkomstmetingen (detection bias) en reporting bias. De zekerheid van bewijs werd beoordeeld met de Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) methodologie door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De zekerheid van bewijs was laag voor de meeste resultaten, uitgezonderd matig voor de uitkomstmaat 'stijfheid' gemeten op korte termijn. De belangrijkste redenen voor downgrading waren risk of bias en inconsistentie. Om de robuustheid van de resultaten te exploreren werden post hoc twee sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, één met exclusie van studies met voornamelijk patiënten met carpometacarpale handartrose en één met exclusie van studies met actieve controlegroepen. Deze analyses gaven vergelijkbare resultaten met uitzondering van het verdwijnen van het statistisch significant effect op grijpkracht in de sensitiviteitsanalyse waarbij men studies met voornamelijk patiënten met carpometacarpale handartrose excludeerde.

Beoordeling van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat oefentherapie bij handartrose op korte termijn (onmiddellijk na de interventie) een matig effect heeft op pijnreductie en een klein effect op verbetering van functionaliteit, stijfheid en grijpkracht. De positieve effecten lijken echter na een follow-up van 6 maanden te verdwijnen. Maar deze vaststelling berust op een meta-analyse van slechts 3 studies. De resultaten van de meta-analyses voor korte termijneffecten op pijn en functionaliteit gaan gepaard

met een aanzienlijke statistische heterogeniteit. Parallel hiermee zien we een belangrijke klinische heterogeniteit: belangrijke verschillen tussen de interventies, het gebruik van verschillende meetschalen, inclusie van verschillende patiëntpopulaties. De oefeninterventies waren bovendien overwegend van lage kwaliteit door onder andere een gebrek aan gestandaardiseerde protocollen, insufficiënte gegevens over oefenprogressie en therapietrouw. De onderzoeksresultaten kunnen daarom niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de klinische praktijk. Het is evenmin mogelijk om aanbevelingen te doen over de aard van de oefeningen of over de inhoud van het ideale therapieprogramma.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Zowel in de update van de EULAR-aanbevelingen voor de behandeling van handartrose (2018) als in de richtlijn voor de behandeling van osteoarthritis van het American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (2019) worden drie niet-medicamenteuze behandelingen als hoeksteen aanbevolen: oefeningen, voorlichting, zelfmanagement en handortheses (met name voor het eerste carpometacarpale gewricht) (4,6). De oefeningen worden niet gespecificeerd, al benadrukt EULAR dat oefeningen gericht moeten zijn op het verbeteren van gewrichtsmobiliteit, spierkracht en stabiliteit van de duimbasis.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont met lage zekerheid van bewijs aan dat oefentherapie bij personen met handartrose op korte termijn de pijn matig vermindert en stijfheid, functionaliteit en grijpkracht licht verbetert. Men zag op korte termijn geen verbetering in knijpkracht en kwaliteit van leven. Zowel voor de primaire als de secundaire uitkomsten zag men geen effect op lange termijn, al berust dit resultaat op een meta-analyse van slechts 3 studies. De lage zekerheid van bewijs berust voornamelijk op methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde RCT's, alsook op de inconsistentie van de resultaten. Daarom en ook wegens de belangrijke klinische heterogeniteit tussen de studies zijn de resultaten moeilijk te extrapoleren naar de klinische praktijk. Voor de inclusie van oefentherapie in een revalidatieprogramma zal men dan ook vooral rekening moeten houden met persoonlijke voorkeuren van de persoon en de ervaring van de therapeut.

Referenties

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58:26-35. DOI: 10.1002/art.23176
2. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021-7. DOI: 10.1093/aje/kwf141
3. Behandeling van handartrose. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2022. Richtlijndatabase. Federatie Medisch specialisten.
4. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:149-62. DOI: 10.1002/acr.24131
5. Huang L, Zhang ZY, Gao M, et al. The effectiveness of exercise-based rehabilitation in people with hand osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2024;54:457-67 DOI: 10.2519/jospt.2024.12241
6. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826

Diureticum nog steeds eerste keuze bij de opstart van een bloeddrukverlagend geneesmiddel?

Referentie

Reinhart M, Puil D, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008161.pub3

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is het effect op sterfte, morbiditeit en studie-uitval van eerstekeusdiuretica (thiaziden, thiazide-achtigen, lisdiuretica) versus andere geneesmiddelenklassen voor de initiële behandeling van hypertensie?

Achtergrond

De netwerkmeta-analyse van Psaty (2003) toonde met een hoge graad van bewijskracht aan dat laaggedoseerde (thiazide) diuretica de beste eerstekeusbehandeling zijn voor arteriële hypertensie (1,2). Een systematische review van de Cochrane Collaboration verzamelde in 2018 alle placebogecontroleerde RCT's over de behandeling van hypertensie en bevestigde nogmaals de superioriteit van een lage dosis thiazide-diureticum (3,4). In de duiding noemde Minerva dit de 'ultieme studie' omdat we placebogecontroleerd onderzoek over de medicamenteuze behandeling van hypertensie wegens ethische redenen niet meer als mogelijk beschouwden. Een recente Cochrane systematische review onderzocht opnieuw het bewijs over het effect van eerstekeusdiuretica versus andere geneesmiddelenklassen voor de behandeling van hypertensie (5).

Samenvatting

Methodologie

Cochrane systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Hypertension Specialized Register tot juni 2022
- CENTRAL, MEDLINE, Embase, tot maart 2021
- referentielijsten van gevonden studies
- contacteren van auteurs voor additionele studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's met minstens 1 jaar follow-up die eerstekeusdiuretica (thiaziden, thiazide-achtigen of lisdiuretica) *head-to-head* vergeleken met andere initiële behandelingen voor hypertensie (bèta-blokkers, calciumantagonisten, alfa-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren, centraal werkende antihypertensiva) met gegevens over mortaliteit en morbiditeit die volgens intention-to-treat geanalyseerd konden worden
- exclusiecriteria: studies zonder gegevens over de primaire uitkomstmaten (*zie verder*)
- uiteindelijke inclusie van 20 studies met meestal >500 deelnemers waarvan 9 studies met >1000 en 1 studie (ALLHAT-studie) met 40 000 deelnemers; 15 studies vergeleken thiaziden (meestal hydrochlorothiazide) en 5 studies vergeleken thiazide-achtigen (chloortalidon of indapamide) met calciumantagonisten (N=8), bèta-blokkers (n=6), ACE-inhibitoren (N=5), alfa-blokkers

(N=3), sartanen (N=2), directe renine-inhibitoren (N=1) en centraal werkende antihypertensiva (N=1).

Bestudeerde populatie

- totale inclusie van 90 000 deelnemers, in de meeste studies zowel mannen als vrouwen (in 5 studies alleen mannen), van middelbare leeftijd (meestal gemiddeld 50 tot 60 jaar), met primaire hypertensie (gedefinieerd als een bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg in rust tijdens twee opeenvolgende conventionele metingen*, eventueel met comorbiditeit of cardiovasculaire risicofactoren (zoals type 2-diabetes).

* met kwik- of draagbare oscillometrische manometer met manchette op ontblote gebogen bovenarm bij rust in zittende houding

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - globale mortaliteit
 - aantal patiënten met minstens 1 ernstig ongewenst effect
 - aantal deelnemers met minstens 1 van de volgende cardiovasculaire gebeurtenissen: CVA, coronaire hartziekte (plotse dood, fataal en niet-fataal myocardinfarct), hospitalisatie of overlijden door congestief hartfalen, andere vasculaire gebeurtenissen zoals geruptureerd aneurysma (dus geen angina pectoris, TIA, revascularisatieprocedures of hypertensieve crisis)
 - fataal en niet-fataal CVA
 - coronaire hartziekten: fataal en niet-fataal myocardinfarct, plotse dood
 - mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen
 - elke studie-uitval wegens ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten:
 - percentage patiënten waarbij de dosis moet opgedreven of een 2^{de} of 3^{de} antihypertensivum moet toegevoegd worden
 - percentage patiënten dat moet switchen naar een ander antihypertensivum
 - systolische en diastolische bloeddruk na 1 jaar behandeling
- dichotome uitkomsten werden uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% BI; continue uitkomsten werden uitgedrukt in gemiddeld verschil (MD) met 99% BI
- men definieerde milde hypertensie als een bloeddruk 140-159/90-99 mmHg, matige hypertensie 160-179/100-109 mmHg en ernstige hypertensie $\geq 180/110$ mmHg.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in globale mortaliteit tussen eerstekeusdiuretica enerzijds en bèta-blokkers (N=5), calciumantagonisten (N=7), ACE-inhibitoren (N=3) en alfa-blokkers (N=1) anderzijds (matige kwaliteit van bewijs)
 - geen verschil in aantal patiënten met minstens 1 ernstig ongewenst effect tussen eerstekeusdiuretica en calciumantagonisten (N=2) (lage kwaliteit van bewijs)
 - **minder** deelnemers die minstens 1 cardiovasculaire gebeurtenis doormaken met eerstekeusdiuretica versus alfa-blokkers (RR 0,74 met 95% BI van 0,69 tot 0,80; N=2; matige kwaliteit van bewijs), bèta-blokkers (RR 0,88 met 95% BI van 0,78 tot 1,00; N=4; matige kwaliteit van bewijs) en calciumantagonisten (RR 0,93 met 95% BI van 0,89 tot 0,98; N=6; matige kwaliteit van bewijs), maar niet versus ACE-inhibitoren (N=6; matige kwaliteit van bewijs)
 - **minder** fataal en niet-fataal CVA met eerstekeusdiuretica en alfa-blokkers (N=2; matige kwaliteit van bewijs) versus ACE-inhibitoren (RR 0,89 met 95% BI van 0,80 tot 0,99; N=3; matige kwaliteit van bewijs), maar niet versus bèta-blokkers (N=4; lage kwaliteit van bewijs), calciumantagonisten (N=6; matige kwaliteit van bewijs)

- geen verschil in coronaire hartziekten tussen eerstekeusdiuretica enerzijds en bèta-blokkers (N=4; lage kwaliteit van bewijs), calciumantagonisten (N=6; matige kwaliteit van bewijs), ACE-inhibitoren (N=3; matige kwaliteit van bewijs) en alfa-blokkers (N=2; matige kwaliteit van bewijs) anderzijds
- **minder** mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen met eerstekeusdiuretica versus alfa-blokkers (*RR 0,51 met 95% BI van 0,45 tot 0,58*; N=1; matige kwaliteit van bewijs) en calciumantagonisten (*RR 0,74 met 95% BI van 0,66 tot 0,82*; N=6; matige kwaliteit van bewijs), maar niet versus bèta-blokkers (N=1; lage kwaliteit van bewijs) en ACE-inhibitoren (N=2; matige kwaliteit van bewijs)
- minder studie-uitval door ongewenste effecten met eerstekeusdiuretica versus bèta-blokkers (*RR=0,78 met 95% BI van 0,71 tot 0,86*; N=5; matige kwaliteit van bewijs), calciumantagonisten (*RR=0,81 met 95% BI van 0,75 tot 0,88*; N=7; lage kwaliteit van bewijs), ACE-inhibitoren (*RR=0,73 met 95% BI van 0,64 tot 0,84*; N=3; matige kwaliteit van bewijs) en alfa-blokkers (*RR=0,70 met 95% BI van 0,54 tot 0,89*; N=3; lage kwaliteit van bewijs)
- er zijn onvoldoende gegevens voor een vergelijking tussen eerstekeusdiuretica enerzijds en sartanen, renine-inhibitoren en centraal werkende antihypertensiva anderzijds
- **secundaire uitkomstmaten**
 - statistisch significant meer nood aan opdrijven van de dosis of toevoegen van een 2^{de} of 3^{de} antihypertensivum met eerstekeusdiuretica versus bèta-blokkers, maar deze nood was lager met eerstekeusdiuretica versus calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en alfa-blokkers
 - statistisch significant minder nood aan switchen naar een ander antihypertensivum met eerstekeusdiuretica versus alfa-blokkers
 - na 1 jaar was er meer systolische bloeddrukverlaging met eerstekeusdiuretica versus bèta-blokkers (MD -2,94 met 99% BI van -3,58 tot -2,29; N=5), calciumantagonisten (MD -1,36 met 99% BI van -1,80 tot -0,92; N=7), ACE-inhibitoren (MD -2,39 met 99% BI van -2,93 tot -1,86; N=4) en alfa-blokkers (MD -3,01 met 99% BI van -3,65 tot -2,37; N=2)
 - na 1 jaar was er meer diastolische bloeddrukverlaging met eerstekeusdiuretica versus ACE-inhibitoren (MD -0,37 met 99% BI van -0,67 tot -0,07; N=4), maar was er een toename in diastolische bloeddruk met eerstekeusdiuretica versus calciumantagonisten (MD 0,47 met 99% BI van 0,20 tot 0,73; N=7).

Conclusie van de auteurs

Wanneer ze gebruikt worden als eerstekeusgeneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie geven thiaziden en thiazide-achtige diuretica in vergelijking met bètablokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en alfa-blokkers waarschijnlijk geen daling van de mortaliteit maar mogelijk wel een daling van sommige andere uitkomsten zoals cardiovasculaire gebeurtenissen en uitval wegens ongewenste effecten.

Financiering van de studie

Geen financiering vermeld.

Belangenconflicten auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze Cochrane systematische review is methodologisch correct uitgevoerd volgens de richtlijnen van het Cochrane handboek (6). Alleen RCT's met een head-to-head vergelijking tussen een eerstekeusdiureticum en een ander antihypertensivum als initiële behandeling voor hypertensie

kwamen in aanmerking. Een ander belangrijk inclusiecriteria was het kunnen beschikken over intention-to-treatgegevens. Auteurs werden gecontacteerd wanneer er gegevens ontbraken. Voor de meeste studies was er een onduidelijk risico van selectiebias wegens onvoldoende gegevens over randomisatie en concealment of allocation. Voor minder dan een kwart van de studies was er een duidelijke blinding van deelnemers en artsen. Anderzijds was er voor meer dan een kwart van de studies een hoog risico van performance bias door afwezigheid van blinding. Ook blinding van effectbeoordelaars was duidelijk in slechts de helft van de geïncludeerde studies. Voor meer dan een kwart van de studies was er een hoog risico van attrition bias door de hoge studie-uitval. Interessant is dat de onderzoekers twee bijkomende bronnen van bias evalueerden. Van de 20 geïncludeerde studies werden er 12 duidelijk gesponsord door de farmaceutische firma van de molecule waarmee het eerstekeusdiureticum vergeleken werd, wat de onderzoekers als een hoog risico van bias beschouwden. Ook ging men na in hoeverre het studieprotocol een verschil toeliet in het toevoegen van extra medicatie om de bloeddrukdaling te optimaliseren (*stepped care*) in de groep die eerstelijnsdiuretica kreeg en de groep die initieel een ander antihypertensivum kreeg. Voor 7 studies kon men een inconsistent gebruik van bijkomende antihypertensiva vaststellen. De onderzoekers zagen dit als een belangrijke bron van bias omdat men hierdoor de reële winst van diuretica kon maskeren. Omdat de meeste studies een hoog risico hadden van bias door sponsoring of door verschillen in toegevoegde medicatie, alsook van performance of attrition bias kon men aan geen enkel resultaat een hoge zekerheid van bewijs toekennen. Voor resultaten met een belangrijke statistische heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) voorzag men sensitiviteitsanalyses (kleine versus grote studies, wel of geen supplementaire medicatie, gebruikte dosis thiaziden). Dat leverde geen substantiële veranderingen in de resultaten op.

Bespreking van de resultaten

De belangrijkste bevinding van deze studie is dat eerstekeusdiuretica voor geen enkele primaire uitkomstmaat minder goed scoorden dan andere antihypertensiva bij een initieel gebruik. In vergelijking met alfablokkers, bèta-blokkers en calciumantagonisten waren er bovendien minder cardiovasculaire gebeurtenissen. En in vergelijking met ACE-inhibitoren minder fatale en niet-fatale CVA's. De resultaten hebben echter alleen betrekking op thiaziden (meestal hydrochlorothiazide) en thiazide-achtigen (chlorthalidon en indapamide). Alhoewel de auteurs initieel planden om ook het belang van furosemide te onderzoeken als eerstelijnsbehandeling voor hypertensie, vonden ze hierover slechts één enkele publicatie. Dit is eigenlijk niet verwonderlijk want lisdiuretica worden in richtlijnen niet beschouwd als eerstekeusantihypertensiva. Hoewel men nergens duidelijk vermeldt wat bedoeld wordt met een 'lage dosis' thiazide, mogen we ervan uitgaan dat het waarschijnlijk gaat om de helft van een standaarddosis (voor chloortalidon is dat dan 25 mg/2) (7). In drie oudere studies (1982-87) gebruikte men hoge dosissen thiazide (telkens in vergelijking met een bèta-blokker), in navolging van de toen bestaande richtlijnen. Mogelijk bestaat er tussen de studies een verschil in comorbiditeit (in de grootste studie, de ALLHAT-studie, had 40% type 2-diabetes). Er ontbreken jammer genoeg subgroepanalyses die de voor- of nadelen van een specifiek antihypertensivum op comorbiditeit onderzoeken. Evenmin kan men besluiten of de resultaten het rechtstreeks gevolg zijn van een daling van de systolische en/of de diastolische bloeddruk.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NHG richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement, laatste aanpassing: sept 2024' vermeldt bij medicatiekeuze voor bloeddrukbehandeling zowel diuretica, ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten als bèta-blokkers omdat ze een even groot bloeddrukverlagend effect hebben en allemaal bruikbaar zijn bij bloeddrukbehandeling (8). Er wordt wel aanbevolen om ook cardiovasculaire morbiditeit mee te betrekken bij de keuze. En verder bevelen ze aan om te starten met monotherapie als de systolische bloeddruk relatief laag is (<150 mmHg) en/of bij oudere en kwetsbare patiënten. Ebpnet.be, citeert de Domus medica richtlijn van 2009 momenteel in herziening: 'Bij hypertensiepatiënten zonder comorbiditeit is de eerste keus een laag gedoseerd thiazide(-achtig) diureticum. Als tweede optie of als associatie met een diureticum zijn bètablokkers, ACE-inhibitoren/sartanen of een calciumantagonist aangewezen (GRADE 1A)' (9).

Besluit van Minerva

Deze Cochrane systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit vergeleek het effect van een laag gedoseerd thiazide(-achtig) diureticum als initiële eerstekeusbehandeling voor hypertensie met andere klassen van antihypertensiva. Er kon geen verschil in globale mortaliteit aangetoond worden. Laag gedoseerde thiazide(-achtige) diuretica gingen wel gepaard met minder cardiovasculaire gebeurtenissen en moesten minder gestopt worden wegens ongewenste effecten. Of deze bevindingen te veralgemenen zijn naar patiënten met comorbiditeit is met deze studie niet duidelijk. De meeste geïnccludeerde studies hadden een hoog risico van bias op een of meerdere domeinen, waaronder bias door sponsoring van de farmaceutische industrie.

Referenties

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43. DOI: 10.1001/jama.289.19.2534
2. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
3. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 4. DOI : 10.1002/14651858.CD001841.pub3
4. De Cort P. Startbehandeling voor hypertensie: het ultieme onderzoek. *Minerva Duiding* 15/03/2019.
5. Reinhart M, Puil D, Salzwedel DM, Wright JM. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7.
6. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5 (updated August 2024)*. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook
7. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1427
8. Cardiovasculair risicomanagement. (M84) NHG-Standaard 2019. Laatste aanpassing september 2024.
9. Globaal cardiovasculaire risicobeheer. *Domus Medica* 2007. Ebpracticenet.