



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud april 2020 volume 19 nummer 3

Duiding

- Verbeteren bèta-blokkers en remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) de overleving en verminderen ze de morbiditeit bij personen met chronisch hartfalen met bewaarde ejectionfracatie?
Maureen Lanssen, Michel De Jonghe 26
- Is dextrose 5% een alternatief voor corticosteroïdinjecties ter behandeling van carpaletunnelsyndroom?
Olivier Van Overschelde, Michel De Jonghe 31

Bondig

- Achillespeesruptuur: conservatieve of chirurgische behandeling?
Jean-François Kaux 35

Verbeteren bèta-blokkers en remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) de overleving en verminderen ze de morbiditeit bij personen met chronisch hartfalen met bewaarde ejection fractie?

Referentie

Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2

Duiding

Maureen Lanssen, assistante en médecine générale, UCLouvain, Michel De Jonghe, CAMG UCLouvain

Klinische vraag

Hoe doeltreffend zijn bèta-blokkers, mineralocorticoïde receptorantagonisten (MRA), angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-inhibitoren), angiotensine II-antagonisten (sartanen) en angiotensinereceptor-neprilysineremmers/angiotensineantagonisten versus placebo of geen behandeling op het vlak van overleving, cardiovasculaire morbiditeit, hospitalisatie voor hartfalen, kwaliteit van leven en kaliumspiegels bij personen met chronisch hartfalen met bewaarde ejection fractie?

Achtergrond

Hartfalen is een veel voorkomende aandoening die optreedt wanneer de hartfunctie achteruitgaat. Hartfalen uit zich in kortademigheid en vermoeidheid en een lagere levensverwachting (1-5). Myocardcontractiliteit wordt gemeten aan de hand van de ventriculaire ejection fractie. Deze kan gedaald (<40%), bewaard (≥50%) of gemiddeld (40 tot 49%) zijn. In ongeveer de helft van de gevallen van hartfalen is er een verminderde myocardcontractiliteit (hartfalen met verminderde ejection fractie). Hier hebben verschillende behandelingen hun werkzaamheid inzake overleving en vermindering van het aantal hospitalisaties bewezen. In het geval van hartfalen met bewaarde ejection fractie (HF-BEF) is het echter onzeker of deze medicamenteuze behandelingen wel gunstige effecten hebben. In 2019 publiceerde Minerva reeds een kritische analyse van een systematische review met meta-analyse over de werkzaamheid van geneesmiddelen bij hartfalen met bewaarde ejection fractie (6,7). We kwamen toen tot het besluit dat de bevindingen uit de review onvoldoende bewijs opleverden om de bestaande aanbevelingen (gebruik van diuretica voor de symptomatische behandeling van vochtretentie) in vraag te stellen (4,5). We benadrukten wel het mogelijke belang van bèta-blokkers bij sommige patiënten bij wie het fenotype nog bepaald moest worden. Een nieuwe meta-analyse van de Cochrane Collaboration onderzocht deze vraag opnieuw met, volgens de auteurs, een striktere methodologie.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Embase, Embase classic, ClinicalTrials.gov, Cochrane central register of controlled trials (central) in the Cochrane Library, Medline (Ovid 1946 to July week 2 2017), Medline in-process and other non-indexed citations, Ovid, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); tot juli 2017

- referentielijsten van de gevonden artikels, contact met de auteurs en promotoren van de studies
- doorgedreven zoektocht naar alle beschikbare informatie voor elke geïncludeerde studie; indien nodig werd contact opgenomen met de auteurs van de originele artikels
- geen beperkingen qua taal of publicatietype.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: de auteurs includeerden RCT's met een parallelle groepsofzet, met volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) met een linkerventriek-ejectiefractie (LVEF) $>40\%$; volledige publicaties of alleen abstracts en niet-gepubliceerde studies
- exclusiecriteria: crossover-studies die methodologisch niet geschikt bleken voor de klinische vraag
- van de 7 831 gevonden studies werden er 37 geselecteerd.

Studiepopulatie

- 18 311 volwassen deelnemers van 18 jaar of ouder werden verdeeld volgens leeftijd, geslacht, ejectiefractie tussen 40% en 49% of $\geq 50\%$, een follow-upduur van <12 maanden of ≥ 12 maanden; er werden ook subgroepen samengesteld op basis van de cardiovasculaire mortaliteit en de nood tot hospitalisatie voor hartdecompensatie.

Uitkomstmeting

- primaire eindpunten: cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie voor hartdecompensatie, hyperkaliëmie
- secundaire eindpunten: mortaliteit door alle oorzaken, kwaliteit van leven (gemeten met de 'Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire' (8) of de 'Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire' (9)), studie-uitval wegens hypotensie, hyperkaliëmie, nierfalen.

Resultaten

- primaire eindpunten:
 - er werden 10 studies geïncludeerd (3 087 deelnemers) over bèta-blokkers: een gepoolde analyse wees op een afname van de cardiovasculaire mortaliteit (15% van de deelnemers in de interventiegroep versus 19% in de controlegroep; RR 0,78 met 95% BI van 0,62 tot 0,99; number needed to treat (NNT) van 25; N=3 studies; n=1 046 deelnemers); nochtans was de kwaliteit van het bewijs volgens GRADE laag en werd er geen effect waargenomen op de cardiovasculaire mortaliteit wanneer de analyse werd beperkt tot de studies met een laag risico van bias (RR 0,81 met 95% BI van 0,50 tot 1,29; N=1 onderzoek; n=643 deelnemers); er was geen effect op de mortaliteit door alle oorzaken, noch op het aantal hospitalisaties voor hartfalen, noch op de kwaliteit van leven, maar gezien de beperkte beschikbare gegevens zijn deze effecten onzeker
 - er werden 12 studies geïncludeerd (4 408 deelnemers) over mineralocorticoïde receptorantagonisten (MRA): de behandeling met MRA verminderde het aantal hospitalisaties voor hartfalen (11% van de deelnemers in de interventiegroep versus 14% in de controlegroep; RR 0,82 met 95% BI van 0,69 tot 0,98; NNT 41; N=3 studies; n=3 714 deelnemers; bewijs van matige kwaliteit volgens GRADE); het effect op de uitkomstmeting van de cardiovasculaire mortaliteit, van de mortaliteit door alle oorzaken en van de kwaliteit van leven was echter gering of onbestaande; een behandeling met MRA was geassocieerd met een hoger risico van hyperkaliëmie (16% van de deelnemers in de interventiegroep versus 8% in de controlegroep; RR 2,11 met 95% BI van 1,77 tot 2,51; N=6 studies; n=4 291 deelnemers; bewijs van hoge kwaliteit volgens GRADE)

- 8 geïncludeerde studies (2 061 deelnemers) onderzochten ACE-inhibitoren: het bewijs werd beoordeeld als zijnde doorgaans van matige kwaliteit volgens GRADE; er zijn aanwijzingen dat ACE-inhibitoren waarschijnlijk weinig of geen effect hebben op de cardiovasculaire mortaliteit, de mortaliteit door alle oorzaken, het aantal hospitalisaties wegens hartfalen of de kwaliteit van leven; gegevens over het effect van ACE-inhibitoren op de hyperkaliëmie waren slechts beschikbaar voor één enkele geïncludeerde studie (RR 5,27 met 95% BI van 0,26 tot 106,16; n=74 deelnemers; zeer laag niveau van bewijs)
- 8 geïncludeerde studies (8 755 deelnemers) onderzochten de angiotensine II-antagonisten (sartanen): het bewijs volgens GRADE was over het algemeen van hoge kwaliteit; er zijn aanwijzingen dat de behandeling met sartanen weinig of geen effect heeft op de cardiovasculaire mortaliteit, de mortaliteit door alle oorzaken, het aantal hospitalisaties wegens hartfalen of de kwaliteit van leven; sartanen waren geassocieerd met een verhoogd risico van hyperkaliëmie (0,9% van de deelnemers in de interventiegroep versus 0,5% in de controlegroep; RR van 1,88 met 95% BI van 1,07 tot 3,33; N=2 studies; n=7 148 deelnemers; bewijs van hoge kwaliteit volgens GRADE)
- de auteurs identificeerden slechts 1 lopend placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van de angiotensinereceptor-nepriylsineremmers) (ARNi) bij personen met hartfalen met bewaarde ejectionfractie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er aanwijzingen zijn dat een behandeling met MRA het aantal hospitalisaties voor hartfalen vermindert bij personen met hartfalen met bewaarde ejectionfractie (HF-BEF). De effecten op uitkomstmaten gerelateerd aan de mortaliteit en de kwaliteit van leven blijven echter onduidelijk. De beschikbare gegevens voor bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en ARNi zijn beperkt. Het is bij gebrek aan een alternatieve indicatie voor hun gebruik overigens niet duidelijk of deze behandelingen een rol spelen bij de behandeling van HF-BEF. Deze grondig uitgevoerde review wijst op de nog steeds grote lacunes in het wetenschappelijk bewijs, die hopelijk kunnen worden aangevuld dankzij de verschillende thans lopende grote klinische studies.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het NIHR (National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure en NIHR Incentive-financiering voor Cochrane Heart).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur vermeldt een beurs te hebben ontvangen van het NIHR (National Institute for Health Research via Cochrane Infrastructure en NIHR Incentive-financiering voor Cochrane Heart) en ook een subsidie van UKRI (UK Research and Innovation) voor onderzoek van gezondheidsgegevens. Twee auteurs hebben vergoedingen van meerdere farmaceutische firma's ontvangen. De andere auteurs vermelden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review met meta-analyses verrichtten een grondig literatuuronderzoek in verschillende databanken en hielden rekening met verschillende talen; ze namen ook rechtstreeks contact op met auteurs en maakten in hun zoektocht naar niet-gepubliceerd materiaal een handmatige selectie van congresabstracts. De selectie van de studies gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. In geval van discordantie werd een derde partij geraadpleegd. De inclusie- en exclusiecriteria waren vooraf duidelijk vastgelegd. Men excludeerde patiënten die niet voldeden aan de definitie van hartfalen, alsook studies met inadequate protocollen of niet-adequaat beschreven diagnostische methoden. Twee auteurs beoordeelden, los van elkaar, het risico

van bias met behulp van de criteria van het 'Cochrane handbook for systematic reviews of interventions' (Higgins 2011). Het risico van bias werd in drie subgroepen ingedeeld: hoog, gemiddeld en laag risico. In een tabel maakten ze een classificatie van de risico's van bias voor elke studie. In 26 studies was het risico van bias onduidelijk. De auteurs merken op dat ze mogelijk bestaande studies hebben gemist en dat sommige studies niet werden vermeld omdat ze op sommige punten onduidelijk waren. Hiervoor wachtten ze nog op de reactie van de onderzoekers. De auteurs gebruikten de GRADE-methodiek om het niveau van bewijs te beoordelen waarop de resultaten van de studies steunen. Slechts twee auteurs van deze studie rapporteerden belangenconflicten. In deze meta-analyse stelden de auteurs significante verschillen vast tussen de onderzochte studies (kleinschaligheid, niet-significant behandelingseffect). Ze gebruikten in geval van beperkte heterogeniteit een fixed-effects-model en in geval van grotere heterogeniteit ($I^2 \geq 50\%$) een random-effects-model. Alleen de follow-upduur kon worden gebruikt om subgroepen te maken, want voor de andere criteria waren er geen gegevens beschikbaar.

Crossover-studies werden uitgesloten omdat ze niet geschikt werden geacht voor de onderzoeksvraag van de review en niet passen bij het progressieve karakter van hartfalen. De auteurs wilden een eventuele publicatiebias nagaan. Voor elke vergelijking konden niet voldoende studies gepoold worden, waardoor men geen funnel plot kon opstellen.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review met meta-analyses includeerde 37 studies, terwijl de eerder in Minerva geanalyseerde studie van Zheng et al. 22 studies omvatte (6,7).

Deze review wijst op een gunstig effect van bètablokkers bij hartfalen met bewaarde ejectionfracctie; de kwaliteit van het bewijs is echter laag wegens de beperkte steekproef of de onduidelijke methodologie van de geïncludeerde studies (10). Bovendien wordt er geen voordeel meer waargenomen wanneer men alleen de resultaten van studies met een laag risico van bias analyseerde. Ondanks de toename van het aantal studies over dit onderwerp en de uitbreiding van de onderzochte moleculen (carvedilol, nebivolol, propranolol, metoprolol en bisoprolol), krijgen we dus hieromtrent nog geen duidelijk antwoord (6).

Wat het aantal hospitalisaties voor hartfalen betreft, blijkt uit de meta-analyse een gunstig effect van mineralocorticoïde receptorantagonisten, maar weliswaar met een matig niveau van bewijs. We brengen in herinnering dat mineralocorticoïden geen bewezen effect hebben op de mortaliteit door alle oorzaken noch op de cardiovasculaire mortaliteit. Er waren alleen resultaten beschikbaar voor 3 van de 12 geïncludeerde RCT's. We merken ook op dat het risico van hyperkaliëmie verdubbelt.

De resultaten voor ACE-inhibitoren en sartanen versus placebo of geen behandeling zijn klinisch niet relevant.

Ten slotte observeerde men geen enkel positief effect op de kwaliteit van leven; de kwaliteit van het bewijs was immers zwak, ongeacht de bestudeerde moleculen.

Er waren geen voltooide studies voorhanden over het effect van angiotensinereceptor-neprilysineremmers bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectionfracctie.

Deze systematische review heeft enkele beperkingen. Zo weten we niet of de onderzochte studiestudiepopulatie andere comorbiditeiten had, of de meerderheid ervan uiteindelijk behoorde tot een meer specifieke leeftijdsgroep. We kennen evenmin de geografische spreiding van de geïncludeerde studies om te kunnen beoordelen of de resultaten van deze review extrapolbaar zijn. Desondanks formuleren de auteurs een eerlijk besluit. Ze geven toe dat er nog steeds grote lacunes zijn in het bewijs. Nieuwe meta-analyses over dit onderwerp leveren op dit moment niets nieuws op: er zijn heel wat blinde vlekken en alleen methodologisch correct uitgevoerde RCT's kunnen ons valide antwoorden geven. De auteurs spreken ook van meerdere thans lopende grote klinische studies die deze lacunes zouden moeten opvullen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration werd methodologisch zeer goed uitgevoerd, maar omvat talrijke studies waarvan de methodologische bias moeilijk te

beoordelen was. De review stelt dat het gebruik van mineralocorticoïde receptorantagonisten het aantal hospitalisaties voor hartfalen kan verminderen bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (HF-BEF), maar gepaard gaat met een toename van het risico van hyperkaliëmie. Het gunstige effect van bèta-blokkers is nog steeds niet duidelijk aangetoond. Wel is duidelijk bewezen dat ACE-inhibitoren en angiotensine-II-antagonisten (sartanen) geen klinisch voordeel opleveren bij HF-BEF. We moeten de resultaten met betrekking tot angiotensinereceptor-neprilysineremmers (ARNi) nog afwachten.

Voor de praktijk

De resultaten van deze review stroken met de huidige klinische praktijkrichtlijnen voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie (1-5).

Deze nieuwe systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration toont dat de mineralocorticoïde receptorantagonisten mogelijk een plaats hebben in de medicamenteuze aanpak van hartfalen met bewaarde ejectiefractie en bijdragen tot een daling van het aantal hospitalisaties voor hartfalen. Het effect van bèta-blokkers is nog steeds niet duidelijk, waardoor voorzichtigheid dus geboden is. ACE-inhibitoren en sartanen zijn daarentegen niet nuttig bij hartfalen met bewaarde ejectiefractie.

Referenties

1. Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P, et al. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liège* 2017;72:68-73. Geraadpleegd op https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/211781/1/rev%20med%20lg%20201702_04.pdf
2. Westphal JG, Bekfani T, Schulze PC, et al. What's new in heart failure therapy 2018? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27:921-30. DOI: 10.1093/icvts/ivy282
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic heart failure. A national clinical guideline. SIGN publication no. 147. March 2016.
6. Chevalier P. Welke geneesmiddelen zijn effectief voor de behandeling van hartfalen met bewaarde ejectiefractie? *Minerva* 2019;18(1):7-10.
7. Zheng SL, Chan FT, Nabebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407-15. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311652
8. Naveiro-Rilo JC, Diez-Juárez DM, Romero Blanco A, et al. Validation of the Minnesota living with heart failure questionnaire in primary care. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1419-27. DOI: 10.1016/S1885-5857(10)70276-0
9. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-12). Rev 2012/04/16. Geraadpleegd op <http://www.columbiaheartvalve.org/sites/default/files/PDF-Kansas-City-Questionnaire.pdf>
10. Yamamoto K. β -Blocker therapy in heart failure with preserved ejection fraction: importance of dose and duration. *J Cardiol* 2015;66:189-94. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.02.004

Is dextrose 5% een alternatief voor corticosteroidinjecties ter behandeling van carpaletunnelsyndroom?

Referentie

Wu YT, Ke MJ, Ho TY, et al. Randomized double-blinded clinical trial of 5% dextrose versus triamcinolone injection for carpal tunnel syndrome patients. *Ann Neurol* 2018;84:601-10. DOI: 10.1002/ana.25332

Duiding

Olivier Van Overschelde, assistant UCLouvain, Michel De Jonghe, CAMG UCLouvain

Klinische vraag

Zijn perineurale injecties met 5% dextrose doeltreffender dan corticosteroidinjecties voor de niet-chirurgische behandeling van matig ernstig carpaletunnelsyndroom?

Achtergrond

Minerva besprak reeds studies die de aanpak van het carpaletunnelsyndroom onder de loep namen (1-6). De conclusie was dat er hiervoor geen universeel erkend protocol bestaat. Daarom wordt doorgaans een trapsgewijze therapeutische aanpak gehanteerd, met eerst spalken en inname van NSAID's, daarna corticosteroidinjecties en als laatste pas een chirurgische ingreep. Men weet niet goed wat de meest geschikte medische handeling is naargelang de klinische ernst. Voor matig ernstige syndromen gebruikt men vaak een injectie met corticosteroiden. De hier besproken studie onderzocht een alternatief voor de corticosteroidinjecties en stelt het gebruik van dextrose voor. Dr. J. Lyftogt stelde deze behandeling al in 2005 voor, maar die werd sindsdien niet systematisch onderzocht (7). Deze klinische studie is de eerste die de doeltreffendheid van een dextrose-injectie vergelijkt met een corticosteroidinjectie.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria : patiënten met nachtelijke paresthesieën/dysesthesieën (met of zonder pijn in de hand) die ontstaan door de houding of door overmatige polsmobilisatie of die worden verlicht door met de hand te schudden; de diagnose carpaletunnelsyndroom wordt gesteld wanneer de patiënt sinds minstens 3 maanden last heeft van bovengenoemde symptomen en ten minste een van volgende symptomen: voosheid in de gevoelige gebieden van de mediane zenuw, zwakte met atrofie van de door de mediane zenuw geïnnerveerde thenarspiers, positieve phalantest en/of positief teken van Tinel (+)
- exclusiecriteria : voorgeschiedenis van polyneuropathie, aandoening van de plexus brachialis, polsoperaties, artritis, hypothyreoïdie, reumatologische aandoening of dragen van een pacemaker, warfarinebehandeling, reeds een corticosteroidinjectie gehad voor de behandeling van carpaletunnelsyndroom, trauma, huidinfectie of neoplasie op de injectieplaats, overgevoeligheid voor corticosteroiden
- tussen december 2016 en april 2018 werden in totaal 54 patiënten van 20 tot 80 jaar in de studie geïncludeerd; ze werden verdeeld in twee gelijke groepen (27 polsen behandeld met dextrose en 27 met corticosteroiden); er was geen significant verschil tussen de twee groepen wat betreft de demografische en klinische kenmerken zoals gemiddelde leeftijd (respectievelijk 58,6 +/-2,2 versus 54,3 +/-2,0 jaar), de plaats van de pijn (respectievelijk 10 linkerpols, 17 rechterpols versus 9 linkerpols, 18 rechterpols), de gemiddelde duur van de symptomen (respectievelijk 46,8 +/-8,9 versus 45,6 +/-9,4 maanden)
- de evaluaties werden uitgevoerd op 1, 3, 4 en 6 maanden na de injectie; de ernst van de pijn, van de paresthesieën of van de dysesthesieën werd beoordeeld aan de hand van de visueel

analoge schaal (VAS) op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn); de evaluatie van de ernst en de functionele status gebeurde op basis van de **Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ)** (11 vragen over de ernst van de symptomen en 8 over de functionele status, te scoren op een schaal van 0 tot 5 voor elke vraag).

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde klinische studie met 54 patiënten met matig ernstig carpaletunnelsyndroom die door een onafhankelijke onderzoeker willekeurig werden toegewezen aan twee groepen: een groep kreeg een injectie met 5 ml Vitagen en de andere groep een injectie met 3 ml (10 mg/ml) triamcinolonacetonide gemengd met 2 ml zoutoplossing; beide injecties gebeurden onder echografische begeleiding
- patiënten met bilateraal syndroom werden in dezelfde groep ingedeeld; aan alle patiënten werd gevraagd om twee weken voor aanvang van de studie, behalve paracetamol, geen andere conservatieve behandeling te gebruiken
- de klinische evaluatie gebeurde blind gedurende 6 maanden door een tweede onafhankelijke onderzoeker; de studie kreeg de schriftelijke toestemming van alle patiënten en is geregistreerd en opgenomen in www.ClinicalTrials.gov.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: pijnvermindering na 6 maanden volgens de visueel analoge schaal (VAS) in vergelijking met de basisscores van de twee groepen; een afname van minstens 1,3 op de VAS of 25% van de pijn wordt beschouwd als de minimale significante variatie in pijnintensiteit
- secundaire eindpunten:
 - evaluatie van de ernst en van de functionele status op basis van de Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ); de minimale significante variatie is 8,8 voor de ernst en 4 voor de functionele status
 - meting van de oppervlakte op de dwarsdoorsnede van de mediane zenuw op de injectieplaats (scafoïd-os pisiforme) op 1, 3 en 6 maanden na de injectie; elektrofysiologisch onderzoek heeft tot doel de geleidingssnelheid van de pijngevoeligheid en de distale motorlatentie te bepalen.

Resultaten

- primair eindpunt: **VAS**: de eerste 3 maanden na de injectie is er een significante verbetering van de symptomen in beide groepen, in vergelijking met hun respectieve beginwaarden; nochtans ziet men gedurende deze eerste 3 maanden geen significant verschil tussen de twee groepen; 4 tot 6 maanden na de injectie verbeteren de symptomen in de dextrosegroep significant ten opzichte van de beginwaarden; dat is niet het geval in de corticosteroïdgroep waar, ten opzichte van de beginwaarden, de symptomen niet langer verbeteren en de behandeling op maand 6 minder werkzaam is dan op maand 1; wanneer men beide groepen onderling vergelijkt, van maand 4 tot maand 6, merkt men een significante superioriteit van dextrose ten opzichte van corticosteroïden
- secundair eindpunten:
 - **BCTQ**: de eerste 3 maanden na de injectie is er een significante verbetering van de symptomen voor beide groepen ten opzichte van hun respectieve beginwaarden; nochtans is er geen significant verschil tussen de twee groepen wat betreft de werkzaamheid van de behandeling; in vergelijking met de respectieve beginwaarden blijven de symptomen 4 tot 6 maanden na de injectie in de dextrosegroep significant verbeteren; dat is niet het geval in de corticosteroïdgroep waar, ten opzichte van de beginwaarden, de behandeling minder werkzaam is dan in de eerste 3 maanden; men ziet zelfs geen significante verbetering meer van de symptomen op maand 6; wanneer men

- beide groepen onderling vergelijkt, van maand 4 tot maand 6, merkt men een significante superioriteit van dextrose ten opzichte van corticosteroiden
- **meting van de oppervlakte op de dwarsdoorsnede van de mediane zenuw op de injectieplaats en elektrofysiologisch onderzoek:** in de dextrosegroep was er, ten opzichte van de beginwaarden, een significante verbetering merkbaar, behalve van de distale motorlatentie op maand 1 en maand 6; in de corticosteroidgroep buigt de trend van verbetering van de parameters ten opzichte van de beginwaarden om vanaf de derde maand na de injectie en blijkt de behandeling op maand 6 minder werkzaam dan op maand 1; wanneer men beide groepen onderling vergelijkt, ziet men geen significant verschil in werkzaamheid van de behandeling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bij patiënten met matig ernstig carpaletunnelsyndroom 4 maanden na een eenmalige perineurale infiltratie met 5% dextrose volgens de VAS en de BCTQ een significante afname is van de pijn en de functionele beperkingen in vergelijking met een corticosteroidinfiltratie. Wegens de bijwerkingen van corticosteroiden stellen de auteurs dat dextrose een betere keuze is voor een perineurale infiltratie bij matig ernstig carpaletunnelsyndroom.

Financiering van de studie

Onderzoek gefinancierd door Tri-Service General Hospital (TSGH-C106-160), Taipei, Taiwan, Republiek China.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze gerandomiseerde klinische studie is geregistreerd op www.ClinicalTrials.gov. De studiepopulatie werd op basis van demografische en klinische kenmerken billijk verdeeld over de twee studiegroepen. Een onafhankelijke onderzoeker voerde de randomisatie uit op basis van een lijst met willekeurige cijfers (random number generation). De dextrosegroep werd vergeleken met de corticosteroidgroep, die hier als referentiebehandeling wordt beschouwd. Deze studie gebeurde dubbelblind volgens intention to treat en geeft duidelijke informatie over het aantal personen bij wie de behandeling werd stopgezet en over de studie-uitval ('lost to follow-up'). In totaal werd 6% van de patiënten uit de studie geweerd (3 weigerden deel te nemen, 2 hadden polyneuropathieën en 1 kreeg al een injectie). Bovenstaande argumenten wijzen op het feit dat deze RCT methodologisch correct werd uitgevoerd.

Interpretatie van de resultaten

We merken op dat, ook al is er een verbetering van de symptomen in de 2 groepen gedurende de eerste 3 maanden in vergelijking met de beginscores, er pas 4 maanden na de injectie een significant verschil wordt vastgesteld tussen de 2 groepen. De kortetermijneffecten (tot 3 maanden) zijn dus vergelijkbaar in beide groepen. Echter, 4 en 6 maanden na de injectie ziet men in de dextrosegroep een significante vermindering van de pijn en de functionele beperkingen ten opzichte van de corticosteroidgroep. Deze resultaten zijn op middellange termijn slechts significant volgens de VAS en de BCTQ. De meting op de injectieplaats van de oppervlakte op de dwarsdoorsnede van de mediane zenuw en het elektrofysiologisch onderzoek op maand 6 wijzen daarentegen op een aanzienlijke verbetering in de dextrosegroep in vergelijking met de corticosteroidgroep, hoewel dit verschil niet statistisch significant is.

De auteurs zijn zeer transparant in het rapporteren van sommige studiebeperkingen en van de mogelijke risico's op bias die de interpretatie van de resultaten zouden kunnen beïnvloeden:

- er werd geen rekening gehouden met het placebo-effect noch met spontane remissie, wat zou kunnen leiden tot een overschatting van de effecten van de behandeling
- het mechanisme van het behandelingseffect werd niet onderzocht
- potentiële bias met betrekking tot de dominante hand: wanneer een patiënt beide handen tegelijkertijd moet beoordelen, bestaat het risico dat de perceptie van wat men in de ene hand voelt, wordt beïnvloed door wat men in de andere hand voelt
- de ideale injectiedosis is onduidelijk en gebaseerd op wat gewoonlijk gebeurt met corticosteroiden.

Er moet ook worden opgemerkt dat de auteurs in hun conclusie pleiten voor het gebruik van dextrose eerder dan voor corticosteroiden. Ze leggen hierbij de nadruk op argumenten zoals het feit dat dextrose minder bijwerkingen geeft. Men kan zich afvragen wat de kracht is van dit argument aangezien de auteurs geen reserves hebben inzake het gebruik van dit type injectie en zich uitsluitend baseren op hun enige, klinische ervaring.

We mogen niet uit het oog verliezen dat de enige studie die deze voorafgaat, een studie is die dextrose vergelijkt met placebo en door dezelfde auteurs werd uitgevoerd, terwijl men klinisch meer terughoudend staat tegenover het gebruik van corticosteroiden (8). Daarom moeten we voorzichtig zijn bij de interpretatie van deze eerste resultaten, ook al zijn ze klinisch interessant. Verdere studies zijn nodig om de externe consistentie van deze resultaten te kunnen beoordelen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde studie opent de deur voor een alternatief voor de injectie met corticosteroiden ter behandeling van matig ernstige carpaletunnelsyndroom. De studieresultaten tonen dat, in vergelijking met corticosteroiden, het gebruik van 5% dextrose 6 maanden na de injectie de pijn en de functionele capaciteit significant verbetert. Het relatief recente gebruik van dextrose voor de behandeling van carpaletunnelsyndroom is van groot belang gelet op de mogelijke bijwerkingen van corticosteroiden (neurotoxiciteit). Er is echter bijkomend onderzoek nodig om de klinische risicobatenverhouding op korte en lange termijn beter te beoordelen.

Voor de praktijk

De richtlijn van Ebpracticienet voor de behandeling van carpaletunnelsyndroom (CTS) beveelt globaal een trapsgewijze aanpak aan, te beginnen met het opsporen en wegnemen van vooral werkgerelateerde triggers (9). Het natuurlijke beloop van de symptomen afwachten is een consequente behandelingsoptie (10,11). Bij matig ernstige gevallen van carpaletunnelsyndroom kan worden aanbevolen om 's nachts een spalk te dragen in een neutrale positie. Bij onvoldoende respons op de behandeling na enkele weken is het gerechtvaardigd om een injectie met corticosteroiden voor te stellen (9,11). Dit wordt tevens ondersteund door een Amerikaanse richtlijn (12).

Op basis van de resultaten van deze studie lijkt het vervangen van corticosteroiden door dextrose 5% een betrouwbaar alternatief. Dit kan een interessante behandelingsoptie zijn in vergelijking met corticosteroiden die aanleiding kunnen geven tot niet te verwaarlozen bijwerkingen. In dit stadium is het wetenschappelijk inzicht evenwel nog te beperkt. Meer studiegegevens uit bijkomend onderzoek zijn nodig om een duidelijk standpunt te kunnen innemen met betrekking tot deze therapeutische aanpak.

Referenties zie website



Achillespeesruptuur: conservatieve of chirurgische behandeling?

Referentie

Ochen Y, Beks RB, van Heijl M, et al. Operative treatment versus nonoperative treatment of Achilles tendon ruptures: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;364:k5120. DOI: 10.1136/bmj.k5120

Duiding

Jean-François Kaux, médecine physique et traumatologie du sport, CHU Université de Liège

Een acute achillespeesruptuur komt frequent voor (incidentie van 31 op 100 000 per jaar) en treft voornamelijk relatief jonge mensen (gemiddeld 37 tot 44 jaar); dit aantal stijgt voortdurend (1). Er is veel discussie over de al dan niet chirurgische aanpak ervan.

Uit verschillende meta-analyses van RCT's blijkt dat de chirurgische behandeling het risico van herruptuur aanzienlijk vermindert in vergelijking met een conservatieve behandeling (verschil van 5% tot 7%) (2-4). Een chirurgische behandeling geeft echter aanleiding tot een significante toename van complicaties zoals infectie, diepe veneuze trombose, laesie van de nervus suralis, enzovoort (risicoverschil van 16% tot 21%) (2-4).

De hier besproken systematische review omvat 29 studies (10 RCT's en 19 observationele studies) met in totaal 15 862 patiënten, van wie 9 375 chirurgisch en 6 487 conservatief werden behandeld (5). Het primaire eindpunt was het percentage herrupturen na conservatieve of chirurgische behandeling. De secundaire eindpunten waren aantal complicaties (infectie, zenuwbeschadiging, diepe veneuze trombose en longembool), functionele impact, sporthervatting en werkhervatting. De meta-analyse toont dat het risico van herrupturen significant kleiner is bij chirurgische behandeling (risicoverschil van 1,6%; RR van 0,43 met 95% BI van 0,31 tot 0,60; $p < 0,001$; $I^2 = 22\%$). Het risico van complicaties daarentegen (vooral infecties) ligt bij chirurgische behandeling significant hoger (risicoverschil van 3,3%; RR van 2,76 met 95% BI van 1,84 tot 4,13; $p < 0,001$; $I^2 = 45\%$). Men kwam tot deze bevinding in zowel observationele studies als RCT's. De functionele impact op korte en lange termijn verschilt niet significant tussen de twee benaderingen. Sporthervatting komt slechts aan bod in 4 studies en varieert tussen 6 en 8 maanden voor conservatieve behandeling versus 6 en 9 maanden voor chirurgische behandeling. De beschikbare gegevens daarover waren te beperkt voor een meta-analyse. Er werd geen significant verschil gezien tussen de twee benaderingen op het vlak van werkhervatting.

De meta-analyse door Deng et al. in 2017 rapporteerde niet meer bijwerkingen na een chirurgische behandeling en ook aanzienlijk minder herrupturen (6).

Opmerkelijk is, zoals Zhou et al. ook beschreven in hun meta-analyse van 2018, dat er in studies met vroegtijdige functionele revalidatie als interventie geen verschil was in het percentage herrupturen tussen de twee behandelingen (RR 0,60 met 95% BI van 0,26 tot 1,37; $p = 0,23$; $I^2 = 0\%$), (7). In 2012 kwamen Soroceanu et al. reeds tot het besluit dat in centra voor functionele revalidatie een conservatieve behandeling moet worden overwogen omdat het percentage herrupturen tussen beide behandelingen vergelijkbaar is en een conservatieve aanpak het risico van andere complicaties vermindert (4). In afwezigheid van een revalidatieprotocol verdient een chirurgische behandeling de voorkeur omdat het risico van herrupturen mogelijk kleiner is.

Helaas blijft het moeilijk om de literatuurgegevens met elkaar te vergelijken wegens grote verschillen in de protocollen met betrekking tot vermindering van gewichtsvermindering, tot behandelingswijzen, de evaluatie van de resultaten en de follow-upduur.

Besluit

De resultaten van deze nieuwe systematische review met meta-analyse voegen niets toe aan wat we al weten, behalve dat het risico van herrupturen van de achillespees na een niet-chirurgische behandeling mogelijk kleiner is dan vroeger werd aangenomen. Een conservatieve behandeling moet meer worden overwogen en vaker aangeboden. De nood aan robuuste RCT's blijft groot om een algoritme voor gedeelde besluitvorming te kunnen ontwikkelen dat chirurgen en artsen ondersteunt bij het maken van de juiste behandelingskeuze voor elke patiënt.

Voor de praktijk

Bij competitieatleten en chronische rupturen verdient een chirurgische behandeling volgens Ebpracticenet de voorkeur; conservatieve behandeling is een goed alternatief in geval van acute rupturen bij normaal-actieve patiënten, ouderen en patiënten die fysiek niet actief zijn (8).

Hoewel het risico van herruptuur van de achillespees lager is met een chirurgische behandeling, gaat deze behandelingsoptie, in vergelijking met een conservatieve behandeling, gepaard met een groter risico van complicaties, zoals infecties. De conservatieve behandeling moet vaker in overweging genomen worden. De voor- en nadelen van elke behandeling moeten worden besproken met de patiënt om de beste keuze te maken. Zo geven sporters misschien de voorkeur aan een chirurgische behandeling in de hoop om hun sportactiviteiten sneller te kunnen hervatten, terwijl een sedentaire persoon met minder verwachtingen op functioneel vlak eerder zal kiezen voor een conservatieve behandeling.

Referenties

1. Egger AC, Berkowitz MJ. Achilles tendon injuries. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2017;10:72-80. DOI: 10.1007/s12178-017-9386-7
2. Khan RJ, Carey Smith RL. Surgical interventions for treating acute Achilles tendon ruptures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD003674.pub4
3. Wilkins R, Bisson LJ. Operative versus nonoperative management of acute Achilles tendon ruptures: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2012;40:2154-60. DOI: 10.1177/0363546512453293
4. Soroceanu A, Sidhwa F, Aarabi S, et al. Surgical versus nonsurgical treatment of acute Achilles tendon rupture: a meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:2136-43. DOI: 10.2106/JBJS.K.00917
5. Ochen Y, Beks RB, van Heijl M et al. Operative treatment versus nonoperative treatment of Achilles tendon ruptures: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;364:k5120. DOI: 10.1136/bmj.k5120
6. Deng S, Sun Z, Zhang C, et al. Surgical treatment versus conservative management for acute Achilles tendon rupture: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Foot Ankle Surg* 2017;56:1236-43. DOI: 10.1053/j.jfas.2017.05.036
7. Zhou K, Song L, Zhang P, et al. Surgical versus non-surgical methods for acute Achilles tendon rupture: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Foot Ankle Surg* 2018;57:1191-9. DOI: 10.1053/j.jfas.2018.05.007
8. Achillestendinopathie en peesruptuur. Ebpracticenet. Laatste update: 24/07/2017. Laatste contextnazicht: 19/12/2017.