



# Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

## Inhoud mei 2018 volume 17 nummer 4

### Duiding

- Kunstmatige zoetstoffen op lange termijn schadelijk voor hart en metabolisme?  
Gert Laekeman 48
- Radiofrequente denervatie als behandeling voor chronische lagerugpijn  
De redactie van Minerva 52

### Bondig

- Het effect van manuele therapie, passieve fysieke behandelingen en acupunctuur bij patiënten met whiplash of andere vormen van nekpijn zonder structurele afwijkingen  
Fons De Schutter 56

# Kunstmatige zoetstoffen op lange termijn schadelijk voor hart en metabolisme?

## Referentie

Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929-39. DOI: 10.1503/cmaj.161390

## Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

## Klinische vraag

Wat zijn de negatieve metabole en cardiale effecten op lange termijn van het routinematige gebruik van kunstmatige zoetstoffen?

## Achtergrond

Minerva besprak in 2014 de resultaten van een goed uitgevoerde cohortstudie waaruit bleek dat er een verband bestaat tussen de inname van toegevoegde suiker en cardiovasculaire mortaliteit over een periode van 15 jaar (1-3). Dergelijke bevindingen stimuleren het gebruik van kunstmatige zoetstoffen als alternatief voor suiker. Jammer genoeg zijn positieve effecten op de gezondheid voor kunstmatige zoetstoffen, zoals aspartaam, sucralose en stevia-glycosiden, niet bewezen. Integendeel, wetenschappelijk onderzoek suggereert dat het routinematige gebruik van deze zoetstoffen ongunstige effecten heeft op het glucosemetabolisme en de energiebalans (4-6). Een meta-analyse wees op de tegenstrijdige resultaten van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met een bescheiden reductie van het lichaamsgewicht en van observationeel onderzoek met een toename van de BMI (7). Men peilde hierbij echter niet naar mogelijke negatieve cardiale en metabole effecten op lange termijn.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials tot januari 2016
- congressyllabi van de American Society for nutrition, de American Diabetes Association en de Obesity Society
- literatuurlijsten van relevante reviews en gevonden publicaties van studies
- grijze literatuur via OpenSIGLE en Google Scholar
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 7 RCT's (n=1 003) en 30 prospectieve cohortstudies (n=405 907) die het effect van kunstmatige zoetstoffen onderzochten na een follow-up van mediaan respectievelijk 6 (IQR 6-14) maanden en 10 (IQR 6-22) maanden
- exclusie van niet-origineel onderzoek (zoals reviews en commentaren), niet-humane studies, cross-over studies, quasi- en cluster-gerandomiseerde studies, interventionele studies die geen onderscheid kunnen maken tussen het mogelijke effect van kunstmatige zoetstoffen en andere interventies, cross-sectionele en retrospectieve observationele studies, observationele studies zonder beginwaarden voor gebruik van kunstmatige zoetstoffen of waarbij niet gecorrigeerd is voor **confounders**.

### *Bestudeerde populatie*

- personen ouder dan 12 jaar met gerapporteerd gebruik van kunstmatige zoetstoffen
- in de RCT's includeerde men personen met obesitas (N=1), overgewicht (N=4) en hypertensie (N=2).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: verandering in BMI
- secundaire uitkomstmaten: verandering in lichaamsgewicht en buikomtrek, glucosemetabolisme, incidentie van overgewicht en obesitas, incidentie van metabool syndroom, type 2-diabetes, arteriële hypertensie en andere cardiovasculaire uitkomsten
- meta-analyse volgens het **random effects model**.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat:
  - geen statistisch significant effect van kunstmatige zoetstoffen op BMI in een meta-analyse van 3 RCT's (n=242; I<sup>2</sup>=9%)
  - statistisch significant verband tussen dagelijks gebruik van kunstmatige zoetstoffen en toename van BMI na 3 tot 13 jaar in een meta-analyse van 2 cohortstudies (gewogen gemiddelde correlatie van 0,05 met 95% BI van 0,03 tot 0,06; n=21 256 gezonde volwassenen; I<sup>2</sup>=0%) en statistisch significant meer toename in BMI bij personen met de hoogste versus de laagste percentiel inname van kunstmatige zoetstoffen in 1 andere cohortstudie (gewogen gemiddeld verschil van 0,77 kg/m<sup>2</sup> met 95% BI van 0,47 tot 1,07; n=21 256)
- secundaire uitkomstmaten:
  - geen statistisch significant effect van kunstmatige zoetstoffen op lichaamsgewicht en buikomtrek in een meta-analyse van respectievelijk 5 RCT's (n=791; I<sup>2</sup>=81%) en 3 RCT's (n=683; I<sup>2</sup>=83%)
  - statistisch significant verband tussen dagelijks gebruik van kunstmatige zoetstoffen en toename in lichaamsgewicht na 2 tot 4 jaar in een meta-analyse van 2 cohortstudies (gewogen gemiddelde correlatie van 0,06 met 95% BI van 0,05 tot 0,07; n=32 405 gezonde volwassenen; I<sup>2</sup>=46%) en statistisch significant meer toename in buikomtrek bij personen met dagelijkse versus geen inname van kunstmatige zoetstoffen in 1 andere cohortstudie (gewogen gemiddeld verschil van 2,27 cm met 95% BI van 0,96 tot 3,58; n=384)
  - in observationeel onderzoek zag men een toename van de incidentie van overgewicht/obesitas (OR 1,84 met 95% BI van 1,28 tot 2,66; N=3, n=7 917, I<sup>2</sup>=0%), metabool syndroom (RR 1,31 met 95% BI van 1,23 tot 1,40; N=5, n=27 914, I<sup>2</sup>=0%), type 2-diabetes (RR 1,14 met 95% BI van 1,05 tot 1,25; N=9, n=400 571, I<sup>2</sup>=52%), arteriële hypertensie (HR 1,13 met 95% BI van 1,06 tot 1,20; N=5, n=232 630, I<sup>2</sup>=64%), CVA (RR 1,14 met 95% BI van 1,04 tot 1,26; N=2, n=128 176, I<sup>2</sup>=0%) en cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 1,32 met 95% BI van 1,15 tot 1,52; N=2, n=62 178, I<sup>2</sup>=0%) bij personen met de hoogste versus de laagste percentiel inname van kunstmatige zoetstoffen.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat er op basis van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek geen evidentie bestaat voor de voordelen van kunstmatige zoetstoffen op lichaamsgewicht. Resultaten van observationele studies suggereren dat het routinematige gebruik van kunstmatige zoetstoffen mogelijk geassocieerd is met een toename in BMI en een verhoging van het cardiometabole risico. Er is nood aan verder onderzoek naar de voor- en nadelen op lange termijn van kunstmatige zoetstoffen.

### **Financiering van de studie**

Geen rechtstreekse sponsoring.

## Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs hebben banden met de Canadian Institutes of Health Research; één auteur werd vergoed voor voordrachten door Medtronic.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch van goede kwaliteit. Een team van 5 onderzoekers sreeende meerdere databanken, alsook congressyllabi en grijze literatuur. Door het kleine aantal geïncludeerde studies kon men alleen voor de uitkomstmaat ‘incidentie van type 2-diabetes’ het risico van **publicatiebias** onderzoeken. Na imputatie van ontbrekende studies zag men niet langer een statistisch significante toename van de incidentie van type 2-diabetes, wat het risico van publicatiebias voor deze uitkomstmaat suggereert. Om het risico van bias te onderzoeken gebruikten de auteurs de **Cochrane Risk of Bias tool** voor RCT’s en de **Newcastle-Ottawa Scale** voor cohortstudies. De meeste RCT’s hadden een onduidelijk of hoog risico van bias. Behalve voor 2 studies die een placebogroep includeerden, was voor de andere RCT’s geen blinding van de deelnemers mogelijk. Ook voor de meeste cohortstudies was de methodologische kwaliteit matig.

De onderzoekers definiëren 1 primaire en verschillende secundaire uitkomsten, maar geven niet aan waarop dit onderscheid gebaseerd is (8). Door de klinische heterogeniteit was er slechts een beperkt aantal meta-analyses met een beperkt aantal studies mogelijk. De statistische heterogeniteit was globaal genomen eerder laag, wat de resultaten betrouwbaar maakt. Om vertaling naar de klinische praktijk te vereenvoudigen ware het misschien wel beter geweest om bepaalde continue uitkomstmaten zoals BMI te dichotomiseren (bijvoorbeeld: hoeveel patiënten (in procent) zagen hun BMI met hoeveel kg/m<sup>2</sup> toenemen of afnemen?).

### Interpretatie van de resultaten

Uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek blijken kunstmatige zoetstoffen op korte termijn geen invloed te hebben op BMI, gewicht en buikomtrek. In 2 RCT’s met langere follow-up (≥12 maanden) kon er wel een geringe daling van lichaamsgewicht vastgesteld worden. Hieruit conclusies trekken is echter niet mogelijk omdat deze studies een hoog risico van bias hadden en bovendien gesponsord waren door de industrie. In cohortstudies zag men een toename van BMI, gewicht en buikomtrek, alsook in incidentie van obesitas, metabool syndroom, hypertensie, type 2-diabetes, CVA en cardiovasculaire gebeurtenissen. De auteurs geven meerdere verklaringen voor het verschil tussen de resultaten in de RCT’s en de cohortstudies: de studieduur in de RCT’s was te kort, de meeste RCT’s zijn uitgevoerd met obese patiënten die een multifactorieel vermageringsprogramma volgden, er is een hoog risico van bias in de cohortstudies door een onvolledige zelfrapportage of door confounders waarvoor niet gecorrigeerd werd. Ook publicatiebias kan een rol gespeeld hebben (*zie hoger*). Enige voorzichtigheid is ook geboden bij het analyseren van de resultaten van deze meta-analyse. In plaats van aparte moleculen zoals stevioside, aspartaam en saccharine te onderzoeken, kijkt men meestal naar het effect van frisdranken bestaande uit verschillende mengsels als bron van kunstmatige zoetstoffen (1 tot 4 porties per dag versus minder dan 1 per week of per maand). Vermits verschillende kunstmatige zoetstoffen sterk in structuur en natuur verschillen, moet men rekening houden met uiteenlopende effecten. Zelfs het zoetend vermogen loopt sterk uiteen. Een meer recent overzichtsartikel bevestigt dat het bestuderen van alle kunstmatige zoetstoffen samen niet loont om onderbouwde uitspraken te doen over diverse uitkomsten zoals eetlust, inname van voedsel op korte termijn, kanker, diabetes, tandcariës, cardiovasculaire complicaties, neurologische en cognitieve effecten, depressie, chronische nieraandoeningen, gewichtstoename en obesitas (9). Verder onderzoek van uitkomsten specifiek gerelateerd aan welbepaalde zoetstoffen zal meer duidelijkheid moeten geven.

Het vervangen van suikers door kunstmatige zoetstoffen is geen garantie voor caloriearme voeding en dat kan de mogelijke toename in BMI en lichaamsgewicht met kunstmatige zoetstoffen verklaren. Het begrip ‘carbohydrate craver’ wijst op een behoefte aan koolhydraten om zich goed te voelen. Wie op

zoek gaat naar suikers voor een optimale stemming, zal wellicht niet voldaan zijn met kunstmatige zoetstoffen en op zoek gaan naar supplementaire suikers (10). De voldoening die mensen ondervinden bij het vinden en eten van suikerrijke voeding, wordt vergeleken met verslaving aan drugs. Deze vergelijking is weliswaar gesteund op dierexperimenteel onderzoek met onder andere cocaïne (11). DiNicolantonio et al. publiceerden een interessant overzicht van mogelijke werkingsmechanismen, waarbij endogene opioïden een rol zouden spelen (12).

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review van zowel gerandomiseerde gecontroleerde studies als van cohortstudies toont aan dat het dagelijks gebruik van kunstmatige zoetstoffen niet leidt tot gewichtsverlies of het verminderen van de incidentie van metabool syndroom, type 2-diabetes, hypertensie en cardiovasculaire gebeurtenissen. Cohortstudies suggereren zelfs een negatieve invloed op metabole en cardiale effecten. De resultaten moeten echter kritisch geïnterpreteerd worden wegens de grote heterogeniteit in substanties en frequentie van gebruik.

## Voor de praktijk

Deze studie toont aan dat het inzetten van kunstmatige zoetstoffen geen efficiënte strategie is om de BMI te beïnvloeden en het risico van type 2-diabetes en cardiovasculaire gebeurtenissen te reduceren. Globale maatregelen in verband met voeding en beweging blijven de belangrijkste maatregelen om overgewicht en obesitas te bestrijden (13) en het risico van type 2-diabetes (14), arteriële hypertensie (15) en cardiovasculaire gebeurtenissen (16) in te dijken.

## Referenties

1. Michiels B. Suiker: van energiebron naar dodelijke drug. [Editoriaal] *Minerva* 2014;13(8):92.
2. Michiels B. Toegevoegde suiker en cardiovasculaire mortaliteit. *Minerva* bondig 15/10/2014.
3. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:516-24. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13563
4. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:431-41. DOI: 10.1016/j.tem.2013.05.005
5. Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):488-93. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.029
6. Fowler SP. Low-calorie sweetener use and energy balance: results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiol Behav* 2016;164(Pt B):517-23. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.047
7. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765-77. DOI: 10.3945/ajcn.113.082826
8. Michiels B. De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews. *Minerva* 2015;14(10):128.
9. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J* 2017;16:55. DOI: 10.1186/s12937-017-0278-x
10. Wurtman J, Wurtman R. The Trajectory from Mood to Obesity. *Curr Obes Rep* 2018;7:1-5. DOI: 10.1007/s13679-017-0291-6
11. Ahmed SH, Guillem K, Vandaele Y. Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:434-9. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328361c8b8
12. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson WL. Sugar addiction: is it real? A narrative review. *Br J Sports Med* 2017;0:1-5. DOI:10.1136/bjsports-2017-097971
13. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Domus Medica*, 2006.
14. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica*, 2015.
15. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. *Domus Medica*, 2009.
16. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal Cardiovasculair risicobeheer. *Domus Medica*, 2007.

# Radiofrequente denervatie als behandeling voor chronische lagerugpijn

## Referentie

Juch JN, Maas ET, Ostelo RW, et al. Effect of Radiofrequency Denervation on Pain Intensity among patients with chronic low back pain: the Mint Randomized Clinical Trials. JAMA 2017;318:68-81. DOI: 10.1001/jama.2017.7918

## Duiding

De redactie van Minerva

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met chronische lagerugpijn het effect van radiofrequente denervatie (RFD) in vergelijking met actieve oefentherapie alleen op de pijnintensiteit na 3 maanden?

## Achtergrond

Met radiofrequente denervatie (RFD) tracht men de pijnleiding in de zenuwtakken naar de facetgewrichten, de sacro-iliacale gewrichten of de tussenwervelschijven te onderbreken door middel van een radiofrequente stroom. Momenteel bestaat er evidentie van zeer lage tot matige kwaliteit over de effectiviteit van radiofrequente denervatie als behandeling voor chronische lagerugpijn (1). In het kader van de terugbetaling werden in Nederland 4 RCT's opgezet om het effect van RFD te evalueren (2). Eén RCT, waarbij men specifiek het effect van RFD voor tussenwervelschijfaandoeningen evalueerde, moest vroegtijdig worden stopgezet wegens het te kleine aantal deelnemers. De resultaten van de 3 andere RCT's zijn samen in een recente publicatie opgenomen.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 681 patiënten tussen 18 en 70 jaar (gemiddelde leeftijd van 52,2 jaar), 61,8% vrouwen, gerekruteerd in 16 multidisciplinaire pijnklinieken in Nederland, met chronische lagerugpijn die niet reageert op conservatieve behandeling en zich situeert (op basis van de resultaten van anamnese en klinisch onderzoek) ter hoogte van de facetgewrichten (n=251), de sacro-iliacale (SI) gewrichten (n=228) of een combinatie van de facetgewrichten, de sacro-iliacale gewrichten of de tussenwervelschijven (n=202); in de 'facet'- en de 'SI'-studie includeerde men uitsluitend patiënten na positieve reactie ( $\geq 50\%$  pijnreductie na 30-90 minuten) op een proefinfiltratie
- exclusiecriteria: zwangerschap, ernstige psychologische problemen, betrokken bij werkgerelateerde conflicten of schadevorderingen, BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , behandeling met anticoagulantia, aanwezigheid van coagulopathie.

### Onderzoeksopzet

Pragmatische open-label gecontroleerde gerandomiseerde studie

- met 2 groepen:
  - interventiegroep: kreeg een gestandaardiseerd oefenprogramma + een radiofrequente denervatie binnen de eerste week na de eerste oefensessie
  - controlegroep: kreeg alleen een gestandaardiseerd oefenprogramma
- het gestandaardiseerd oefenprogramma vond plaats in een van de 102 fysiotherapeutische praktijken en bestond uit een 8 tot 12 uur durend programma gericht op kwaliteitsvolle beweging en gedragsmatige aanpassingen; indien nodig kon dit aangevuld worden met psychologische ondersteuning

- patiënten werden gedurende 12 maanden opgevolgd met online aangeboden vragenlijsten.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit op een 11 punten-numerieke schaal (**NRS schaal**) op 3 maanden na de interventie
- secundaire uitkomstmaten: patiënttevredenheid en perceptie van globaal herstel (gemeten met een 7-puntenschaal), functionele status (gemeten met de **Oswestry Disability Index**), levenskwaliteit (gemeten met de **EQ-5D-3L**), algemene gezondheidstoestand (gemeten met de **RAND 36-Item Health Survey**), chronische pijnvaring (gemeten met de **West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory**)
- intention-to-treat-analyse.

### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat: het gemiddeld verschil in pijnintensiteit tussen de interventie- en de controlegroep na 3 maanden bedroeg respectievelijk -0,18 punten (95% BI van -0,76 tot 0,40) voor de ‘facet’-studie, -0,71 punten (95% BI van -1,35 tot -0,06) voor de ‘SI’-studie en -0,99 punten (95% BI van -1,73 tot -0,25) voor de ‘gemengde’ studie; alleen in de ‘gemengde’ studie zag men na 3 maanden statistisch significant meer patiënten met >30% pijnreductie (RR 1,92 met 95% BI van 1,19 tot 2,65); voor geen enkele studie zag men na 3 maanden een verschil in aantal patiënten met  $\geq 2$  punten afname van pijnintensiteit
- secundaire uitkomstmaten:
  - na 3 maanden kon men voor geen enkele studie een statistisch significant verschil in functionele status vaststellen
  - alleen in de ‘SI’-studie zag men na 3 maanden statistisch significant meer patiënten in de interventiegroep die een globaal herstel (score van 1 tot 2) percipieerden (RR 1,87 met 95% BI van 1,13 tot 2,17); in alle studies waren er wel statistisch significant meer patiënten in de interventiegroep die na 6 weken een globaal herstel percipieerden.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs van deze 3 gerandomiseerde klinische studies besluiten dat bij patiënten met chronische lagerugpijn afkomstig van de facetgewrichten, de sacro-iliacale gewrichten of een combinatie van facetgewrichten, sacro-iliacale gewrichten of tussenwervelschijven radiofrequente denervatie gecombineerd met een oefenprogramma niet resulteert in een verbetering of een klinisch relevante verbetering van chronische rugpijn in vergelijking met een gestandaardiseerd oefenprogramma alleen. Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van radiofrequente denervatie dus niet voor de behandeling van chronische lagerugpijn ter hoogte van verschillende locaties.

### **Financiering van de studie**

De studies werden ondersteund door een beurs van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek, door de Nederlandse vereniging voor Anesthesie en door verschillende Nederlandse Verzekeringsmaatschappijen.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Alle belangenconflicten staan vermeld in de publicatie maar lijken geen interferentie te hebben met de uitvoering van de studies.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze 3 pragmatische RCT's zijn methodologisch correct opgezet (3). Men beschrijft duidelijke in- en exclusiecriteria. Voor elke studie wordt de steekproefgrootte berekend om met voldoende power een klinisch relevant verschil van 2 of meer punten op een 11 punten-NRS schaal te kunnen vaststellen. Hierbij hielden de onderzoekers ook rekening met een patiëntenuitval van 20% per studie. Op basis

van de beschrijving in het artikel lijkt de randomisatie op een correcte manier te zijn verlopen. Toch valt op dat de patiënten in de interventiegroep van 2 studies al 3 tot 4 jaar langer last hebben van lagerugpijn dan de patiënten in de controlegroep. Door de aard van de interventie was het onmogelijk om deelnemers en artsen te blinderen. Ook al gebeurde de gegevensanalyse op een geblindeerde manier, dit kan het resultaat van de subjectieve uitkomstmaat (pijnintensiteit) nog uitvergroten hebben. Tijdens de intention-to-treat-analyse hielden de auteurs op een correcte manier rekening met de verschillen tussen de onderzoekersgroepen in beginwaarden voor pijnintensiteit (4).

De studies hebben echter ook enkele methodologische tekortkomingen. Meer dan waarschijnlijk was er tijdens de rekrutering sprake van een belangrijke **selectiebias**. Dat komt omdat deelname aan de studie de enige mogelijkheid was voor Nederlandse patiënten om een behandeling met radiofrequente denervatie nog terugbetaald te krijgen. Bovendien werd aan de patiënten op voorhand meegedeeld dat de eigenlijke behandeling pas uitgevoerd kon worden na een positief resultaat op een proefinfiltratie. Ook de drempel van minstens 50% pijnreductie na slechts één proefinfiltratie wordt door sommige experts betwist (5-8). Alhoewel dit inclusiecriteria niet systematisch werd gebruikt in eerdere studies (1), is het echter niet foutief dat de auteurs van deze pragmatische studie zich baseerden op de huidige aanbeveling in Nederland (9). Een ander heikel punt is dat de therapeutische radiofrequente denervatie werd uitgevoerd door 66 verschillende pijntherapeuten zonder enige vorm van voorafgaandelijke consensus over standaardisatie van de gebruikte techniek. In de groep die behandeld werd voor sacro-iliacale pijn gebruikte men zelfs 3 verschillende technieken. De groepen waren te klein om hiervoor een subgroepenanalyse uit te voeren.

### **Interpretatie van de resultaten**

Men kon een statistisch significant effect op de pijnintensiteit na 3 maanden vaststellen in de ‘SI’- en de ‘gemengde’ studie maar niet in de ‘facet’-studie. De intention-to-treat-resultaten van de ‘gemengde’ studie zijn echter moeilijk te interpreteren omdat 35 patiënten van de interventiegroep uiteindelijk geen radiofrequente denervatie kregen na het uitblijven van een positieve reactie op de proefinfiltraties (7). Bovendien was er door de grotere studieuitval (bijna 20%) mogelijk een tekort aan power in deze substudie.

De verschillen in pijnreductie waren echter klinisch niet relevant. Bovendien vertaalde een verschil in pijnreductie zich niet in een verbetering van de functionele status na 3 maanden. Alleen in de ‘SI’-studie ervoeren na 3 maanden meer patiënten in de interventiegroep globaal herstel. Merk op dat voor deze secundaire uitkomstmaat geen poweranalyse werd uitgevoerd waardoor voorzichtigheid geboden is om hieruit conclusies te trekken.

Tijdens de eerste 3 maanden, maar vooral in de opvolging na 3 maanden kregen 25 tot 35% van de patiënten in de verschillende controlegroepen toch radiofrequente denervatie. Deze contaminatie leverde in de sensitiviteitsanalyses echter geen andere resultaten op.

## **Besluit van Minerva**

Uit deze pragmatische correct uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde studies kunnen we besluiten dat de combinatie van een behandeling met radiofrequente denervatie en actieve oefentherapie niet leidt tot een klinisch relevante verbetering van lagerugpijn in vergelijking met oefentherapie alleen. Een mogelijke selectiebias van patiënten en de afwezigheid van een gestandaardiseerde behandeltechniek bemoeilijken de extrapolatie van deze resultaten.

## **Voor de praktijk**

Een recent gepubliceerde richtlijn van het KCE (10) beveelt op basis van 4 kleine RCT's van lage tot zeer lage methodologische kwaliteit (geen referenties weergegeven) aan dat radiofrequente denervatie, uitgevoerd door goed opgeleide artsen, overwogen kan worden bij patiënten met chronische lagerugpijn met vermoeden van facetgewrichtspijn, op voorwaarde dat een multimodale, evidence-based, niet-chirurgische aanpak geen resultaat opleverde, de structuren bezenuwd door de mediale zenuwtakken de voornaamste bron van de pijn lijken te zijn en de patiënt op het moment van



doorverwijzing te kampen heeft met een matige tot ernstige lokale rugpijn (score van 5 of meer op een numerieke schaal van 0-10) (zwakke aanbeveling met matig tot zeer laag niveau van bewijskracht). Beeldvorming vóór een radiofrequente denervatie is volgens diezelfde richtlijn niet nodig maar een positieve respons op een diagnostische mediale zenuwblokkade wordt wel aanbevolen (expertopinie). In België wordt RFD terugbetaald wanneer ze onder beeldvorming wordt uitgevoerd, plaatsvindt op minstens 3 (unilaterale) gewrichtsniveaus en niet meer dan 3 keer per jaar wordt toegepast. De resultaten van de hoger beschreven pragmatische RCT bieden geen onderbouwing voor het gebruik van radiofrequente denervatie bij de behandeling van patiënten met chronische lagerugpijn. Een (liefst internationale) praktijkgerichte klinische studie van uitstekende methodologische kwaliteit, met lange termijnopvolging van objectieve en functionele parameters en gebruik makend van een gestandaardiseerde techniek van radiofrequente denervatie, is nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken.

## Referenties

1. Maas ET, Ostelo RW, Niemisto L, et al. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD008572.pub2
2. Maas ET, Juch JN, Groeneweg JG, et al. Cost-effectiveness of minimal interventional procedures for chronic mechanical low back pain: design of four randomised controlled trials with an economic evaluation. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:260. DOI: 10.1186/1471-2474-13-260
3. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
4. Chevalier P. Hoe studie-armen correct met elkaar vergelijken? *Minerva* 2011;10(9):116.
5. Vorobeychik Y, Stojanovic MP, McCormick ZL. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *JAMA* 2017;318:2254-5. DOI: 10.1001/jama.2017.16386
6. Rimmalapudi V, Buchalter J, Calodney A. Radiofrequency denervation for chronic low back pain. *JAMA* 2017;318:2255-6. DOI: 10.1001/jama.2017.16378
7. van Kuijk SM, Van Zundert J, Hans G, et al. Flawed study design and incorrect presentation of data negatively impact potentially useful interventional treatments for patients with low back pain: a critical review of JAMA's MinT Study. *Pain Pract* 2018;18:292-5. DOI: 10.1111/papr.12673
8. McCormick ZL, Vorobeychik Y, Gill JS, et al. Guidelines for composing and assessing a paper on the treatment of pain: a practical application of evidence-based medicine principles to the Mint randomized clinical trials. *Pain Med* 2018;pny046. DOI: 10.1093/pm/pny046
9. Richtlijn Wervelkolomgerelateerde pijnklachten van de lage rug. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, 2011.
10. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Klinische richtlijn rond lage rugpijn en radiculare pijn. Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2017. KCE Reports 287As. D/2017/10.273/33.



# Het effect van manuele therapie, passieve fysieke behandelingen en acupunctuur bij patiënten met whiplash of andere vormen van nekpijn zonder structurele afwijkingen

### Referentie

Wong JJ, Shearer HM, Mior S, et al. Are manual therapies, passive physical modalities, or acupuncture effective for the management of patients with whiplash-associated disorders or neck pain and associated disorders? An update of the Bone and Joint Decade Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders by the OPTIMa collaboration. *Spine J* 2016;16:1598-630. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.08.024

### Duiding

Fons De Schutter,  
kinesitherapeut,  
Wetenschappelijke Vereniging  
van Vlaamse Kinesitherapeuten

In 2003 besloten we in Minerva dat bij patiënten met aspecifieke nekpijn sinds minstens 2 weken manuele therapie op korte termijn (6 weken) effectiever is dan kinesitherapie of huisartsenzorg (1-3). De bespreking van een enkelblinde studie deed ons in 2005 besluiten dat een acupunctuurbehandeling niet effectiever is dan een placebobehandeling voor de verlichting van chronische mechanische nekpijn (4,5).

Een systematische review (6,7) besloot in 2008 dat zowel manipulatie als mobilisatie op korte termijn even effectief zijn als andere conservatieve behandelingen voor de behandeling van subacute en chronische nekpijn. Voor de bestrijding van chronische nekpijn was acupunctuur op korte termijn beter dan westerse massage. Lasertherapie en gepulseerde elektromagnetische therapie bleken effectiever te zijn dan placebo voor respectievelijk subacute/chronische nekpijn en acute klachten van whiplash. Magnetische halsbanden waren niet beter dan placebo en halskragen, transcutane elektrische neurostimulatie (TENS), ultrasonie therapie, warmte en elektrische spierstimulatie waren niet beter dan andere behandelingen.

In 2012 bespraken we in Minerva de resultaten van een methodologisch correct uitgevoerde studie die aantoonde dat bij patiënten met acute en subacute nekpijn als gevolg van verschillende oorzaken, een 12 weken durende behandeling met spinale manipulatie tot betere resultaten leidde dan medicatie, zowel op korte als op lange termijn. Maar, het verschil was waarschijnlijk klinisch niet relevant en patiënten hadden evenveel pijnvermindering met geïnstrueerde thuisoefeningen (8,9). Een vrij goed opgezette pragmatische RCT toonde aan dat een uitgebreid oefenprogramma met inbegrip van cognitieve gedragstherapie onder supervisie van een kinesitherapeut (20 sessies van een uur) niet superieur was aan een algemeen, eenvoudig kinesitherapeutisch advies voor de behandeling van chronische whiplash gerelateerde klachten (10,11).

Recent verscheen er een update (12) van de systematische review van 2008 (6,7) die het effect van manuele therapie, passieve fysieke behandelingen en acupunctuur onderzocht bij patiënten met whiplash en andere vormen van nekpijn zonder structurele afwijkingen. Men raadpleegde verschillende databanken (MEDLINE, Embase, CINAHL, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials) en selecteerde studies op basis van vooraf vastgelegde in- en exclusiecriteria. Ook het beoordelen van de methodologische kwaliteit en de dataextractie van de geïncludeerde studies gebeurden op een correcte manier. Uiteindelijk werden 22 studies met een laag risico op bias (duidelijke onderzoeksvraag, correcte randomisatie, valabele en bruikbare uitkomstmaten, intention-to-treat-analyse indien mogelijk) weerhouden. Slechts 1 studie includeerde volwassenen met whiplash. Wegens de klinische heterogeniteit was een meta-analyse niet mogelijk. Bij de beschrijving van de

resultaten deelde men de verschillende studies in op basis van aard van de aandoening (whiplash of nekpijn graad I tot III volgens respectievelijk de **Quebec Task Force Classification of Grades of Whiplash-Associated Disorders** en de **Neck Pain Task Force Classification of Grades of Neck Pain and Associated Disorders**) en duur van de klachten (<3 maanden; ≥3 maanden; variabele duur).

De onderzoekers maakten ook onderscheid tussen exploratieve studies (N=7) met een follow-up van onmiddellijk na (N=4) tot 7 dagen na de interventie (N=1) en evaluatiestudies (N=15) met een follow-up van 3 weken tot 1 jaar (N=1) (13-15). We sommen de belangrijkste bevindingen op:

- voor acute nekpijn graad I-II zag men op korte termijn een klinisch relevante verbetering in nekpijn en ongemak met 2 sessies manipulatie versus mobilisatie (N=2 exploratieve studies); op lange termijn zag men echter geen verbetering in nekpijn, ongemak en levenskwaliteit met 4 sessies manipulatie versus mobilisatie (N=1 evaluatiestudie)
- voor chronische nekpijn graad I-II zag men op korte termijn geen verbetering in nekpijn en ongemak met manipulatie versus taping van de nek (N=1 exploratieve studie); op lange termijn zag men evenmin verbetering in nekpijn, ongemak en tevredenheid met 20 sessies manipulatie + oefentherapie versus oefentherapie alleen (N=1 evaluatiestudie) maar wel van 8 sessies manipulatie + Chinese massage versus Chinese massage alleen (N=1 evaluatiestudie); ook was er op lange termijn verbetering van ongemak en symptoomlast met 8 sessies Zweedse massage + zelfzorgadvies versus een zelfzorgboek (N=1 evaluatiestudie); lasertherapie (N=1 studie) en acupunctuur (N=3 studies) waren niet beter dan placebo en transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) was niet beter dan een multimodale behandeling (N=1 studie)
- voor whiplash graad I-II zag men na 3 en 6 maanden geen klinisch relevant effect op pijn, ongemak en levenskwaliteit met acupunctuur versus placebo (N=1 evaluatiestudie)
- voor acute nekpijn graad III was het dragen van een halskraag even effectief op vlak van nekpijn en ongemak als een oefenprogramma versus verderzetting van de dagelijkse activiteiten (N=1 evaluatiestudie); lasertherapie was klinisch niet relevant beter op vlak van nek- en armpijn, ongemak en levenskwaliteit dan placebo.

## Besluit

Deze update systematische review van goede methodologische kwaliteit suggereert dat manipulatie op korte termijn beter is dan mobilisatie bij patiënten met acute nekpijn. Het effect van manipulatie op lange termijn blijft echter onduidelijk, zowel bij patiënten met acute als bij patiënten met chronische nekpijn. Slechts 1 studie toonde aan dat Zweedse massage effectief is bij patiënten met chronische nekpijn. Over het effect van acupunctuur en andere passieve fysieke behandelingen bestaat nog steeds onvoldoende evidentie.

## Voor de praktijk

De huidige richtlijn over nekpijn (16) beveelt aan om bij nekpijn graad I-II met afwijkend verloop (invloed op het dagelijks leven, weinig verbetering of zelfs verslechtering in de eerste 6 weken) oefentherapie te combineren met cervicale en/of thoracale mobilisatie of manipulatie. Het nut van deze combinatie wordt met de huidige systematische review onvoldoende onderbouwd. Bij onvoldoende effect kan men volgens dezelfde richtlijn (16), in overleg met de patiënt, een cervicaal kussen, cognitieve gedragstherapie, kinesiotape (bij traumagerelateerde nekpijn), massage, warmte- of koudetherapie (mits in combinatie met andere therapievormen) en werkplaatsinterventies (bij werkgerelateerde nekpijn) overwegen. Alleen het mogelijke nut van Zweedse massage wordt door 1 studie in de systematische review bevestigd. Ook het afraden van acupunctuur, elektrotherapie, ultrasonische therapie en lasertherapie (16) wordt onderbouwd door de huidige systematische review.

## Referenties

1. Vanderstraeten G. Nekpijn: manuele therapie, kinesitherapie of huisartsenzorg? *Minerva* 2003;2(7):113-5.
2. Hoving JL, Koes BW, de Vet HCW. Manual therapy, physical therapy or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. *Ann Intern Med* 2002;136:713-22.
3. Korthals-de Bos IBC, Hoving JL, van Tulder MW. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:911-6. DOI: 10.1136/bmj.326.7395.911
4. Kacenenbogen N. Helpt acupunctuur bij chronische nekpijn? *Minerva* 2005;4(8):127-8.
5. White P, Lewith G, Prescott P, Conway J. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:911-9.
6. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(4 Suppl):S123–52. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181644b1d
7. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, et al. Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: from concepts and findings to recommendations. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(4 Suppl):S199–213. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181644641
8. Parlevliet T. Spinale manipulatie, medicatie of oefeningen thuis voor acute en subacute nekpijn. *Minerva* 2012;11(10):127-8.
9. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain. *Ann Intern Med* 2012;156(1 Pt 1):1-10. DOI: 10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00002
10. Feron J-M. Chronische whiplash gerelateerde klachten: invloed van kinesitherapeutische interventies op pijn en functionele beperkingen. *Minerva* 2015;14(3):35-6.
11. Michaleff ZA, Maher CG, Lin CW, et al. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:133-41. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60457-8
12. Wong JJ, Shearer HM, Mior S, et al. Are manual therapies, passive physical modalities, or acupuncture effective for the management of patients with whiplash-associated disorders or neck pain and associated disorders? An update of the Bone and Joint Decade Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders by the OPTIMa collaboration. *Spine J* 2016;16:1598-630. DOI: 10.1016/j.spinee.2015.08.024
13. McCulloch P, Cook JA, Altman DG, et al; IDEAL Group. IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ* 2013;346:f3012. DOI: 10.1136/bmj.f3012
14. Ergina PL, Barkun JS, McCulloch P, et al; IDEAL Group. IDEAL framework for surgical innovation 2: observational studies in the exploration and assessment stages. *BMJ* 2013;346:f3011. DOI: 10.1136/bmj.f3011
15. Cook JA, McCulloch P, Blazeby JM, et al; IDEAL Group. IDEAL framework for surgical innovation 3: randomised controlled trials in the assessment stage and evaluations in the long term study stage. *BMJ* 2013;346:f2820. DOI: 10.1136/bmj.f2820
16. Bier JD, Schotten-Peeters GG, Staal JB. Kinesitherapeutische richtlijn: Nekpijn. *EbpNet*. Laatste update: 1/09/2016.