



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud mei 2020 volume 19 nummer 4

Duiding

- Patiëntgericht interdisciplinair medicatienazicht: het werkt (een beetje)!
Ellen Van Leeuwen, Thierry Christiaens 38
- Wat is het effect van gestructureerde fysieke activiteit bij primaire dysmenorroe?
Marieke De Craemer 43

Bondig

- De COMPASS-studie: betere resultaten bij patiënten met een beroerte in de voorgeschiedenis?
Dimitri Hemelsoet 48

Patiëntgericht interdisciplinair medicatienazicht: het werkt (een beetje)!

Referentie

Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: a randomised controlled trial (DREAMeR-study). PLoS Med 2019;16:e1002798

Duiding

Ellen Van Leeuwen, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen; Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent en Thierry Christiaens, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen, UGent

Klinische vraag

Wat is bij thuiswonende ouderen die 7 of meer geneesmiddelen per dag innemen het effect op de levenskwaliteit van medicatienazicht gericht op de persoonlijke wensen, gezondheidsklachten en zorgdoelen van de patiënt?

Achtergrond

Op basis van een methodologisch correct uitgevoerde clustergerandomiseerde studie besloten we in Minerva dat een multidisciplinair medicatienazicht (medication review) een zinvolle interventie is om het voorschrijven van ongeschikte medicatie bij ouderen in een rusthuis te reduceren (1,2). Het effect was echter klein en of het ook resulteert in betere klinische uitkomsten zoals ziekenhuisopname en mortaliteit of in een verbetering van de levenskwaliteit, is niet bewezen (2). Een meta-analyse van gerandomiseerde studies toonde aan dat medicatienazicht leidt tot minder aan geneesmiddelen gebonden problemen, maar dat er slechts een klein effect is op klinische uitkomstmaten en geen effect op de levenskwaliteit (3). De selectie van gezonde ouderen met globaal een goede levenskwaliteit en een laag risico van ernstige gezondheidsproblemen waarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk is, zou kunnen verklaren waarom een duidelijk effect op (harde) klinische uitkomstmaten in deze studies verborgen bleef.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusie van 629 thuiswonende ouderen van 70 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd 79 jaar, 54% vrouwen) die ≥ 7 (gemiddeld 9) geneesmiddelen per dag innemen, gerekruteerd door 43 apothekers (uit 35 apotheken) (gemiddeld 18 (SD 8) patiënten per apotheek); de apothekers moesten geaccrediteerd zijn voor medicatienazicht (opleiding van 8 dagen), in de afgelopen 3 jaar minstens 25 medicatienazichten per jaar hebben uitgevoerd en met minstens één huisarts een overeenkomst hebben om samen medicatienazichten uit te voeren
- ouderen met beperkte levensverwachting (≤ 6 maanden), recente ziekenhuisopname (≤ 1 maand), medicatienazicht in het afgelopen jaar of die uitsluitend herhaalvoorschriften van een specialist kregen, werden geëxcludeerd door 113 betrokken huisartsen.

Onderzoekopzet

Pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie

- per apotheek **blokrandomisatie** in 2 groepen
 - interventiegroep (n=315): eenmalig medicatienazicht gericht op de persoonlijke zorgdoelen van de patiënt en uitgevoerd in 5 stappen:
 - stap 1: farmacotherapeutische anamnese: de apotheker bespreekt met de patiënt vooreerst de gezondheidsklachten (op basis van een vooraf door de patiënt ingevulde vragenlijst over 12 klachten), de wensen en het huidige medicatiegebruik; op het einde van het gesprek worden de belangrijkste

- gezondheidsproblemen samengevat en een aantal SMART (specifiek, meetbaar, aanvaardbaar, realiseerbaar, tijdsgebonden)-zorgdoelen geformuleerd;
- stap 2: medicatie-analyse: op basis van de anamnese, de klinische gegevens (zorgelementen en bloedresultaten) en de medicatiehistoriek doet de apotheker enkele aanbevelingen om de zorgdoelen te bereiken en geneesmiddelen gebonden problemen op te lossen;
- stap 3: opstellen van een voorlopig behandelplan: interdisciplinair overleg tussen arts en apotheker met prioriteren van interventies om geneesmiddelen gebonden problemen op te lossen rekening houdend met de persoonlijke zorgdoelen;
- stap 4: opstellen van een definitief behandelplan door huisarts of apotheker in overleg met de patiënt;
- stap 5: 2 opvolgmomenten binnen de 3 maanden bij de apotheker die samen met de patiënt de interventies en het bereiken van de zorgdoelen bespreekt en eventueel na overleg met de huisarts het behandelplan bijstuurt;
- controlegroep (n=314): usual care
- studieduur: 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: gezondheidsgelateerde levenskwaliteit (HR-QoL) gemeten met de **EuroQol (EQ)-5D-5L** en de **EQ-Visual Analogue Scale (VAS)**; aantal gezondheidsklachten; op basis van door de patiënt ingevulde vragenlijsten op 0, 3 en 6 maanden die in duplicaat werden verwerkt door twee onafhankelijke geblindeerde onderzoekers
- secundaire uitkomstmaten: aantal chronische geneesmiddelen, aantal gestopte en gestarte geneesmiddelen, ernst van de gezondheidsklachten gemeten met een VAS (0 tot 10), gebruik van de gezondheidszorg
- procesuitkomsten in de interventiegroep: aantal zorgdoelen, bereiken van zorgdoelen op basis van de **Goal Attainment Scaling (GAS)**, aantal geïdentificeerde en opgeloste geneesmiddelen gebonden problemen per patiënt
- analyse volgens intention to treat en per protocol
- analyse met **lineair mixed model** met correctie voor geslacht, leeftijd en apotheker.

Resultaten

- studie-uitval: 6,7% in de interventiegroep en 6,4% in de controlegroep
- primaire uitkomstmaten: in vergelijking met de controlegroep zag men in de interventiegroep na 6 maanden een toename van 3,4 punten (95% BI van 0,94 tot 5,8; $p=0,006$) op de EQ-VAS en een daling in het aantal ernstige gezondheidsproblemen met impact op het dagelijkse leven (-0,34 gezondheidsproblemen met 95% BI van -0,62 tot -0,044, $p=0,024$); tussen beide groepen was er geen verschil in EQ-5D-5L noch in het totale aantal gezondheidsklachten
- secundaire uitkomstmaten: in vergelijking met de controlegroep zag men in de interventiegroep na 6 maanden een daling van het totale aantal chronische geneesmiddelen (-0,32 geneesmiddelen ($p=0,008$)), werden meer geneesmiddelen gestopt (gemiddeld 1,7 (SD 1,7) versus 1,4 (SD 1,7) in de controlegroep ($p=0,011$) en meer geneesmiddelen opgestart (gemiddeld 1,5 (SD 1,5) versus 1,0 (SD 1,3) in de controlegroep ($p<0,001$)); tussen beide groepen zag men geen verschil in de ernst van de gezondheidsklachten
- procesuitkomsten: 283 ouderen (90%) in de interventiegroep waren in staat om een zorgdoel op te stellen (gemiddeld 1,4 per patiënt); de meest voorkomende zorgdoelen waren pijnreductie (16%), verminderen van het aantal geneesmiddelen (14%) en verbeteren van de mobiliteit (9,1%); na 6 maanden werd 43% van deze doelen bereikt en was er voor 52% progressie gemaakt; in de interventiegroep waren er gemiddeld 5,8 (SD 2,8) aan geneesmiddelen gebonden problemen (GGP) per oudere waarvan er 67% tot een interventie leidde; 28% van alle GGP's waren gerelateerd aan een zorgdoel; in een secundaire analyse bleek de implementatiegraad voor GGP's gerelateerd aan een zorgdoel hoger te zijn dan deze van de andere GGP's (81% versus 62%, $p<0,05$) (4).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ze met een medicatienazicht gericht op persoonlijke zorgdoelen een verbetering in leven en welzijn van ouderen konden vaststellen. Er was een verbetering van de levenskwaliteit gemeten met de EQ-VAS en een daling van het aantal gezondheidsklachten met impact op het dagelijks leven, echter zonder statistisch significant effect op de EQ-5D. Het in rekening brengen van de persoonlijke doelen en wensen van de patiënt in medicatienazicht zou kunnen helpen bij het aantonen van effecten op relevante uitkomsten voor het leven van ouderen.

Financiering van de studie

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en Service Apotheek. Apothekers kregen een vergoeding voor het uitvoeren van het medicatienazicht.

Belangenconflict van de auteurs

Drie van de auteurs ontvingen subsidies van KNMP en van Service Apotheek zonder inmenging van deze organisaties bij de studie; twee andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten door de apothekers gebeurde op vrijwillige basis. Minder dan een derde van de uitgenodigde ouderen nam uiteindelijk deel aan het onderzoek. De kans op selectie van patiënten die positief stonden tegenover de interventie, is dus reëel. Het is bovendien ook mogelijk dat de apothekers vooral gekende huisartsen selecteerden die bereid waren het medicatiegebruik van hun patiënten in vraag te stellen. Deze selectiebias kan de resultaten positief beïnvloed hebben. Voor elke apotheek werd op een correcte en geblindeerde manier een **blokrandomisatie** van de geïncludeerde patiënten uitgevoerd. Door de aard van de interventie was het niet mogelijk om artsen, apothekers en ouderen te blinderen wat een risico op performance bias met zich meebrengt. De invloed van deze bias op de resultaten is mogelijks beperkt omdat de effectbeoordelaars wel geblindeerd waren. Ook contaminatiebias kan niet uitgesloten worden omdat apothekers en huisartsen zowel in de interventie- als in de controlegroep patiënten behandelden. Verschillen tussen de per-protocol- en de intention-to-treat-analyse konden echter niet aangetoond worden.

De steekproefgrootte was groot genoeg om met voldoende power een klinisch relevant verschil tussen beide groepen op de EQ-5D aan te tonen. De studie-uitval was klein en voor ruim 80% van de deelnemers waren er na 6 maanden resultaten voor de primaire uitkomstmaat beschikbaar. Om te corrigeren voor de correlatie van opeenvolgende metingen bij elke deelnemer maakten de onderzoekers voor hun statistische analyse terecht gebruik van een lineair mixed model (5). Hierbij hield men ook rekening met mogelijke confounders zoals geslacht en leeftijd van de patiënt. Om de progressie van een gezondheidsdoel van een individuele patiënt op te volgen maakte men gebruik van de **Goal Attainment Scaling (GAS)**. Deze schaal maakt het ook mogelijk om het behalen van zorgdoelen op populatieniveau binnen een groep te meten. Het is echter niet duidelijk welke strategieën men gebruikt heeft om de zorgdoelen te bereiken.

Interpretatie van de resultaten

Uniek aan deze studie is dat men zorgdoelen als hulpmiddel gebruikte om interventies in verband met aan geneesmiddelen gebonden problemen te prioriteren. Je kan immers problemen die aan 5 geneesmiddelen gebonden zijn niet tegelijkertijd aanpakken. Positief is ook dat men koos voor klinisch relevante primaire uitkomstmaten zoals levenskwaliteit en gezondheidsklachten. Het effect van de interventie op de EQ-VAS na 6 maanden (3,4 punten op een schaal van 0 tot 100) was lager dan de 5 punten die de auteurs als een klinisch relevant verschil beschouwden. In een vooraf bepaalde subgroepanalyse van deze studie bleek dat het positief effect op de EQ-VAS en op gezondheidsklachten vooral bij personen met 10 of meer geneesmiddelen gevonden werd (4). Aangezien het hier gaat om een secundaire analyse moeten we deze resultaten voorzichtig interpreteren. Tussen beide groepen kon men geen verschil in EQ-5D meten, nochtans had de studie

hiervoor voldoende power. Omdat men het persoonsgerichte medicatienazicht vergeleek met standaardzorg en niet met een standaard medicatienazicht, blijft het onduidelijk welk deel van de complexe interventie (vragenlijst, bepalen van zorgdoelen, gezondheidsklachten, extra aandacht voor de ouderen) bijgedragen heeft tot het gunstige effect.

Meer dan 2 op de 3 ouderen had bij aanvang van de studie last van pijn, mobiliteitsproblemen en moeheid. In de helft van de gevallen had dit een belangrijke impact op het dagelijks functioneren. Met de interventie noteerde men een kleine (12%) vermindering van het aantal gezondheidsklachten met een belangrijke impact op het dagelijkse leven. Een minimaal klinisch relevant verschil is door de auteurs echter niet bepaald en er was geen verschil in effect tussen beide groepen op het totale aantal gezondheidsklachten (ongeacht ernst en invloed op het dagelijkse leven).

Aan het einde van het gesprek met de patiënt formuleerde de apotheker een aantal persoonlijke zorgdoelen die gerelateerd waren aan de gezondheidsklachten van de patiënt of aan andere voorkeuren met betrekking tot medicatiegebruik of ziekte. Het is onduidelijk hoe de apotheker oordeelde in hoeverre gezondheidsklachten gerelateerd waren aan de medicatie. Misschien waren de resultaten beter geweest, mocht de apotheker tijdens de farmaceutische anamnese de arts gecontacteerd hebben om de diagnose te herzien (bijvoorbeeld dyspnoe door medicatie versus symptoom van onderliggende aandoening). Observatieel onderzoek laat zien dat de eerste weken na ziekenhuisontslag het risico op mogelijke, aan geneesmiddelen gebonden problemen sterk verhoogd is (6). Mogelijk was het effect van de interventie groter geweest zonder exclusie van personen met een ziekenhuisopname in de maand voordien.

De grootste beperking om de resultaten te extrapoleren naar de Belgische setting is de typische Nederlandse situatie. De eerste versie van de NHG-Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen, met een stappenplan voor medicatienazicht, verscheen in 2012 (7). De Nederlandse apotheker is dus, in tegenstelling tot de Belgische apotheker, al jaren vertrouwd met zijn rol in de farmaceutische zorg en werkt samen met de huisarts in het kader van medicatienazicht. De apothekers en de huisartsen in de studie waren ervaren in medicatienazicht en gemotiveerd voor het opstellen van gezondheidsdoelen volgens het SMART-principe (specifiek, meetbaar, aanvaardbaar, realistisch en tijdsgebonden). Een opleidingsdag bij aanvang van de studie en een maandelijkse webconferentie moesten hen hierin zo goed mogelijk ondersteunen. De gemiddelde duur van een medicatienazicht voor de ervaren apothekers bedroeg in deze studie nog steeds 107 (+ 40) minuten. Het is onduidelijk hoe lang het bevragen van de zorgdoelen en de andere stappen op zich duurden. Ook weten we niet hoe de apothekers de medicatie-analyse deden. Werden ze ondersteund door een elektronische tool voor medicatie-analyse of gebeurde dit louter op basis van eigen kennis?

Tot slot komen we door de korte follow-up van 6 maanden weinig te weten over effecten op lange termijn.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch goed uitgevoerde RCT kunnen we besluiten dat bij ouderen die 7 of meer geneesmiddelen per dag innemen een eenmalig medicatienazicht gericht op de persoonlijke zorgdoelen van de patiënt een klein positief effect had op de kwaliteit van leven. Ook het aantal gezondheidsklachten met een impact op het dagelijkse leven van de patiënt nam af en er was een geringe daling van de geneesmiddeleninname zichtbaar. De interventie was echter complex en werd uitgevoerd door ervaren apothekers en huisartsen die bovendien goed ondersteund werden. Dat maakt het moeilijk om de resultaten te extrapoleren naar de Belgische eerstelijnsgezondheidszorg.

Voor de praktijk

Momenteel bestaan er in België nog geen richtlijnen over de aanpak van polyfarmacie bij ouderen. De positieve resultaten van deze studie zouden artsen en apothekers kunnen stimuleren voor het organiseren van een interdisciplinair medicatienazicht met focus op de gezondheidsklachten en de persoonlijke zorgdoelen van de patiënt. Dat zou kunnen bijdragen tot het prioriteren van gezondheidsproblemen en

tot een meer doelgerichte zorg (8), naar analogie met andere interventies voor de aanpak van chronische gezondheidsproblemen (9,10).

De studie werd meegenomen in de onderbouwing van de recent herziene module medicatiebeoordeling van de NHG-Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen (11). De primaire doelgroep voor een medicatienazicht is in de herziening beperkt tot patiënten van 75 jaar of ouder die 10 of meer geneesmiddelen per dag innemen (voordien 5 of meer geneesmiddelen met één risicofactor) (7,11). Een harde onderbouwing voor deze doelgroep van medicatienazicht is er echter niet (11).

De hoge tijdsinvestering en werklast zijn essentiële drempels die aangepakt moet worden om medicatienazicht te implementeren in België (12). De Belgische apotheker heeft tot nu toe geen zicht op de klinische gegevens (zorgelementen en bloedresultaten) in tegenstelling tot de apothekers in deze Nederlandse studie. Een gebrek aan vergoeding, training in het uitvoeren van medicatienazicht en in (interprofessionele) communicatie, ondersteunende eHealth toepassingen voor interdisciplinaire informatie-uitwisseling en softwareapplicaties voor medicatienazicht zijn andere drempels die Belgische apothekers aanhalen voor het implementeren van medicatienazicht (12).

Referenties

1. Van Leeuwen E, Christiaens T. Positief effect van multidisciplinair medicatienazicht op stoppen van ongeschikte medicatie. *Minerva* 2018;17(6):75-8.
2. Wouters H, Scheper J, Koning H, et al. Discontinuing inappropriate medication use in nursing home residents: a cluster randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2017;167:609-17. DOI: 10.7326/M16-2729.
3. Huiskes VJ, Burger DM, van den Ende CH, van den Bemt BJ. Effectiveness of medication review: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Fam Pract* 2017;18:5. DOI: 10.1186/s12875-016-0577-x
4. Verdoorn S, Blom J, Vogelzang T, et al. The use of goal attainment scaling during clinical medication review in older persons with polypharmacy. *Res Social Adm Pharm* 2019;15:1259-65. DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.11.002
5. Poelman T, Michiels B. Herhaalde metingen, hoe analyseren? *Minerva* 2016;15(6):155-7.
6. Schoonover H, Corbett CF, Weeks DL, et al. Predicting potential postdischarge adverse drug events and 30-day unplanned hospital readmissions from medication regimen complexity. *J Patient Saf* 2014;10:186-91. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000067
7. Multidisciplinaire Richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. NHG-Standaard 2012.
8. Salisbury C, Man MS, Bower P, et al. Management of multimorbidity using a patient-centred care model: a pragmatic cluster-randomised trial of the 3D approach. *Lancet* 2018;392:41-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31308-4
9. Boeckxstaens P. Gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met chronische gezondheidsproblemen. *Minerva* 2015;14(10):124-5.
10. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010523.pub2
11. Module Medicatiebeoordeling Onderdeel van de multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen. NHG Standaard 2019. URL: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/final_module_medicatiebeoordeling_2019.pdf
12. Foubert K, Mehuys E, Maesschalk J, et al. Multidisciplinaire samenwerking in eerste lijn: medicatienazicht met de GheOP³S-tool bij thuiswonende ouderen met polyfarmacie. *Farmaceutisch Tijdschrift voor België* 2019;99:4-17.

Wat is het effect van gestructureerde fysieke activiteit bij primaire dysmenorroe?

Referentie

Armour M, Ee CC, Naidoo D, et al. Exercise for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2019, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD004142.pub4

Duiding

Marieke De Craemer, Vakgroep Revalidatiewetenschappen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen met primaire dysmenorroe het effect en de veiligheid van gestructureerde fysieke activiteit versus geen behandeling, aandachtscontrole, ontstekingsremmers of orale anticonceptiva op de intensiteit van menstruele pijn?

Achtergrond

Primaire dysmenorroe komt meestal voor bij vrouwen jonger dan 25 jaar en wordt gedefinieerd als suprapubische pijn en/of krampen die optreden binnen de 8 tot 72 uur na de start van de menstruatie, zonder aantoonbare oorzaak in het klein bekken (zoals endometriose of fibromen) (1). Gestructureerde fysieke activiteit wordt al langer aanbevolen als een niet-medicamenteuze behandeling voor de verlichting van primaire dysmenorroe (2,3). Het American College of Sports Medicine definieert gestructureerde fysieke activiteit als ‘fysieke activiteit die gekarakteriseerd wordt door planmatige en gestructureerde herhaalde beweging om fysieke fitheid te verhogen of te onderhouden’ en maakt geen onderscheid in oefeningen aan hoge intensiteit (bijvoorbeeld lopen, zwemmen, fietsen), oefeningen aan lage intensiteit (bijvoorbeeld yoga, tai chi) en weerstandsoefeningen (4). Studies die verband onderzoeken tussen oefentherapie en menstruele pijn leverden tegenstrijdige resultaten op. Bij sommige studies was er geen effect (5), en bij andere studies was er een positief (6) of een negatief resultaat (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Gynaecology and Fertility specialized register (tot 25 juli 2019), CENTRAL Ovid (tot juli 2019), MEDLINE Ovid (1946 tot 25 juli 2019), Embase Ovid (1980 tot 25 juli 2019), PsycINFO Ovid (van 1806 tot 25 juli 2019), AMED Ovid (1985 tot 25 juli 2019), CINAHL EBSCO (1961 tot 25 juli 2019)
- Clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Register Platform
- referentielijsten van geïncludeerde artikelen en voorgaande systematische reviews
- extra elektronische bronnen geraadpleegd in maart 2019: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), ProQuest proefschriften en scripties, abstracts van congressen op Web of Science, OpenGrey, LILACS
- geen restricties in taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die gestructureerde fysieke activiteit vergeleken met geen behandeling, aandachtscontrole*, ontstekingsremmers of orale anticonceptiva
- exclusie van niet-gerandomiseerde studies, clustergerandomiseerde RCT's, crossover studies
- uiteindelijk includeerde men 12 studies; geen enkele studie was uitgevoerd in Europa; slechts 1 (Egyptische) studie werd uitgevoerd buiten het ziekenhuis; de steekproefgrootte varieerde van

30 tot 126 vrouwen; de gestructureerde fysieke activiteit bestond uit oefeningen aan hoge intensiteit (N=6) en lage intensiteit (N=6) (zoals rekoefeningen, yoga en spierversterkende oefeningen) in sessies van 10 minuten tot één uur met een frequentie van eenmaal per week tot zesmaal per week.

Bestudeerde populatie

- vrouwen in de reproductieve leeftijd (15 tot 49 jaar) met een vermoeden van of met effectieve primaire dysmenorroe, die de pijn als matig tot zwaar ervaren met invloed op het dagelijkse leven of met een hoge score op een gevalideerde pijnschaal (>40 mm op een **visueel analoge schaal (VAS)**)
- exclusie van vrouwen met een onregelmatige menstruele cyclus, secundaire dysmenorroe (door endometriose, fibromen, ...), dysmenorroe die gepaard ging met het gebruik van een spiraaltje, milde of onregelmatige dysmenorroe
- in totaal includeerde men 854 vrouwen met een gemiddelde leeftijd <25 jaar; geen enkele studie vermeldde de BMI.

Uitkomstmeting

primaire uitkomstmaten:

- intensiteit van menstruele pijn gemeten als continue variabele op een gevalideerde pijnschaal (zoals de VAS of de **numerieke ratingschaal (NRS)**) of als dichotome variabele (wel of geen verlichting van pijn)
- ongewenste effecten gemeten als totaal aantal bijwerkingen en blessures (zoals verstuiking, verrekking)

secundaire uitkomstmaten:

- verandering van menstruele symptomen (zoals rugpijn, misselijkheid, vermoeidheid), door de patiënt zelf gerapporteerd of door een onderzoeker vastgesteld
- gebruik van pijnmedicatie
- beperking in dagelijkse activiteiten
- absentisme op werk of school
- levenskwaliteit gemeten met een gevalideerde schaal.

Resultaten

van de primaire uitkomstmaten:

- vrouwen die gestructureerde fysieke activiteit uitvoerden, ondervonden in vergelijking met vrouwen zonder behandeling een statistisch significante daling van de intensiteit van de menstruele pijn (gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) -1,86 met 95% BI van -2,06 tot -1,66; N=9; n=632; I²=91%; GRADE laag), zonder verschil in ongewenste effecten (N=1; n=36; GRADE zeer laag)
- vrouwen die gestructureerde fysieke activiteit uitvoerden, ondervonden in vergelijking met vrouwen die ontstekingsremmers gebruikten, een statistisch significante daling van de intensiteit van de menstruele pijn (gemiddeld verschil (MD) -7,4 met 95% BI van -8,36 tot -6,44 op een VAS van 100 mm; N=1; n=122; GRADE zeer laag)
- er waren geen studies die gestructureerde fysieke activiteit vergeleken met aandachtscntrole of orale anticonceptiva

van de secundaire uitkomstmaten:

- vrouwen die gestructureerde fysieke activiteit uitvoerden, ondervonden in vergelijking met vrouwen zonder behandeling een statistisch significante daling van de ernst van menstruele symptomen (MD 33,16 met 95% BI van 40,45 tot 25,87 op de **Moos Menstrual Distress Questionnaire (MMDQ)**; N=1; n=120; GRADE zeer laag) en een verbetering van de mentale en fysieke **SF-12** vragenlijsten voor levenskwaliteit (respectievelijk MD 4,40 met 95% BI van 1,59 tot 7,21 en MD 3,40 met 95% BI van 1,68 tot 8,48; N=1; n=55; GRADE zeer laag)

- vrouwen die gestructureerde fysieke activiteit uitvoerden, grepen in vergelijking met vrouwen die ontstekingsremmers gebruikten, statistisch significant meer naar pijnstillers (RR 1,77 met 95% BI van 1,21 tot 2,60; N=1; n=122; GRADE zeer laag)
- geen enkele studie rapporteerde over verschillen in beperkingen van dagelijkse activiteiten of absentisme.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er momenteel bewijs van lage kwaliteit bestaat die suggereert dat oefentherapie in drie of meer sessies van 45 tot 60 minuten per week, ongeacht de intensiteit, een klinisch significante daling van de intensiteit van menstruele pijn van ongeveer 25 mm op een 100 mm VAS kan opleveren. In alle geïncludeerde studies oefende men gedurende een maand op regelmatige tijdstippen en in sommige studies vroeg men om niet te oefenen tijdens de menstruatie. Gezien de gezondheidsvoordelen van oefentherapie en de over het algemeen relatief lage kans op ongewenste effecten kunnen vrouwen oefentherapie overwegen, hetzij als enige therapie, hetzij in combinatie met andere behandelingen zoals ontstekingsremmers, om menstruele pijn onder controle te houden. Het is onduidelijk of de voordelen van oefentherapie blijven bestaan na het stopzetten of dat ze even groot zijn bij vrouwen ouder dan 25 jaar. Er is nood aan verder onderzoek met gevalideerde uitkomstmaten, adequate blinding en relevante vergelijkingsgroepen die de best onderbouwde behandelingen op dit ogenblik gebruiken of die gecontroleerd zijn voor extra aandacht die patiënten krijgen tijdens de oefentherapie.

Financiering van de studie

De studie ontving geen financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

Verschillende auteurs werken aan een medisch onderzoeksinstituut. CE is het hoofd van een academisch geïntegreerd gezondheidscentrum dat yoga aanbiedt. MdM is een psycholoog en yogatherapeut, directeur van een yoga trainingsinstituut en directeur van een liefdadigheidsinstelling die yoga aanbiedt aan minderbedeelden.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review volgt een transparant protocol en rapporteert alle stappen volgens de PRISMA-aanbevelingen. Telkens twee onafhankelijke auteurs deden een uitgebreid literatuuronderzoek, includeerden de artikels die voldeden aan de in- en exclusiecriteria, onderzochten het risico van bias en voerden de data-extractie uit. Alle geïncludeerde studies hadden een hoog risico van **performance-** en **detectiebias** respectievelijk omdat de aard van de interventie niet toeliet om deelnemers te blinderen en omdat alle uitkomsten door de patiënten zelf gerapporteerd werden. Dat kan tot een overschatting van het effect geleid hebben. Ook bestond er voor de meeste studies een onduidelijk risico van bias voor wat betreft randomisering, concealment of allocation en selectieve rapportering. De meeste resultaten van de meta-analyse steunden op slechts één kleine RCT. De pooling van 9 RCT's voor 'intensiteit van menstruele pijn met gestructureerde fysieke activiteit versus geen behandeling' ging gepaard met een hoge statistische heterogeniteit. Het resultaat bleef overeind in een **sensitiviteitsanalyse** die zich beperkte tot twee studies met laag risico van bias. Het grote risico van bias voor de meeste studies, de hoge statistische heterogeniteit en het kleine aantal studies met bovendien een vaak kleine steekproefgrootte, maakt dat zowel voor de primaire als voor de secundaire uitkomstmaten van de meta-analyse de kwaliteit van bewijs laag tot zeer laag was.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten tonen aan dat het uitoefenen van gestructureerde fysieke activiteit leidt tot een statistisch significante daling van de intensiteit van menstruele pijn in vergelijking met geen behandeling. Deze daling van 25 mm op een VAS van 100 mm beschouwen de onderzoekers als

klinisch relevant omdat het effect 2,5 keer groter blijkt te zijn dan het effect dat men vaststelde met oefentherapie versus geen behandeling bij vrouwen met bekkenpijn in het kader van endometriose (7). Uit een subgroepanalyse bleek verder ook dat er geen statistisch significant verschil bestaat in gestructureerde fysieke activiteit van lage intensiteit (bijvoorbeeld yoga) en hoge intensiteit (bijvoorbeeld aerobics, lopen). Er bestond daarnaast belangrijke klinische heterogeniteit in frequentie en duur van de oefeningen. De meeste studies richtten zich op minstens 3 sessies van 45 tot 60 minuten per week. Belangrijk is ook dat de resultaten alleen gelden voor vrouwen jonger dan 25 jaar die gestructureerde fysieke activiteit uitvoeren buiten de menstruele fase. Het is niet duidelijk of de resultaten zullen aanhouden na het stoppen van gestructureerde fysieke activiteit en we kunnen geen uitspraken doen over het voorkomen van ongewenste effecten en over het effect op klinisch relevante uitkomstmaten zoals beperkingen in dagelijkse activiteiten, absentieïsme en levenskwaliteit.

Slechts één studie vergeleek gestructureerde fysieke activiteit met het gebruik van ontstekingsremmers en daar waren de effecten op alle primaire en secundaire uitkomstmaten onduidelijk.

Andere studies

Eerder werden er slechts twee gelijkaardige systematische reviews uitgevoerd over hetzelfde onderwerp (8,9). De inclusiecriteria van de huidige systematische review waren strikter in vergelijking met de twee andere en ook de interpretatie van gestructureerde fysieke activiteit was verschillend. Zo excludeerde men in de huidige systematische review studies die het effect van bekkenbodemoefeningen onderzochten omdat deze studies niet voldeden aan de definitie van gestructureerde fysieke activiteit (4). Deze twee systematische reviews vergelijken met de huidige is dus moeilijk, maar algemeen kan wel gezegd worden dat ook hier oefentherapie voor een significante daling in de intensiteit van menstruele pijn zorgde.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review met meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies kunnen we besluiten dat gestructureerde fysieke activiteit de intensiteit van menstruele pijn bij vrouwen jonger dan 25 jaar met primaire dysmenorroe verlaagt in vergelijking met geen behandeling. De geïncludeerde studies hadden een belangrijk risico van bias op verschillende domeinen waaronder performance- en detectiebias en waren klinisch en statistisch heterogeen.

Voor de praktijk

Naast het gebruik van NSAID's (gedurende 24 tot 48 uur na het begin van de symptomen), orale anticonceptiva en een hormoonhoudend spiraaltje wordt ook lichamelijke activiteit aanbevolen om de ongemakken van primaire dysmenorroe te verlichten (10). De positieve effecten van fysieke activiteit voor de gezondheid worden meer en meer benadrukt, zowel binnen de preventie van aandoeningen (zoals overgewicht en obesitas) als binnen het behandelen en onder controle houden van aandoeningen (zoals type 2-diabetes) (11). De resultaten van de huidige systematische review geven aan om bij vrouwen jonger dan 25 jaar met primaire dysmenorroe minstens 3 keer per week gestructureerde fysieke activiteit gedurende 45 tot 60 minuten per sessie aan te bevelen. Of deze positieve effecten op de intensiteit van menstruele pijn zullen aanhouden nadat de gestructureerde fysieke activiteit wordt stopgezet, is nog onduidelijk. Ook het effect op levenskwaliteit en absentieïsme op school of werk moet verder onderzocht worden. Belangrijk is hierbij wel op te merken dat deze aanbeveling overeenkomt met de algemene bewegingsrichtlijnen voor volwassenen, namelijk wekelijks minimum 150 minuten fysiek actief zijn aan matige intensiteit, of 75 minuten per week fysiek actief zijn aan hoge intensiteit, of een combinatie van beide (12,13).

* In deze controlegroep besteedt men aan de patiënten dezelfde tijd en aandacht als aan de patiënten in de interventiegroep door bijvoorbeeld het geven van informatie over zelfzorg bij menstruele pijn.

Referenties

1. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 1999;60:489-96.
2. Fernandez E, Turk DC. Sensory and affective components of pain: separation and synthesis. *Psychol Bull* 1992;112:205-17. DOI: 10.1037/0033-2909.112.2.205
3. Metheny WP, Smith RP. The relationship among exercise, stress and primary dysmenorrhoea. *J Behav Med* 1989;12:569-86. DOI: 10.1007/bf00844826
4. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
5. Blakey H, Chisholm C, Dear F, et al. Is exercise associated with primary dysmenorrhoea in young women? *BJOG* 2010;117:222-4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02220.x
6. Vani KR, Veena KS, Subitha L, et al. Menstrual abnormalities in school going girls - are they related to dietary and exercise pattern? *J Clin Diagn Res* 2013;7:2537-40. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6464.3603
7. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, et al. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:138. DOI: 10.1186/1477-7525-8-138
8. Armour M, Smith CA, Steel KA, Macmillan F. The effectiveness of self-care and lifestyle interventions in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2019;19:22. DOI: 10.1186/s12906-019-2433-8
9. Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:255.e1-255.e20. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.04.001
10. Dysmenorroe. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 9/08/2017. Laatste contactnazicht: 24/06/2019.
11. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25 Suppl 3:1-72. DOI: 10.1111/sms.12581
12. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization, 2010. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44399>
13. De voedings- en bewegingsdriehoek: hoe en waarom? Vlaams Instituut Gezond Leven, 2017. URL: <https://www.gezondleven.be>



De COMPASS-studie: betere resultaten bij patiënten met een beroerte in de voorgeschiedenis?

Referentie

Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation* 2019;139:1134-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864

Duiding

Dimitri Hemelsoet, Dienst Neurologie, Cerebrovasculaire Aandoeningen/Stroke Unit, Universitair Ziekenhuis Gent

Recent bespraken we in Minerva de COMPASS-studie die aantoonde dat een combinatie van een lage dosis rivaroxaban (2x2,5 mg/d) plus aspirine in maagsapresistente vorm van 100 mg/d versus aspirine in monotherapie bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (coronair lijden, perifeer vaatlijden, carotisstenose) leidde tot een statistisch significante daling van een samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct) (HR 0,76 met 95% BI van 0,66 tot 0,86) maar dit ten koste van een hoger risico van majeure bloeding (HR 1,70 met 95% BI van 1,40 tot 2,05) (1,2). In een derde onderzoeksarm met rivaroxaban (2x5 mg/d) in monotherapie zag men ten opzichte van de groep met aspirine in monotherapie geen statistisch significant verschil in de samengestelde uitkomstmaat maar wel een toename van het aantal majeure bloedingen (HR 1,51 met 95% BI van 1,25 tot 1,84).

In een latere publicatie analyseerde men de beroertes die tijdens de COMPASS-studie geregistreerd werden (3). Van de 27 395 deelnemers ontwikkelden er 291 (1%) een ischemisch beroerte of beroerte van onzekere oorsprong (waarbij geen beeldvorming van de hersenen of een autopsie werd uitgevoerd) en 52 (0,2%) een hemorragische beroerte. De jaarlijkse beroerteratio was lager in de rivaroxaban+aspirinegroep (0,5%) dan in de aspirine-groep (0,8%) (HR 0,58 met 95% BI van 0,44 tot 0,76; $p < 0,0001$). Wat ischemische/onzekere beroertes betrof, ging het bijna om een halvering (0,4% versus 0,8%; HR 0,51 met 95% BI van 0,38 tot 0,68; $p < 0,0001$). Men noteerde geen statistisch significant verschil in het aantal hemorragische beroertes. Tussen de rivaroxaban- en de aspirinegroep (allebei in monotherapie) was er geen statistisch significant verschil in het totale aantal beroertes maar wel een afname van het aantal ischemische/onzekere beroertes (0,5% versus 0,8%; HR 0,69 met 95% BI van 0,53 tot 0,90; $p < 0,006$) en een toename van het aantal hemorragische beroerte (0,3% versus 0,1%; HR 2,70 met 95% BI van 1,31 tot 5,58; $p = 0,005$). De jaarlijkse ratio van invaliderende en fatale beroertes (**modified Rankin Scale (mRS)** score 3-6) bedroeg 0,3% in zowel de aspirine- als de rivaroxabangroep versus 0,2% in de rivaroxaban+aspirinegroep (HR 0,58 met 95% BI van 0,37 tot 0,89; $p = 0,01$ voor rivaroxaban+aspirine versus aspirine). De lagere ratio in de rivaroxaban+aspirinegroep was echter consistent voor alle mRS-scores.

Leeftijd, systolische bloeddruk, voorgeschiedenis van hypertensie, diabetes mellitus, voorafgaande beroerte en Aziatische etniciteit waren onafhankelijke voorspellers voor beroerte. Een voorafgaande beroerte was hierbij de sterkste voorspeller (HR 3,63 met 95% BI van 2,65 tot 4,97; $p < 0,0001$). In de groep met een voorgeschiedenis van beroerte ($n = 1 032$) daalde de ischemische/onzekere beroerteratio met rivaroxaban+aspirine versus met aspirine alleen het sterkst (HR 0,33 met 95% BI van 0,14 tot 0,77; $p = 0,01$) met een absolute beroertereductie van 2,3% (NNT=43) per jaar. In de groep met een verhoogd cardiovasculair risico zonder voorgeschiedenis van beroerte zag men met rivaroxaban+aspirine versus aspirine alleen een kleinere daling van de ischemische/onzekere beroerteratio (HR 0,57 met 95% BI van 0,39 tot 0,84; $p = 0,01$) met een absolute beroertereductie van 0,6% (NNT=142) per jaar.

De methodologische beperkingen van de COMPASS-studie werden reeds uitgebreid besproken (1,4). Zo hadden we vragen bij het proces van randomisatie, de uitvoering van concealment of allocation en de blindering. De vroegtijdige stopzetting van de studie en de mogelijkheid van selectiebias door exclusie van niet-therapietrouwe patiënten en patiënten met een verhoogd bloedingsrisico tijdens een

run-in fase met de studiemedicatie kan de resultaten gunstig beïnvloed hebben. Met de interpretatie van de resultaten van de hier besproken secundaire analyse moeten we extra voorzichtig zijn omdat het gaat om een **post-hoc analyse** van klinische eindpunten die deel uit maakten van een samengestelde primaire en secundaire uitkomstmaat waarvoor geen powerberekening gebeurde.

Met betrekking tot beroerte kan men nog enkele bijkomende bemerkingen maken. Een recent ischemisch beroerte (<1 maand) was een exclusie criterium in de studie. Men kan het effect van de onderzochte behandelingsstrategie dus niet veralgemenen naar de vroege post-CVA periode waarin het risico van een recidiverende beroerte hoger is. Een TIA werd niet systematisch geregistreerd tijdens de follow-up. Het is dus mogelijk dat enkele beroertes foutief als TIA beschouwd werden en niet zijn meegenomen in de analyse. Ook de voorgeschiedenis van een lacunaire beroerte (suggestief voor cerebrale microangiopathie) was een exclusie criterium. Uit een substudie van de COMPASS-studie bij 1 760 deelnemers bleek 35% een herseninfarct bij randomisatie te hebben (5), waarvan ruim 40% lacunair was. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit een effect op de resultaten gehad heeft. Voorkamerfibrillatie staat niet uitdrukkelijk vermeld bij de exclusiecriteria. Het is dus niet uitgesloten dat er meer deelnemers met een onbehandelde subklinische voorkamerfibrillatie geïnccludeerd werden dan de 1,4% waarbij VKF gedocumenteerd was (6).

Besluit

Deze post-hoc analyse van de COMPASS-studie, die op zich reeds belangrijke methodologische tekortkomingen vertoonde, toont bij patiënten met stabiele cardiovasculaire ziekte zonder recent CVA (<1 maand) en zonder voorgeschiedenis van hemorragisch CVA aan dat de combinatie van een lage dosis rivaroxaban (2x2,5 mg/d) plus een lage dosis aspirine (100 mg/d) in vergelijking met aspirine alleen het risico van een ischemisch CVA deed afnemen zonder het risico van een hemorragisch CVA te verhogen. Dit effect was het duidelijkst in de subgroep met een voorgeschiedenis van ischemische beroerte.

Voor de praktijk

De huidige standaardtherapie voor secundaire cardiovasculaire preventie is een anti-aggregerende behandeling met aspirine of clopidogrel in monotherapie (7). Op basis van deze secundaire analyse van de COMPASS-studie zou een duale therapeutische strategie die zowel inwerkt op de plaatjesaggregatie als op de stollingscascade het risico van ischemische beroerte verder kunnen reduceren, vooral bij personen met een voorgeschiedenis van CVA. Met het oog op een mogelijke toepassing in de klinische praktijk is een degelijk opgezette RCT met CVA/TIA als primaire uitkomstmaat noodzakelijk om deze resultaten te bevestigen. Een behandeling met rivaroxaban of een andere DOAC voor de preventie van ischemische beroerte blijft in België tot op heden enkel terugbetaald voor patiënten met gedocumenteerde voorkamerfibrillatie.

Referenties

1. Chevalier P. Rivaroxaban toevoegen aan aspirine bij zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie? *Minerva* 2019;18(3):28-32.
2. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017;377:1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
3. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation* 2019;139:1134-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
4. Niessner A, Agewall S. Critical appraisal of the COMPASS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:191-2. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy027
5. Sharma M, Hart RG, Smith EE, et al. Rationale, design, and baseline participant characteristics in the MRI and cognitive substudy of the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies trial. *Int J Stroke* 2019;14:270-81. DOI: 10.1177/1747493018784478

6. Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JW. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. *Circ Res* 2019;124:416-25. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313141
7. Herseninfarct (ischemische beroerte). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 28/08/2017. Laatste contextnazicht: 13/07/2019.