



## Inhoud juni 2016 volume 15 nummer 5

### Editoriaal

Deprescribing

Pierre Chevalier

108

### Minerva

- Post acuut coronair syndroom: ezetimibe toevoegen aan simvastatine?  
Pierre Chevalier 110
- Nut van bèta-2-mimetica voor de behandeling van hoest bij patiënten met acute bronchitis?  
Alain Van Meerhaeghe 114
- Kinesitherapie vroegtijdig starten bij volwassenen met acute lagerugpijn?  
Jean-Marc Feron 118
- Inname van carotenoïden voor de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie?  
Pierre Chevalier 122
- Welke zijn de cerebrovasculaire risico's bij asymptomatische carotisstenose die evolueert naar occlusie?  
André Peeters 126

### EBM-begrippen

Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'?

Isabelle Dagneaux

130



### Deprescribing

Pierre Chevalier, médecin généraliste

*Argan: “Weten artsen dan helemaal niets volgens jou?”*

*Béralde: “Wel zeker, mijn broer. Zij weten het meeste van alles, kunnen mooi Latijn spreken, kennen alle ziektenamen in het Grieks, kunnen alle ziekten beschrijven en onderverdelen in categorieën; maar ziekten genezen, daar kennen ze niets van.”*

Molière. Le malade imaginaire. Derde bedrijf, scène 3.

#### Het ene voorschrift is het andere niet

In medische termen betekent een voorschrift elke therapeutische aanbeveling die al dan niet wordt vastgelegd in een recept.

In de tijd van Molière bestonden de voorschriften van erkende artsen over het algemeen uit lavementen en aderlatingen. Tegenwoordig gaat het bij medische voorschriften meestal over een voorschrift van een geneesmiddel.

In de omgangstaal is het voorschrift (van de arts) of het recept het document dat de arts (de voorschrijver) opstelt op het einde van de raadpleging en waarmee de patiënt zijn of haar geneesmiddel(en) kan afhalen bij de apotheker. In de loop van de laatste eeuwen zijn we op het vlak van voorschriften geëvolueerd van lavementen en aderlatingen naar een wereld van aspirine en statines. Maar in welke mate draagt het voorschrijven van deze geneesmiddelen iets bij aan het ‘genezen van een ziekte’?

#### De ingebeelde arts

‘Een ziekte genezen’. Is dat het cholesterolgehalte verlagen? Of verhinderen dat bloedplaatjes aggregeren tot een bloedprop die een kransslagader verstopt? Momenteel zijn dat vaak de therapeutische doelstellingen bij het voorschrijven van een geneesmiddel. De arts ‘denkt’ dat het voorgeschreven geneesmiddel de ziekte zal ‘genezen’ of ‘voorkomen’ en dat de patiënt beschermd is tegen de ziekte of in ieder geval tegen de risico’s ervan. Door een statine voor te schrijven denkt de arts dat de patiënt geen myocardinfarct zal doormaken en hieraan dus ook niet zal sterven. Voor deze arts is het zeer moeilijk om aan te nemen dat statines alleen maar leiden tot een risicovermindering die varieert in functie van de patiëntkenmerken en van de relatieve werkzaamheid van het geneesmiddel. In identiek dezelfde omstandigheden kan zowel 1 op 10 als 1 op 1 000 patiënten baat hebben bij een statine. De balans opmaken tussen de potentiële voor- en nadelen van statines wordt soms nog moeilijker als meer frequente ongewenste effecten de overhand krijgen op de mogelijke winst (zelfs op het vlak van kosteneffectiviteit) (1). Om al deze elementen te integreren moeten we overstappen van ‘het genezen van ziekten’ naar ‘de beste zorg verlenen aan een specifieke patiënt’... veraf van de ingebeelde arts.

#### Zorg voor de patiënt

De jury van de RIZIV-consensusvergadering over het rationele gebruik van hypolipemiërende middelen (2014) wijst er in haar rapport herhaaldelijk op “om bij het starten van een behandeling (*n.v.d.r. met statines*) rekening te houden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit en andere patiëntgerelateerde factoren (*n.v.d.r. zoals bv. leeftijd*))” (2).

In 2015 publiceerden Kutner et al. een RCT waarvan de resultaten argumenten aangeven voor de mogelijkheid om geen voorschrift of geen herhalingsvoorschrift op te maken. Ze onderzochten de risico’s en de voordelen van het stoppen met statines bij patiënten met een beperkte levensverwachting (3). Deze patiënten kregen initieel statines

voorgeschreven voor zowel primaire als secundaire preventie. De auteurs includeerden 381 volwassenen met een levensverwachting die varieerde van 1 maand tot 1 jaar. 49% van de patiënten had kanker en de gemiddelde leeftijd bedroeg 74 jaar. Voor de primaire uitkomstmaat ‘sterfte na 60 dagen’ was er geen significant verschil tussen de patiënten die gestopt waren met statines en de patiënten die verder een statine kregen. Deze primaire uitkomstmaat was echter niet de oorspronkelijke primaire uitkomstmaat van het originele protocol. De auteurs wijzigden de oorspronkelijke primaire uitkomstmaat ‘overleving’, omdat in de loop van de studie de mediane overlevingstijd langer bleek dan voorzien, namelijk ongeveer 9 maanden (dus 3 maal meer dan de initiële inschatting). Dat wijst er eens te meer op hoe delicaat de medische prognose van een patiënt kan zijn. Bij de patiënten die gestopt waren met statines verbeterde de kwaliteit van leven en was er minder nood aan andere behandelingen. Deze overwegingen om adequaat geen statines voor te voorschrijven (‘deprescribing’) kan ook veralgemeend worden naar andere geneesmiddelenklassen, zeker bij ouderen (4,5). Het is een overweging die per patiënt en per geneesmiddel moet gebeuren.

## Besluit

Niet voorschrijven is een onderdeel van een klinische aanpak gebaseerd op Evidence-Based Medicine (bewijs van werkzaamheid en tolerantie/veiligheid) die de balans bepaalt tussen de potentiële voordelen en risico's voor een welbepaalde patiënt. Overleg en onderhandeling met de patiënt met verduidelijking van de mogelijke voordelen en risico's, en rekening houdend met het feit dat steeds voor de patiënt om een risico-inschatting gaat, zal leiden tot het al dan niet (opnieuw) voorschrijven.

## Referenties

1. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med* 2015;162:533-41.
2. RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering van 22-05-2014 – Conclusies - Juryrapport.
3. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691-700.
4. Farmaka. Stoppen met voorschrijven. *Geneesmiddelenbrief. FormulR/info* 2014;21:17-22
5. Farmaka. Deprescribing : Deel 2. *Geneesmiddelenbrief. FormulR/info* 2015;22:31-5

# Post acuut coronair syndroom: ezetimibe toevoegen aan simvastatine?

## Referentie

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Daalt bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom, de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen meer door ezetimibe (10 mg per dag) toe te voegen aan de behandeling met simvastatine (40 mg per dag)?

## Achtergrond

Na een acuut coronair syndroom zijn statines werkzaam gebleken, onder andere op het vlak van een daling van de globale mortaliteit, in het bijzonder bij een hogere dosis (1-3). Ezetimibe vermindert de LDL-cholesterol (4), maar de werkzaamheid op het vlak van vermindering van klinische gebeurtenissen is nog niet aangetoond in RCT's, noch na een acuut coronair syndroom, noch bij andere indicaties. Hetzelfde geldt voor de toevoeging van ezetimibe aan een statine. De hier besproken IMPROVE-IT-studie is de eerste RCT die het nut evalueert van de combinatie van ezetimibe met een statine versus alleen een statine specifiek bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 18 144 patiënten die in de 10 voorafgaande dagen gehospitaliseerd waren voor een acuut coronair syndroom (ACS)
- andere inclusiecriteria: ouder dan 50 jaar; LDL-cholesterol van 50 tot 100 mg per dl in het geval van een hypolipemiërende behandeling en van 50 tot 125 mg per dl bij patiënten zonder hypolipemiërende behandeling
- exclusiecriteria: geplande coronaire bypass; creatinineklaring <30 ml per minuut; actief leverlijden; gebruik van een hypolipemiërend middel dat krachtiger is dan 40 mg simvastatine
- gemiddelde leeftijd 64 jaar; 76% mannen; gemiddelde BMI 28,3 kg/m<sup>2</sup>; 40% West-Europeanen en 38% Noord-Amerikanen; 27% diabetes, 61% hypertensie, 4 tot 5% hartfalen en 5 tot 6% perifere arterieel lijden
- vóór index ACS had 20 tot 21% van de patiënten een voorgeschiedenis van infarct, 20% van percutane angioplastiek en 9% van coronaire bypass; 70% onderging percutane coronaire interventie in de prerandomisatieperiode
- index ACS: 29% myocardinfarct met ST-segmentelevatie, 47% myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie en 24% instabiele angor
- medicatie bij randomisatie: aspirine (97%), thiënoprydine (86 tot 87%), bèta-blokker (87%), ACE-inhibitor of sartaan (76%).

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, internationale parallelgroepenstudie
- behandeling: simvastatine 40 mg per dag + ezetimibe 10 mg per dag (n=9 067) versus simvastatine 40 mg per dag + placebo (n=9 077)
- voorziene, minimale opvolgingsduur van 2,5 jaar; mediane opvolgingsduur van 6 jaar

- intention to treat-analyse.

### **Uitkomstmeting**

- primaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculaire sterfte, majeure coronaire gebeurtenis (niet-fataal myocardinfarct, bevestigde instabiele angor met hospitalisatie, coronaire revascularisatie binnen de 30 dagen na randomisatie), niet-fataal CVA, vanaf randomisatie tot optreden van één van de voorgaande gebeurtenissen
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt van globale mortaliteit, majeure coronaire gebeurtenis of niet-fataal CVA; samengesteld eindpunt van coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of dringende coronaire revascularisatie minstens 30 dagen na randomisatie; samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor instabiele angor, eender welke revascularisatie minstens 30 dagen na randomisatie of niet-fataal CVA
- uitkomstmaten voor veiligheid: leverenzymes, myopathie, rhabdomyolyse, galblaasproblemen, kanker.

### **Resultaten**

- 42% van de patiënten in beide groepen zette de behandeling vroegtijdig stop over mediaan 6 jaar; omwille van ongewenste effecten stopte 10,1% van de patiënten in de groep met alleen simvastatine versus 10,6% in de groep met de combinatiebehandeling
- primaire uitkomstmaat: incidentie na 7 jaar opvolging: 32,7% in de simvastatine/ezetimibegroep versus 34,7% in de simvastatinegroep; absolute risicoreductie van 2% met HR van 0,936 (95% BI van 0,89 tot 0,99; p=0,016)
- secundaire uitkomstmaten: HR en 95% BI voor de 3 onderdelen van de samengestelde uitkomstmaat bedroegen respectievelijk 0,95 (95% BI van 0,90 tot 1,0), 0,91 (95% BI van 0,85 tot 0,98) en 0,95 (95% BI van 0,90 tot 1,0)
- resultaten statistisch niet significant voor globale mortaliteit, cardiovasculaire en coronaire sterfte; randsignificant voor CVA (HR van 0,86 met 95% BI van 0,73 tot 1,00) en statistisch significant voor myocardinfarct (alle en niet-fatale) en ischemisch CVA in het voordeel van de combinatietherapie
- 24% meer LDL-cholesterolverlaging (zonder betrouwbaarheidsinterval) bij de combinatietherapie
- veiligheid: geen statistisch significante verschillen.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat ezetimibe, toegevoegd aan een behandeling met statines, de LDL-cholesterol bijkomend verlaagt en de cardiovasculaire uitkomsten verbetert. Bovendien geeft een vermindering van de LDL-cholesterol tot onder de vroeger gestelde streefwaarden een supplementair voordeel.

### **Financiering van de studie**

Merck.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

4 van de 21 auteurs verklaren geen relevante belangenconflicten te hebben met betrekking tot deze publicatie; 3 auteurs zijn werknemer bij Merck.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De methodologische kwaliteit van het vooraf gepubliceerde protocol is goed, maar de onderzoekers brachten wel 5 wijzigingen aan in de loop van de studie. Ze verhoogden o.m. de steekproefgrootte om een voldoende aantal gebeurtenissen te bekomen (5 250 gebeurtenissen nodig om een **power** te bereiken van 90%). Bij de randomisatie werden de patiënten gestratificeerd in functie van hun

voorafgaande hypolipemiërende behandeling, type acuut coronair syndroom en eventuele behandeling in de gelijklopende EARLY-ACS-studie (met een antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren). De **toewijzing** van de klinische gebeurtenissen gebeurde **centraal** door onafhankelijke comités waarvan de leden niet op de hoogte waren van de randomisatie. Een minpunt bij de methodologie is het feit dat de auteurs de p-waarden niet corrigeerden voor multiële testing.

Uit de publicatie kunnen we niet duidelijk afleiden welke impact de firma Merck, sponsor van de studie en producent van ezetimibe, heeft gehad op deze studie. De auteurs vermelden alleen dat de firma deel uitmaakte van het uitvoerend comité en mee de analyses verifieerde.

### **Interpretatie van de resultaten**

De resultaten van deze studie hebben betrekking op patiënten met een recent acuut coronair syndroom en zijn dus niet extrapoleerbaar naar een bredere populatie. De onderzoekers excludeerden de patiënten die niet (voldoende) reageerden op een hypolipemiërende behandeling, dus patiënten bij wie de LDL-cholesterol met de behandeling boven 100 mg per dl bleef, omdat ze wilden garanderen dat de interventie de LDL-cholesterol zou verminderen tot minder dan 70 mg per dl. Ieder jaar stopte ongeveer 7% van de patiënten met de behandeling (zowel in de interventie- als in de controlegroep). Dat komt volgens de auteurs overeen met de uitval in andere studies. Over mediaan 6 jaar studie zette hier dus 42% van de patiënten de behandeling stop... Als de uitval al zo hoog is binnen een studiecontext, hoeveel patiënten zullen dan deze behandeling, die verondersteld wordt chronisch te zijn, stopzetten in de dagelijkse praktijk?

Alle primaire en secundaire uitkomstmaten zijn samengestelde eindpunten, met grenzen van de 95% betrouwbaarheidsintervallen die zich zeer dicht of op de rand bevinden van afwezigheid van verschil. De klinische relevantie van de vastgestelde verschillen tussen beide behandelingen over een periode die langer was dan in de meeste andere studies, en bij een hoogrisicopopulatie met een relatief laag LDL-cholesterol bij aanvang van de studie, is voor discussie vatbaar. Een analyse van de verschillende elementen van de primaire samengestelde uitkomstmaat versterkt de twijfelachtige klinische relevantie van het vastgestelde verschil voor de primaire uitkomstmaat (5).

### **Resultaten in perspectief**

Het nut van een statine na een acuut coronair syndroom is correct aangetoond en vooral hogere doses zijn interessant gebleken (met een variabele effectgrootte naargelang de uitkomstmaat (6)). Ezetimibe leidt tot een daling van de LDL-cholesterol, maar het effect van ezetimibe op de reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij eender welke indicatie is niet aangetoond wegens het ontbreken van RCT's (7).

Over welke studies beschikken we om na te gaan of de combinatie van ezetimibe met een statine zinvol is? Bij patiënten met dyslipidemie is in een retrospectieve cohortstudie (2013) geen reductie van de globale mortaliteit aangetoond door toevoeging van ezetimibe aan een statine (8). In 2004 publiceerden Ballantyne et al. een RCT van beperkte methodologische kwaliteit over het effect van ezetimibe + atorvastatine bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (4). De toevoeging van ezetimibe aan atorvastatine had geen preventief effect op klinisch relevante uitkomstmaten, maar wel op intermediaire eindpunten. Over 12 maanden was de incidentie van ongewenste effecten door de behandeling en de studie-uitval door ongewenste effecten gelijklopend, maar in de publicatie is er geen statistische analyse van deze cijfers opgenomen.

## **Besluit van Minerva**

Deze grote RCT includeert patiënten met een recent acuut coronair syndroom (instabiele angor, myocardinfarct met of zonder ST-segmentelevatie), hoogrisicopatiënten van wie 70% een percutane coronaire interventie onderging tijdens de index hospitalisatie. De LDL-cholesterolwaarde bij inclusie bedroeg hoogstens 100 mg per dl voor de patiënten die reeds met een statine werden behandeld. De toevoeging van ezetimibe (10 mg per dag) aan simvastatine (40 mg per dag) toont een statistisch voordeel aan voor de samengestelde primaire uitkomstmaat. Voor de afzonderlijke componenten van de uitkomstmaat is het effect niet bewezen en de klinische relevantie van de resultaten is twijfelachtig.

## Voor de praktijk

Over de aanpak van post coronair syndroom en een hypolipemiërende behandeling zijn verschillende richtlijnen gepubliceerd. Na een acuut myocardinfarct met ST-segmentelevatie is een behandeling met een hoge dosis statine aanbevolen ongeacht het cholesterolniveau, behalve bij contra-indicatie of bij intolerantie in het verleden (niveau van bewijskracht B, niveau van aanbeveling I) (9). Bij een coronair syndroom zonder ST-segmentelevatie wordt een statine gestart of verdergezet met een streefwaarde van de LDL-cholesterol <70 mg per dl (niveau van bewijskracht B, niveau van aanbeveling I) (10). Na coronaire revascularisatie (bypass of angioplastie) wordt een statine gestart of verdergezet met een streefwaarde van de LDL-cholesterol <70 mg per dl (niveau van bewijskracht A, niveau van aanbeveling I) (11).

De hier besproken IMPROVE-IT-studie onderbouwt onvoldoende het nut van de toevoeging van ezetimibe aan een statine.

### Productnamen

- ezetimibe: Ezetrol®
- ezetimibe + simvastatine: Inegy®

### Referenties

1. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-21.
2. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100:1047-51.
3. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
4. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:653-8.
5. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
6. Chevalier P. Meta-analyses : hetzelfde onderwerp, uiteenlopende resultaten... *Minerva* 2008;7(10):156.
7. Ara R, Tumur I, Pandor A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:1-212.
8. Patel AY, Pillarisetti J, Marr J, Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. *J Clin Med Res* 2013;5:275-80.
9. Steg PG, James SK, Atar D, et al; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
10. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
11. Windecker S, Kohl P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.

# Nut van bèta-2-mimetica voor de behandeling van hoest bij patiënten met acute bronchitis?

## Referentie

Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 9.

## Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi

## Klinische vraag

Kunnen bèta-2-mimetica de symptomen van een acute bronchitis verminderen bij kinderen en volwassenen zonder onderliggend longlijden?

## Achtergrond

De diagnostiek van acute bronchitis gebeurt op klinische basis, omdat we niet over voldoende accurate diagnostische testen beschikken. De klinische definities variëren dus sterk (1).

Twee indirecte, empirische aspecten doen de vraag rijzen naar het potentiële effect van bèta-2-mimetica op hoest, het voornaamste symptoom van acute bronchitis. Vooreerst is in onderzoek bij 41% van de patiënten met acute bronchitis een reversibele luchtwegobstructie vastgesteld ( $FEV_1 < 80\%$  bij aanvang) (2). Naast acute bronchitis is hoest is ook soms een teken van astma, en die kan verbeteren door de toediening van een bèta-2-mimeticum (3). Een tweede aspect is de vaststelling van acute astmatiforme bronchitis bij patiënten met een virale infectie of een infectie met atypische kiemen (4). Als we deze empirische bevindingen zouden toepassen op hoest bij acute bronchitis, zouden bèta-2-mimetica op ruimere schaal voorgeschreven moeten worden. De ongewenste effecten van bèta-2-mimetica vereisen echter een goede afweging tussen de risico's en de baten van deze moleculen. De hier besproken review van de Cochrane Collaboration is een update van een vorige versie die ondertussen al dateert van 2011 (5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Web of Science, LILACS (tot mei 2015)
- studieregisters: WHO ICTRP en clinicaltrials.gov (tot oktober 2014), proceedings van conferenties, referentielijsten van gevonden artikels, Science Citation Index
- raadpleging van de producenten van de in de V.S. actueel gebruikte bèta-2-mimetica voor het opsporen van bijkomende studies
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij eerstelijns Patiënten met een klinische diagnose van acute bronchitis of acute hoest; randomisatie over een groep met bèta-2-mimetica of een groep zonder bèta-2-mimetica
- exclusiecriteria: RCT's bij patiënten met een chronische (COPD, astma, mucoviscidose) of een acute (sinusitis, pneumonie, kinkhoest) pulmonale aandoening
- inclusie van 7 RCT's: 6 RCT's vergeleken een bèta-2-mimeticum met placebo en 1 RCT vergeleek een bèta-2-mimeticum met een antibioticum (erythromycine)



- in vergelijking met de vorige versie van de systematische review: geen inclusie van nieuwe RCT's, maar inclusie van 2 RCT's die in de vorige versie uitgesloten waren
- duur van de behandeling: van 3 tot 7 dagen
- 5 RCT's evalueerden een orale toedieningsvorm van bèta-2-mimetica en 2 RCT's een inhalatievorm: salbutamol oraal in 5 RCT's (o.a. versus erythromycine), salbutamol via inhalatie in 1 RCT en fenoterol via inhalatie in 1 RCT; in de 2 RCT's bij kinderen werd salbutamol oraal toegediend
- 2 RCT'S (1 bij kinderen en 1 bij volwassenen) vergeleken 3 studie-armen: bèta-2-mimetica + dextromethorfan, dextromethorfan in monotherapie en placebo; in deze RCT's was de analyse beperkt tot de vergelijking van bèta-2-mimetica + dextromethorfan versus dextromethorfan in monotherapie
- in de RCT met erythromycine gebruikten de auteurs een **factorieel opzet** met 4 studie-armen: bèta-2-mimetica + erythromycine, bèta-2-mimetica + placebo, erythromycine + placebo en placebo + placebo; in de publicatie van deze RCT zijn alleen de gepoolde resultaten vermeld van de 2 studie-armen met bèta-2-mimetica versus de 2 studie-armen zonder bèta-2-mimetica, omdat er volgens de auteurs van de originele studie geen interactie aangetoond was tussen bèta-2-mimetica en erythromycine.

#### *Bestudeerde populatie*

- 552 patiënten: 134 kinderen van 1 tot 10 jaar met een gemiddelde leeftijd van 3,3 tot 3,8 jaar (2 RCT's) en 418 volwassenen (5 RCT's).

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten: hoestscore, aantal patiënten dat op het einde van de studie nog steeds hoest, ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: specifieke hoestkenmerken (nachtelijke hoest, productieve hoest); werkverlet en beperkingen bij het uitvoeren van activiteiten; algemeen welzijn
- afzonderlijke analyse voor kinderen en volwassenen
- analyse volgens het **fixed effects model** of het **random effects model** naargelang de vastgestelde heterogeniteit
- bij volwassenen: afzonderlijke analyse van de RCT's die bèta-2-mimetica vergeleken met placebo en de RCT die bèta-2-mimetica vergeleek met een antibioticum; nadien werden deze RCT's gecombineerd in een **sensitiviteitsanalyse**.

#### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaten:
  - kinderen:
    - geen statistisch significante verandering in gemiddelde hoestscore na 1, 3 en 7 dagen tussen bèta-2-mimetica en placebo: RR voor hoest na 7 dagen van 0,89 (95% BI van 0,47 tot 1,68; matige kwaliteit van bewijskracht)
    - ongewenste effecten: geen statistisch significant verschil tussen bèta-2-mimetica en placebo voor beven of schudden, maar het 95% betrouwbaarheidsinterval is zeer ruim (RR van 6,76 met 95% BI van 0,86 tot 53,18; matige kwaliteit van bewijskracht); geen statistisch significant verschil voor andere ongewenste effecten
  - volwassenen:
    - geen statistisch significant verschil tussen bèta-2-mimetica en placebo in hoest na 7 dagen en nachtelijke hoest na 7 dagen (lage tot matige kwaliteit van bewijskracht)
    - ongewenste effecten: statistisch significant meer beven, schudden en nervositeit in de bèta-2-mimeticagroep dan in de placebogroep (RR van 7,94 met 95% BI van 1,17 tot 53,94; n= 211; **NNH** 3 met 95% BI van 1,6 tot 3,7; lage kwaliteit van bewijskracht).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat er geen bewijs is voor het gebruik van bèta-2-mimetica bij kinderen met acute hoest en zonder luchtwegobstructie. Er is ook weinig bewijs dat het routinematige gebruik van bèta-2-mimetica nuttig is voor de behandeling van acute hoest bij volwassenen. Bèta-2-mimetica zouden een gunstig effect kunnen hebben op de symptomen (inclusief hoest) bij patiënten met luchtwegobstructie. Dit potentieel gunstig effect is echter wetenschappelijk niet goed onderbouwd en moet afgewogen worden tegen de mogelijke ongewenste effecten.

### **Financiering van de studie**

Center for Evidence-Based Practice, Upstate Medical University, Syracuse, NY, USA.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologische criteria van de Cochrane Collaboration. De vorige versie dateert van 2011 (5) en is besproken in *Minerva* (6).

Om de kans op publicatiebias te minimaliseren raadpleegden de auteurs naast de klassieke databanken ook studieregisters en conferentieverlagen, contacteerden ze farmaceutische bedrijven en beperkten ze zich niet tot Engelstalige publicaties. De geïncludeerde studies waren wel al gepubliceerd vooraleer de registratie van studies verplicht werd.

Drie auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de uitkomstmaten en verwerkten de gegevens zonder op de hoogte te zijn van de studieresultaten. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar het risico van bias in iedere studie. De methodologische kwaliteit van de studies is laag tot matig: minder dan 25% van de studies vermeldt op een correcte manier de randomisatie, bij minder dan de helft van de studies zijn we zeker dat de toewijzing van de onderzoeksgroep blind gebeurde en in slechts een vierde van de studies is de blinding in de loop van de studie gegarandeerd. De auteurs evalueerden het niveau van bewijskracht volgens het GRADE-systeem.

### **Interpretatie van de resultaten**

Op basis van deze systematische review met meta-analyse is niet bewezen dat bèta-2-mimetica nuttig zijn voor de behandeling van acute hoest bij patiënten met niet-gecompliceerde acute bronchitis. Bèta-2-mimetica kunnen wel aanleiding geven tot ongewenste effecten. In 5 van de 7 RCT's is het effect van een oraal bèta-2-mimeticum geëvalueerd. Bij respiratoire aandoeningen worden bèta-2-mimetica momenteel echter meestal toegediend in inhalatievorm omdat deze minder aanleiding geeft tot ongewenste effecten (7). De gegevens voor volwassenen en kinderen werden afzonderlijk geanalyseerd. In de 2 RCT's bij kinderen waren kinderen met wheezing of onderliggend longlijden uitgesloten en alle kinderen waren minstens 2 jaar. In de RCT's bij volwassenen zijn de resultaten tegenstrijdig. Dat kan te maken hebben met de rekrutering van verschillende populaties: in sommige RCT's waren meer volwassenen met wheezing opgenomen dan in andere. In een subgroepanalyse hadden patiënten met wheezing (20 tot 44%), bronchiale hyperreactiviteit of vermindering van de FEV<sub>1</sub>, lagere symptoomscores bij de toediening van bèta-2-mimetica versus placebo, maar bij patiënten met een normale longfunctie was er geen verschil. De meta-analyse van de resultaten bij volwassenen wijst niet op statistisch significante resultaten, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn ruim en een mogelijk positief effect van bèta-2-mimetica op hoest kan niet uitgesloten worden (mogelijk te weinig power). Door de korte onderzoeksduur van de studies (3 tot 7 dagen) weten we niet of bèta-2-mimetica op langere termijn een effect hebben op de uitkomstmaten. We weten evenmin of in de 2 studies met inhalatie van bèta-2-mimetica al dan niet een voorzetskamer werd gebruikt, waardoor het geneesmiddel eventueel suboptimaal is opgenomen in de luchtwegen. Ten slotte willen we erop wijzen dat er na 7 dagen ook geen verbetering is vastgesteld voor werkverlet, een belangrijke uitkomstmaat voor de patiënt, en dat het aantal studies gering was.

Al deze elementen vinden we ook terug in onze bespreking van de vorige versie van deze systematische review (6). Deze update brengt dus geen nieuwe elementen aan, maar bevestigt en nuanceert zelfs onze eerdere conclusies. Bij nieuwe studies zou het interessant zijn om alleen het effect van bèta-2-mimetica in inhalatievorm te onderzoeken en het correcte gebruik ervan te controleren. Bij volwassenen moeten we ook de NNH van 3 afwegen tegen de eventuele voordelen die in sommige subgroepen gesuggereerd worden. De actuele gegevens zijn dus nog zeer onzeker en vragen om bijkomende evaluatie met onderzoek naar de klinische kenmerken die kunnen leiden tot een verbetering van de symptomen en een betere afweging van de risico's en de baten van bèta-2-mimetica voor deze indicatie.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration is van goede methodologische kwaliteit en toont aan dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van bèta-2-mimetica voor de behandeling van acute hoest bij kinderen met acute bronchitis en zonder onderliggend longlijden. Bij volwassenen met acute hoest is het nut van een routinematige toediening van bèta-2-mimetica niet duidelijk aangetoond en zou het zich beperken tot volwassenen met bewezen luchtwegobstructie. Dit eventuele voordeel van bèta-2-mimetica moeten we bovendien afwegen tegen hun (frequente) ongewenste effecten.

## Voor de praktijk

Volgens de richtlijn van EBMPracticeNet (8) en de aanbeveling van Domus Medica (1) die zich beide baseren op vorige versies van deze Cochrane review, hebben tal van patiënten bij vermoeden van een virale luchtweginfectie naast hoest ook last van een luchtwegobstructie. Er zijn weinig elementen die toelaten om te bepalen of een routinematige toediening van bèta-2-mimetica een effectieve behandeling is van acute hoest of eerder een gunstig effect heeft bij tekenen van luchtwegobstructie. De richtlijn van EBMPracticeNet besluit dat het gunstige effect van bèta-2-mimetica bij de behandeling van acute bronchitis ter discussie staat (8).

Anno 2016 is de bewijskracht in de literatuur voor bèta-2-mimetica als behandeling van hoest bij acute bronchitis zwak en laat dus niet toe om aanbevelingen te formuleren. Bij volwassenen kunnen we het nut van bèta-2-mimetica voor deze goedaardige aandoening van beperkte duur alleen maar patiënt per patiënt beoordelen. Teken van hyperreactiviteit en luchtwegobstructie lijken een positieve respons van bèta-2-mimetica uit te lokken, maar hierbij moeten we rekening houden met de mogelijke ongewenste effecten. Op basis van de resultaten van deze review is het gebruik van bèta-2-mimetica niet verantwoord voor kinderen met acute hoest zonder bewezen luchtwegobstructie.

## Referenties

1. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute Hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica/SSMG 2002/2004; herziening 2011.
2. Williamson HA. Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract* 1987;25:251-6.
3. Ellul-Micallef R. Effect of terbutaline sulphate in chronic "allergic" cough. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:940-3.
4. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-30.
5. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7.
6. Chevalier P. Geen beta-2-mimetica voor acute bronchitis. *Minerva* 2012;11(1):2-3.
7. Bèta2-mimetica. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI 2016. (website bezocht in april 2016)
8. Acute bronchitis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 08/05/2001.

# Kinesitherapie vroegtijdig starten bij volwassenen met acute lagerugpijn?

## Referentie

Fritz JM, Magel JS, McFadden M, et al. Early physical therapy vs usual care in patients with recent-onset low back pain: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:1459-67.

## Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL

## Klinische vraag

Heeft vroegtijdig starten met kinesitherapie na 3 maanden een beter effect op het dagelijks functioneren dan de gebruikelijke zorg en educatie bij volwassenen met acute lagerugpijn (<16 dagen)?

## Achtergrond

Aspecifieke lagerugpijn komt veel voor in de eerste lijn en is dikwijls de reden van een consultatie bij de huisarts. De initiële aanpak kan belangrijke gevolgen hebben op de verdere ontwikkeling van het probleem. Richtlijnen raden geen vroegtijdig gebruik aan van opioïden of van MRI, omdat deze opties aanleiding kunnen geven tot langere incapaciteit en meer invasieve ingrepen (1,2). Verwijzing naar oefeningen of manuele therapie in de acute fase kan volgens de richtlijnen best enkele weken uitgesteld worden om letsels te vermijden en om het spontane genezingsproces niet tegen te gaan. Het nut van een vroegtijdige start van kinesitherapie op pijn en functioneren was tot nu toe evenwel nog niet goed onderzocht.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen tussen 18 en 60 jaar die hun huisarts raadpleegden voor aspecifieke lagerugpijn sedert minder dan 16 dagen; score voor functionele capaciteit  $\geq 20$  (=matige functionaliteit) volgens de **Oswestry Disability Index (ODI)**
- exclusiecriteria: uitstraling van de pijn tot onder de knie in de laatste 72 uren, rugoperatie in de voorgeschiedenis, andere behandeling voor lagerugpijn in de voorbije 6 maanden, klinische tekenen van zenuwwortelcompressie, mogelijke alarmtekenen (infectie, kanker), zwangerschap
- inclusie van 220 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 37,4 (**SD** 10,3) jaar; 52,3% vrouwen; gemiddelde BMI 29,1 (**SD** 7,9); 98% van de deelnemers had een hogere schoolopleiding; 2/3 gebruikte een NSAID, 1/2 een spierverslapper en 1/4 een opioïd; ongeveer 75% van de deelnemers was in het verleden al behandeld voor lagerugpijn

### Onderzoeksopzet

- enkelblinde, parallelgroepen RCT (patiënten, kinesitherapeuten en behandelende artsen waren niet geblindeerd; de beoordeling van de interventie gebeurde wel geblindeerd)
- centrale randomisatie over 2 groepen:
  - gebruikelijke zorg + educatie (n=112)
  - 4 gestandaardiseerde sessies door een hiervoor opgeleide kinesitherapeut (n=108) (2 sessies tijdens de eerste week waarvan de eerste doorging binnen de 72 uur na opname in de studie en verder eenmaal per week gedurende 2 weken) + educatie

- educatie: alle patiënten kregen informatie over de gunstige prognose van lagerugpijn en het advies om zoveel als mogelijk actief te blijven; alle patiënten kregen een rugboekje dat samen met de onderzoeker doorgenomen werd en dat wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen bevatte over lagerugpijn
- kinesitherapie: na een initiële evaluatie van de functionele capaciteit werd gestart met een gestandaardiseerd programma bestaande uit spinale manipulatie, progressieve bewegingsoefeningen, oefeningen voor versterking van de wervelkolom en van de spieren rond de wervelkolom, en het aanleren van thuisoefeningen
- evaluatie van de primaire uitkomstmaat na 3 maanden door onderzoekers die niet op de hoogte waren van de toewijzing; de deelnemers vulden na 4 weken, 3 maanden en 1 jaar via de website van de studie verschillende vragenlijsten in voor de evaluatie van hun behandeling.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vermindering in ODI-score bij de evaluatie na 3 maanden; het minimale klinisch relevante verschil voor de ODI-score tussen de onderzoeksgroepen was vastgelegd op 6 punten
- secundaire uitkomstmaten: ODI-score na 4 weken en na 1 jaar; andere uitkomstmaten door de patiënt gerapporteerd na 4 weken, 3 maanden en 1 jaar: pijnintensiteit (Pain Catastrophizing Scale, PCS), Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) voor vermijdingsgedrag en overtuigingen op het vlak van werk en fysieke activiteiten; inschatting van het behandelings succes door de patiënt; kwaliteit van leven (EuroQol-5D); alle vormen van zorggebruik; na 4 weken vulden de patiënten een vragenlijst in over de ongewenste effecten van kinesitherapie
- intention to treat-analyse met **multiële imputatie** voor ontbrekende gegevens en **per protocolanalyse**.

### Resultaten

- studie-uitval: 3,6% (1 patiënt in de interventiegroep en 7 patiënten in de controlegroep)
- therapietrouw: in de interventiegroep volgde 92,5% van de patiënten alle 4 geprogrammeerde sessies en de overige patiënten 2 of 3 sessies
- bij de evaluatie na 1 jaar (207 patiënten of 94,1%) hadden 2 patiënten (1,9%) in de interventiegroep en 16 (14,3%) in de controlegroep niet de in het protocol voorziene zorg gekregen
- primaire uitkomstmaat: na 3 maanden was er een statistisch significant, maar klinisch niet-relevant gemiddeld verschil in ODI-score in het voordeel van de kinesitherapiegroep van -3,2 (95% BI van -5,9 tot -0,47 met  $p=0,02$ )
- secundaire uitkomstmaten: statistisch significant verschil in ODI-score in het voordeel van de kinesitherapiegroep na 4 weken, maar niet na 1 jaar; geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen op het vlak van pijnintensiteit en zorggebruik; de verschillen voor de andere uitkomstmaten waren klinisch gezien hoogstens matig
- per protocolanalyse: na uitsluiting van 3 patiënten in de controlegroep die toch de interventie kregen en van 5 patiënten in de interventiegroep die niet volgens het protocol behandeld werden, was het verschil in ODI-score na 3 maanden amper superieur in de kinesitherapiegroep (-3,7; 95% BI van -6,4 tot -0,93;  $p=0,01$ )
- ongewenste effecten: 13 patiënten (12%) in de interventiegroep rapporteerden ongewenste effecten (o.a. toename van pijn, stijfheid, spasme, vermoeidheid).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat snel starten met kinesitherapie bij volwassenen met acute lagerugpijn de functionaliteit statistisch significant verbeterde in vergelijking met de gebruikelijke zorg, maar de verbetering was matig en bereikte niet het vooropgestelde minimale klinisch relevante verschil.

### **Financiering van de studie**

Agency for Healthcare Research and Quality, University of Utah Study Design and Biostatistics Center, National Center for Research Resources and the National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health; de Agency for Healthcare Research and Quality kwam in geen enkele fase van de studie tussen, ook niet in de redactie van het artikel of in het publicatieproces.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén auteur kreeg vergoedingen van FOTO (Focus on Therapeutic Outcomes Inc), een online beschikbaar programma dat 3 meetinstrumenten bevat voor de beoordeling van de primaire functionele status van de patiënt; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

De interventie in deze RCT is goed omschreven. Door het beperkte aantal sessies en de vergelijking van de werkzaamheid van de interventie met gebruikelijke zorg sluit dit onderzoek nauw aan bij de dagelijkse praktijk.

Door de aard van de interventie was een dubbelblinde RCT niet mogelijk. De evaluatie na 4 weken door de onderzoekers gebeurde wel blind. De patiënten rapporteerden zelf de verschillende uitkomstmaten op de aangeduide tijdstippen via een daartoe bestemde website. De auteurs vermelden niet waarom ze kozen voor een evaluatie van de primaire uitkomstmaat na 3 maanden. Waarom de primaire uitkomstmaat alleen evalueren na 3 maanden, en niet eveneens na 4 weken en na 1 jaar? Sociale en fysieke kenmerken, co-morbiditeit en gebruik van geneesmiddelen waren niet verschillend tussen beide groepen. De toewijzing aan de onderzoeksgroepen, de studie-uitval en deelname aan de sessies, en de ongewenste effecten van kinesitherapie zijn goed beschreven. De resultaten werden geanalyseerd volgens het intention to treat-principe en per protocol, wat logisch lijkt gezien de aard van de interventie.

### **Interpretatie van de resultaten**

Voor zorgverleners in de eerste lijn is de onderzoeksvraag van deze studie een relevant item. De inclusie van alleen patiënten met specifieke lagerugpijn sedert minder dan 16 dagen laat toe om de resultaten op een correcte manier te interpreteren. De auteurs vergelijken kinesitherapie met gebruikelijke zorg, maar deze aanpak is echter niet beschreven. Het educatiegedeelte van de interventie was gebaseerd op de huidige aanbevelingen van de richtlijnen, terwijl de kinesitherapeutische interventie bestond uit een gestandaardiseerde, pragmatische aanpak. Experts kunnen argumenteren dat de interventie niet de meest effectieve was, of te kort was voor deze klacht, of dat de sessies onvoldoende intensief of onvoldoende frequent waren. Ook al is er een statistisch significant verschil in het voordeel van vroegtijdige kinesitherapie bij patiënten met acute lagerugpijn op het vlak van functionele capaciteiten, deze resultaten zijn klinisch niet relevant. Voor pijn, kwaliteit van leven, vermijdingsgedrag door angst, overtuigingen en zorggebruik is de meerwaarde van vroegtijdige kinesitherapie nihil of hoogstens matig en beperkt in de tijd. Deze resultaten sluiten aan bij eerdere besprekingen in Minerva over dit onderwerp (3-6). In 2019 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematische review waarin de auteurs geen meerwaarde konden aantonen van vertebrale manipulatie bij acute lagerugpijn (7). We moeten ook rekening houden met de kostprijs, de tijdsbesteding en de ongewenste effecten van deze interventies. Niet zelden doen zorgverleners voor de start van vertebrale manipulaties 'uit veiligheidsoverwegingen' een beroep op medische beeldvorming, waarvoor anders geen aanleiding was en die kan leiden tot meer angst bij de patiënt.

## **Besluit van Minerva**

Deze pragmatische RCT is van goede methodologische kwaliteit en includeert volwassenen met acute lagerugpijn (<16 dagen) zonder uitstralingspijn onder de knie, zonder klinische tekenen van wortelcompressie en met een matige functionele capaciteit. Bij deze populatie is er 3 maanden na het

begin van de pijn geen verbetering van de functionele capaciteit door vroegtijdig te starten met kinesitherapie versus de gebruikelijke zorg en educatie.

## Voor de praktijk

De aanbeveling van de SSMG (Société Scientifique de Médecine Générale) over lagerugpijn (2001) voorziet kinesitherapie alleen bij subacute en chronische (>6 weken) lagerugpijn (8). De Franse richtlijn van de Haute Autorité de Santé (HAS) gepubliceerd in 2011 (9) en de aanbevelingen van EBMPPracticeNet (10) vermelden dat in de acute fase (de eerste 4 weken) de behandeling in de eerste plaats gericht is op symptoombehandeling, preventie van recidieven door het aanleren van rugsparende oefeningen, en snelle hervatting van de activiteiten. Omdat de evolutie meestal gunstig is, is het wenselijk excessieve medicalisering en dus potentiële chroniciteit te vermijden. De richtlijn van NICE raadt aan om bij patiënten met acute lagerugpijn een aantal sessies manuele therapie te ‘overwegen’, o.m. vertebrale manipulatie, maar zonder vermelding van het tijdstip waarop deze behandeling best plaatsvindt (11). HAS (9) en EBMPPracticeNet (10) stellen voor om 4 tot 6 weken te wachten vooraleer te verwijzen naar kinesitherapie. Op die manier wordt overbodige en soms nadelige medicalisering vermeden en kan in de meeste gevallen de pijn spontaan genezen. Deze RCT bevestigt dat vroegtijdig starten met kinesitherapie bij patiënten met acute lagerugpijn geen nut heeft en stelt de huidige aanbevelingen niet in vraag.

## Referenties

1. Fritz JM, Childs JD, Wainner RS, Flynn TW. Primary care referral of patients with low back pain to physical therapy: impact on future health care utilization and costs. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:2114-21.
2. Graves JM, Fulton-Kehoe D, Jarvik JG, Franklin GM. Health care utilization and costs associated with adherence to clinical practice guidelines for early magnetic resonance imaging among workers with acute occupational low back pain. *Health Serv Res* 2014;49:645-65.
3. Vermeire E. Fysiotherapie bij lagerugpijn. *Minerva* 2006;5(3):38-40.
4. UK BEAM Trial Team. United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *BMJ* 2004;329:1377-84.
5. Chevalier P. Oefeningen voor de preventie van recidiverende lagerugpijn. *Minerva* bondig 27/05/2010.
6. Choi BK, Verbeek JH, Tam WW, Jiang JY. Exercises for prevention of recurrences of low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 1.
7. Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for acute low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.
8. Timmermans B. Les lombalgies communes. *Recommandations de bonne pratique. SSMG* 2001.
9. Référentiel concernant la rééducation en cas de lombalgie commune. HAS 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/actes\\_kine\\_lombalgies\\_-\\_argumentaire\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/actes_kine_lombalgies_-_argumentaire_v2.pdf)
10. Lage rugpijn. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 20/11/2013.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain in adults: early management. NICE guidelines [CG88] 2009.

# Inname van carotenoiden voor de preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie?

## Referentie

Wu J, Cho E, Willett WC, et al. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and Age-Related Macular Degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1415-24.

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Kan inname van carotenoiden via de voeding leeftijdsgebonden maculadegeneratie voorkomen of de progressie ervan afremmen bij 50-plussers zonder leeftijdsgebonden maculadegeneratie, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoening of kanker bij inclusie?

## Achtergrond

Carotenoiden zijn vetoplosbare plantepigmenten die we vinden in rode, gele, oranje en donkergroene groenten en fruit. De 6 carotenoiden die meest voorkomen in humane voeding en serum, zijn luteïne, zeaxanthine, alfa-caroteen, bèta-caroteen, lycopene en bèta-cryptoxanthine. Luteïne en zeaxanthine komen in hoge concentraties voor in de macula en er wordt verondersteld dat ze een preventief effect hebben op leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD of Age-related Macular Degeneration - AMD). Een observationeel onderzoek van 2 cohorten (follow-up van 18 jaar bij vrouwen en van 12 jaar bij mannen) bevestigde deze hypothese voor de neovasculaire vorm van LMD (1). Een andere analyse van hetzelfde observationeel onderzoek kon geen verband aantonen tussen de inname van luteïne en zeaxanthine via de voeding en het vroegtijdig optreden van LMD (2). De hier besproken studie onderzoekt het preventieve effect van carotenoiden op langere termijn bij de 2 bovenvermelde cohorten (1). Maakt deze studie ons wijzer?

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 63 443 vrouwen geïncludeerd in de Nurses' Health Study (NHS, V.S.) en 38 603 mannen geïncludeerd in de Health Professionals Follow-up Study (HPFS, V.S.)
- minstens 50 en hoogstens 90 jaar oud; zonder initiële diagnose van LMD, diabetes mellitus, cardiovasculaire aandoening of kanker
- exclusie van personen die de initiële vragenlijst over hun voedingsgewoonten niet terugstuurden, niet volledig invulden of een weinig geloofwaardig aantal ingenomen calorieën per dag invulden (minder dan 500 of meer dan 3 500 kcal/dag in de NHS en minder dan 800 of meer dan 4 200 kcal/dag in de HPFS); personen met initiële diagnose van LMD, kanker (behalve niet-melanome huidkanker), diabetes mellitus of cardiovasculaire aandoening; personen die geen oogonderzoek ondergingen tijdens de follow-up.

### Onderzoeksopzet

- prospectief, observationeel onderzoek (2 cohorten)
- serumgehalte van carotenoiden voorspeld in functie van de consumptie van ieder voedingsmiddel (op basis van vragenlijsten om de 4 jaar); toepassing van regressiemodellen rekening houdende met de validiteit van de meting en met de biodisponibiliteit van de verschillende voedingsmiddelen die carotenoiden bevatten



- berekening van het voorspelde serumgehalte van carotenoïden (luteïne, zeaxanthine, andere carotenoïden of alle carotenoïden) in functie van **kwintielen** (5 versus 1 als basisvergelijking)
- duur follow-up: 26 jaar in de NHS en 24 jaar in de HPFS.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: bevestigde LMD
- intermediaire LMD: minstens 1 van de volgende tekenen: intermediaire drusen\* ( $\geq 63$  en  $< 125$   $\mu\text{m}$ ), pigmentafwijking, grote drusen ( $\geq 125$   $\mu\text{m}$ ), niet-centrale geografische atrofie; bepaling van een subgroep met hoger risico van progressie naar ernstige LMD (1 grote druse of eender welke niet-centrale geografische atrofie)
- neovasculaire LMD (of natte vorm van LMD): lekkage in en onder het netvlies of behandeling van LMD in de voorgeschiedenis met lasertherapie, fotodynamische therapie of een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor
- centrale geografische atrofie (centrum van de macula)
- ernstige LMD: neovasculaire LMD en centrale geografische atrofie
- in functie van de inname van carotenoïden via de voeding
- met gezichtsscherpte  $\leq 20/30$  in eerste instantie gerelateerd aan LMD
- met de patiënt (en het slechtste oog) als eenheid voor de analyse
- exclusie van patiënten met drusen  $< 63$   $\mu\text{m}$  diameter.

### Resultaten

- aantal gevallen van LMD: 1 361 met intermediaire LMD en 1 118 met ernstige LMD (waarvan  $>96\%$  met neovasculaire LMD) met een gezichtsscherpte van  $\leq 20/30$
- analyse in functie van de kwintielen (5 versus 1) voor het ontstaan van ernstige LMD:
- gepoolde RR bij vergelijking van de extreme kwintielen voor de inname van luteïne/zeaxanthine: 0,59 (95% BI van 0,48 tot 0,73)
- gepoolde RR bij vergelijking van de extreme kwintielen voor de inname van een caroteen via de voeding: 0,64 (95% BI van 0,51 tot 0,79)
- gepoolde RR bij vergelijking van de extreme kwintielen voor de inname van eender welk carotenoïde: 0,65 (95% BI van 0,53 tot 0,80)
- geen significant verschil voor intermediaire LMD
- gemiddelde leeftijd waarop LMD ontstond: 73 jaar bij vrouwen en 76 jaar bij mannen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een hogere inname van biobeschikbare luteïne/zeaxanthine via de voeding leidt tot een verminderd risico op lange termijn van ernstige LMD. Omdat sommige andere carotenoïden ook het risico verminderen, zou de incidentie van ernstige LMD kunnen dalen door op bevolkingsniveau de consumptie van een grote variëteit van fruit en groenten rijk aan carotenoïden aan te bevelen.

### Financiering van de studie

National Institutes of Health (U.S.A.).

### Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De hier besproken studie is een prospectief, observationeel onderzoek bij een grote bevolkingsgroep en over een lange periode, met alle beperkingen van een observationeel opzet. De auteurs onderzoeken het effect van een behandeling die bestaat uit de inname van voeding en die geëvalueerd wordt op basis van een vragenlijst die de patiënt zelf invult. De vragenlijst werd gevalideerd in beide cohorten en toonde een goede reproduceerbaarheid en validiteit aan voor het meten van een grote variëteit aan

voedsel en voedingsstoffen (3). Toch is de evaluatie van de werkelijke inname volledig afhankelijk van de registratie van de deelnemers. De auteurs hielden rekening met de mogelijke variatie in carotenoïdenopname bij consumptie van eenzelfde voedingsmiddel. Hiervoor pasten ze een empirisch predictiemodel toe dat ze in een eerdere studie hadden gevalideerd. Dit model legt een direct verband tussen voedingsmiddelen die carotenoïden bevatten en het gemeten serumgehalte aan carotenoïden. Daarop gebruikten de auteurs een regressiecoëfficiënt voor de berekening van het totaal van de verschillende ingenomen carotenoïden. Ze werkten een totale carotenoïdenindex uit door eerst de serumcores in kwintielen te verdelen en vervolgens de kwintielscores op te tellen voor alle carotenoïden. Ook al is deze berekeningswijze performanter dan een klassieke methode (4), toch heeft ze niet dezelfde betrouwbaarheid als de toediening van een exacte dosis in een RCT. Ten slotte willen we erop wijzen dat de auteurs in hun multivariaatanalyses niet corrigeerden voor de significantiedrempel van de p-waarde.

### **Interpretatie van de resultaten**

Dit observationeel onderzoek over een lange periode toont alleen een gunstig effect aan van carotenoïden en specifiek luteïne en zeaxanthine voor de preventie van ernstige LMD (meestal de neovasculaire, exsudatieve vorm). Op intermediaire LMD is er geen gunstig preventief effect vastgesteld. Carotenoïden via de voeding zouden op basis van deze observationele bevindingen de evolutie naar een ernstige LMD kunnen vertragen.

### **Resultaten in perspectief**

#### *Behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie*

Minerva publiceerde al verschillende besprekingen over het nut van verschillende medicamenteuze behandelingen van neovasculaire LMD (5-10). De medicamenteuze aanpak laten we hier dus terzijde. Bij de Cochrane Collaboration verscheen in 2012 een systematische review over het effect van antioxidantia (bèta-caroteen, vitamine C, vitamine E) en zink op het afremmen van de verergering van LMD (11). De bevindingen van deze systematische review zijn grotendeels gebaseerd op 1 grote RCT in de V.S. De auteurs van de systematische review besluiten dat bij een subgroep van patiënten met een ernstige vorm van LMD (stadium 4) het effect op het afremmen van de verergering van LMD beperkt is. In de AREDS2-studie (Age-Related Eye Disease Study 2) stelden de auteurs vast dat suppletie met luteïne en zeaxanthine het risico van een evolutie naar ernstige LMD niet kan afremmen (12).

#### *Preventie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie*

Een systematische review van de Cochrane Collaboration (2012) besloot dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van vitaminen, mineralen en antioxidantia voor de preventie van LMD (13). Minerva besprak in 2009 de resultaten van een RCT over het effect van suppletie op LMD bij vrouwen met een hoog cardiovasculair risico (14,15). De regelmatige inname van een supplement met foliumzuur, pyridoxine en cyanocobalamine verminderde de incidentie van LMD. De BMJ publiceerde in 2007 een meta-analyse van 9 prospectieve cohortstudies en 3 RCT's (16). Ook hier is er onvoldoende bewijs vastgesteld voor de werkzaamheid van antioxidantia via de voeding (vitamines A, C en E, zink, luteïne, zeaxanthine, alfa-caroteen, bèta-caroteen, bèta-cryptoxanthine, lycopene), met inbegrip van voedingssupplementen (vitamine C en E, zink, bèta-caroteen) als primaire preventie van vroegtijdige LMD.

De hier besproken observationele studie kan evenmin aantonen dat de inname via de voeding van luteïne/zeaxanthine, andere carotenoïden en het geheel van alle carotenoïden een preventief effect heeft op intermediaire LMD.

## **Besluit van Minerva**

Dit observationeel onderzoek op lange termijn toont aan dat carotenoïden via de voeding de verergering van leeftijdsgebonden maculadegeneratie kunnen afremmen zonder effect op de preventie van iedere vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. In vroegere RCT's was dit nog nooit aangetoond.

## Voor de praktijk

De richtlijn van de Franse Haute Autorité de Santé (HAS) over leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) besteedt geen aandacht aan de preventie van LMD, behalve als het gaat om preventie van de aantasting van het andere oog (17). Hiervoor kan men suppletie met vitamines voorstellen (17) waardoor in de AREDS-studie het risico van bilaterale LMD na 5 jaar verminderde met 25% (18). In een meta-analyse van cohortstudies en RCT's kon men geen bewijs vinden voor de werkzaamheid van antioxidantia via de voeding als primaire preventie van vroegtijdige LMD (16). Volgens de hier besproken observationele studie zouden carotenoiden via de voeding op lange termijn een preventief effect hebben op de incidentie van ernstige LMD (of beter gezegd de evolutie naar een ernstige LMD kunnen afremmen). In de AREDS2-studie (Age-Related Eye Disease Study 2) kon men echter niet aantonen dat suppletie met luteïne en zeaxanthine de progressie van de eerste tekenen van LMD naar een ernstige vorm van LMD kan afremmen (12).

### \* Vroege vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie: drusen (30%)

De eerste klinische tekenen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn drusen. Drusen ontstaan door ophoping van afvalproducten van fotoreceptoren die niet goed worden afgevoerd. In de macula zijn ze zichtbaar als geelachtige, kleine diepe letsels die kunnen variëren in vorm en omvang.

➤ Bron: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.5.5.html>

## Referenties

1. Cho E, Seddon JM, Rosner B, et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:883-92.
2. Cho E, Hankinson SE, Rosner B, et al. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1837-43.
3. Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, et al. Associations of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in samples of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:283-90.
4. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
5. Chevalier P. Leeflijdsgebonden maculadegeneratie: bevacizumab bewezen werkzaam maar met meer ongewenste effecten dan ranibizumab? *Minerva bondig* 28/10/2011.
6. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al; CATT research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
7. Chevalier P, Kleinermans D. Ranibizumab voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem? *Minerva* 2012;11(6):67-8.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema; results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
9. Chevalier P. Bevacizumab als behandeling voor maculadegeneratie. *Minerva* 2011;10(2):23-4.
10. Tufail A, Patel P, Egan C, et al; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
11. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2.
12. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
13. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 6.
14. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, et al. Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009;169:335-41.
15. Chevalier P, Laekeman G. Maculadegeneratie bij de vrouw: zijn antioxidantia effectief? *Minerva* 2009;8(8):108-9.
16. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
17. HAS. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Argumentaire scientifique. Haute Autorité de Santé – 2012.
18. Age-Related Eye Disease Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

# Welke zijn de cerebrovasculaire risico's bij asymptomatische carotisstenose die evolueert naar occlusie?

## Referentie

Yang C, Bogiatsi C, Spence JD. Risk of stroke at the time of carotid occlusion. *JAMA Neurol* 2015;72:1261-7.

## Duiding

André Peeters, neurologue, Cliniques universitaires St Luc

## Klinische vraag

Wat is het risico van ipsilateraal CVA of TIA en sterfte bij volwassenen bij wie een asymptomatische carotisstenose ondanks intensieve medische behandeling toch evolueert naar een carotisocclusie? Welke zijn de voorspellende factoren?

## Achtergrond

De resultaten van de ACAS- (1) en de ACST-studies (2-5) wezen op het nut van endarterectomie bij patiënten met asymptomatische carotisstenose, met een significante daling van het relatieve risico van ipsilateraal CVA van 50% over 5 jaar, maar met slechts 0,5 tot 1% absolute risicoreductie. Bovenop leefstijlverandering (fysieke activiteiten, voedingsadviezen) zijn de aanbevolen medische behandelingen de laatste 15 jaar geëvolueerd naar een frequenter voorschrijven van statines, antiaggregantia of anticoagulantia, en naar een striktere controle van de bloeddruk. In een longitudinaal onderzoek (2013) is aangetoond dat bij patiënten met asymptomatische carotisstenose en onder optimale medische behandeling, het risico van ipsilateraal CVA kleiner was dan 1% per jaar (6). Aan deze patiënten wordt dikwijls endarterectomie of stenting voorgesteld voor de preventie van carotisocclusie, die over het algemeen aanzien wordt als een belangrijke uitlokkende factor van een ipsilateraal CVA. De hier besproken retrospectieve studie onderzoekt het reële risico verbonden aan de progressie van een asymptomatische carotisstenose naar een occlusie.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- patiënten met een jaarlijks echo-Doppleronderzoek van de carotis geregistreerd in de databank van een Canadees ziekenhuis gespecialiseerd in de preventie van CVA (registratie van 3 681 patiënten; vanaf januari 1990 tot en met december 2012); laatste follow-up in augustus 2014
- inclusiecriteria: patiënten met een nieuwe carotisocclusie (= patiënten bij wie tot minstens 18 maanden vóór de indexocclusie via echo-Doppler van de carotisarterie geen occlusie was vastgesteld); de datum van de eerste echo-Doppler die een nieuwe occlusie aantoonde was gedefinieerd als de datum van de indexocclusie; alleen patiënten die asymptomatisch waren in de 18 maanden vóór de indexocclusie kwamen in aanmerking
- exclusiecriteria: patiënten die vóór de occlusie symptomatisch werden en om die reden een carotisinterventie ondergingen
- inclusie van 316 patiënten (8,6% van de totale geregistreerde populatie); gemiddelde leeftijd 66,4 jaar; 71,2% mannen; 77,8% had hypertensie, 68,4% hyperlipidemie en 10 patiënten hadden een voorgeschiedenis van asymptomatische carotisocclusie aan de contralaterale zijde
- gemiddelde follow-up van 2,56 jaar.

### Onderzoeksopzet

- retrospectieve cohortstudie
- klinische opvolging en jaarlijks echo-Doppleronderzoek van de carotisarteriën in 2 gespecialiseerde ziekenhuizen

- behandeling: leefstijladvies (rookstop, mediterraan voedingspatroon, vermindering van calorie-inname, regelmatige fysieke training, ...), antihypertensiva, statines tot de hoogst mogelijke getolereerde dosis (+ ezetimibe), aspirine (+ clopidogrel), anticoagulatie bij voorkamerfibrillatie of bij een andere cardiale emboligene aandoening, opvolging van diabetes in het ziekenhuis; de intensiteit van de medische behandeling was toegenomen sinds 2002-2003 en is gebaseerd op de meting van de carotisplaques
- retrospectieve evaluatie van het risico van CVA op het moment van de indexocclusie; registratie van klinische gegevens op basis van het medische dossier van de ziekenhuizen; bij ontbrekende gegevens werd de huisarts gecontacteerd en indien deze geen praktijk meer uitoefende, contacteerde men de familie van de patiënt
- echo-Dopplersonderzoek laat toe om carotisstenoseletsels op te sporen en de ernst van de stenose in te schatten, waarvan de echostructuur in beeld wordt gebracht door echografie en waarvan het hemodynamische effect berekend wordt met het Doppler-effect op basis van de snelheid van de bloedstroom op de plaats van de stenose (criteria van de ACST-studie)
- evaluatie van de plaque-oppervlakte door middel van hoge resolutie ultrasonografie; de totale plaque-oppervlakte is de som van de cross-sectionele gebieden van alle plaques gesitueerd tussen het sleutelbeen en de hoek van de kaak; plaque gedefinieerd als lokale verdikking van de intima met >1 mm
- survival analyse op basis van de Kaplan-Meier-methode of van een **Cox proportional hazards regressie-analyse**, naargelang de analyses (univariate of multivariate, waarbij rekening werd gehouden met co-variabelen zoals leeftijd, geslacht, diabetes, ernst van de stenose, contralaterale occlusie en totale plaque-oppervlakte).

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ipsilateraal CVA of TIA, of sterfte door ipsilateraal CVA of door een onbekende oorzaak
- secundaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ipsilateraal CVA, sterfte door ipsilateraal CVA of door een onbekende oorzaak

#### **Resultaten**

- op de 3 681 geïncludeerde patiënten zullen 316 patiënten tijdens de follow-up een occlusie doormaken (indexocclusie); 254 vóór 2002, 39 tussen 2002 en 2007, en 7 na 2010 ( $p < 0,001$ )
- 1 patiënt (0,32%) had een ipsilateraal CVA op het moment van de occlusie en 3 patiënten (0,9%) hadden een ipsilateraal CVA tijdens de follow-up
- 71 patiënten overleden; 1 sterfgeval (1,4%) was te wijten aan een CVA en bij 16 sterfgevallen (22,5%) was de oorzaak niet bekend
- voorspellende factoren voor overleving zonder ipsilateraal CVA of ipsilateraal TIA: op basis van de Kaplan-Meier-analyse waren noch de ernst van de stenose van de indexarterie vóór de nieuwe occlusie, noch een eerdere contralaterale occlusie voorspellende factoren
- in de Cox proportional hazards regressie-analyse waren alleen leeftijd ( $p = 0,02$ ), mannelijk geslacht ( $p = 0,01$ ) en totale plaque-oppervlakte ( $p = 0,006$ ) significante voorspellende factoren voor de primaire uitkomstmaat.

#### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het risico van progressie naar occlusie van de carotis duidelijk kleiner is dan het risico van carotisstenting of endarterectomie en dat het risico opmerkelijk gedaald is sinds de toepassing van een intensievere medische behandeling. Preventie van carotisocclusie is dus geen valabele indicatie voor stenting.

#### **Financiering van de studie**

De eerste auteur ontving voor dit onderzoek een studiebeurs van het Canadian Stroke Network of the Canadian Institutes of Health Research, dat in geen enkele fase van de studie of van de publicatie tussenbeide kwam.

## Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Dit is een retrospectief observationeel onderzoek met alle beperkingen inherent aan deze onderzoeksvorm. De resultaten zijn sterk afhankelijk van de kwaliteit van de registratie van de gegevens. In het studieprotocol is deze registratie niet gestandaardiseerd wat wel het geval is in een prospectieve studie. Het gebruik van echo-Doppler en zijn technische kenmerken kan mogelijk de resultaten beïnvloeden, voor zover de technische capaciteiten van beeldvorming beperkt zijn (7). In deze publicatie zijn deze technieken goed beschreven en alle beeldvorming werd uitgevoerd in 2 referentiecentra, waardoor de kans op sommige vormen van **informatiebias** beperkt is. De interpretatie van de beelden is persoonsgebonden. De analysemethodes zijn goed beschreven. De auteurs vermelden de resultaten echter op een onconventionele manier: in het studieprotocol is de primaire uitkomstmaat bepaald als een samengestelde uitkomstmaat, maar in de resultaten geven ze 2 elementen van deze samengestelde uitkomstmaat afzonderlijk weer (ipsilateraal CVA en aantal sterfgevallen). De studie heeft nog enkele andere beperkingen. Beeldvorming van de hersenen gebeurde niet systematisch waardoor we niet weten hoe frequent een stil infarct optrad. Anderzijds laat dit misschien toe om de resultaten pragmatischer te interpreteren. De resultaten hebben alleen betrekking op de patiënten die binnen de 2 referentiecentra zijn opgevolgd. De auteurs erkennen de mogelijkheid dat een aantal gebeurtenissen misschien niet geregistreerd is omdat sommige patiënten niet naar deze centra terugkeerden voor follow-up. De verzameling van de gegevens gebeurde zo ruim mogelijk (registratiesysteem, navraag bij de behandelende huisarts of bij de familie), maar blijft toch niet vergelijkbaar met de registratie van resultaten in een prospectieve studie met een correct opgesteld protocol. De medische behandelingsmogelijkheden van carotisstenose en de intensiteit van deze behandeling zijn sterk geëvolueerd tijdens de studieperiode (van 1990 tot 2012). De auteurs vermelden een belangrijk wending in de jaren 2002-2003. Ze verwijzen naar een meer intense medische therapie die op dat ogenblik ingevoerd is in hun centrum en die ze beschreven in een eerdere publicatie (8). Een behandeling met niacine, ezetimibe en fibraten is echter een praktijk die niet overeenstemt met de richtlijnen en deze aanpak is dus niet veralgemeenbaar naar alle medische praktijken (9). De studie toont duidelijk aan dat de grote meerderheid van de geregistreerde gebeurtenissen (80,4%) op het moment van de indexocclusie plaatsvond vooraleer een intensievere medische behandeling toegepast werd (vóór 2002-2003). De frequentie van de gebeurtenissen nam in belangrijke mate af per kwartiel van de observatieperiode.

### Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat bij asymptomatische patiënten het risico van progressie naar occlusie van de carotis gedaald is sinds de toepassing van een intensievere medische behandeling in de jaren 2002-2003. Het risico van CVA op het moment van een carotisocclusie is gering. Dit was al aangetoond door Hirt in een retrospectieve analyse van de ACST-studie (10). Van de 1 469 medisch behandelde patiënten evolueerden 82 naar een asymptomatische occlusie en 12 naar een symptomatische occlusie waarvan slechts 1 patiënt een CVA doormaakte. Naylor et al. vatten de conclusies van een subgroepanalyse van de ACST-studie als volgt samen: per 700 patiënten met een 70-99% asymptomatische stenose die medisch behandeld is, zullen elk jaar 7 patiënten een carotisocclusie doormaken en slechts 1 patiënt een ipsilateraal CVA (11).

Patiënten die symptomatisch werden vóór de occlusie en daarom een carotisinterventie ondergingen, waren in de hier besproken studie uitgesloten. De auteurs vermelden niet over hoeveel patiënten het gaat.

In een andere studie gepubliceerd in 2013 was bij eenzelfde populatie het jaarrisico van ipsilateraal CVA kleiner dan 1% (6).

De hier besproken studie is geen vergelijkende studie en we kunnen dus geen uitspraak doen over het nut van alleen een medische intensieve behandeling bij asymptomatische carotisstenose versus interventies als endarterectomie of stenting. Om hierop te antwoorden is de CREST-2- studie (Carotid

Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial) opgezet (12). Deze vergelijkt het nut van 2 revascularisatietechnieken (endarterectomie en stenting met embolische bescherming) + intensieve medische behandeling versus alleen intensieve medische behandeling.

## Besluit van Minerva

Deze retrospectieve, observationele studie heeft ernstige methodologische beperkingen. De resultaten wijzen op een gering risico van ipsilateraal CVA of sterfte door carotisocclusie bij patiënten met asymptomatische carotisstenose onder intensieve medische behandeling. Preventie van carotisocclusie is dus vermoedelijk geen valabele indicatie voor endarterectomie of stenting. Leeftijd, mannelijk geslacht en totale plaque-oppervlakte zijn evenwel goede voorspellende factoren voor deze gebeurtenissen.

## Voor de praktijk

De basisbehandeling van een asymptomatische carotisstenose bestaat uit 2 belangrijke pijlers: leefstijlaanpassing en intensieve medicamenteuze behandeling (antihypertensiva, statines, antiaggregantia en anticoagulatie naargelang de omstandigheden) (13). Slechts een minderheid van de patiënten zou baat hebben bij revascularisatie (13). Er bestaan technieken om subgroepen te identificeren met hoog risico, bij wie de risico/batenverhouding in het voordeel zou uitvallen van chirurgie (aanwezigheid van embolen via transcraniële Doppler, bloeding tussen de arteriële plaques...), maar de toepassing van deze technieken op grote schaal is moeilijk.

In afwachting van de resultaten van lopende studies blijven de aanbevelingen van de consensusvergadering van het RIZIV in 2012 (14) en de besluiten van Minerva in 2011 (4) geldig: eventuele endarterectomie of stenting is voorbehouden voor asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een stenose >70%, indien het operatieve risico van een invaliderend CVA of van sterfte kleiner is dan 3%, en rekening wordt gehouden met co-morbiditeiten en levensverwachting. Het voordeel van endarterectomie wordt pas merkbaar na een zekere tijd (gemiddelde opvolging van 3,4 jaar in de ACST-studie) vanwege het peri-operatieve risico dat onder andere afhangt van de ervaring van de chirurg (4).

## Referenties

1. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
2. Chevalier P. Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose. *Minerva* 2005;4(5):75-7.
3. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
4. Chevalier P. Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose: tien jaar later. *Minerva* bondig 28/04/2011.
5. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
6. den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, et al; SMART Study Group. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke* 2013;44:1002-7.
7. Grégoire J-M, Serrière S, Georgesco G, et al. Le Point sur... Techniques et applications de l'échographie haute résolution non invasive. *Journal de radiologie* 2006;87:1920-36.
8. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke* 2010;41:1193-9.
9. Statines : se poser des questions en termes de morts et d'accidents cardiovasculaires évités, et pas seulement en termes de taux de cholestérol. *Rev Prescrire*, 19 février 2013.
10. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014;45:702-6.
11. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:633-40.
12. Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial (CREST-2). [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) Identifier: NCT02089217.
13. Transient ischaemic attack (TIA). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 23/06/2010.
14. RIZIV. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusvergadering van 10-05-2012 – Juryrapport.



## Het placeboconcept

Isabelle Dagneaux, Médecin généraliste, Centre de Bioéthique de l'université de Namur (CBUN)

*Minerva publiceerde in 2009 een editoriaal over de verschillende aspecten van placebobehandelingen (1). Sindsdien contacteerden lezers ons regelmatig met vragen over de betekenis en de effecten van placebo. Daarom nodigden we dr. Isabelle Dagneaux uit om voor ons een reeks van 3 methodologische artikelen te schrijven over het placeboconcept. Deze artikelenreeks valt enigszins buiten het klassieke kader van onze methodologische teksten. Naast huisarts is dr. Dagneaux ook filosofe met expertise in gezondheidsethiek, vandaar ook haar fascinatie voor dit onderwerp. In deze reeks werpt ze een ruime blik op de placebowereld. We wensen u veel leesgenot!*

### Deel 1. Wat betekent 'placebo'?

#### 1. Placebo, een schaduwgegeven

De term placebo wordt zodanig veel gebruikt in biomedische studies dat men denkt goed te weten waarover het gaat. Toch is het niet gemakkelijk om placebo op een positieve manier te omschrijven. Over het algemeen is de belangrijkste functie van placebo immers onderzoekers te helpen bepalen of een geneesmiddel waarmee ze het placebo vergelijken, een specifieke werkzaamheid heeft. Placebo is hier dus een controlemiddel of een nulpunt, een middel om iets aan te tonen zonder dat het belang heeft op zich.

In deze reeks interesseren wij ons voor het fenomeen van placebo op zich. René Kaës, een Franse psycho-analyticus, spreekt over placebo in termen van een 'pacte dénégatif' van de biomedische wereld, wat we zouden kunnen vertalen als een 'ontkenningspact'. Dit ontkenningpact ziet Kaës bij groepen: ze vormen 'allianties met een defensieve functie die hun energie en bestaansredenen halen uit ontkenning, weigering of verwerping' (2). In de biomedische wereld moeten de wil om het menselijk lichaam te beheersen en het geloof dat verschillende therapeutische procedures een effect hebben op het lichaam, het medische korps bijeenhouden in de zin dat het hele medische korps ('de alliantie') één groep vormt waarvan alle leden akkoord zijn met de definitie van placebo. Wat niet verklaard kan worden (bijvoorbeeld verbetering door een niet-werkzame behandeling), wordt toegeschreven aan placebo en wordt verdrongen ('het ontkenningpact') omdat dit raakt aan de fundamenteën van het biomedische model, de perceptie van het menselijke lichaam en de mogelijke therapeutische werking op het menselijke lichaam.

Op basis van de steeds toenemende literatuur willen we het placeboconcept en de verschillende hypothesen over de werking van placebo nader bekijken. In dit domein vinden we evenwel nog weinig structuur terug. We stellen bijvoorbeeld vast dat historische en etymologische aspecten, maar ook definities zeer dikwijls niet volledig gelijklopen.

#### 2. Definities

- **Placebo:** elke therapeutische procedure (geneesmiddel, chirurgie, kinesitherapie, acupunctuur, psychotherapie, enz...) die we toepassen bij een patiënt voor een aandoening waarbij de interventie geen bewezen effect heeft. Historisch en etymologisch (het woord placebo is afkomstig van het Latijn en betekent 'ik zal behagen') had de term een meer negatieve connotatie en werd gedefinieerd als een middel dat werd toegediend eerder om te behagen dan om te genezen (Hoopers Medical Directory, 1811.) (3).



- **Placeborespons** of waargenomen placebo-effect: het effect dat een patiënt waarneemt *na* de toediening van een placebo. Deze respons is het resultaat van
  - het natuurlijke verloop van de ziekte
  - het werkelijke placebo-effect
  - de regressie naar het gemiddelde (kans dat herhaalde waarnemingen zich dichterbij het gemiddelde zullen bevinden)
  - bias, versturende factoren
  - toeval
  - gelijktijdige interventies (bv. leefstijlverandering,...) waarvan het effect niet onderzocht werd.
- **(‘Werkelijk’) placebo-effect**: waargenomen effect *door* de toediening van een placebo. Hier is er dus een causaal verband tussen de toediening en het effect.

Het onderscheid tussen placeborespons en placebo-effect is belangrijk. De Amerikaanse anesthesist Henry Beecher publiceerde in 1955 een review van 15 RCT's bij in totaal 1 082 patiënten (4). Bij 35% van de patiënten in de placebogroepen werd een verbetering vastgesteld. Dit artikel is nadien in de placeboliteratuur zeer frequent geciteerd. Zijn review had evenwel een aantal methodologische beperkingen, onder meer verwarring tussen regressie naar het gemiddelde en placebo-effect en ook het feit dat maar 1 van de 15 RCT's een controlegroep zonder behandeling includeerde. Hier is in feite de placeborespons gemeten en niet het placebo-effect en daarom spreekt men nu vaak over ‘Beecher's error’ (5). Het werkelijke placebo-effect bevat placebofactoren zoals de behandelingsvorm, de relatie tussen arts en patiënt, de verwachtingen en overtuigingen van arts en patiënt, de context, de therapeutische intentie, enz...

### 3. Het placebo-effect meten

Zoals blijkt uit ‘Beecher's error’ volstaat het niet om in een RCT de interventie te vergelijken met een placebo-arm. Om te weten of het gaat om placeborespons of placebo-effect moet het effect in de placebogroep vergeleken worden met het effect in een groep zonder behandeling. Op die manier is het mogelijk om zeker al de invloed van het natuurlijke beloop uit te sluiten. In de zestiger jaren is herhaaldelijk gewezen op deze vereiste (6), maar pas in de jaren 90 en onder impuls van enkele vooraanstaande EBM-onderzoekers is men bij de evaluatie van het placebo-effect beginnen rekening houden met deze verwarring en deze misverstanden (7).

### 4. Misverstanden in de klassieke kenmerken van placebo

In sommige placebodefinities vinden we een aantal kenmerken terug van placebo. Hier volgen 2 kenmerken die zeer frequent aangehaald worden, maar die uiteindelijk op een misverstand blijken te berusten.

- **Niet-specifiek effect**

In 1964 stelde Shapiro de volgende definitie voor (8): “Een placebo is gedefinieerd als iedere therapeutische procedure (of component van eender welke therapeutische procedure) die - a/ bewust toegediend wordt om een effect te creëren, of - b/ een ongekend effect heeft op een symptoom, een syndroom, een ziekte of een patiënt niettegenstaande de procedure objectief gezien geen specifiek werkingsmechanisme bevat voor de ziekte”. Levine et al. stelden in 1978 vast dat placebogeïnduceerde pijnstilling na een tandoperatie geblokkeerd werd door de injectie van naloxon, een narcotische antagonist (9). Hieruit blijkt dat het pijnstillende placebo-effect gemedieerd wordt door endorfinen. Het gaat hier wel degelijk om een specifiek effect, gemedieerd door hetzelfde systeem als de pijnstilling die bekomen wordt met morfine.

- **Intellectuele capaciteiten**

Volgens sommige auteurs zou het placebo-effect afhankelijk zijn van de intellectuele capaciteiten van de patiënt. Zo omschreef de Belgische psychiater Godfroid in 1997 placebo als “een therapeutische procedure die een hoge mate van intellectueel functioneren vereist bij de patiënt vermits de intensiteit van de intellectuele capaciteit een curatieve somatische respons teweegbrengt alias het placebo-effect” (3). Bij deze definitie gaat men uit van de veronderstelling dat een beter intellectueel vermogen de patiënt in staat stelt meer verwachtingen en suggesties te creëren die op hun beurt een mogelijke verklaring zijn van het placebo-effect. Nochtans erkent dezelfde auteur dat er ook bij pasgeborenen een placebo-effect kan optreden. Overigens zijn ook bij dieren (10), o.a. bij ratten (11,12), placebo-effecten vastgesteld. Het is mogelijk dat sommige mechanismen van het placebo-effect verband houden met betere intellectuele capaciteiten, maar die zijn zeker niet noodzakelijk om een placebo-effect te kunnen vaststellen.

*In het septembernummer volgt een bijdrage over de verschillende hypothesen van het werkingsmechanisme van placebo en over de rol van medische beeldvorming.*

### Referenties

1. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's ? Believers en non-believers ? [Editoriaal] Minerva 2009;8(8):101 .
2. Kaës R. Le sujet, le lien et le groupe. Groupalité psychique et alliances inconscientes. Cahiers de psychologie clinique 2010;1:13-40. URL: [www.cairn.info/revue-cahiers-de-psychologie-clinique-2010-1-page-13.htm](http://www.cairn.info/revue-cahiers-de-psychologie-clinique-2010-1-page-13.htm).
3. Godfroid IO. L'effet placebo. Un voyage à la frontière du corps et de l'esprit. Socrate Editions Promarex, 2003.
4. Beecher HK. The powerful placebo. J Am Med Assoc 1955;159:1602-6.
5. Boussageon R. Placebo et effet placebo. Quatrième partie : la difficile mesure de l'effet placebo « L'erreur de Beecher ». Médecine 2013;9:128-31.
6. Honigfeld G. Non-specific factors in treatment. I. Review of placebo reactions and placebo reactors. Dis Nerv Syst 1964;25:145-56.
7. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. BMJ 1995;311:551-3.
8. Shapiro AK. A historic and heuristic definition of the placebo. Psychiatry 1964;27:52-8.
9. Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. Lancet 1978;2:654-7.
10. McMillan FD. The placebo effect in animals. J Am Vet Med Assoc 1999;215:992-9.
11. Lemoine P. Le mystère du placebo. Odile Jacob, 1996.
12. Tilmans-Cabiaux C. Effet placebo ou la subjectivité à l'œuvre dans la guérison. In: Ravez L, Tilmans C (editors). La médecine, autrement ! Pour une éthique de la subjectivité médicale. Presses universitaires de Namur, 2011:273-96.