



Inhoud juni 2023 volume 22 nummer 5

Duiding

- Welke niet-chirurgische interventies voorstellen aan patiënten met frozen shoulder?
Jean-Marc Feron 88
- Nut van acetylsalicylzuur en anticoagulantia als primaire cardiovasculaire preventie bij hypertensie niet aangetoond
Jean-Paul Sculier 92
- Is revalidatie na CVA even doeltreffend thuis als in het ziekenhuis?
Alix Vanhaelen 96
- Naar een precisering van de indicatie hartfalen voor dapagliflozine
Jean-Paul Sculier 100
- Moeten volwassenen met therapieresistente depressie twee antidepressiva voorgeschreven krijgen?
Justine Diehl 104

Welke niet-chirurgische interventies voorstellen aan patiënten met frozen shoulder?

Referentie

de Sire A, Agostini F, Bernetti A, et al. Non-surgical and rehabilitative interventions in patients with frozen shoulder: umbrella review of systematic reviews. *J Pain Res* 2022;15:2449-64. DOI: 10.2147/JPR.S371513

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCLouvain
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van niet-chirurgische interventies bij patiënten met frozen shoulder?

Achtergrond

In tegenstelling tot andere pijnlijke schouderaandoeningen blijft de diagnose ‘frozen shoulder’ (of adhesieve capsulitis) hoofdzakelijk een klinische diagnose, gebaseerd op een recente voorgeschiedenis van langdurige pijn, een gefaseerde evolutie en een aanzienlijke beperking van de functionele capaciteit alsook een belangrijk verlies van passief bewegingsbereik bij rotatie (vooral exorotatie) en abductie (1). Beeldvorming kan in het beste geval de klinische diagnose bevestigen wanneer specifieke tekens ontbreken. In het slechtste geval kan beeldvorming de diagnose bemoeilijken door de toevallige vaststelling van zeer frequent voorkomende degeneratieve letsels zonder oorzakelijk verband met de klinische presentatie van de patiënt (2,3). Net zoals de diagnose is ook de behandeling van een frozen shoulder vaak langdurig en lastig. Een recente Minerva-duiding (4,5) vergeleek 3 soorten interventies: corticosteroidinfiltratie gevolgd door kinesitherapie, manipulatie onder anesthesie (meestal gevolgd door een corticosteroidinfiltratie) en artroscopische capsulaire release (doorgaans niet gevolgd door een corticosteroidinfiltratie). De 3 onderzochte interventies resulteerden, evenwel zonder onderling klinisch significant verschil, in een klinisch relevante verbetering van de schouderpijn en de functionele capaciteit van de schouder bij patiënten die naar de tweede lijn waren doorverwezen wegens persisterende schouderklachten. Hoewel algemeen wordt aangenomen dat revalidatie deel moet uitmaken van de behandeling, kan men op basis van de huidige literatuur geen enkel protocol als het meest doeltreffende aanduiden (4,5). Een studie die de onderlinge waarde van de beschikbare niet-chirurgische managementopties onderzocht, is daarom zeer relevant voor de clinicus (6).

Samenvatting

Methodologie

Umbrella review.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Medline, PEDro, Scopus en Cochrane Library of Systematic Reviews.
- zoektermen: "frozen shoulder OR adhesive capsulitis AND systematic review OR meta-analysis AND rehabilitation NOT surgery NOT surgical intervention"
- inclusie van alle systematische reviews en meta-analyses gepubliceerd tussen 2010 en april 2020 met betrekking tot niet-chirurgische interventies bij volwassenen met een frozen shoulder: toediening van corticosteroiden (via infiltratie of per os), hydrodilatatatie, manipulatie onder anesthesie, low level lasertherapie (LLLT), ultrasone therapie, elektrotherapie, diathermie, transcutane elektrische neurostimulatie (TENS), suprascapulaire zenuwblokkade, acupunctuur, en verschillende actieve en passieve mobilisatie- en oefenprogramma's en -technieken
- exclusie van studies die niet voldeden aan de inclusiecriteria wat betreft protocol of diagnose, alsook artikels in een andere taal dan het Engels en onvolledige artikels.

Geselecteerde studies

- van de 49 studies voldeden slechts 14 systematische reviews aan de inclusiecriteria
- van deze 14 geïncludeerde meta-analyses beoordeelden er 13 pijn, 11 bewegingsamplitude van de schouder en 10 schouderfunctie en -invaliditeit.

Uitkomstmaten

- beoordeling van schouderpijn en/of -functie aan de hand van schalen: Shoulder and Hand Questionnaire (DASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), Constant-Murley Shoulder Score (CSS), Simple Shoulder Test (SST), Penn Shoulder Score, American Shoulder and Elbow Surgeon score (ASES) en de Shoulder Rating Questionnaire (SRQ), visueel analoge schaal (VAS)
- beoordeling van de bewegingsamplitude met behulp van een goniometer
- beoordeling van de kwaliteit van leven
- beoordeling van de kracht

Resultaten

- geen cijfergegevens wegens de methodologische tekortkomingen van de studies
- woordelijke beschrijving van enkele resultaten:
 - op basis van de beschikbare gegevens over fysieke interventies lijkt 'low level lasertherapie' (LLLT) de enige die tot een effectieve verbetering leidt op vlak van pijnvermindering en verhoogde functionaliteit, ook al zijn de gegevens beperkt tot de korte termijn
 - over de andere vormen van kinesitherapie die men in de reviews onderzocht kan niet aanbevolen worden wegens de geringe kwaliteit van het beperkte aantal studies in de literatuur
 - met betrekking tot mobilisatie en manuele therapie zijn de bevindingen bemoedigend, ondanks de heterogeniteit in modaliteiten en behandelingsduur, waardoor het niet mogelijk is om aanbevelingen te doen
 - het meeste bewijs over manuele therapie betreft vergelijkingen tussen manuele therapie en corticosteroïdinfusies
 - corticosteroïdinfusies waren werkzaam op korte termijn, maar op lange termijn waren er geen statistisch significante verschillen
 - een meta-analyse suggereert dat manuele therapie op basis van de resultaten en de beperkte contra-indicaties de eerstekeuzebehandeling is bij patiënten met frozen shoulder én diabetes; een corticosteroïdinfusie kan de glykemie ontregelen; er zijn echter aanwijzingen dat één enkele infusie bij patiënten met diabetes én frozen shoulder geen significante invloed heeft
 - de multidisciplinaire aanpak van deze patiënten door artsen, chirurgen en kinesitherapeuten kan de functionele resultaten en de levenskwaliteit verbeteren.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat niet-chirurgische interventies ongetwijfeld doeltreffend zijn in de behandeling van frozen shoulder, maar dat het bewijs ontbreekt dat een bepaalde aanpak beter is dan een andere. Er zijn verdere kwaliteitsvolle gerandomiseerde klinische studies nodig om een gestandaardiseerde interventie voor de revalidatie van frozen shoulder naar voren te schuiven.

Studiefinanciering

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met een financiële organisatie met betrekking tot de in het artikel besproken gegevens.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie met betrekking tot de selectie van artikels is goed beschreven, maar we weten niet hoeveel onderzoekers erbij betrokken waren. Na verwijdering van dubbele publicaties gebeurde de kwaliteitsbeoordeling van de methodologie van de geïncludeerde meta-analyses door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar met behulp van de AMSTAR-vragenlijst (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews). Een derde beoordelaar werd ingeschakeld om discrepanties op te lossen. De beoordeling van de kwaliteit van de geïncludeerde reviews leverde heterogene resultaten op, variërend van 5/11 tot 10/11. De auteurs wijzen op het gebrek aan voldoende kwaliteitsvol wetenschappelijk onderzoek en het ontbreken van een gouden standaard. Zo is er een belangrijke heterogeniteit in diagnostiek. Een positief punt van deze umbrella review is dat ze zich beperkt tot de periode 2010-2020, waardoor a priori alleen studies met de beste methodologische kwaliteit geselecteerd zouden kunnen worden. Het lijkt echter nu duidelijk dat over dit onderwerp methodologisch goed opgezette primaire studies onontbeerlijk zijn vooraleer gelijk welke vorm van synthese te overwegen (7). Tot slot merken we op dat de auteurs vermelden dat de eerste versie van hun artikel al in 2020 beschikbaar was, maar uiteindelijk pas in 2022 gepubliceerd werd. De auteurs leggen niet uit waarom die tijdsperiode nodig was, maar we kunnen hieruit wel afleiden dat het voor de reviewers een complexe en zware onderneming was.

Beoordeling van de resultaten

Gezien het gebrek aan een duidelijk richtsnoer binnen de overvloed aan therapeutische opties bij frozen shoulder, kunnen we het als een belangrijke verdienste van de auteurs beschouwen dat ze deze relevante vraag poogden te beantwoorden. Desalniettemin heeft de validiteit van deze umbrella review fundamenteel te lijden onder de grote heterogeniteit van de onderzochte interventies en dan vooral voor wat betreft de uitkomstmaten die in de verschillende meta-analyses gehanteerd werden. Er is duidelijk geen gemeenschappelijke effectmaat mogelijk. Het enige gemeenschappelijke element van de geïncludeerde reviews zou de inclusie van patiënten met frozen shoulder moeten zijn, maar zelfs hier hanteren de onderzochte studies weinig eenduidige diagnostische criteria en verschillen de patiënten qua ziektestadium bij inclusie. Deze moeilijkheden zijn bekend bij umbrella reviews (7,8). Het gevolg is dat we geen antwoord krijgen op de belangrijkste vraag van de review! In het beste geval kunnen we alleen matig onderbouwde tendensen vaststellen met betrekking tot bepaalde uitkomstmaten: pijnvermindering op korte termijn door LLLT, ultrasone therapie, corticosteroidinfiltratie of continue passieve manipulatie; verbetering van de functie door bewegingstechnieken, vooral de Mulligan-techniek; vermindering van de pijn en verbetering van de functie door proprioceptieve neuromusculaire facilitatie (PNF). We sluiten ons aan bij wat de auteurs in hun abstract vermelden over de resultaten: *"De resultaten tonen een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies en er is een ontegensprekelijk gebrek aan goed wetenschappelijk onderzoek om duidelijk aan te tonen welke revalidatiebehandeling beter is dan een andere. Door het gebrek aan een gouden standaard kan er ook sprake zijn van diagnostische heterogeniteit in de onderzochte reviews."* Een andere zeer belangrijke beperking van deze review is het feit dat slechts 3 van de geïncludeerde reviews de ongewenste effecten van de interventies onder de loep namen. Dat laat de clinicus niet toe om met volledige kennis van de risicobatenverhouding een interventie voor te stellen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticienet stelt een behandeling voor volgens de fase van de ziekte: corticosteroidinfiltratie in de ontstekingsfase, pijnstillers en passieve mobilisatie in de vriesfase (verstijving), eventueel mobilisatie onder anesthesie in geval van een blokkeringsfase en vooral kinesiotherapie in de herstelfase (ontdooifase) (9). UpToDate benadrukt het gebrek aan bewijs voor een gestandaardiseerde aanpak, maar stelt toch een corticosteroidinfiltratie voor bij een uiterst pijnlijke beginfase, met vervolgens passieve mobilisatie in combinatie met paracetamol en/of NSAID's (1). De plaats van actieve mobilisatie en chirurgie is niet duidelijk. Cochrane publiceerde aanvankelijk een globale review over 'interventies voor frozen shoulder', maar deze werd ingetrokken en

vervangen door 7 aparte reviews die elk een interventie onderzochten (10). Dat bewijst hoe moeilijk het is om een inclusieve en globale aanpak te bepalen. De review die specifiek betrekking heeft op manuele therapie en oefeningen onderstreept het gebrek aan bewijs van goede kwaliteit om de ene therapie boven de andere aan te bevelen (11). Prescrire of NICE bevatten geen informatie over de behandeling van frozen shoulder.

Besluit van Minerva

Deze umbrella review van systematische reviews en meta-analyses die niet-chirurgische interventies voor patiënten met een frozen shoulder vergelijken, slaagde er niet in de beste behandeling voor pijnvermindering en functieverbetering te identificeren. De ambitie van deze umbrella review om een globaal beeld te schetsen is tevens haar grootste zwakte: de heterogeniteit van de interventies en uitkomstmaten van de primaire studies laat geen betrouwbare conclusies toe. Vooreerst zullen nieuwe primaire studies van betere methodologische kwaliteit, met een duidelijkere risicobatenverhouding, nodig zijn alvorens in de toekomst aan een review over dit complexe onderwerp kan begonnen worden.

Referenties

1. Frozen shoulder (adhesive capsulitis). UpToDate: last updated: 21/02/2023.
2. Rombouts JJ. Een nieuwe studie naar behandelingen voor schouderpijn. *Minerva* 2022;21(1):18-21.
3. Cederqvist S, Flinkkilä T, Sormaala M, et al. Non-surgical and surgical treatments for rotator cuff disease: a pragmatic randomised clinical trial with 2-year follow-up after initial rehabilitation. *Ann Rheum Dis* 2020;80:796-802. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219099
4. De Wilde L. Welke behandeling geniet de voorkeur bij frozen schouder? *Minerva Duiding* 27/07/2021.
5. Rangan A, Brealey SD, Keding A, et al; UK FROST Study Group. Management of adults with primary frozen shoulder in secondary care (UK FROST): a multicentre, pragmatic, three-arm, superiority randomised clinical trial. *Lancet* 2020;396:977-89. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31965-6
6. de Sire A, Agostini F, Bernetti A, et al. Non-surgical and rehabilitative interventions in patients with frozen shoulder: umbrella review of systematic reviews. *J Pain Res* 2022;15:2449-64. DOI: 10.2147/JPR.S371513
7. Poelman T. Umbrella reviews: de top van de piramide? *Minerva* 2022;21(6):150-3.
8. Marquillier T, Khau C, Bouix J. La revue parapluie comme synthèse des connaissances : une méthode récente en évolution. *Exercer* 2020;167:417-23.
9. Frozen shoulder. Ebpracticenet. Bijgewerkt door de producent: 11/05/2016. Gescreend door Ebpracticenet 2017.
10. Green S, Buchbinder R, Forbes A. Interventions for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD001156.pub2
11. Page MJ, Green S, Kramer S, et al. Manual therapy and exercise for adhesive capsulitis (frozen shoulder). *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD011275

Nut van acetylsalicylzuur en anticoagulantia als primaire cardiovasculaire preventie bij hypertensie niet aangetoond

Referentie

Shantsila E, Kozielec-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD003186.pub4

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van antitrombotica en anticoagulantia ter preventie van overlijden en trombotische en trombo-embolische gebeurtenissen in vergelijking met een placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

Een post-hoc analyse van een RCT uit het jaar 2000 suggereerde een mogelijke invloed van de arteriële bloeddruk op de werkzaamheid van acetylsalicylzuur voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen (1,2). De auteurs merkten op dat prospectieve studies onontbeerlijk zullen zijn om deze hypothese te bevestigen of te weerleggen. In 2019 duidden we in *Minerva* een systematische review met meta-analyse van degelijke kwaliteit die aantoonde dat er na inclusie van drie recente studies geen nieuwe argumenten waren om het gebruik van acetylsalicylzuur als primaire cardiovasculaire preventie te onderbouwen (3,4). In 2022 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematische review over de plaats van antitrombotica en anticoagulantia in de behandeling van hypertensie (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Hypertension Specialised Register via de Cochrane Register of Studies
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (Ovid SP)
- Embase (Ovid SP)
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database)
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- handmatige zoektocht in geselecteerde referenties.

Geselecteerde studies

- enkel- of dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- die antitrombotica (acetylsalicylzuur (ASZ), niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)), dipyridamol, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor) of orale anticoagulantia (warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban of edoxaban of andere antagonistenvan vitamine K) vergelijken met placebo of met een actieve behandeling
- met een duur van ten minste 3 maanden
- uiteindelijke inclusie van zes studies (61 015 patiënten): 4 voor primaire preventie (41 695 patiënten) en 2 voor secundaire preventie (19 320 patiënten); vier

placebogecontroleerde studies met acetylsalicylzuur (ASZ) en twee studies die ASZ vergeleken met respectievelijk clopidogrel en warfarine.

Bestudeerde populatie

- patiënten met minstens licht verhoogde arteriële bloeddruk of met geïsoleerde systolische of diastolische bloeddrukverhoging zoals vastgelegd in de richtlijnen van de WHO-ISH, de British Society of Hypertension en/of de European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH), wat in de praktijk neerkomt op een systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg
- exclusie van patiënten met atriumfibrillatie, ernstig congestief hartfalen, pre-eclampsie, eclampsie en pulmonale hypertensie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: overlijden door alle oorzaken samen en cardiovasculair overlijden (door cerebrovasculair accident (CVA), myocardinfarct, plotse dood, trombo-embolische gebeurtenissen)
- secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen (CVA, myocardinfarct, trombo-embolische gebeurtenissen zoals acuut coronair syndroom, acute ischemie van de ledematen, longembolie, diepe veneuze trombose), als samengestelde uitkomstmaat
 - alle majeure bloedingen (fataal en niet-fataal) als samengestelde uitkomstmaat; een majeure bloeding werd gedefinieerd als een hemorragisch CVA, als ernstig bloedverlies met een daling van hemoglobine >2 g/dl bij een adequate vochtinname, als een dringende bloedtransfusie, als orthostatische hypotensie, of als een bloeddruk $<90/60$ mmHg in rugligging
- tertiaire uitkomstmaten: alle cardiovasculaire gebeurtenissen (plotse dood, fataal, niet-fataal: CVA, myocardinfarct, trombo-embolische gebeurtenissen, coronaire revascularisatie) als samengestelde uitkomstmaat.

Resultaten

- primaire preventie (ASZ versus placebo):
 - primaire uitkomstmaten:
 - overlijden door alle oorzaken samen: geen significant verschil: OR 0,97 met 95% BI van 0,87 tot 1,08; 3 studies, 35 794 deelnemers
 - cardiovasculair overlijden: geen significant verschil: OR 0,98 met 95% BI van 0,82 tot 1,17; 3 studies, 35 794 deelnemers
 - secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen: verlaagd risico met ASZ: OR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,87; 1 studie, 2 540 deelnemers
 - majeure bloedingen: toename van het risico met ASZ: OR 1,77 met 95% BI van 1,34 tot 2,32; 2 studies, 21 330 deelnemers
 - tertiaire uitkomstmaten: afname van het risico op alle cardiovasculaire gebeurtenissen met ASZ: OR 0,86 met 95% BI van 0,77 tot 0,96; 3 studies, 35 794 deelnemers
- secundaire preventie:
 - ASZ versus clopidogrel (1 studie):
 - primaire uitkomstmaten: geen significant verschil
 - overlijden door alle oorzaken samen: OR 1,02 met 95% BI van 0,91 tot 1,15; 1 studie, 19 143 deelnemers
 - cardiovasculair overlijden: OR 1,08 met 95% BI van 0,94 tot 1,26; 1 studie, 19 143 deelnemers
 - secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen: verlaagd risico met ASZ: OR 1,10 met 95% BI van 1,00 tot 1,22 ; 1 studie, 19 143 deelnemers

- majeure bloedingen: verhoogd risico met clopidogrel: OR 1,35 met 95% BI van 1,14 tot 1,61; 1 studie, 19 143 deelnemers
- tertiaire uitkomstmaten: afname van het risico op alle cardiovasculaire gebeurtenissen met ASZ: OR 1,08 met 95% BI van 1,00 tot 1,17; 1 studie, 19 143 deelnemers
- ASZ versus warfarine (1 studie bij patiënten met ischemische cardiomyopathie):
 - primaire uitkomstmaten: geen significant verschil
 - overlijden door alle oorzaken samen: OR 0,98 met 95% BI van 0,06 tot 16,12; 1 studie, 91 deelnemers
 - cardiovasculair overlijden: niet geanalyseerd
 - secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen: niet geanalyseerd
 - majeure bloedingen: geen significant verschil
 - tertiaire uitkomstmaten: niet geanalyseerd.

Besluit van de auteurs

De winst van een antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur voor primaire preventie bij patiënten met een hoge arteriële bloeddruk bestaat uit een verlaagd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. Tegenover deze winst staat wel een toename van majeure bloedingen. Voor secundaire preventie bij patiënten met een hoge bloeddruk verlaagt acetylsalicylzuur versus clopidogrel waarschijnlijk het risico van niet-fatale gebeurtenissen en alle cardiovasculaire gebeurtenissen. Versus acetylsalicylzuur verhoogt clopidogrel het risico van majeure bloedingen. Er is geen enkel bewijs dat orale antistolling, zoals warfarine, de mortaliteit meer verlaagt dan acetylsalicylzuur. Er is evenmin bewijs voor een verschil in majeure bloedingen tussen beide behandelingen.

Financiering van de studie

Interne academische financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de drie auteurs meldt meerdere belangenconflicten met de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische review werd uitgevoerd volgens de aanbevelingen van Cochrane en volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: literatuurzoektocht in meerdere databanken, selectie van studies door twee onafhankelijke onderzoekers volgens vooraf vastgelegde in- en exclusiecriteria, beoordeling van de methodologische kwaliteit door twee onafhankelijke onderzoekers met behulp van het Cochrane-instrument voor RCT's, waarbij een derde auteur werd ingeschakeld bij onenigheid, gebruik van de GRADE-score voor de bepaling van het niveau van zekerheid van de resultaten. Geen enkele van de 6 geïncludeerde studies vertoonde een perfecte methodologische kwaliteit en 2 studies vertoonden een hoog risico van bias voor een of twee criteria. De meeste geïdentificeerde studies moest men excluseren, meestal omdat er in de publicatie of bij navraag bij de auteurs gegevens ontbraken over de subgroep van patiënten met hypertensie. Van de 4 geselecteerde studies voor primaire preventie includeerde slechts één studie specifiek patiënten met hypertensie en een andere alleen patiënten met type 2-diabetes. Voor de andere studies gebruikten de auteurs alleen subgroepgegevens. Hypertensie wordt niet homogeen gedefinieerd in de studies. Naar gelang de publicatie gebruikten de auteurs de drempelwaarden van de WHO of internationale wetenschappelijke verenigingen. Meestal ging het om een systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg.

Gezien het kleine aantal geselecteerde studies, was het niet mogelijk om het risico van publicatiebias, zoals door gebruik van funnel plots, in te schatten. Om dezelfde reden hebben de auteurs geen subgroep- en sensitiviteitsanalyses verricht. De meeste resultaten vertonen een laag niveau van zekerheid volgens de GRADE-methode, behalve het risico van bloedingen dat een hoog niveau van

zekerheid heeft. Er is een hoog risico van bias als gevolg van de onvolledige uitkomstmaten en selectieve rapportering in twee studies.

Bespreking van de resultaten

Zoals de auteurs terecht stellen, is er een laag niveau van zekerheid van bewijs, behalve voor het risico op bloedingen. Voor de practicus brengt de systematische review geen argumenten aan om acetylsalicylzuur als primaire preventie toe te voegen aan een antihypertensieve behandeling. De verzamelde gegevens stroken met de grootschalige studies die recentelijk werden gerapporteerd bij gezonde ouderen (≥ 70 jaar) (6,7) of diabetici (8) al of niet met hypertensie. Dat was ook al gerapporteerd in de meta-analyse van een eerdere systematisch review (9). Het voordeel is niet bewezen, het bloedingsrisico daarentegen wel. In 2003 analyseerden we in Minerva een van de studies die opgenomen is in de huidige Cochrane systematische review (1,2). Er waren aanvullende prospectieve studies nodig voor de bevestiging of weerlegging van de hypothese dat de arteriële bloeddruk de werkzaamheid van acetylsalicylzuur als primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen beïnvloedt. De huidige systematische review van de Cochrane Collaboration weerlegt nu deze hypothese.

Voor secundaire preventie vergelijken de geselecteerde studies acetylsalicylzuur enerzijds met een ander antitromboticum (clopidogrel) en anderzijds met warfarine. Al wat we hier voor de praktijk uit kunnen leren, is dat de voorkeur uitgaat naar acetylsalicylzuur ten opzichte van clopidogrel. We merken op dat in de context van secundaire preventie, het voorschrijven van acetylsalicylzuur bepaald wordt door andere gegevens dan door de aanwezigheid van hypertensie.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

Voor de European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (ESC/ESH) is acetylsalicylzuur niet aanbevolen als primaire preventie bij patiënten met hypertensie zonder cardiovasculaire aandoening (10). Voor secundaire preventie kan het voordeel van een antitrombotische behandeling bij hypertensieve patiënten opwegen tegen het nadeel. Ticlopidine, clopidogrel en de recentere antitrombotica werden nog onvoldoende geëvalueerd bij patiënten met hypertensie. In de laatste aanbevelingen van Amerikaanse wetenschappelijke verenigingen komt dit onderwerp niet aan bod (11).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van degelijke methodologische kwaliteit toont aan dat de antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur voor primaire preventie geen impact heeft op de mortaliteit maar het risico van majeure bloedingen wel verhoogt bij patiënten met hypertensie. Als secundaire preventie bij patiënten met hypertensie verlaagt een antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur versus clopidogrel waarschijnlijk wel het risico van niet-fatale gebeurtenissen en alle cardiovasculaire gebeurtenissen, maar neemt het risico van majeure bloedingen toe. Er is geen enkel bewijs dat orale anticoagulatie met warfarine voor secundaire preventie de mortaliteit bij patiënten met hypertensie beïnvloedt. Kortom, acetylsalicylzuur heeft geen plaats in primaire preventie bij hypertensieve patiënten. Er is alleen een hoger risico van majeure bloedingen.

Referenties zie website

Is revalidatie na CVA even doeltreffend thuis als in het ziekenhuis ?

Referentie

Nascimento LR, Gaviorno LF, de Souza Brunelli M, et al. Home-based is as effective as centre-based rehabilitation for improving upper limb motor recovery and activity limitations after stroke: a systematic review with meta-analysis. Clin Rehabil 2022;36:1565-77. DOI: 10.1177/02692155221121015

Duiding

Alix Vanhaelen, kinésithérapeute
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Zijn bij patiënten met een CVA de effecten van thuisrevalidatie vergelijkbaar met die in het revalidatiecentrum om de functie van het getroffen bovenste lidmaat te herstellen en om het uitvoeren van de activiteiten van het dagelijkse leven te verbeteren?

Achtergrond

Elk jaar worden er wereldwijd 15 miljoen diagnoses van CVA gesteld (1). Bij de overlevenden lijdt ongeveer een persoon op de twee op lange termijn aan zwakte en sensoriele disfunctie van het bovenste lidmaat (2). In dit geval wordt er een revalidatie opgezet om de motorische functies te herstellen en om de activiteiten van het dagelijkse leven en de levenskwaliteit te verbeteren (3,4). Deze behandeling vindt meestal plaats in een revalidatiecentrum of een ziekenhuis onder direct toezicht van revalidatieprofessionals (5,6). Dit is nadelig voor patiënten die hier geen toegang toe hebben, hetzij om financiële redenen, hetzij wegens transportproblemen. Bovendien verwacht men dat een thuisrevalidatie de levenskwaliteit van de patiënten zou kunnen verbeteren en kostenbesparend zou kunnen zijn (7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses (8).

Geraadpleegde bronnen

- AMED, Cochrane, Embase, MEDLINE, PsycINFO, PEDro
- tot mei 2022.

Geselecteerde studies

- aantal: 8 gerandomiseerde gecontroleerde studies
- stadium van het CVA: acuut/subacuut (1 studie), chronisch (2 studies), acuut en chronisch (5 studies)
- type interventie: revalidatie thuis van 40 tot 120 minuten, 5 keer per week gedurende 4 tot 13 weken
- beoordeling van de kwaliteit van de geïncludeerde studies volgens de PEDro-score: 5 tot 8 (gemiddeld 6,1) op een schaal van 0 tot 10.

Bestudeerde populatie

- 488 volwassenen met CVA met een leeftijd tussen 55 tot 70 jaar
- 7 van de 8 studies omvatten patiënten met als 'matig' ingeschaalde beperkingen en 1 met als 'ernstig' ingeschaalde beperkingen, hoewel de klinische kenmerken van laatstgenoemden niet nader omschreven werden.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten:
 - kracht: maximale kracht, maximale willekeurige contracties (manuele spiertest of met dynamometer)
 - motorisch herstel: motorische functie van de bovenste verlamde ledematen (bijvoorbeeld: schaal van Fugl Mayer)
 - handigheid: bewegingscoördinatie in tijd en ruimte (bijvoorbeeld: Nine Hole Peg-test)
 - activiteit van bovenste verlamde ledematen: prestatiemeting (bijvoorbeeld: **Barthel-index**)
 - kwaliteit van de beweging van de bovenste verlamde ledematen: directe prestatiemetingen (bijvoorbeeld: The Box and Block Test, Motor Activity Log)
 - medewerking: vragenlijsten over het vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren (bijvoorbeeld: Stroke Impact Scale, Assessment of Life Habits, Brief Assessment of Social Engagement).

Resultaten

Eindpunt	Aantal studies	Aantal deelnemers	Statistisch significant verschil	Kwaliteit van het bewijsmateriaal
kracht	1	88	nee	laag
motorisch herstel	5	212	nee	matig
handigheid	2	247	nee	matig
activiteit van bovenste verlamde ledematen	4	328	nee	hoge
kwaliteit van de beweging van de bovenste verlamde ledematen	3	198	nee	matig
medewerking	0	/	/	/

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na een CVA de effecten van de revalidatie thuis vergelijkbaar zijn met de verbeteringen in het revalidatiecentrum op het vlak van motorische recuperatie, handigheid en activiteiten van de bovenste ledematen.

Financiering van de studie

Geen financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Twee literatuurzoektochten werden door hetzelfde team uitgevoerd binnen een tijdspanne van één jaar. De onderzoekers gebruikten een degelijke methodologie voor het zoeken in de literatuur met gebruik van relevante zoektermen, alsook voor het selecteren van artikels. Twee onafhankelijke onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar en een derde onderzoeker was beschikbaar in geval van conflict. Ze hebben ook de kwaliteit van de artikels beoordeeld aan de hand van de PEDro-

schaal. Er werden slechts 8 studies geïncludeerd. Nochtans werden er 6 databanken geraadpleegd zonder taal- noch publicatierestrictie teneinde een maximaal aantal artikels te vinden. Slechts 3 studies vonden plaats in de afgelopen 10 jaar en één onderzoek werd uitgevoerd in 1999. We kunnen ons dan ook terecht afvragen of de resultaten te veralgemenen zijn naar onze klinische context in 2023 waarin technologie en telegeneeskunde hun intrede deden. In de 8 geïncludeerde studies werd er gerandomiseerd. Slechts 4 (50%) ervan analyseerden volgens intention to treat. Sommige studies beschreven ook slechts zeer summier de kenmerken van de interventie, en beperkten zich tot de vermelding van de duur van de sessies en de volgorde van de oefeningen. Bovendien werden er 6 uitkomstmaten gebruikt. Naar gelang de uitkomstmaat werden 0 tot ≤5 studies opgenomen in de verschillende meta-analyses. De power is dus eerder beperkt. Zo valt uit geen enkele studie de uitkomstmaat medewerking te analyseren en de kracht is slechts geëvalueerd in één studie.

Beoordeling van de resultaten

De verschillende studies vertonen een lage statistische heterogeniteit. De auteurs preciseren niet uit welk land de verschillende studies afkomstig zijn. Na verificatie komen ze uit op 7 landen (Duitsland, Nieuw-Zeeland, Verenigde Staten, Japan, Taiwan, Italië (N=2), Jordanië) met uiteenlopende zorgcontexten, op het eerste gezicht soms zeer sterk verschillend van onze gezondheidszorg. Er is ook een klinische heterogeniteit als gevolg van verschillen in de interventies: type, duur en frequentie. De resultaten zijn coherent met andere studies, met name met een Cochrane review uit 2020, die aantoonde dat telerevalidatie, dus exclusief thuis, vergelijkbare effecten heeft op motorisch herstel als gebruikelijke zorg (9). Ook andere uitkomstmaten waren relevant geweest: levenskwaliteit, therapietrouw, algemene activiteit, zelfredzaamheid, psychologische aspecten. Deze vormen trouwens een belangrijke uitdaging voor de toekomstige thuiszorg. Patiënten gehospitaliseerd na een CVA voelen zich immers vaak machteloos, vervelen zich en raken gefrustreerd (10). Naar gelang van de persoonlijke situatie van de patiënt zullen deze gevoelens thuis versterkt of afgezwakt worden. Voor het eindpunt kracht moet er benadrukt worden dat een verbetering van kracht weinig zin heeft als de patiënt hierdoor geen verbetering ondervindt in zijn/haar dagelijks leven (11). Bovendien zou de revalidatie meer effect kunnen hebben als de patiënt langer actief is (tijdens de revalidatie zelf maar ook tijdens de vrije tijd) (10). Dit kan thuis beter gerealiseerd worden met patiënten die gemotiveerd zijn om tijd te investeren in hun revalidatie. Het is ook raadzaam om de zelfredzaamheid van de patiënten te bevorderen met hulp die toegespitst is op de patiënt en met een meer doeltreffende communicatie (10). Dit wordt bevorderd door thuisrevalidatie, indien mogelijk door therapeuten die ingeschakeld zijn in de zorgcontinuïteit.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk ?

De praktijkrichtlijn voor kinesitherapeutische revalidatie na een CVA die beschikbaar is op Ebpracticenet somt meerdere punten op die in het voordeel kunnen zijn van een thuisbehandeling, met name:

- ze vindt plaats in de leefomgeving van de patiënt;
- ze heeft positieve effecten op het motorische herstel, in alle fasen van de aandoening;
- ze verbetert de zelfeffectiviteit en de levenskwaliteit.

Bovendien wijst deze praktijkrichtlijn ook op de meerwaarde van een actieve revalidatie die langer dan een uur per dag duurt. Er wordt daarentegen wel op gewezen dat de behandeling in de acute fase door een gespecialiseerd multidisciplinair team binnen een stroke unit effectiever is op de overleving, de onafhankelijkheid en de activiteiten van het dagelijkse leven dan een behandeling op een niet gespecialiseerde eenheid (12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van degelijke kwaliteit suggereert dat thuisrevalidatie bij patiënten met een CVA even effectief is als revalidatie in een ziekenhuis of revalidatiecentrum om het herstel van een verlamd bovenste lidmaat te bevorderen. Thuisrevalidatie kan naargelang het profiel (zorgtoegang, psychologische aspecten, therapietrouw, enzovoort) een goed alternatief zijn voor sommige patiënten.

Referenties

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
2. Meyer S, De Bruyn N, Krumlinde-Sundholm L, et al. Associations between sensorimotor impairments in the upper limb at 1 week and 6 months after stroke. *J Neurol Phys Ther* 2016;40:186-95. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000138
3. Tchero H, Tabue Teguo M, Lannuzel A, Rusch E. Telerehabilitation for stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2018;20:e10867. DOI: 10.2196/10867
4. Chen Y, Abel KT, Janecek JT, et al. Home-based technologies for stroke rehailitation : A systematic review. *Int J Med Inform*;123:11-22. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2018.12.001
5. Scianni A, Teixeira-Salmela LF, Ada L. Challenges in recruitment, attendance and adherence of acute stroke survivors to a randomized trial in Brazil: a feasibility study. *Rev Bras Fisioter* 2012;16:40-5. DOI: 10.1590/s1413-35552012000100008
6. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2020;19:348-60. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6
7. Candio P, Violato M, Luengo-Fernandez R, Leal J. Cost-effectiveness of home-based stroke rehabilitation across Europe: a modelling study. *Health Policy* 2022;126:183-89. DOI: 10.1016/j.healthpol.2022.01.007
8. Nascimento LR, Gaviorno LF, de Souza Brunelli M, et al. Home-based is as effective as centre-based rehabilitation for improving upper limb motor recovery and activity limitations after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil* 2022;36:1565-77. DOI: 10.1177/02692155221121015
9. Laver KE, Adey-Wakeling Z, Crotty M, et al. Telerehabilitation Services for Stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010255.pub3
10. Luker J, Lynch E, Bernhardsson S, et al. Stroke survivors' experiences of physical rehabilitation: a systematic review of qualitative studies. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:1698-708.e10. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.03.017
11. Dorsch S, Ada L, Alloggia D. Progressive resistance training increases strength after stroke but this may not carry over to activity: a systematic review. *J Physiother* 2018;64:84-90. DOI: 10.1016/j.jphys.2018.02.012
12. Veerbeek JM, van Weegen EE, van Peppen RP. Kinesitherapeutische richtlijn beroerte. *Ebpracticenet*. KNGF, bijgewerkt: 29/09/2016.

Naar een precisering van de indicatie hartfalen voor dapagliflozine

Referentie

Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bovenop de gebruikelijke behandeling bij patiënten met hartfalen en een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) >40% het effect van dapagliflozine versus placebo op een samengestelde uitkomstmaat van verergering van hartfalen (gedefinieerd als hetzij een niet geplande ziekenhuisopname voor hartfalen, hetzij een bezoek aan de spoed voor hartfalen) en cardiovasculair overlijden?

Achtergrond

Dapagliflozine behoort tot de glijflosinen (inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 of SGLT2-inhibitoren), een geneesmiddelenklasse die men gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus. Deze geneesmiddelen bleken echter ook een rol te spelen bij de behandeling van hartfalen. In 2021 analyseerde Minerva een wiskundig model dat wees op een mogelijk voordeel (zonder dit echt aan te tonen) van de toevoeging van drie geneesmiddelen uit andere geneesmiddelenklassen, waaronder sacubitril-valsartan en dapagliflozine (een SGLT2-remmer), aan de basisbehandeling (een combinatie van een ACE-remmer of een sartaan en een β -blokker) van hartfalen met verminderde systolische ejectiefractie (1,2). Dankzij deze studie konden een paar hypothesen naar voor geschoven worden om te toetsen met nauwgezet uitgevoerde gerandomiseerde klinische studies. In 2019 toonde een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie aan dat het risico op verergering van hartfalen of cardiovasculair overlijden lager was bij patiënten met hartfalen en verminderde ejectiefractie die dapagliflozine kregen, en dit onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van diabetes mellitus (3). Voor deze studie bij patiënten (met een systolische ejectiefractie <40%) die hinder ondervonden in hun fysieke activiteiten ondanks een 'geoptimaliseerde' behandeling (slechts bij 1 patiënt op 10 was de combinatie sacubitril + valsartan toegevoegd) berekende het tijdschrift *Prescrire* dat een complicatie en een sterfgeval vermeden kon worden bij respectievelijk ongeveer 1 op de 20 en 1 op de 40 patiënten (4). Onlangs werd een nieuwe gerandomiseerde studie, de DELIVER-studie, gepubliceerd, waarin het geneesmiddel onderzocht werd bij patiënten met hartfalen en een linkerventrikel-ejectiefractie >40% (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 6 263 patiënten geïncludeerd op basis van de volgende inclusiecriteria:
 - leeftijd ten minste 40 jaar
 - gestabiliseerd hartfalen, met of zonder type 2-diabetes mellitus
 - LVEF >40% (patiënten met een LVEF \leq 40% kwamen in aanmerking op voorwaarde dat ze een LVEF >40% hadden bij inclusie)
 - aanwijzingen voor structurele cardiopathie
 - hoge concentratie natriuretisch peptide in het bloed
 - zowel ambulante rekrutering als tijdens een ziekenhuisopname voor hartfalen
- werden uitgesloten: patiënten die een glijflosine minder dan 4 weken hadden gekregen, met een GFR <25 ml/min/1,73m², systolische bloeddruk <95 mmHg of >160 mmHg met

≥3 geneesmiddelen of ≥180 mmHg ongeacht de ingestelde behandeling, niet gestabiliseerde cardiovasculaire aandoening sinds >12 weken

- kenmerken van de geïncludeerde patiënten: mediane leeftijd 72 jaar, 44% vrouwen, internationale rekrutering in verschillende continenten, 30% met LVEF ≥60%, 18% met voorgeschiedenis van LVEF <40%, 45% diabetici.

Studieopzet

Gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde fase III-studie, met 2 armen:

- gebruikelijke behandeling + dapagliflozine per os 10 mg/dag
- gebruikelijke behandeling + placebo
- evaluatie na een mediane termijn van 2,3 jaar.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: samengesteld uit verergering van hartfalen (gedefinieerd als hetzij een niet geplande ziekenhuisopname voor hartfalen, hetzij een bezoek aan de spoeddienst voor hartfalen) en cardiovasculair overlijden
- secundaire eindpunten:
 - het totale aantal gevallen van verergering van hartfalen en cardiovasculair overlijden
 - verandering na 8 maanden ten opzichte van de beginscore van symptomen op de vragenlijst voor cardiomyopathie van Kansas City (KCCQ)
 - cardiovasculair overlijden.

Resultaten

- primair eindpunt: opgetreden bij 512 patiënten (16,4%) in de groep met dapagliflozine en bij 610 patiënten (19,5%) in de placebogroep (HR 0,82 met 95% BI van 0,73 tot 0,92; $p < 0,001$); vergelijkbare resultaten als LVEF < 60% (RR 0,83 met 95% BI van 0,73 tot 0,95; $p < 0,009$)
- secundaire eindpunten:
 - aantal cardiovasculaire sterfgevallen en episodes van verergering van hartfalen: lager in de groep met dapagliflozine dan in de volledige studiepopulatie (rate ratio 0,77 met 95% BI van 0,67 tot 0,89; $p < 0,001$)
 - verandering in score van de symptomen volgens KCCQ was in het voordeel van dapagliflozine
 - cardiovasculair overlijden: niet significant verschillend (RR 0,88 met 95% BI van 0,74 tot 1,05)).

Besluit van de auteurs

Dapagliflozine verminderde het gecombineerde risico van verergering van hartfalen en cardiovasculair overlijden bij patiënten met hartfalen en een licht gedaalde of bewaarde ejectionfracctie.

Financiering van de studie

Onderzoek gefinancierd door AstraZeneca.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs hadden een belangenband met de farmaceutische industrie, met name AstraZeneca.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met 2 armen gebaseerd op een methodologisch degelijk protocol. De analyse gebeurde volgens intention to treat en de statistische verwerking werd op vooraf goed gedefinieerd. Men berekende een studiegrootte van 6 100 patiënten die ten minste 13,5 maanden (en tot 39 maanden) opgevolgd moesten worden. Met minstens 1 117 voorspelde gebeurtenissen leidde dit tot een power van 93% om een relatief risicoverschil van

0,80 tussen dapagliflozine en placebo op vlak van de primaire uitkomstmaat aan te tonen met een tweezijdige alfawaarde van 0,024. Aan deze voorwaarden werd voldaan na afsluiting van de studie met een rekrutering van 6 263 patiënten en 1 122 gebeurtenissen. Wat de basisbehandeling betreft waaraan men dapagliflozine of placebo toevoegde, wordt in het protocol vermeld dat alle patiënten behandeld moesten worden volgens de regionale richtlijnen voor de behandeling van hartfalen en comorbiditeiten (inclusief hypertensie, ischemische hartaandoeningen, atriumfibrillatie, diabetes, hyperlipidemie) zonder deze behandelingen duidelijk te definiëren.

Bespreking van de resultaten

Om een beter zicht te krijgen op de indicaties van het geneesmiddel in de medische praktijk hadden de inclusiecriteria preciezer omschreven moeten worden. De basisbehandeling wordt slechts zeer oppervlakkig beschreven en bovendien alleen in een online supplement. De gebruikte geneesmiddelklassen worden wel vermeld (diuretica, ACE-inhibitoren, enzovoort) maar nooit in welke combinatie ze toegediend werden. Het is dus moeilijk om te achterhalen in hoeverre een bepaalde patiënt in de studie voldoende behandeld werd. Er valt hierbij op te merken dat minder dan 5% van de patiënten de combinatie sacubitril–valsartan kregen. Het was beter geweest om deze laatste combinatie rechtstreeks te vergelijken met dapagliflozine (1). Ook de definitie van linkerventrieklejectiefractie is problematisch. Deze moest hoger zijn dan 40% op het moment van inclusie, maar we weten niet hoeveel patiënten vóór inclusie nog een lagere waarde hadden. De studie includeert ook patiënten met een LVEF $\geq 60\%$, zonder onderscheid te maken tussen systolisch en diastolisch hartfalen, waarvan we weten dat de behandeling verschillend is. Tenslotte werd er gerekruteerd in alle continenten wat tot bedenkelijke combinaties leidde (zoals de toevoeging van Saoedi-Arabië aan Europa) en waarbij de medische praktijken niet noodzakelijk vergelijkbaar zijn wegens een verschillend gezondheidszorgsysteem en toegang tot geneesmiddelen. Bovendien heeft de studie onvoldoende power om het effect op cardiovasculaire mortaliteit te bepalen. Ook de opvolging heeft niet lang genoeg geduurd. We merken tevens op dat voor alle subgroepen de studie te weinig power had. Vandaar dat we de resultaten binnen deze subgroepen voorzichtig moeten interpreteren. Een ander groot probleem is de zeer oppervlakkige analyse van de veiligheid. De auteurs stellen dat er geen significant verschil is tussen beide armen maar publiceren geen gedetailleerde gegevens, ook niet in het online supplement. We wijzen hierbij nogmaals op de ongewenste effecten van gliflozinen, zoals urineweginfecties, genitale infecties, necrotiserende fasciitis van het perineum, dehydratie, arteriële hypotensie, nierinsufficiëntie (6). Deze problemen hadden explicieter behandeld moeten worden. We bedenken hierbij dat meer dan de helft van de geïncludeerde patiënten in de studie diabetici waren.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

In de laatste update beveelt de Europese vereniging voor cardiologie dapagliflozine of empagliflozine aan voor alle patiënten met hartfalen en een verminderde linkerventrieklejectiefractie die reeds in behandeling zijn met een ACE-inhibitor of het complex sacubitril/valsartan, een bètablokker en een mineralocorticoïd-receptorantagonist, en dit ongeacht of ze wel of geen diabetes hebben (7). Ook de Amerikaanse verenigingen bevelen deze geneesmiddelen aan om het risico van ziekenhuisopname voor hartdecompensatie en cardiovasculaire mortaliteit te verminderen, ongeacht de aanwezigheid van type 2-diabetes (8). Het Britse NICE vermeldt deze geneesmiddelen niet in 2018 (9). Volgens het tijdschrift *Prescrire* lijkt de toevoeging van dapagliflozine de complicaties te verminderen en de levensduur te verlengen bij patiënten met hartfalen waarvan de ejectiefractie duidelijk verlaagd is en hinder ondervinden bij hun fysieke activiteiten ondanks een 'geoptimaliseerde' behandeling waarin vooral een ACE-remmer of sartaan wordt gecombineerd met een aldosteronantagonist (10). Voor deze indicatie moet echter nog bevestiging komen.

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs van dit onderzoek verminderde dapagliflozine bij patiënten met hartfalen en een licht gedaalde of bewaarde ejectiefraction het risico op een samengestelde uitkomstmaat (verergering van hartfalen of cardiovasculair overlijden), leidde dapagliflozine tot minder gevallen van verergering van hartfalen en cardiovasculair overlijden, minder symptomen, zonder toename van ongewenste effecten. Deze gegevens ondersteunen het gebruik van SGLT2-inhibitoren als essentiële behandeling bij patiënten met hartfalen, ongeacht de aan- of afwezigheid van type 2-diabetes mellitus en onafhankelijk van de linkerventrikel-ejectiefraction. De grote heterogeniteit van de geïncludeerde studiepopulatie maakt het niet mogelijk om zeer precieze aanwijzingen te formuleren voor het moment waarop men dit geneesmiddel kan introduceren bij patiënten met hartfalen. Tevens moet het duidelijker worden wat de ongewenste effecten zijn voor deze specifieke indicatie.

Referenties

1. Sculier JP. Positieve effecten van een uitgebreide medicamenteuze behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction: hypothese voor verder onderzoek, maar geen reden tot verandering van de klinische praktijk. *Minerva* 2021;20(3):33-6.
2. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
3. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, K, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
4. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine (forxiga[®]) et insuffisance cardiaque chronique. Une alternative à l'association sacubitril + valsartan, avec les effets indésirables graves communs aux gliflozines. *Revue Prescrire* 2021;41:725-7.
5. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
6. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren). BCFI mei 2023.
7. Authors/Task Force Members, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022;24:4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-e421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012
9. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *Br J Gen Pract* 2019;69:265-6. DOI: 10.3399/bjgp19X702665
10. Rédaction Prescrire. Insuffisance cardiaque chronique. L'essentiel sur les soins de premier choix. *Revue Prescrire actualisation octobre* 2021;42:73.

Moeten volwassenen met therapieresistente depressie twee antidepressiva voorgeschreven krijgen?

Referentie

Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300-12. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.4313

Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is de combinatie van twee antidepressiva doeltreffender, even veilig en even verdraagbaar als monotherapie zowel voor de eerstelijns- (als initiële therapie) als de tweedelijns- (als tweede stap bij therapieresistentie) behandeling van majeure depressie bij volwassen patiënten?

Achtergrond

Huisartsen zien dagelijks patiënten op raadpleging met een episode van majeure depressie (1,2). In meerdere klinische praktijkrichtlijnen komt de tweedelijnsbehandeling van patiënten met therapieresistente depressie aan bod (3,4). Er wordt aanbevolen: verandering van monotherapie (voorschrijven van een ander antidepressivum); dosisverhoging van het initiële antidepressivum; toevoeging van een "booster" aan het initiële antidepressivum (lithium of een antipsychoticum van de tweede generatie); combinatie van twee antidepressiva.

In de eerstelijnsgezondheidszorg is een combinatie van twee antidepressiva een vrij gebruikelijke tweede stap (5). Men baseert zich op het feit dat de combinatie van twee verschillende werkingsmechanismen de klinische werkzaamheid kan verbeteren. De auteurs van het artikel dat hier gedeut wordt, publiceerden reeds een meta-analyse over hetzelfde onderwerp in 2016 (6). Een update daarvan was aangewezen (7), want sinds 2016 zijn er nieuwe klinische studies verschenen. In sommige daarvan worden eerdere bevindingen gedeeltelijk tegengesproken (8-11).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van gecontroleerde, gerandomiseerde studies.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, PsychInfo en Cochrane, tot januari 2020
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies en verzamelde gegevens

- gecontroleerde gerandomiseerde studies die een combinatie van antidepressiva vergelijken met een antidepressieve monotherapie bij volwassen patiënten met een majeure depressieve episode
- inclusiecriteria:
 - behandeling met een combinatie van twee antidepressiva ongeacht hun dosering in vergelijking met een controlegroep die een antidepressieve monotherapie krijgt
 - patiënten vanaf 18 jaar

- depressie gediagnosticeerd volgens gestandaardiseerde criteria (schalen zoals de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) of de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS))
- comorbide psychiatrische of somatische aandoeningen waren geen exclusie criterium
- exclusiecriteria:
 - studies over de farmacologische behandeling van depressie in het kader van een bipolaire stoornis
 - studies over onderhoudstherapieën
- in totaal werden 39 gecontroleerde gerandomiseerde studies geïncludeerd, waarvan 7 nieuwe studies nog niet in de systematische review van 2016 opgenomen waren.

Bestudeerde populatie

- bejaarde patiënten van 18 jaar en ouder met een unipolaire majeure depressieve episode, onder eerstelijns- (of initiële) of tweedelijns- (als tweede stap bij een resistente monotherapie) behandeling; in de controlegroep van studies met een tweedelijnsbehandeling werd de dosis van de monotherapie ofwel verhoogd ofwel vervangen door een andere molecule
- in totaal includeerde men 6 751 patiënten ouder dan 18 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: werkzaamheid uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) tussen de twee armen
- secundaire uitkomstmaat:
 - respons op de behandeling, gedefinieerd als een daling van minstens 50% in score op de HDRS of MADRS-schalen
 - remissie, gedefinieerd als een score onder een vooraf bepaalde drempelwaarde, zijnde score ≤ 7 op de HDRS-schaal
 - verandering in de depressiescores ten opzichte van inclusie
 - aantal stopgezette behandelingen
 - aantal stopzettingen wegens ongewenste effecten
- indien mogelijk intention-to-treatanalyse voor de primaire uitkomstmaat.

Resultaten

- de combinatie van antidepressiva was statistisch gecorreleerd met betere resultaten in vergelijking met monotherapie (SMD 0,31 met 95% BI van 0,19 tot 0,44)
 - de combinatie van een heropnameremmer (SSRI of SNRI) met een presynaptische alfa 2-receptorantagonist* was superieur aan andere combinaties van antidepressiva: SMD 0,37 met 95% BI van 0,19 tot 0,55; $I^2=77\%$
 - de combinaties met bupropion waren daarentegen niet superieur aan het effect van een monotherapie: SMD 0,10 met 95% BI van -0,07 tot 0,27
 - het aantal stopzettingen van de behandeling en stopzettingen wegens ongewenste effecten verschilde niet in functie van de gebruikte moleculen
- de combinatietherapie was gecorreleerd met superieure resultaten wanneer de analyses:
 - beperkt werden tot studies met een laag risico van bias (SMD 0,29 met 95% BI van 0,15 tot 0,42)
 - werden verricht bij therapieresistente patiënten (SMD 0,18 met 95% BI van 0,04 tot 0,33)
 - studies includeerden waarin de combinatiebehandeling voorgeschreven werd als eerstelijnsbehandeling (SMD 0,52 met 95% BI van 0,24 tot 0,79)
- de resultaten van de secundaire analyses strookten over het algemeen met de resultaten waargenomen voor de primaire uitkomstmaten.

* mianserine of mirtazepine

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies voor de vergelijking van combinaties van antidepressiva met een antidepressieve monotherapie aantoont dat de combinatie van antidepressiva gepaard gaat met betere resultaten en dat het aantal patiënten dat de behandeling stopzet, niet toeneemt. De combinaties van presynaptische alfa 2-receptorantagonisten zijn bruikbaar en te verkiezen als eerstelijnsbehandeling bij majeure depressie of bij therapieresistente patiënten.

Financiering van de studie

Niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur vermeldt subsidies van het Duitse ministerie van onderwijs en onderzoek; een van de auteurs vermeldt honoraria afkomstig van Roche als extern statistisch consultant (werk verricht buiten het kader van dit onderzoek).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd verricht door twee onafhankelijke onderzoekers, zowel voor wat betreft de selectie van de studies, de extractie van de gegevens als de evaluatie van het risico van bias. De gegevens werden geanalyseerd met een random effects model. De auteurs respecteerden de kwaliteitscriteria van de PRISMA-aanbevelingen voor dit type studie, alsook de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration: twee onderzoekers deden de literatuurzoektocht, selecteerden de studies, extraheerden de gegevens en evalueerden de risico's van bias onafhankelijk van elkaar. De risico's van bias van de RCT's werden beoordeeld met de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias. Men hield rekening met verschillende bronnen van bias zoals de manier van randomiseren, concealment of allocation, de blinding van deelnemers, zorgpersoneel en effectbeoordelaars, de onvolledige presentatie van resultaten, selectieve rapportering, financieringsbronnen en andere. Het risico van bias werd uitgedrukt als laag, onbekend of hoog. Zo hadden 15 studies (38%) een laag risico van bias. We merken echter op dat het detail van deze analyse niet beschikbaar is.

Voor de meta-analyse waren een voldoende aantal klinische studies (39 in totaal; 6 751 patiënten) beschikbaar. Ten opzichte van hun eerste onderzoek (32 studies) konden de auteurs dus 7 nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies includeren. Van deze studies waren er 23 dubbelblind, 5 enkelblind en 11 open-label. 21 studies includeerden therapieresistente patiënten (tweedelijnsbehandelingen), waarvan 1 studie patiënten includeerde die al eerder een combinatie van antidepressiva hadden gekregen. In deze 21 studies kwamen een aantal patiënten voor met chronische resistente depressie die moeilijk te behandelen was en 18 studies gingen over een eerstelijnsbehandeling. Het risico van publicatiebias werd correct beoordeeld, met twee verschillende methoden: enerzijds de test van Egger, die positief bleek ($p=0,007$, $df=36$) te zijn en anderzijds, de trim-and-fill-methode waarmee men in de funnel plot potentieel ontbrekende publicaties kan opsporen. Dat kan wijzen op publicatiebias. Ondanks het feit dat men bij de analyse maximaal rekening hield met publicatiebias bleven de resultaten positief en statistisch significant, met name voor de combinaties SSRI/SNRI + presynaptische α_2 -receptorantagonisten. De heterogeniteit tussen de studies werd beoordeeld met de I^2 -test. Er was een sterke heterogeniteit voor de resultaten van de primaire uitkomstmaat, maar zwakker voor de resultaten van de secundaire uitkomstmaten. In de sensitiviteitsanalyses voor studies met een laag risico van bias (18 in totaal) bleven de resultaten overeind.

Bespreking van de resultaten

Deze nieuwe systematische review levert dezelfde resultaten op als een eerder gepubliceerde studie in 2016 (6). De combinatie van antidepressiva is werkzaam en even veilig voor de behandeling van een majeure depressieve episode, en dit vooral als het gaat om een eerstelijns- (of initiële)

behandeling. Als secundaire uitkomstmaten onderzocht men of de combinaties met mirtazapine of bupropion meer werkzaamheid vertoonden en even veilig waren. De meta-analyse includeerde alle mogelijke patiënten, zonder selectie op basis van de initiële ernst van de depressie. Psychiatrische en somatische comorbiditeit waren geen exclusiecriteria, wat de moeilijkheden bij extrapolatie van de resultaten beperkt. De resultaten die hier worden voorgesteld, zijn robuust omdat de auteurs sterk rekening hielden met de publicatiebias. Hun sensitiviteitsanalyse, van 18 studies met hoge methodologische kwaliteit en laag risico van bias, bevestigt de algemene resultaten. Het valt wel te betreuren dat er niets van informatie over de patiëntkenmerken gegeven wordt, behalve dat patiënten ouder moesten zijn dan 18 jaar. Zo is er geen informatie te vinden over de comorbiditeit van de geïncludeerde patiënten. Deze kennis zou nochtans geholpen hebben om te beoordelen in hoeverre het profiel van de deelnemers strookt met dat van patiënten in de huisartsenpraktijk. Ook subgroepanalyses van medicatiestopzettingen wegens ongewenste effecten hadden kunnen helpen om patiënten te identificeren die het meeste baat zouden kunnen hebben bij een combinatie van antidepressiva. Rekening houdend met de voordelen/risico's en de moeilijke toegang tot specialisten, zou toevoeging van een presynaptische alfa 2-receptorantagonist als tweedelijnsbehandeling interessant kunnen zijn voor patiënten met depressie die geen (of onvoldoende) respons vertoonden op een monotherapie. In de praktijk gaat het hier over mirtazapine en mianserine en ook om trazodon. Een combinatie met bupropion, waarvoor een superieure werkzaamheid nog niet is aangetoond, en waarvoor een voorschrift buiten de VHB (Vergunning voor het in de Handel Brengen of off-label) vereist is, lijkt niet raadzaam.

Hoewel de resultaten gunstig zijn, lijkt het moeilijk om tegen de eerstelijnsrichtlijnen in te gaan. Daarin wordt monotherapie met SSRI of SNRI aanbevolen. Eventueel ook met TCA in monotherapie, maar alleen bij ernstige gevallen wegens de kans op geneesmiddelinteracties bij comorbide patiënten.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

De richtlijnen voor de klinische praktijk verkiezen monotherapie voor de behandeling van depressie door de huisarts. Zo beveelt de richtlijn van Domus Medica in België aan om in de eerste lijn te kiezen voor hetzij een SSRI (deze hebben de voorkeur voor ouderen), hetzij een TCA, in functie van de ongewenste effecten, de comorbiditeit, het suïciderisico en de mogelijke geneesmiddelinteracties (12). In Frankrijk beveelt de Haute Autorité de Santé aan om in de eerste lijn te kiezen voor een SSRI, een SNRI of een presynaptische alfa 2-receptorantagonisten als monotherapie. TCA zijn alleen aanbevolen als tweede optie wegens hun potentiële ongewenste cardiovasculaire effecten (13).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van degelijke methodologische kwaliteit toont de superieure werkzaamheid van de combinatie van 2 antidepressiva voor de behandeling van majeure depressie bij volwassenen, zowel in geval van een eerstelijns- (of initiële) als een tweedelijns- (als tweede stap bij therapieresistente patiënten) behandeling. Er zijn weinig gegevens over medicatiestop als gevolg van onder andere ongewenste effecten. De specifieke redenen voor medicatiestop zijn niet vermeld. Het is evengoed mogelijk dat de interacties niet hebben geleid tot medicatiestop tijdens het verloop van de studie.

Referenties zie website