



Inhoud juni 2024 volume 23 nummer 5

Duiding

- Verband tussen consumptie van verschillende dranksoorten en mortaliteit bij volwassen patiënten met type 2-diabetes?
Michel Vanhaeverbeek 92
- Orale combinatiepil voor de behandeling van primaire dysmenorroe?
Yasmin Abid 96
- Zijn leesinterventies doeltreffend voor leerlingen in het basisonderwijs met (verhoogd risico van) dyslexie?
Chloé Tonon 102
- Een conservatieve behandeling blijft mogelijk bij ongecompliceerde symptomatische galstenen
Jean-Paul Sculier 106
- Nut van langdurige gesuperviseerde oefeningen voor reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen?
Alix Vanhaelen 109

Verband tussen consumptie van verschillende dranksoorten en mortaliteit bij volwassen patiënten met type 2-diabetes?

Referentie

Ma L, Hu Y, Alperet DJ, et al. Beverage consumption and mortality among adults with type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2023;381:e073406. DOI: 10.1136/bmj-2022-073406

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan het risico van (cardiovasculaire) mortaliteit bij volwassen patiënten met type 2-diabetes wijzigen door de keuze voor ‘gezonde’ dranken?

Achtergrond

Ondanks de onmiskenbare vooruitgang in behandeling blijven de morbiditeit en de (vooral cardiovasculaire) mortaliteit die met type 2-diabetes geassocieerd zijn een belangrijk probleem voor de volksgezondheid en dan vooral voor de eerste lijn (1,2). Gezonde eetgewoonten van patiënten zijn uitermate belangrijk, maar ook wat ze drinken is niet onbelangrijk (3). Minerva behandelde dit onderwerp al eerder. In 2005 kwamen we in een eerste duiding van een observationele studie tot het besluit dat er een omgekeerd verband bestaat tussen (hoge) koffieconsumptie en het ontstaan van type 2-diabetes. Anderzijds verhoogde de consumptie van koffie ook het cardiovasculaire risico (4,5). In 2018 bleek uit een duiding van een systematische review dat de inname van kunstmatige zoetstoffen geen doeltreffende strategie is om de BMI te beïnvloeden of de incidentie van type 2-diabetes te verminderen (6,7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- twee prospectieve cohortstudies van gezondheidszorgprofessionals, zowel vrouwen (n=121 700, leeftijd 30-55 jaar in 1976) als mannen (n=51 529, leeftijd 40-75 jaar in 1986) in de Verenigde Staten; vrouwen werden opgevolgd vanaf 1980, mannen vanaf 1986
- inclusie van patiënten met type 2-diabetes bij start van de opvolging of vastgesteld tijdens de observatieperiode; de studie werd gestopt in 2018
- exclusie: type 1-diabetes, cardiovasculaire aandoening of kanker bij aanvang van de opvolging of vóór men de diagnose van type 2-diabetes stelde; onvoldoende of inconsistente informatie over eetgewoonten
- in totaal includeerde men 11 399 vrouwen en 4 087 mannen met type 2-diabetes op tijdstip 0; bij 9 252 vrouwen en 3 519 mannen werd diabetes vastgesteld tijdens de opvolging.

Studieopzet

- gegevensverzameling (8): op tijdstip 0, daarna om de 2 tot 4 jaar
 - informatie over de gebruikelijke dagelijkse drankinname werd ingedeeld in 8 categorieën (gesuikerde dranken; dranken met zoetstoffen; vruchtensappen; koffie; thee; water; magere melk; volle melk)
 - gegevens werden verzameld via een gedetailleerde voedingsvragenlijst; men valideerde de consumptie van dranken door te vergelijken met een dagboek bij een steekproef van mannen en vrouwen
 - een reeks belangrijke covariabelen (gewicht, lichaamsbeweging, roken, behandelingen, enzovoort) werden op dezelfde momenten verzameld en gebruikt om te corrigeren

- vergelijking van de incidentie van gebeurtenissen tussen niet- en veelgebruikers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit door alle oorzaken
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen, cardiovasculaire mortaliteit
- voor patiënten met type 2-diabetes bij inclusie geeft men de resultaten weer met hazard ratio's (HR) met 95% betrouwbaarheidsintervallen; de incidence rate ratio's (IRR) (aantal gebeurtenissen per patiëntjaar) met het grootste gebruik worden vergeleken met geen gebruik; er wordt gecorrigeerd voor bovengenoemde variabelen; de resultaten voor vrouwen en mannen zijn gepoold volgens een random effects model
- voor patiënten bij wie diabetes werd vastgesteld tijdens de opvolging drukt men de resultaten uit in statistische significantie (p-waarde) van de trend in verandering van HR met één portie minder, ongewijzigd gebruik of één portie meer, na de diagnose van diabetes.

Resultaten

- de belangrijkste resultaten worden weergegeven in volgende 2 tabellen:

Tabel 1. Patiënten met type 2-diabetes bij inclusie, HR (met 95% BI).

	Globale mortaliteit	Cardiovasculaire incidentie	Cardiovasculaire mortaliteit	Consumptie
Gesuikerde drank	1,20 (van 1,04 tot 1,37)	1,25 (van 1,03 tot 1,51)	1,29 (van 1,02 tot 1,63)	>1 portie/dag
Drank met zoetstof	NS	NS	NS	>2 porties/dag
Fruitsap	NS	NS	NS	>1 portie/dag
Koffie	0,74 (van 0,63 tot 0,86)	0,82 (van 0,69 tot 0,98)	NS	>4 porties/dag
Thee	0,79 (van 0,71 tot 0,84)	NS	NS	>2 porties/dag
Water	0,77 (van 0,70 tot 0,85)	NS	0,77 (van 0,65 tot 0,91)	>5 porties/dag
Afgeroomde melk	0,88 (van 0,80 tot 0,96)	NS	0,84 (van 0,72 tot 0,99)	>2 porties/dag
Volle melk	NS	NS	NS	>1 portie/dag

NS: niet significant.

Tabel 2. Incidentele type 2-diabetespatiënten, p-waarde van verandering van HR.

	Globale mortaliteit	Cardiovasculaire incidentie	Cardiovasculaire mortaliteit
Gesuikerde drank	0,04	NS	0,04
Drank met zoetstof	NS	NS	NS
Fruitsap	NS	NS	NS
Koffie	<0,001	0,002	<0,001
Thee	<0,001	NS	<0,001
Water	<0,001	NS	NS
Afgeroomde melk	<0,001	NS	0,01
Volle melk	NS	NS	NS

NS: niet significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er verschillende associaties werden waargenomen tussen de consumptie van bepaalde dranken, de globale mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij volwassen patiënten met type 2-diabetes: hogere consumptie van gesuikerde dranken wordt geassocieerd met een toename van de globale mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, terwijl het drinken van koffie, thee, water of magere melk wordt geassocieerd met een afname van de globale mortaliteit. Deze observaties wijzen op een mogelijke rol van de drankkeuze in cardiovasculair risicobeheer en vroegtijdige sterfte bij volwassenen met type 2-diabetes.

Financiering van de studie

NIH (Verenigde Staten).

Belangenconflicten van auteurs

Alle auteurs verklaarden potentiële belangenconflicten, één auteur verklaarde banden te hebben met de voedingsindustrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie poolt de resultaten van twee prospectief gevolgde cohorten in de Verenigde Staten. De methodologische kwaliteit is hoog. De gegevensverzameling wordt in detail gerapporteerd. Men houdt hierbij rekening met de incidentie van kanker tijdens de opvolging en ontbrekende gegevens worden vervangen door de meest recente bruikbare gegevens. De statistische analyse is zeer goed uitgevoerd. De auteurs gebruikten een Cox proportional hazards model. Ze beoordeelden 11 mogelijke vormen van bias in sensitiviteitsanalyses: de BMI op 2 observatiemomenten, verschillende metingen van de sociaaleconomische status, verschillende metingen van het drankgebruik, veranderingen in rookgewoonten, de aan- of afwezigheid van symptomen van diabetes en ten slotte HbA1c. De resultaten bleven robuust. De geïncludeerde patiënten (zorgverleners) waren niet op de hoogte van de studieprotocollen.

Beoordeling van de resultaten

In hun conclusie suggereren de auteurs dat de drankkeuze een invloed zou kunnen hebben op het risico van globale mortaliteit of van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij volwassen patiënten met type 2-diabetes. Hieruit leiden ze een mogelijk oorzakelijk verband af. Maar, het afleiden van een oorzakelijk verband op basis van epidemiologische associaties, zelfs wanneer men kwalitatief hoogwaardige studies gebruikt, is altijd een riskante gok. Ook al lijken de observaties over het algemeen consistent, toch valt meteen op dat de significantie van de HR's zwak is met brede betrouwbaarheidsintervallen die dicht bij 1 liggen. Alle gepubliceerde epidemiologische studies wijzen in dezelfde richting, maar dat kunnen we niet als argument gebruiken voor een oorzakelijk verband.

De door de auteurs geciteerde interventiestudies zijn kortetermijnstudies met intermediaire eindpunten die daarom een laag niveau van bewijs hebben. Ook al ondersteunen verschillende biologische hypothesen de waargenomen associaties, moeten we benadrukken dat het om hypothesen blijft gaan. Als koffie (9,10) en thee (11) bestanddelen bevatten die mogelijk (positief) metabolisch actief zijn, hoe verklaren we dan de parallellen tussen zuiver water en koffie/thee in de geobserveerde resultaten? In andere studies beschouwt men de waargenomen resultaten voor koffie als twijfelachtig om een oorzakelijk verband aan te tonen (12), ook in studies met **Mendeliaanse randomisatie** (13). Zonder goed onderbouwd oorzakelijk verband kan men de waargenomen associaties slechts beschouwen als prognostische merkers. Aangezien de hier geïncludeerde patiënten zorgverleners zijn, is het riskant om de resultaten te veralgemenen naar de algemene bevolking.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Noord-Amerikaanse richtlijnen worden regelmatig bijgewerkt. In de versie van 2024 wordt aanbevolen om water te drinken in plaats van andere calorierijke dranken of dranken die kunstmatige zoetstoffen bevatten (aanbeveling van graad B) (14). De gevalideerde globale cardiovasculaire preventiestrategie berust op een intensieve multifactoriële aanpak (15-18). Noch NICE, noch HAS formuleren een specifieke aanbeveling met betrekking tot dranken.

Besluit van Minerva

Deze observationele studie van uitstekende methodologische kwaliteit werd uitgevoerd met een groep Noord-Amerikaanse zorgverleners met type 2-diabetes bij inclusie of bij wie men type 2-diabetes vaststelde tijdens de observatieperiode. De resultaten tonen een zwakke associatie tussen het gebruik van caloriearme of calorierijke dranken en globale mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Niettegenstaande de onderbouwing ontbreekt, kunnen we het gebruik van caloriearme en calorierijke dranken beschouwen als een mogelijke prognostische marker voor globale mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij volwassen patiënten met type 2-diabetes.

Referenties zie website

Orale combinatiepil voor de behandeling van primaire dysmenorroe?

Referentie

Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 7.
DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4

Duiding

Yasmin Abid, médecin généraliste, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd met matige tot ernstige primaire dysmenorroe de werkzaamheid en veiligheid van orale anticonceptiepillen versus NSAID's, placebo of andere anticonceptiepillen op pijn, pijnverlichting, ongewenste effecten, nood aan bijkomende pijnstilling en aantal dagen ongeschiktheid (school/werk)?

Achtergrond

Primaire dysmenorroe, gedefinieerd als pijnlijke menstratiekrampen zonder onderliggende bekkenpathologie, is een belangrijke en frequente oorzaak van pijn bij vrouwen. Dysmenorroe duurt gewoonlijk 8 tot 72 uur en is het hevigst tijdens de eerste twee dagen van de menstruatie. Dat is te wijten aan de vrijgekomen prostaglandines die tijdens deze periode baarmoedercontracties veroorzaken. De symptomen van dysmenorroe zijn elke maand ongeveer dezelfde (1). Volgens een door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) in 2006 uitgevoerde systematische review komt primaire dysmenorroe voor bij 17% tot 81% van de menstruerende vrouwen; hiervan kampt 12-14% van alle gevallen met ernstige dysmenorroe (2). Er zijn drie belangrijke opties om primaire dysmenorroe te verminderen: chirurgie (voorbehouden voor de meest ernstige gevallen), een niet-medicamenteuze en een medicamenteuze aanpak (3). Tot de laatste categorie behoren de orale anticonceptiepillen die vaak worden gebruikt in de behandeling van primaire dysmenorroe. Het is echter heel belangrijk om goed op de hoogte te zijn van hun voor- en nadelen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (4).

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group (CGF) Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- MEDLINE
- Embase
- PsycINFO
- ClinicalTrials.gov en clinicaltrials.bayer.com
- indien nodig werden auteurs gecontacteerd.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - gepubliceerde of niet-gepubliceerde RCT's die een anticonceptiemiddel vergeleken met een ander anticonceptiemiddel, een placebo of een NSAID

- ook cross-overstudies, op voorwaarde dat gegevens voor en na de cross-over beschikbaar waren en dat een wash-outperiode van 2 maanden in acht genomen werd
- exclusiecriteria:
 - RCT's waarbij ten minste 20% van de patiënten een bekkenpathologie had (secundaire dysmenorroe) of dysmenorroe had ten gevolge van de plaatsing van intra-uteriene anticonceptie of een zeldzame vorm van dysmenorroe
- in totaal selecteerde men 21 RCT's uitgevoerd in Europa, Noord-, Midden- en Zuid-Amerika en Oceanië tussen 1966 en 2017; hiervan waren 6 monocenter, 13 multicenter en voor 2 was dit onduidelijk; 11 RCT's vergeleken de orale anticonceptiepil met placebo, 8 vergeleken orale combinatiepillen met verschillende doseringen, 1 vergeleek twee behandelingschema's van orale anticonceptiepillen met placebo en 1 vergeleek de orale anticonceptiepil met NSAID's; de onderzochte progestagenen waren: norethisteron, norethindrone, chloormadinon, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, gestodene, drospirenon en dienogest; vier studies (die ook de oudste waren) gebruikten oestrogeendoses van meer dan 30 µg; vijf studies bestudeerden de onderbroken inname van oestroprogestageen.

Bestudeerde populatie

- vrouwen in de vruchtbare leeftijd met regelmatige menstratiecycli (21-35 dagen) én met primaire dysmenorroe in het merendeel van de cycli.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verschil in pijn tussen behandelings- en controlegroepen, gemeten met behulp van een visuele analoge schaal (VAS) of een andere schaal, bij voorkeur aan het einde van de behandeling (continue variabele)
 - verschil tussen behandelings- en controlegroepen in aantal vrouwen dat aan het einde van de behandeling pijnverlichting ervaarde
 - ongewenste effecten van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten:
 - nood aan extra medicatie, gemeten als het aantal vrouwen dat naast de toegewezen behandeling nog pijnstillers nodig had
 - afwezigheid op werk of school, gemeten als het percentage vrouwen dat zich afwezig meldde op werk of school, en als het aantal uren of dagen afwezigheid
 - stopzetting van de behandeling
 - terugtrekking uit de studie als gevolg van ongewenste gebeurtenissen.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaten:
 - orale combinatiepil versus placebo of geen behandeling
 - verschil in pijnscore: in vergelijking met placebo is de orale anticonceptiepil effectiever in pijnvermindering (SMD -0,58 met 95% BI van -0,74 tot -0,41; $I^2=28\%$; 6 RCT's, n=588; bewijs van hoge zekerheid); dit resultaat kan beschouwd worden als een matige vermindering
 - pijnverlichting: in vergelijking met placebo is de orale anticonceptiepil effectiever in pijnverlichting (RR 1,65 met 95% BI van 1,29 tot 2,10; $I^2=69\%$; 6 RCT's, n=717; bewijs van lage zekerheid); dit kwam overeen met een absoluut risico in de placebogroep van 28% vergeleken met een absoluut risico van 47% (37% tot 60%) in de behandelgroep
 - ongewenste gebeurtenissen: de orale anticonceptiepil verhoogt waarschijnlijk het risico van ongewenste gebeurtenissen (RR 1,31 met 95% BI van 1,20 tot 1,43; $I^2=79\%$; 7 RCT's, n=1 025; bewijs van matige zekerheid) en zou ook het risico van ernstige ongewenste gebeurtenissen kunnen verhogen (RR 1,77 met 95% BI van 0,49 tot 6,43; $I^2=22\%$; 4 RCT's, n=512; bewijs van lage zekerheid)

- orale anticonceptiepil versus andere orale anticonceptiepil
 - verschil in pijnscore:
 - doorlopend gebruik van de orale anticonceptiepil kan de pijn verminderen in vergelijking met standaard gebruik (SMD -0,73 met 95% BI van -1,13 tot -0,34; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=106; bewijs van lage zekerheid)
 - geen significant verschil tussen progestativa van de oudere generatie (eerste/tweede) en progestativa van de nieuwere generatie (derde/vierde) (N=1; n=444), tussen EE (ethinylestradiol) 20 µg en EE 30 µg (N=1; n=332), tussen dienogest en drospirenon (N=1; n=66)
 - pijnverlichting:
 - geen verschil tussen EE 20 µg en EE 30 µg (RR 1,06 met 95% BI van 0,65 tot 1,74; 1 RCT, n=326)
 - geen verschil tussen progestagenen van de derde en vierde generatie vergeleken met progestagenen van de eerste en tweede generatie (RR 0,99 met 95% BI van 0,93 tot 1,05; 1 RCT, n=178)
 - ongewenste gebeurtenissen
 - doorlopend gebruik van de orale anticonceptiepil kan het optreden van ongewenste gebeurtenissen licht verhogen in vergelijking met het standaard behandelingschema (RR 1,11 met 95% BI van 1,01 tot 1,22; $I^2=76\%$; 3 RCT's, n=602; bewijs van lage zekerheid)
 - onzekere resultaten voor een verschil tussen de groepen wat betreft ernstige ongewenste gebeurtenissen (RR 0,34 met 95% BI van 0,01 tot 8,24; 1 RCT, n=212; bewijs van lage zekerheid), hoofdpijn (RR 0,94 met 95% BI van 0,50 tot 1,76; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=435; bewijs van lage zekerheid); misselijkheid (RR 1,08 met 95% BI van 0,51 tot 2,30; $I^2=23\%$; 2 RCT's, n=435; bewijs van lage zekerheid)
 - doorlopend gebruik verhoogt waarschijnlijk het risico van onregelmatige bloedingen (RR 1,38 met 95% BI van 1,14 tot 1,69; $I^2 = 3\%$; 2 RCT's, n=379; bewijs van matige zekerheid)
- orale anticonceptiepil versus NSAID
 - verschil in pijnscore:
 - één enkele studie vergeleek de orale anticonceptiepil (desogestrel 0,15 mg/EE 30 µg) met een NSAID (mefenaminezuur) en zag geen significant verschil in pijnverlichting (MD -0,30 met 95% BI van -5,43 tot 4,83; n=91; bewijs van lage zekerheid)
- secundaire uitkomstmaten:
 - orale combinatiepil versus placebo of geen behandeling
 - nood aan extra pijnstilling
 - twee studies rapporteerden het extra gebruik van pijnstillers als dichotome uitkomst: men zag een relatieve afname van 37% bij vrouwen in de behandelgroep (RR 0,63 met 95% BI van 0,40 tot 0,98; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=163); één studie rapporteerde één dag minder gebruik van pijnstillers (MD -1,11 dagen met 95% BI van -3,09 tot 0,87; 1 RCT, n=76) maar het resultaat was onzeker
 - afwezigheid op werk of school
 - twee studies rapporteerden de afwezigheid op school: de orale combinatiepil kan de afwezigheid op het werk in lichte mate doen afnemen (RR 0,63 met 95% BI van 0,41 tot 0,97; $I^2=0\%$; 2 RCT's, n=148; bewijs van lage zekerheid); een recentere studie rapporteerde de dagen afwezigheid op school/werk gedurende 13 weken en vond een afname van bijna twee dagen bij vrouwen die een orale combinatiepil gebruikten (MD van -1,92 dagen met 95% BI van -3,14 tot -0,70; 1 RCT, n=76)
 - stopzetting van de behandeling

- de behandeling werd niet vaker stopgezet in de actieve groep vergeleken met placebo (RR 0,92 met 95% BI van 0,71 tot 1,20; $I^2=33\%$; 8 RCT's, n=931; bewijs van matige zekerheid)
 - terugtrekking uit de studie als gevolg van ongewenste gebeurtenissen
 - niet-significante resultaten (RR 1,30 met 95% BI van 0,64 tot 2,62; $I^2=0\%$; 7 RCT's, n=928; bewijs van lage zekerheid)
- orale anticonceptiepil versus andere orale anticonceptiepil
 - nood aan extra pijnstilling:
 - progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e): niet-significante resultaten (MD van 1,10 met 95% BI van -2,12 tot 4,32; 1 RCT, n=444)
 - afwezigheid op werk of school
 - progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e): niet-significante resultaten (RR 1,12 met 95% BI van 0,64 tot 1,99; 1 RCT, n=445; bewijs van zeer lage zekerheid)
 - stopzetting van de behandeling.
 - doorlopende versus standaardbehandeling: drie studies rapporteerden stopzettingen, maar die waren zeer inconsistent ($I^2=72\%$); een studie uit 2012 includeerde slechts 38 deelnemers en schatte het RR op 1,25 met 95% BI (0,40 tot 3,95); een andere studie uit 2017 includeerde 212 deelnemers en vond significant meer stopzettingen in de groep die een standaardbehandeling kreeg (RR 0,31 met 95% BI van 0,14 tot 0,69); één studie uit 2021 includeerde 2 212 deelnemers en schatte het RR op 1,15
 - progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e): niet-significante resultaten (RR van 0,80 met 95% BI van 0,43 tot 1,47; 1 RCT, n=464)
 - EE (Ethinylestradiol) 20 µg versus EE 30 µg: één studie vergeleek EE 20 µg met EE 30 µg en rapporteerde een verhoogd aantal stopzettingen in de EE 20 µg-groep (RR 2,71 met 95% BI 1,14 tot 6,44; 1 RCT, n=420)
 - terugtrekking als gevolg van ongewenste gebeurtenissen
 - niet-significante resultaten met betrekking tot doorlopend versus normaal gebruik (n=414), progestativa van de 1e/2e generatie versus recentere (3e/4e) (n=464) en EE (Ethinylestradiol) 20 µg versus EE 30 µg (n=326).

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de orale anticonceptiepil werkzaam is in de behandeling van dysmenorroe, maar aanleiding kan geven tot onregelmatige bloedingen en waarschijnlijk hoofdpijn en misselijkheid. Deze review bespreekt geen effecten op lange termijn. Doorlopend gebruik van de orale anticonceptiepil is waarschijnlijk werkzamer dan het standaardbehandelschema, maar om uitspraak te kunnen doen over de tolerantie moeten we wachten op langetermijngegevens. Door het gebrek aan gegevens kunnen we niets besluiten over de werkzaamheid van niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's) versus de orale anticonceptiepil voor de behandeling van dysmenorroe.

Financiering van de studie

Deze systematische review werd niet gefinancierd.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review werd uitgevoerd volgens een nauwgezette methodologie en rapporteert elke fase van het onderzoeksproces, zoals aanbevolen door de PRISMA-checklist. Twee onafhankelijke beoordelaars screenen de literatuur aan de hand van welomschreven in- en

exclusiecriteria, onderzochten vervolgens het risico van bias met behulp van de Cochrane Rob 1-tool en voerden de gegevensextractie uit. De auteurs contacteerden indien nodig de onderzoekers om aanvullende gegevens te verkrijgen over methodes, uitkomsten of beide. Waar mogelijk gebeurde de analyse van de resultaten volgens intention to treat. De statistische heterogeniteit was vaak significant met een Higgins-score >50%. De sensitiviteitsanalyses voor de primaire uitkomstmaten lieten vergelijkbare resultaten zien voor pijn, pijnverlichting en ongewenste gebeurtenissen. De sensitiviteitsanalyses uitgevoerd voor vrouwen die norethisteron versus placebo gebruikten, toonden een verhoogd risico van misselijkheid en hoofdpijn, hetgeen waarschijnlijk verklaard kan worden door het gestagee zelf.

Vijf studies werden open-label uitgevoerd. De meeste geïncludeerde studies waren gefinancierd door de producenten van de orale anticonceptiepillen. Er gebeurden subgroepanalyses terwijl het oorspronkelijke protocol dit niet voorzag, waardoor het niet mogelijk is om duidelijke conclusies te trekken. De meeste studies vertoonden een hoog risico van bias, matige tot ernstige heterogeniteit en hadden soms een kleine steekproefgrootte. Bijgevolg is de betrouwbaarheid van de effectschatting laag tot matig zowel voor de primaire als de secundaire uitkomstmaten.

Beoordeling van de resultaten

Tot voor kort was het gebruik van de orale anticonceptiepil in de behandeling van primaire dysmenorroe voornamelijk gebaseerd op observationele studies. Deze systematische review bevestigt de waarde van deze geneesmiddelenklasse voor verbetering van pijn. De geïncludeerde studiebevolking was relevant. Het zou interessant geweest zijn om de ongewenste effecten op lange termijn als een van de uitkomstmaten op te nemen. Extrapolatie van de resultaten van deze systematische review naar de algemene populatie is niet altijd mogelijk, omdat men in sommige van de oudere studies orale anticonceptiepillen met hogere oestrogeengehaltes onderzocht dan momenteel gebruikelijk is. De resultaten van deze oudere studies lijken echter niet te verschillen van recenter gepubliceerde studies. De resultaten worden vaak op een ingewikkelde manier weergegeven. Het is gebruikelijk om een resultaat als significant of niet-significant te beschouwen of te spreken van waargenomen trends. In deze studie hebben de auteurs echter de ongelukkige neiging om niet-significante resultaten als onzeker te omschrijven. Als we al deze omschrijvingen samen bekijken, dan kunnen we alleen maar vaststellen dat de behandeling van primaire dysmenorroe in 2024 nog steeds gebaseerd is op resultaten van lage zekerheid. Dat is jammer voor een gezondheidsprobleem dat wereldwijd zo veel vrouwen treft.

We herinneren eraan dat het BCFI NSAID's of hormonale anticonceptie aanbeveelt als eerstekeuzebehandeling voor primaire dysmenorroe. Op basis van de beschikbare gegevens stelt het BCFI bovendien dat het niet mogelijk is om een eerste keuze te maken tussen de verschillende NSAID's, dat alle hormonale anticonceptiemethoden bewezen werkzaam zijn om de pijn onder controle te houden, maar dat orale oestroprogestagenen het best onderzocht zijn. Ten slotte moet een ononderbroken gebruik overwogen worden (5).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Canadese richtlijn verduidelijkt in het geval van primaire dysmenorroe dat:

- bekkenonderzoek voor de start van de behandeling niet nodig is (III-D), maar wel geïndiceerd is bij patiënten die niet reageren op de standaardbehandeling en in geval van vermoeden van orgaanpathologie (III-B)
- voor de meeste vrouwen NSAID's volgens een regelmatig doseringsschema als eerstekeuzebehandeling moeten overwogen worden (I-A)
- hormonale behandelingen moeten worden aangeboden aan vrouwen en meisjes die nu geen zwangerschap plannen, tenzij er een contra-indicatie is (I-A)
- hormonale combinatiepillen voor doorlopend of langdurig gebruik worden aanbevolen (I-A) (6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont dat orale anticonceptiepillen werkzaam zijn in de behandeling van primaire dysmenorroe om de pijnscores te verminderen en de pijn te verlichten. Orale anticonceptiepillen geven weliswaar meer ongewenste effecten (spotting, hoofdpijn, misselijkheid). De effecten van orale anticonceptiepillen zijn op lange termijn niet onderzocht. Deze studie van goede methodologische kwaliteit is helaas gebaseerd op studies met talrijke methodologische tekortkomingen en sommige studie zijn ook zeer oud. Er is dus nood aan RCT's van goede methodologische kwaliteit die deze resultaten bevestigen, orale anticonceptiepillen vergelijken met klassieke pijnstillers en de ongewenste effecten van een langetermijnbehandeling met orale anticonceptiepillen evalueren voor primaire dysmenorroe.

Referenties

1. Guimarães I, Póvoa AM. Primary dysmenorrhea: assessment and treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42:501-7. DOI: 10.1055/s-0040-1712131
2. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health* 2006;6:177. DOI: 10.1186/1471-2458-6-177
3. Dawood M Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006;108:428-41. DOI: 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c
4. Schroll JB, Black AY, Farquhar C, Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4
5. Medicamenteuze behandeling van primaire dysmenorroe. BCFI. Folia juni 2020.
6. Burnett M, Lemyre M. No. 345 - primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39:585-95. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023

Zijn leesinterventies doeltreffend voor leerlingen in het basisonderwijs met (verhoogd risico van) dyslexie?

Referentie

Hall C, Dahl-Leonard K, Cho E, et al. Forty years of reading intervention research for elementary students with or at risk for dyslexia: a systematic review and meta-analysis. *Read Res Q* 2023;58:285-312. DOI: 10.1002/trq.477

Duiding

Chloé Tonon, logopède.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Hebben leerlingen met (verhoogd risico van) dyslexie baat bij een interventie op school waarin basisleesvaardigheden worden aangeleerd in vergelijking met een controlegroep?

Achtergrond

Dyslexie is een specifieke leerstoornis gekenmerkt door leesmoeilijkheden (1). De aandoening treft ongeveer 7% van de bevolking (2). Eerdere meta-analyses bij kinderen in het basisonderwijs hebben aangetoond dat multifactoriële interventies met een expliciete en systematische training van basisvaardigheden (met name fonologisch en fonetisch bewustzijn, spelling, lezen van woorden en teksten) met focus op het begrijpen van woorden geassocieerd waren met aanzienlijke gunstige effecten (3-5). Deze meta-analyses vertonen echter een grote heterogeniteit in het aantal deelnemers, het interventieaanbod en de resultaten. Een recent onderzoek in 2023 bij kinderen in het basisonderwijs toont het belang aan van gestandaardiseerde protocollen en multifactoriële leesinterventies (6). Een ander onderzoek legt dan weer de nadruk op het werken met fonemisch bewustzijn maar de dosering van de interventie bleek geen invloed te hebben op het resultaat (7). Deze systematische review met meta-analyse onderzoekt de effecten van leesinterventies bij kinderen in het basisonderwijs met (mogelijke) dyslexie om te bepalen welke interventies bewezen effectief zijn (8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- ERIC, PsycINFO, grijze literatuur.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria
 - publicatiedatum tussen 1 januari 1980 en 31 december 2020
 - deelnemers met scores in het 25^e percentiel en lager bij een gestandaardiseerde referentietest voor het lezen van woorden, spelling of basisvaardigheden
 - schoolgaande leerlingen vanaf de 3^e kleuterklas tot het 5^e leerjaar (van 5 tot 11 jaar) of wanneer de gemiddelde leeftijd binnen deze spreiding viel
 - experimentele of quasi-experimentele studies waarbij men twee of meerdere behandelingen vergeleek met minstens 15 deelnemers per studiearm
 - interventies met meer dan één sessie en gericht op een of meer van de vier volgende gebieden: fonologisch bewustzijn, fonetiek, woorden lezen, spelling
 - >50% Engels als onderwijstaal
 - interventie op school
 - onderzoek met ten minste een berekenbare effectgrootte van een gestandaardiseerde meting van fonologisch bewustzijn, kennis van de overeenkomst grafeem-foneem, pseudo-woorden lezen, woorden lezen, spelling of paragrafen lezen

- controlegroep kreeg gebruikelijke leesinstructies, geen leesinstructies, een interventie die niet gericht was op lezen, leesinstructies zonder aandacht voor fonologisch bewustzijn, lezen van woorden, spelling
- exclusiecriteria
 - verstandelijke beperking, autismespectrumstoornis, zintuigelijke beperking (zoals doofheid, blindheid)
 - vergelijkingen tussen doseringen van verschillende behandelingen
 - interventies met leesbegeleiding door de ouders of in een klinische omgeving
- in totaal includeerde men 53 studies (38 uit databanken en 14 uit grijze literatuur)
 - kenmerken van de geïncludeerde studies:
 - scholingsniveau: 12 studies (23%) met leerlingen uit het kleuteronderwijs, 27 (51%) met leerlingen van het 1^e leerjaar, 16 (30%) met leerlingen van het 2^e leerjaar, 13 (25%) met leerlingen van het 3^e leerjaar, 9 (17%) met leerlingen van het 4^e leerjaar, en 4 (8%) met leerlingen van het 5^e leerjaar; 16 studies (30%) includeerden deelnemers van twee of meer leerjaren
 - socio-economisch: in 12 studies (23%) had 50% of meer van de deelnemers een economische achterstand (gemeten als percentage van deelnemende leerlingen dat in aanmerking kwam voor een gratis of in prijs gereduceerde maaltijd op school) en in 5 studies (9%) had minder dan 50% van de deelnemers een economische achterstand; in 36 studies (68%) gaf men geen informatie over de socio-economische status
 - taalkundig: 5 studies (9%) met ten minste 50% meertalige leerlingen die Engels aan het leren waren (EL – English Learners); voor de andere studies was minder dan 50% van de leerlingen EL (27 studies; 50%) of werd er weinig informatie verstrekt over het aantal EL in de steekproef (19 studies; 36%).

Bestudeerde populatie

- totale inclusie van 6 053 kinderen.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten:
 - fonologisch bewustzijn, spelling, woorden en tekst lezen, leesbegrip
 - voor de bepaling van de gemiddelde effectgroottes analyseerde men de distributie van ruwe schattingen van de effectgroottes om afwijkende waarden (outliers) op te sporen
 - berekening van verschillen in gestandaardiseerde gemiddelden tussen interventie- en controlegroepen met **Hedges' g** (Hedges, 1981); hiervoor gebruikte men de post-test gemiddelden (M) en standaardafwijkingen (SD) die door elke studie voor een bepaalde uitkomstmaat gerapporteerd waren; indien beschikbaar gebruikte men post-testgemiddelden die gecorrigeerd waren voor de pretestscores
- wanneer alleen de teststatistieken (F-waarden) beschikbaar waren, zette men de F-waarden om in Hedges' g effectgroottes
- wanneer meerdere metingen voor een bepaalde uitkomstmaat beschikbaar waren, berekende men de gemiddelde effectgrootte met een random effects model.

Resultaten

- men zag een globaal significant positief effect van leesinterventies op gestandaardiseerde testen voor leesresultaten bij kinderen uit het basisonderwijs met (mogelijke) dyslexie (g van 0,33 met 95% BI van 0,25 tot 0,41; $p < 0,01$)
- de frequentie en de duur van de sessies waren significant als moderator ($p < 0,05$): elk uur aanvullende interventie was gecorreleerd met een toename van 0,002 in effectgrootte
- ook het domein waarop de interventie zich richtte was een significante moderator ($p = 0,01$): men zag grotere effecten op woorden lezen/spellen ($g = 0,34$) en fonologisch bewustzijn ($g = 0,44$) dan op leesbegrip ($g = 0,26$) en teksten lezen ($g = 0,25$)

- interventies die de componenten spelling en woorden lezen combineerden ($g=0,37$) leverden betere resultaten op dan interventies zonder spelling ($g=0,23$) ($p=0,03$)
- er was geen significant verschil tussen de soorten behandelingen of de omvang van de groep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de dosering en het domein waarop de uitkomst voor leesresultaten zich focust de enige variabelen waren met een significante invloed op het effect van de interventie (respectievelijk $p=0,040$ en $p=0,024$). Studies met een hogere dosering gingen gepaard met grotere effecten en de resultaten voor begrijpend lezen vertoonden zwakkere effecten dan de resultaten voor lezen/spelling van woorden.

Financiering van de studie

Harrison Family Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen belangenconflict hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review met meta-analyse met 351 individuele effectgroottes vertoonde een goede methodologische kwaliteit. De zoekstrategie en de inclusiecriteria voor de studies zijn voldoende gedetailleerd beschreven om een herhaling van de studie mogelijk te maken. De auteurs zochten naar studies gepubliceerd in de laatste vier decennia en gebruikten de richtlijnen van PRISMA voor de rapportering, wat nog niet eerder was gedaan in eerdere meta-analyses over dit onderwerp. Ze raadpleegden ook de grijze literatuur om een risico van bias te vermijden bij de schatting van de effectgroottes van de interventies. Ook het risico van publicatiebias werd onderzocht met een gecorrigeerde versie van de Egger's test (Egger et al., 1997; Rodgers & Pustejovsky, 2021) en toonde geen asymmetrie. Negen reviewers gebruikten de software voor systematische review Covidence (Covidence, 2021) om de abstracts van de gevonden artikels door te nemen. Deze werden onafhankelijk van elkaar geëvalueerd door ten minste twee beoordelaars. De auteurs pasten de inclusiecriteria toe in een vooraf bepaalde volgorde. Meningsverschillen werden opgelost door een derde beoordelaar. Er lijkt echter geen evaluatie van de kwaliteit van de studies gebeurd te zijn. Een ander sterk punt van deze meta-analyse is dat men alleen studies includeerde met gestandaardiseerde metingen van lees-, spellings- of basisvaardigheden (zoals fonologisch bewustzijn). Een groot aantal studies had bovendien een experimentele of quasi-experimentele opzet. De auteurs geven echter toe dat ze voor de evaluatie van de moderatoren meer bewijskracht zouden hebben met een grotere steekproef van studies. Een uitgebreidere zoektocht in meer databanken had misschien meer peer-reviewed publicaties kunnen opleveren. Een laatste beperking van deze review is het feit dat bepaalde factoren van de geselecteerde studies onvoldoende beschreven zijn, zoals bijvoorbeeld de gebruikte controlegroepen. De auteurs melden ook dat het soms moeilijk was om de componenten van de interventies op een betrouwbare manier te coderen, omdat de auteurs van de originele studies weinig details verstrekten over de onderzochte leesinterventie. Een significante heterogeniteit van de effectgroottes tussen de studies gaf ook aanleiding tot het uitvoeren van een metaregressie om factoren op te sporen die een invloed hadden op de effecten van de interventie.

Bespreking van de resultaten

De exploratie van de effecten van leesinterventies op basis van gestandaardiseerde evaluaties als selectie criterium van de studies beïnvloedt in belangrijke mate de resultaten van deze meta-analyse over lees- en spelvaardigheden. Zo werden er 24 studies uitgesloten omdat ze niet beschikten over gestandaardiseerde uitkomstmaten. De auteurs geven geen overtuigende antwoorden over componenten die de meest doeltreffende interventies onderscheiden van de minst doeltreffende

interventies voor deze leerlingenpopulatie. Bovendien geven de meeste studies geen informatie over het gebruikte interventieprotocol en zeggen ze evenmin iets over de frequentie of de duur van de interventies. Het is dus moeilijk om logopedische behandelingsparameters te selecteren en te specificeren die de beste resultaten opleveren voor leerlingen. Interventies die frequenter of langer aangeboden worden leveren wel een grotere effectgrootte op. Dat pleit voor aanbevelingen aan de opvoeders om de interventie te intensifiëren met een dosisverhoging teneinde de leesvoortgang te versnellen bij leerlingen met (verhoogd risico van) dyslexie. Daarom kiezen schooladministratie en opvoeders bij voorkeur interventies met meerdere componenten, zoals lezen van woorden en spelling, wanneer ze een selectie moeten maken van interventies voor basisleesvaardigheden bij leerlingen met (verhoogd risico van) dyslexie in het basisonderwijs. Anderzijds bleek uit de resultaten niet dat de voorkeur moet uitgaan naar zogenaamde multisensoriële interventies (zoals het spellen van woorden, het associëren aan een gebaar of het gebruik van ruw aanvoelende letters) in plaats van andere wetenschappelijk onderbouwde interventies die niet als dusdanig beschreven zijn.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De praktijkrichtlijnen over dyslexie van de Barnsley Educational Child and Community Psychology Service (2020) bevelen een multisensoriële aanpak aan met frequente en regelmatige sessies, met een expliciete focus op overeenkomsten tussen letters en klanken en op vaardigheden voor samenvoegen en splitsen (9). De ASHA (American Speech Language Hearing Association) onderstreept ook het belang van een meertalige, multimodale en metatalige aanpak, met name in het kader van woordbeelden (10). Bovendien benadrukken de Massachusetts Dyslexia Guidelines (2020) het belang van een fonemisch bewustzijn en de omzetting van grafeem naar foneem om van de leerling een goede lezer te maken (11). Een praktijkgids van de Hingham Public Schools (2022) somt vijf componenten op die het lezen sterk beïnvloeden: het fonemisch bewustzijn, de overeenkomst grafeem-foneem, de vlotheid, de woordenschat en het begrip (12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses toont aan dat leerlingen met (risico van) dyslexie baat hebben bij interventies gericht op de leesvaardigheid van woorden. De werkzaamheid van deze interventies varieert echter in functie van de trainingsfrequentie, de specifieke leesdoelstellingen en de leeftijd van de leerlingen. Deze systematische review vertoont evenwel enkele beperkingen, zoals het ontbreken van een evaluatie van de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Er is meer onderzoek nodig om te begrijpen welke componenten het doeltreffendst zijn voor het begeleiden van leerlingen met (risico van) dyslexie.

Referenties zie website

Een conservatieve behandeling blijft mogelijk bij ongecompliceerde symptomatische galstenen

Referentie

Ahmed, I, Hudson J, Innes K, et al; C-GALL Study Group. Effectiveness of conservative management versus laparoscopic cholecystectomy in the prevention of recurrent symptoms and complications in adults with uncomplicated symptomatic gallstone disease (C-GALL trial): pragmatic, multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2023;383:e075383. DOI: 10.1136/bmj-2023-075383

Duiding

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

Klinische vraag

Wat zijn de klinische werkzaamheid en de economische rendabiliteit van een conservatieve behandeling ten opzichte van laparoscopische cholecystectomie om symptomen en complicaties te voorkomen bij volwassenen met ongecompliceerde symptomatische galstenen?

Achtergrond

In 2015 gaf Minerva duiding bij een correct uitgevoerde meta-analyse die slechts een beperkt aantal studies en patiënten includeerde (1,2). We besloten dat de keuze voor een conservatieve behandeling van symptomatische cholecystolithiasis met galkoliek of ongecompliceerde cholecystitis therapeutisch aanvaardbaar en economisch gunstig kan zijn. Chirurgie was de meest effectieve maar ook duurste optie. Patiënten met galstenen kunnen ernstige en levensbedreigende complicaties krijgen, zoals galwegobstructie, acute of hemorrhagische necrotiserende pancreatitis, cholangitis. In 2023 werd in een Britse gerandomiseerde studie het onderwerp nogmaals onderzocht (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 18 jaar
 - symptomatische bevestigde ongecompliceerde galaandoening (galkoliek, acute pancreatitis of acute ongecompliceerde cholecystitis)
 - electief doorverwezen naar de tweedelijnszorg en in aanmerking komen voor cholecystectomie
 - klinische diagnose van galstenen bevestigd door gepaste beeldvorming
 - geschreven informed consent
- exclusiecriteria:
 - medische contraïdicatie voor chirurgie
 - zwangerschap
 - voorgeschiedenis van majeure open ingreep in de onderbuik
 - galstenen in de hoofdgalweg, voorafgaande tekens van galstenen, antecedenten van acute pancreatitis, obstructieve icterus, empyeem van de galblaas met septicemie, vermoeden van galblaaskanker, geperforeerde galblaas (recente of oudere perforatie op beeldvorming), hemolytische aandoening
- in totaal randomiseerde men 434 patiënten; de mediane leeftijd was 50,5 jaar met 78% vrouwen.

Studieopzet

Multicenter pragmatische gerandomiseerde superioriteitsstudie met parallele groepen ("C-GALL")

- interventiegroep (n=217): standaard laparoscopische cholecystectomie onder algemene anesthesie

- controlegroep (n=217): conservatieve behandeling bestaande uit observatie, pijnstilling indien nodig, leefstijladvies, patiëntenfolder (met 'wat doen' bij recidief van de klachten en dieetadvies)
- follow-up 0,3,9,12,18 en 24 maanden na randomisatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: kwaliteit van leven na 18 maanden, gemeten als area under the curve (AUC) voor het domein lichamelijke pijn van de Short Form-36 (SF-36)-vragenlijst
- secundaire uitkomstmaten:
 - optreden van complicaties
 - ongewenste effecten, ernstige ongewenste effecten en sterfgevallen
 - kosten voor het NHS (Britse zorgstelsel)
 - QALY's
 - kosteneffectiviteit
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in AUC tot 18 maanden voor lichamelijke pijn op de SF-36 (gemiddeld verschil (MD) van 0,0 met 95% BI van -1,7 tot 1,7; p = 1,00)
- secundaire uitkomstmaten:
 - optreden van complicaties na 18 maanden: 32 (15%) deelnemers in de groep met de conservatieve behandeling versus 44 (20%) in de groep met cholecystectomie (RR van 0,72 met 95% BI van 0,46 tot 1,14; p=0,17); adjuvante behandeling (analgetica, antibiotica en retrograde endoscopische cholangiopancreaticografie) bij 9 van de 200 (5%) deelnemers in de groep met conservatieve behandeling versus 12 van de 201 (6%) in de groep met cholecystectomie (RR 0,75 met 95% BI van 0,31 tot 1,78; p=0,51)
 - ongewenste effecten, ernstige ongewenste effecten en sterfgevallen: na 18 maanden was er 1 cardiovasculair overlijden in de groep met cholecystectomie
 - kosten voor het NHS (Britse zorgstelsel): de conservatieve behandeling was minder duur (gemiddeld verschil van -1033 £ (dus een MD -1205 €) met 95% BI van -1413 £ tot -632 £)
 - geen statistisch significant verschil in QALY's (gemiddeld verschil van -0,019 met 95% BI van -0,06 tot 0,02)
 - de waarschijnlijkheid dat een conservatieve behandeling kosteneffectief is bij een kosteneffectiviteitsdrempel van £20 000 per QALY bedraagt 0,94.

Besluit van de auteurs

Op korte termijn (≤ 18 maanden) is laparoscopie niet doeltreffender dan een conservatieve behandeling bij volwassenen met symptomatische ongecompliceerde cholecystolithiasis. Een conservatieve behandeling moet dus beschouwd worden als een alternatief voor chirurgie. Vanuit het standpunt van de NHS kan een conservatieve behandeling kosteneffectief zijn voor symptomatische ongecompliceerde galstenen.

Financiering van de studie

Door het 'Health Technology Assessment (AHT) programme' van het National Institute for Health and Care Research (NIHR) .

Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkele band met de industrie aangegeven.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een pragmatische open-label gerandomiseerde studie met twee armen. Er waren 194 patiënten per arm nodig om een gemiddeld verschil van 0,33 standaarddeviaties op de AUC te kunnen waarnemen. Dat cijfer werd als klinisch relevant beschouwd op basis van eerdere studies. Rekening houdend met een studie-uitval van 10% kwam het vereiste aantal patiënten op 430. In totaal konden de auteurs 434 patiënten randomiseren. De randomisatie vond centraal plaats en men stratificeerde volgens de plaats van rekrutering, leeftijd en geslacht. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. Voor de uitkomstmaten gebruikte men vragenlijsten die door de deelnemers werden beantwoord bij aanvang en na 3, 9, 12 en 18 maanden. Voor de chirurgische arm bepaalden de auteurs geen maximaal tijdsinterval tussen de randomisatie en de eigenlijke ingreep. Dit is een tekortkoming omdat het hierdoor moeilijker wordt om de resultaten te analyseren na 18 maanden wanneer veel patiënten niet op tijd geopereerd kunnen worden.

Bespreking van de resultaten

Er is een problematisch tekort van gegevens in de verzamelde vragenlijsten. Na 18 maanden waren er respectievelijk slechts 168/217 en 160/217 antwoorden beschikbaar respectievelijk voor de arm met conservatieve behandeling en de arm met cholecystectomie. Daardoor komt het totale gegevenstekort op 25% en dat is veel aangezien de analyse van de primaire uitkomstmaat gebaseerd is op deze vragenlijst. Er is bovendien een probleem in de uitvoering van de behandeling. Na 18 maanden opereerde men uiteindelijk 54 (25%) deelnemers in de groep met conservatieve behandeling en 146 (67%) deelnemers in de groep met cholecystectomie. Voor de eerste groep geven de auteurs geen reden waarom er toch een cholecystectomie werd uitgevoerd. Het uitblijven van een operatie in de tweede groep zou het gevolg zijn van de lange termijn vooraleer een cholecystectomie kon plaatsvinden: van de 64 wachtende deelnemers stonden er 13 (20%) na 24 maanden op een wachtlijst voor heekunde. Deze belangrijke bias bemoeilijkt een extrapolatie van de resultaten naar onze patiëntenpopulatie. De conclusies kunnen dus alleen geëxtrapoleerd worden naar zorgstelsels met dezelfde problemen als deze van de NHS en dus niet naar meer toegankelijke zorgstelsels zoals het onze. De conservatieve behandeling is kosteneffectief gebleken in het Britse zorgstelsel. Het zou interessant zijn om een dergelijk onderzoek ook uit te voeren in onze praktijk en ons zorgstelsel waar geen lange wachtlijsten voor een operatie zoals cholecystectomie bestaan.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een systematische review selecteerde 15 aanbevelingen voor de klinische praktijk die gepubliceerd waren tot 2015. Hiervan waren er 5 van goede kwaliteit (4). Deze richtlijnen bevelen laparoscopische cholecystectomie aan in geval van galkoliek of acute cholecystitis en radiologische tekens van galstenen. De British Society of Gastroenterology actualiseerde in 2017 zijn gids voor de klinische praktijk (5). Deze beveelt aan dat patiënten met een diagnose van galstenen in de ductus cysticus zo mogelijk een extractie van de steen moeten aangeboden krijgen. Er zijn meer bewijzen voor het voordeel hiervan bij symptomatische patiënten. Het probleem van cholecystectomie komt hier niet aan bod.

Besluit van Minerva

Deze pragmatische open-label gerandomiseerde studie toont aan dat op korte termijn (<18 maanden) een conservatieve behandeling als alternatief voor een cholecystectomie doeltreffend en rendabel kan zijn bij patiënten met symptomatische ongecompliceerde galstenen. De studie kampt echter wel met problemen door de wachtlijsten in het Verenigd Koninkrijk die het uitvoeren van een cholecystectomie op korte tijd bemoeilijken. De studie verandert niets aan het eerdere besluit van Minerva dat een conservatieve behandeling therapeutisch aanvaardbaar en economisch voordelig is voor symptomatische galstenen, zich uitend als galkoliek of ongecompliceerde cholecystitis.

Referenties zie website

Nut van langdurige gesuperviseerde oefeningen voor reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen?

Referentie

Teuwen MM, van Weely SF, Vliet Vlieland TP, et al. Effectiveness of longstanding exercise therapy compared with usual care for people with rheumatoid arthritis and severe functional limitations: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83:437-45. DOI: 10.1136/ard-2023-224912

Duiding

Alix Vanhaelen, kinésithérapeute.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van een langdurige kinesitherapeutische behandeling met actieve oefentherapie in vergelijking met standaardzorg bij patiënten met reumatoïde artritis en ernstige functionele beperkingen?

Achtergrond

Reumatoïde artritis is een chronische systemische aandoening die voornamelijk wordt gekenmerkt door een aantasting van de perifere gewrichten. Reumatoïde artritis treft ongeveer 0,2-0,5% van de totale bevolking, vaker vrouwen dan mannen (verhouding 2,5:1) (1). Minerva publiceerde al twee duidingen over de medicamenteuze behandeling van reumatoïde artritis (2-5). Eerder onderzoek toonde aan dat oefentherapie werkzaam is en daarom aanbevolen wordt voor patiënten met stabiele reumatoïde artritis en weinig of geen comorbiditeiten. Lichaamsbeweging en oefeningen zijn gunstig voor de aerobe capaciteit, de spierkracht, het functioneren, de pijnbeheersing en de levenskwaliteit (6-9). De hier besproken studie onderzocht de werkzaamheid van langdurige gesuperviseerde en gepersonaliseerde actieve oefentherapie voor patiënten met reumatoïde artritis die gepaard gaat met ernstige functionele beperkingen (10).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering:
 - gedurende 22 maanden
 - via websites, nieuwsbrieven, flyers en brieven gericht aan patiënten met reumatoïde artritis
 - via e-mails of presentaties gericht aan reumatologen en gespecialiseerde verpleegkundigen
- inclusiecriteria:
 - ouder dan 18 jaar
 - diagnose van reumatoïde artritis gesteld door een reumatoloog
 - ernstige beperkingen in de activiteiten van het dagelijks leven (zelfzorg), verplaatsingen of mobiliteit
 - weinig waarschijnlijk dat de functionele beperkingen zullen verbeteren of genezen door een kortdurende kinesitherapeutische behandeling
- exclusiecriteria:
 - in de afgelopen 3 maanden kinesitherapie sessies gevolgd
 - nood aan opname in ziekenhuis of revalidatiecentrum
- in totaal includeerde men 217 patiënten; 90% was vrouw en de gemiddelde leeftijd bedroeg 59 jaar (interventiegroep) en 58 jaar (controlegroep); meer dan 95% van de patiënten had comorbiditeiten; de **Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)** was gemiddeld 1,7 (hetgeen overeenkomt met RA met aanzienlijke functionele beperkingen); respectievelijk 44% en 51% had **difficult-to-treat (D2T) RA**.

Studieopzet

- interventiegroep (n=109):
 - therapie: actieve, gesuperviseerde en gepersonaliseerde oefeningen begeleid door een kinesitherapeut die een specifieke training volgde
 - duur: minimaal 52 weken
 - frequentie: tweemaal per week gedurende 12 weken, daarna éénmaal per week; afhankelijk van de behoeften van de patiënt konden 14 extra sessies worden aangeboden
 - inhoud: oefeningen (aerobics, spierversterking, stretching, verbeteren en behouden van gewrichtsamplitude, functionele en neuromotorische oefeningen), educatie, stimuleren van lichaamsbeweging.
- controlegroep (n=106):
 - standaardzorg bepaald door de behandelende arts of de patiënt zelf; kinesitherapie werd noch aangemoedigd noch afgeraden

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in hoogste score op de Patient-Specific Complaints Numerical Rating Scale (PSC1 NRS) na 52 weken; voor patiëntspecifieke klachten rangschikte men de drie activiteiten met de meest beperking voor de deelnemer, gerangschikt van 1 tot 3; voor elke activiteit scoorde men de moeilijkheidsgraad op een numerieke evaluatieschaal (0: gemakkelijk; 10: onmogelijk om uit te voeren)
- secundaire uitkomstmaten:
 - PSC2 NRS en PSC3 NRS (resp. 2de en 3de activiteit met de meeste beperking)
 - **6 minutenwandelttest (6MWT)**
 - **Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) Physical Function (PF) 10**
 - Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)
 - **Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) Questionnaire**
 - 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) Physical and Mental Component Summary Scales (PCS and MCS)
- de uitkomstmeting gebeurde bij inclusie, op 26 weken en op 52 weken.

Resultaten

- alle resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten waren statistisch significant in het voordeel van de interventiegroep, behalve voor de SF-36 MCS waarvoor geen verschil werd waargenomen

UITKOMSTMAAT	GEMIDDELD VERSCHIL (MET 95% BI)
PSC1 NRS* (0-10)	-1,7 (-2,4 tot -1,0)
PSC2 NRS** (0-10)	-1,8 (-2,4 tot -1,1)
PSC3 NRS** (0-10)	-1,7 (-2,4 tot -1,0)
6MWT** (METER)	56 (38 tot 75)
PROMIS PF-10** (13,5-61,9)	3,09 (1,80 tot 4,38)
HAQ-DI** (0-3)	-0,17 (-0,29 tot -0,06)
RAQOL** (0-30)	-2,03 (-3,38 tot -0,69)
SF-36 PCS** (0-100)	3,83 (1,49 tot 6,17)
SF-36 MCS** (0-100)	2,54 (-0,47 tot 5,54)

* primaire uitkomstmaat; ** secundaire uitkomstmaat

- tijdens de studie werden geen ongewenste effecten vastgesteld.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat langdurige gesuperviseerde oefentherapie werkzamer is dan standaardzorg bij patiënten met reumatoïde artritis met ernstige functionele beperkingen.

Financiering van de studie

Het project kreeg financiële steun van ZonMw, het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) en ReumaNederland.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkel conflict gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie is op verschillende punten methodologisch correct uitgevoerd. Zo werd een power van 90% berekend om de superioriteit van langdurige gepersonaliseerde oefentherapie versus standaardzorg te bepalen op week 52. Voor de primaire uitkomstmaat stelde men een effectgrootte van 0,5 voorop. Dat kan beschouwd worden als een geldige discriminatiedrempel voor veranderingen in uitkomsten bij patiënten met chronische aandoeningen. Voor de powerberekening gebruikte men een tweezijdig significantieniveau (p-waarde) van 0,05. Omdat men een uitvalpercentage van 20% verwachtte, moesten 215 patiënten met reumatoïde artritis én ernstige functionele beperkingen geïncludeerd worden. Op week 52 was er een lost to follow-up van slechts 11 patiënten. Alle kinesitherapeuten in de interventiegroep werden vooraf getraind. De studie was gerandomiseerd en dubbelblind. 29 van de 204 deelnemers ontdekten echter wel in welke groep ze waren gerandomiseerd en van 120 (69%) deelnemers konden de beoordelaars aan het einde van de studie raden in welke groep ze zaten. De uitkomstmeting gebeurde bij inclusie, op 26 weken en op 52 weken. Sommige metingen op 26 weken werden niet uitgevoerd om logistieke redenen of om te voorkomen dat patiënten in de controlegroep toch een beroep zouden doen op kinesitherapie. Na 26 weken was het effect van de interventie al zichtbaar. Het vroegtijdig bereiken van de doelen bij sommige patiënten in de interventiegroep zou erop kunnen wijzen dat een kortere interventieperiode eveneens werkzaam kan zijn. Maar dat moet natuurlijk verder onderzocht worden.

Op de SF-36 MCS kon men op 52 weken geen significante resultaten vaststellen. Misschien niet geheel onlogisch aangezien deze studie niet focust op psychologische effecten en welzijn. Bovendien waren de scores bij inclusie al hoog en was er nog weinig ruimte voor verbetering. Er werd aanvankelijk gesteld dat de analyses zouden gebeuren volgens *intention to treat*. Hierbij moeten we wel opmerken dat meer dan tweederde van de patiënten in de controlegroep toch zijn toevlucht zocht tot kinesitherapie: 2 patiënten (2%) kregen dezelfde behandeling als die van de interventiegroep (resp. 6 sessies en 32 sessies; de auteurs erkennen deze tekortkoming) en 70 patiënten (66%) werden behandeld met behulp van andere kinesitherapeutische technieken. Dat was volgens het protocol toegestaan, maar de auteurs lijken toch verrast door het percentage patiënten in de controlegroep dat kinesitherapie volgde. Daarenboven startten sommige patiënten in de interventiegroep de behandeling niet. Deze contaminatie verkleint het statistische verschil tussen beide groepen. Alles in acht genomen komen we hier dicht in de buurt van een pragmatische studie.

Beoordeling van de resultaten

De kenmerken van de bestudeerde populatie en van de controlegroep liggen in lijn met onze zorgcontext. De primaire en secundaire uitkomstmaten zijn relevant om de fysieke capaciteit van patiënten te evalueren. De auteurs oordelen dat de gepersonaliseerde kinesitherapeutische aanpak in de interventiegroep tot goede resultaten heeft geleid. Ze staven hun uitspraken met het feit dat met deze aanpak gelijkaardige resultaten zijn waargenomen bij knieartrose en bij oudere patiënten met complexe pathologieën. Welke doelen heeft de patiënt, wat zijn diens beperkingen, therapietrouw, motivatie en toegang tot kinesitherapie (geografisch en financieel)? Welke duur en frequentie van kinesitherapie is voor hem/haar het meest geschikt? Met al deze factoren moet men rekening houden om positieve resultaten voor de patiënt te garanderen.

De auteurs benadrukken dat verschillende patiënten de behandeling vroegtijdig stopten, ofwel omdat ze tevreden waren met de resultaten, ofwel omdat ze moeilijk toegang vonden tot een kinesitherapeut.

Voor deze patiënten zou opvolging via teleconsultatie nuttig kunnen zijn. Dat moet uiteraard nog worden onderzocht.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De in 2018 gepubliceerde KNGF-richtlijn met betrekking tot reumatoïde artritis, die ook beschikbaar is op Ebpracticenet, raadt aan om patiënten met reumatoïde artritis én een of meerdere beperkingen in basale dagelijkse activiteiten of een hoge ziekteactiviteit volgens het klinisch bilan, informatie te geven over langdurige of intensieve gesuperviseerde oefentherapie en deze ook te implementeren (11,12). De Finse richtlijn van 2020, beschikbaar op Ebpracticenet, beveelt lichaamsbeweging aan om de functionele capaciteit van patiënten met reumatoïde artritis te verbeteren (13). Artsen moeten patiënten aanmoedigen om aan lichaamsbeweging te doen. Een kinesitherapeut kan indien nodig de begeleiding ervan op zich nemen. Ten minste 2 uur aerobe lichaamsbeweging per week en ten minste twee keer per week weerstandstraining zijn aanbevolen.

Besluit van Minerva

Deze RCT met zowel methodologisch sterke als zwakke punten toont aan dat langdurige gesuperviseerde gepersonaliseerde oefentherapie werkzamer is dan standaardzorg bij patiënten met reumatoïde artritis en ernstige functionele beperkingen. Gesuperviseerde oefentherapie die reeds wordt aanbevolen voor patiënten met stabiele reumatoïde artritis met weinig of geen comorbiditeiten kan dus uitgebreid worden naar patiënten met reumatoïde artritis én ernstige functionele beperkingen. Dat alles volgens de behoeften en de vraag van de patiënt.

Referenties zie website