



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud september 2021 volume 20 nummer 7

Duiding

- Antibioticabehandeling voor community acquired pneumonie: 3 dagen volstaan bij gehospitaliseerde patiënten met goede klinische respons op de behandeling?
Maxime Mouillet 82
- Doeltreffendheid van risicoscreening (STarT Back Tool) gecombineerd met gerichte behandeling versus standaardzorg voor patiënten met lagerugpijn
Jean-Marc Feron 87

Bondig

- Dieet rijk aan vezels en volle granen: zinvol bij diabetespatiënten?
Justine Diehl 91

Antibioticabehandeling voor community acquired pneumonie: 3 dagen volstaan bij gehospitaliseerde patiënten met goede klinische respons op de behandeling?

Referentie

Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397:1195-203. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00313-5. Correction. *Lancet* 2021;397:2150.

Duiding

Maxime Mouillet, médecin généraliste, Université de Liège

Klinische vraag

Is een behandeling met een bèta-lactamantibioticum van 3 dagen inferieur aan een behandeling van 8 dagen op het vlak van genezing en veiligheid bij gehospitaliseerde (niet-intensieve zorgafdeling) volwassenen met community acquired pneumonia (CAP) met klinische respons op dag 3?

Achtergrond

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beschouwt antibioticaresistentie momenteel als een groot volksgezondheidsprobleem met internationale impact. Antibioticaresistentie wordt veroorzaakt door antibioticamisbruik en heeft als belangrijkste gevolgen langere ziekenhuisopnames, een stijging van de gezondheidszorgkosten en van de mortaliteit. Vooral pneumonie is door deze problematiek een van de moeilijker te behandelen aandoeningen (1). Gezien het gebrek aan wetenschappelijk bewijs met betrekking tot de duur van een antibioticabehandeling bij CAP, de verschillen tussen de Amerikaanse richtlijnen (behandeling van minimaal 5 dagen) (2) en de Europese richtlijnen (behandeling van minimaal 8 dagen) (3) en op basis van een studie van 2006 die de non-inferioriteit van een behandeling van 3 dagen versus 8 dagen heeft getoond (4), stellen de auteurs een nieuwe non-inferioriteitsstudie voor: de *Pneumonia Short Treatment* (PTC).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- tussen 2013 en 2018 rekruteerden de onderzoekers van de PTC-studie 310 patiënten met matig ernstige CAP via medische diensten van 16 Franse ziekenhuizen; om in aanmerking te komen, moesten de patiënten gedurende 72 uur een antibioticum uit de bèta-lactamfamilie (in monotherapie) hebben genomen, namelijk amoxicilline-clavulaanzuur en cefalosporine van de derde generatie (overeenkomstig de Europese aanbevelingen) en hierop een klinische respons hebben vertoond
- klinische respons werd gedefinieerd als de aanwezigheid van 6 stabiliteitscriteria: geen koorts (temperatuur $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$), hartslag < 100 bpm, ademhalingsfrequentie < 24 rpm, arteriële zuurstofsaturatie $\geq 90\%$, systolische bloeddruk 90 mmHg en normale mentale toestand; ernst van de episode werd bepaald door het type ziekenhuisopname met volgende categorieën: matige episode zonder nood aan ziekenhuisopname, matig ernstige episode met nood aan ziekenhuisopname en ernstige episode met nood aan opname op de afdeling intensieve verzorging; de diagnose CAP werd gesteld wanneer ten minste één met pneumonie gerelateerd acuut klinisch symptoom (dyspnoe, hoesten, purulent sputum, crepitaties, enzovoort) aanwezig was in combinatie met koorts ($> 38^{\circ}\text{C}$) in de 48 uur vóór opname en de aanwezigheid van een

nieuw op beeldvorming zichtbaar longinfiltraat (RX of CT); ten slotte moesten patiënten 18 jaar of ouder zijn om voor rekrutering in aanmerking te komen

- de belangrijkste exclusiecriteria waren: tekenen van ernstige pneumonie of pneumonie met complicaties (abces, massale effusie, ernstige chronische luchtweginfectie, enzovoort), aanwezigheid van bekende immunosuppressie, zorggerelateerde pneumonie of vermoeden van aspiratiepneumonie, aanwezigheid van een andere infectie met nood aan een antibioticabehandeling, vermoeden van legionellose of infectie door een intracellulaire bacterie
- de mediane leeftijd van de studiepopulatie was 73 jaar; 41% van de deelnemers was vrouw en 24% van de patiënten had twee of meer comorbiditeiten.

Studieprotocol

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, klinische non-inferioriteitsstudie (met een non-inferioriteitsmarge van 10%):

- na randomisatie en een behandeling van 3 dagen nodig voor inclusie, kregen de deelnemers van de interventiegroep (n=153) een bijkomende antibioticabehandeling met 2 tabletten amoxicilline-clavulaanzuur van 500 mg/62,5 mg driemaal daags gedurende 5 dagen; deelnemers in de controlegroep (n=157) kregen een placebo
- therapietrouw en het optreden van bijwerkingen werden beoordeeld tijdens de studieperiode (dag 3 tot dag 8) door middel van interviews en zelfevaluatie; op dag 8 werden de deelnemers telefonisch gecontacteerd om na te gaan of de procedure werd gevolgd, om hun klinische evaluatievragenlijst op te vragen en om de aanwezigheid van ongewenste effecten te beoordelen; therapietrouw werd eveneens beoordeeld op basis van de tegen dag 15 teruggestuurde verpakkingen van het studiegeneesmiddel; fysieke interviews (of telefonische interviews in geval van onmogelijkheid tot ontmoeting) werden op dag 15 en dag 30 gepland om de stabiliteitscriteria te evalueren, de klinische evaluatiescores te verzamelen en de aanwezigheid van ongewenste effecten na te gaan; op dag 30 gebeurde een RX thorax en werd de hersteltijd bepaald (gedefinieerd als het opnieuw opnemen van de gebruikelijke activiteiten).

Uitkomstmeting

- het primaire eindpunt was genezing 15 dagen na de start van de antibioticabehandeling; een patiënt werd als genezen beschouwd indien hij geen koorts meer had ($t \leq 37,8^\circ\text{C}$), de klinische symptomen (hoesten, dyspnoe, sputum, crepitaties) waren verbeterd of opgeklaard en hij geen antibioticabehandeling meer kreeg sinds het laatste interview (dag 8)
- er gebeurde een subgroepanalyse op basis van leeftijd en pneumonie-ernstindex (PSI)
- de secundaire uitkomstmaten waren:
 - genezing op dag 30
 - mortaliteit (alle oorzaken) op dag 30
 - frequentie en ernst van de ongewenste effecten
 - symptomen en kwaliteit van leven (via klinische score beoordeeld op dag 0, 3, 8, 15 en 30)
 - opnameduur beoordeeld op dag 15
 - hersteltijd beoordeeld op dag 30
 - therapietrouw beoordeeld op dag 15
- er gebeurde een **intention-to-treatanalyse (ITT)** en **per-protocolanalyse (PP)**
- *de non-inferioriteitsmarge werd vastgelegd op 10% (5)*
- voor het primaire eindpunt werden het risicoverschil en de bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen weergegeven voor de ITT- en de PP-analyse; met betrekking tot secundaire eindpunten, werd de X^2 -test gebruikt om categorische variabelen en Student's t-test om continue variabelen te vergelijken.

Resultaten

- 310 patiënten werden gerekruteerd en gerandomiseerd, 303 (152 placebo versus 151 bèta-lactamantibiotica) werden opgenomen in de intention-to-treatanalyse en 291 (145 versus 146) in de per-protocolanalyse
 - voor het primaire eindpunt: 77,0% van de deelnemers werd op dag 15 als genezen beschouwd in de controlegroep versus 67,5% in de interventiegroep (risicoreductie (RD) van 9,42% met een 95% BI van -0,38 tot 20,04) in de ITT-analyse en 77,9% versus 68,5% in de interventiegroep (RD van 9,44% met 95% BI van -0,15 tot 20,34) in de per-protocolanalyse; aan het non-inferioriteitscriterium was dus voldaan
 - de subgroepanalyse voldeed ook aan de non-inferioriteitscriteria voor de verschillende subgroepen, behalve voor 2: wanneer de leeftijd lager was dan 65 jaar (RD van 2,12% met 95% BI van -11,30 tot 20,07 in per-protocolanalyse) en wanneer de PSI ≥ 91 (RD van 9,10% met een 95% BI van -11,03 tot 26,07 in per-protocolanalyse)
- geen enkel secundair eindpunt vertoonde significante verschillen tussen de groepen:
 - genezing na 30 dagen: 109/152 (72%) in de placebogroep versus 109/151 (72%) in de interventiegroep, d.w.z. een risicoreductie van -0,47% met een 95% BI van -11,31% tot 9,98%; $p > 0,99$ in ITT en 105/141 (74%) versus 107/141 (76%), d.w.z. een risicoreductie van -1,42% met een 95% BI van -12,08% tot 9,20%; $p = 0,89$ in per-protocolanalyse
 - mortaliteit na 30 dagen: 3/152 (2%) versus 2/152 (1%), d.w.z. een risicoreductie van 0,60% met een 95% BI van -3,50% tot 4,40%; $p > 0,99$
 - optreden van ten minste één ongewenst effect: 22/152 vs 29/151, d.w.z. een risicoreductie van -4,70% met een 95% BI van -7,08% tot 2,31%; $p = 0,29$
 - optreden van ten minste één ernstig ongewenst effect: 1/152 vs. 1/151, d.w.z. een risicoreductie van 0,00% met een 95% BI van 0,00% tot 0,99%; $p > 0,99$
 - verblijfsduur in het ziekenhuis (d): 5 d versus 6 d, d.w.z. een risicoreductie -1,00 d met een 95% BI van -1,00 d tot 1,00 d; $p = 0,74$
 - tijd tot herstel: 15,00 d versus 15,50 d, d.w.z. een risicoreductie -0,50 d met een 95% BI van -4,00 tot 5,50; $p = 0,33$.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het stoppen van de behandeling met bèta-lactamantibiotica na 3 dagen bij patiënten met CAP en voldoende klinische respons, vergelijkbare resultaten opleverde die niet inferieur waren aan die van patiënten die de antibioticabehandeling nog 5 dagen voortzetten. Deze resultaten zouden kunnen leiden tot een significante vermindering van de blootstelling aan antibiotica bij gehospitaliseerde patiënten behandeld voor pneumonie.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het Franse ministerie van Volksgezondheid.

Belangenconflicten van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs stellen hier een grootschalige multicenterstudie voor (16 centra). De inclusiecriteria lijken relevant en duidelijk omschreven. Het type initiële antibioticabehandeling nodig voor inclusie in de studie, werd gekozen op basis van de aanbevelingen van het Franse agentschap voor de sanitaire veiligheid van gezondheidsproducten (AFSSAPS), de Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) en de Société Française de Pneumologie (SPLF). De diagnostische criteria voor

pneumonie zijn goed gedefinieerd en lijken overeen te komen met de gebruikelijke klinische praktijk. De criteria voor klinische stabiliteit zijn overgenomen uit de aanbevelingen van 2007 van de American Thoracic Society (ATS) en Infectious Diseases Society of America (IDSA). Tot slot werd ook de ernst van de episode bepaald.

Randomisatie werd goed uitgevoerd en gebeurde elektronisch (*CleanWeb*®) per blok. Stratificatie werd toegepast door een onafhankelijke statisticus voor volgende criteria: plaats van randomisatie en pneumonie-ernstindex. De dubbelblinding lijkt ook correct te zijn verricht. Geneesmiddelen en placebo's konden niet worden onderscheiden en loten kregen een willekeurig nummer toegekend met bijgevolg volledige blinding van patiënten, therapeuten, onderzoekers en apothekers.

98% van de deelnemers werd opgenomen in de ITT-analyse en 94% in de PP-analyse. De groepen vertoonden bij aanvang geen opmerkelijke verschillen qua demografische of klinische kenmerken. Het aantal patiënten dat de studie verliet, is laag: 9% voor de PP-analyse op dag 30.

Inzake het primaire eindpunt was de non-inferioriteitsmarge van 10% gebaseerd op de aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau voor medicatie geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties. De resultaten zijn duidelijk weergegeven. Er gebeurden een ITT- en een PP-analyse zoals het hoort in het geval van een non-inferioriteitsstudie en we reeds bespraken in Minerva (5). Daarentegen wordt een van de drie criteria voor genezing (verbetering of opklaring van de klinische symptomen), hoewel beoordeeld aan de hand van een gestandaardiseerde klinische score, onvoldoende gedetailleerd omschreven. Op basis van de gehanteerde definitie zou een verandering van één punt in de score volstaan om aan het criterium te voldoen. Bovendien hadden de auteurs verwacht dat 90% van de patiënten op dag 15 genezen zouden zijn, terwijl in de studie het genezingspercentage op deze dag ongeveer 73% bedroeg (PP-analyse). De auteurs wijten dit aan de aanzienlijke variabiliteit van de definities van genezing in de literatuur.

Helaas wordt de procedure voor het identificeren van ongewenste effecten niet beschreven. Bijgevolg kunnen we het risico van informatiebias niet inschatten.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie suggereert dat bij een gehospitaliseerde patiënt met CAP en met klinische respons na 3 dagen behandeling met een antibioticum, de stopzetting van de behandeling niet inferieur is aan het voortzetten van de behandeling gedurende 5 dagen. Er wordt niet uitgelegd waarom genezing werd beoordeeld op dag 15. We moeten hierbij opmerken dat als men het primaire eindpunt op dag 30 had beoordeeld, non-inferioriteit niet aangetoond had kunnen worden. De auteurs gingen ervan uit dat het includeren van 310 patiënten zou volstaan om de nulhypothese met een power van 80% te verwerpen. Afwezigheid van non-inferioriteit in de ITT-analyse met 303 patiënten en de PP-analyse met 291 patiënten op dag 15, had gelinkt kunnen worden aan een gebrek aan power. Dat kon dus ook het geval geweest zijn voor de analyse op dag 30.

Deze resultaten liggen in lijn met die van een andere gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie uit 2006 die de non-inferioriteit toont van een behandeling met amoxicilline gedurende 3 dagen versus 8 dagen bij patiënten gehospitaliseerd voor pneumonie en met een klinische verbetering op dag 3 (4). Een RCT uit 2016 kon eveneens de non-inferioriteit aantonen van een antibioticabehandeling van 5 dagen versus een behandelingsduur bepaald door de therapeut bij patiënten gehospitaliseerd voor pneumonie, zonder koorts en die beantwoordden aan 4 van de 5 stabiliteitscriteria op dag 3 (6). Evenzo toonde een systematische review met meta-analyse uit 2007 dat een duur van 3 tot 7 dagen voor bepaalde antibiotica (doorgaans azithromycine) mogelijk even doeltreffend is als langere behandelingen bij volwassenen met milde tot matige CAP (7). Ten slotte kwam onze analyse uit 2014 tot het besluit dat er geen verschil was tussen een behandeling met amoxicilline van 5 dagen versus 10 dagen bij kinderen met CAP (8,9). Samenvattend komen de resultaten van deze studie bovenop die van enkele andere studies die erop lijken te wijzen dat behandelingen van ongeveer een week voor de behandeling van CAP mogelijk te lang zijn in geval van een snelle klinische respons terwijl ze de patiënt blootstellen aan een potentieel risico van ongewenste effecten en resistentie.

De door de auteurs geclaimde pragmatische benadering die aanleiding gaf tot een klinische en radiologische definitie van een pneumonie-episode en geen rekening hield met de microbiologische etiologie, liet de auteurs toe om patiënten met virale pneumonie (tot 30% van de gevallen) te

includeren, maar gezien de randomisatiemethode wordt de verdeling over de groepen als evenwichtig beschouwd. Het is belangrijk om te benadrukken dat het inclusiecriteria met betrekking tot de klinische respons na 3 dagen behandeling, een grote impact heeft gehad op de ontvankelijkheid voor studiedeelname. Zo beantwoordde 17% (n=122) van de beoordeelde patiënten (n=706) niet aan alle 6 stabiliteitscriteria op dag 3, wat de belangrijkste reden was van niet-ontvankelijkheid. Daarna volgden de patiënten met een ernstige episode of episode met complicaties (11% of n=80) en de patiënten met gevorderd nierfalen (11% of n=80). Het is daarom onmogelijk om de resultaten voor deze verschillende categorieën van patiënten te extrapoleren.

De extrapolatie naar de ambulante praktijk wordt ook beïnvloed door de rekrutering. De studie gebeurde immers in het ziekenhuis terwijl de ambulante patiënt per definitie minder ernstig ziek is. Ook op vlak van de antibioticabehandeling is extrapolatie moeilijk. Zo bestaat in België de eerstekeuzebehandeling van ambulante patiënten zonder comorbiditeit uit amoxicilline en de toevoeging van oraal azithromycine na 48 uur wanneer klinische verbetering uitblijft (10).

Wat zeggen richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk, bijgewerkt in 2021, beveelt aan om bij vermoeden van een bacteriële pneumonie op basis van klinische symptomen, laboratoriumonderzoek (CRP >20) of radiologische tekenen, te beginnen met orale amoxicilline (3x1 g/dag) of oraal amoxicilline-clavulaanzuur bij comorbiditeit (875/125 mg/3x/dag) gedurende 7 dagen. Tevens wordt een evaluatie van de klinische respons na 48 uur aanbevolen met de mogelijke toevoeging aan de behandeling van oraal azithromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) voor de behandeling van pneumonie veroorzaakt door atypische kiemen (10). Deze aanbevelingen stroken met die van het Formularium Ouderenzorg (11). Zoals de auteurs opmerken, beveelt de Amerikaanse richtlijn gelijkaardige moleculen aan, maar met een behandelingsduur van ten minste 5 dagen tot het bereiken van klinische stabiliteit (12).

Besluit van Minerva

Deze non-inferioriteitsstudie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij gehospitaliseerde patiënten met CAP een antibioticabehandeling met bèta-lactamantibiotica gedurende 3 dagen, mits voldoende klinische respons op dag 3, niet inferieur is aan het voortzetten van antibioticabehandeling met amoxicilline-clavulaanzuur gedurende nog eens 5 dagen op het vlak van genezing na 15 dagen.

Referenties zie website

Doeltreffendheid van risicoscreening (STarT Back Tool) gecombineerd met gerichte behandeling versus standaardzorg voor patiënten met lagerugpijn

Referentie

Ogbeivor C, Elsabbagh L. Management approach combining prognostic screening and targeted treatment for patients with low back pain compared with standard physiotherapy: a systematic review & meta-analysis. *Musculoskeletal Care* 2021;1-21. DOI: 10.1002/msc.1541

Duiding

Jean-Marc Feron,
Centre Académique de
Médecine Générale,
UCL

Klinische vraag

Wat is de waarde van vroegtijdige opsporing van patiënten met risico van chronische lagerugpijn met behulp van een eenvoudige gestandaardiseerde vragenlijst (STarT Back Tool) die zowel psychosociale als fysieke aspecten bevraagt, gevolgd door een gerichte behandeling op het vlak van pijn en functioneren vergeleken met standaardzorg?

Achtergrond

Lagerugpijn bij volwassenen kent een zeer hoge prevalentie in de bevolking. Hoewel de meeste gevallen van lagerugpijn spontaan genezen na één tot twee weken (1), resulteert het kleine aandeel dat chronisch dreigt te worden in een aanzienlijke invaliditeit qua duur en intensiteit (2), en in substantiële kosten voor de gezondheidszorg, de ziekteverzekering en het fonds voor beroepsziekten (3). Minerva nam eerder al de vele beschikbare interventies voor chronische lagerugpijn onder de loep (4-25). Hieruit bleek hoe complex het probleem wel is, en dat hiervoor geen eenvoudige en enkelvoudige oplossing bestaat. Niettemin lijkt vroegtijdige screening van patiënten met risico van chroniciteit met behulp van een eenvoudige gestandaardiseerde vragenlijst (STarT Back Tool=SBT) (26), die zowel psychosociale als fysieke aspecten bevraagt, gevolgd door een gerichte behandeling, op korte termijn enig voordeel op te leveren op het vlak van pijn en functioneren in vergelijking met standaardzorg (26). Tot op heden bestond er nog geen systematische review met meta-analyse om de voordelen van dit soort interventie op langere termijn te bestuderen.

Samenvatting

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- twee auteurs deden een systematisch literatuuronderzoek (PRISMA-methode) in volgende databanken: CINAHL, MEDLINE, Pedro, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Register for Controlled Trials en Web of Science.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: geïncludeerde studies hadden betrekking op volwassenen >18 jaar met een diagnose van lagerugpijn, ongeacht de duur ervan, met of zonder radiculare symptomen, en die een screening aan de hand van de SBT en risicogerichte behandeling aangeboden kregen
- exclusiecriteria: studies met zwangere patiënten of patiënten met een rode vlag (cauda-equina-syndroom, recente wervelfractuur, kanker) werden geëxcludeerd
- uiteindelijk werden 8 studies met in totaal 6 842 patiënten geselecteerd, waaronder 4 RCT's.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnintensiteit (beoordeeld aan de hand van een visueel analoge schaal of een numerieke schaal) en mate van functionele invaliditeit (beoordeeld met de Roland-Morris-schaal) (27)
- secundaire uitkomstmaten: catastroferen van de pijn, fysieke activiteit vermijden uit angst en overtuiging, kwaliteit van leven zoals beoordeeld met de Euro Quality of Life EQ-5D -score (EQ-5D), globale perceptie van verandering in de lagerugpijn, aantal kinesitherapie sessies, gebruik van gezondheidszorgmiddelen, werkverzuim wegens lagerugpijn, tevredenheid met de gekregen zorg en ongewenste effecten
- waar mogelijk in de meta-analyse werden uitkomsten als continue gegevens geanalyseerd en berekend als gestandaardiseerde gemiddelde verschillen
- beide auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar het risico van bias met behulp van de tool van de Cochrane Collaboration; statistische heterogeniteit werd berekend met χ^2 en I^2 ; de niveaus van bewijskracht werden beoordeeld aan de hand van de GRADE-methodologie.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: voor pijn kon een meta-analyse worden uitgevoerd van 3 RCT's, waarin de resultaten van 2 460 patiënten werden gepoold

	Eindpunt	Heterogeniteit effectgrootte p-waarde	Gemiddeld verschil [met 95% BI]	Aantal deelnemers (studies)	Bewijsniveau (GRADE)
Follow-up 3 tot 6 maanden	Verskil in <u>pijnintensiteit</u> , alle deelnemers	$I^2=22\%$ $z=3,6$ $p=0,0003$	0,46 [van 0,21 tot 0,71]	2 460 (3 studies)	matig
	Verskil in pijn, laagrisicogroep	$I^2=49\%$ $z=0,56$ $p=0,60$	-0,13 [van -0,61 tot 0,35]	737 (3 studies)	matig
	Verskil in pijn, middenrisicogroep	$I^2=4\%$ $z=3,46$ $p=0,0005$	0,57 [van 0,25 tot 0,89]	1 131 (3 studies)	matig
	Verskil in pijn, hoogrisicogroep	$I^2=0\%$ $z=2,48$ $p=0,01$	0,59 [van 0,12 tot 1,06]	629 (3 studies)	matig
	Verskil in <u>mate van invaliditeit</u> , alle deelnemers	$I^2=59\%$ $z=2,11$ $p=0,03$	0,71 [van 0,05 tot 1,37]	3 444 (4 studies)	matig

- 1 studie (Hill et al., 2011) laat vergelijkbare resultaten zien bij een follow-up van 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten: geen gepoolde resultaten voor secundaire uitkomstmaten, slechts enkele studies tonen voor bepaalde uitkomstmaten (vermijding door angst en overtuiging, patiënttevredenheid, werkverzuim, kwaliteit van leven, zorgkosten) een voordeel voor de interventie met de SBT, vooral voor groepen met matig en hoog risico; geen verschil op het vlak ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat bij patiënten met lagerugpijn en een matig en hoog risico van chroniciteit een benadering die risicoscreening en gerichte behandeling combineert een aanzienlijk voordeel oplevert op vlak van pijn, invaliditeit en gezondheidszorgkosten. Verder onderzoek is nodig naar de voordelen op lange termijn.

Financiering van de studie

Open access financiering geactiveerd en georganiseerd door ProjektDEAL.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren geen belangenconflict.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit literatuuronderzoek lijkt, volgens de huidige methodologische richtlijnen, op een rigoureuze manier te zijn uitgevoerd. De PRISMA-methode werd gevolgd voor de opzet van de systematische review, de zoektocht en de beoordeling van het risico van bias en van de heterogeniteit, de evaluatie van de niveaus van bewijskracht. Helaas lost het literatuuronderzoek de verwachtingen niet in voor wat betreft de aangekondigde doelstelling in verband met de voordelen op lange termijn, wegens gebrek aan beschikbare studies in de literatuur (slechts 1).

De STarT Back Tool is een door de Keele University ontwikkelde gevalideerde schaal. Ze deelt patiënten in volgens hun risico (laag, matig en hoog) en in functie van hun predispositie om persisterende en invaliderende symptomen te ontwikkelen als gevolg van hun lagerugpijn. Het belangrijkste punt van kritiek is waarschijnlijk de inclusie van te veel en te versnipperde secundaire uitkomstmaten, hetgeen aanleiding geeft tot een mix van klinische en economische voordelen die eerder de nadruk leggen op de intentie in plaats van op het belang van de interventie.

Interpretatie van de resultaten en de resultaten in perspectief

De resultaten van de primaire eindpunten (pijn en invaliditeit) tonen een vrij duidelijk voordeel van de interventie voor de patiënten uit de groepen met matig en hoog risico, zeker binnen 3-6 maanden na de behandeling. Voor de follow-up op langere termijn ontbreken nog gegevens. Deze resultaten stroken met de aanbevelingen van NICE (28) en, voor onze Belgische context, met de KCE-richtlijn lagerugpijn (29). De vragen van de SBT onderstrepen het belang van de psychosociale dimensie van het risico van chronische lagerugpijn (30).

Huisartsen zijn van nature terughoudend om schalen te gebruiken in hun dagelijkse praktijk. Ze geven vaak de voorkeur aan een meer intuïtieve aanpak die op vele domeinen succesvol blijkt. Nochtans zijn er enkele zeer praktische instrumenten online beschikbaar, waarmee eerstelijnsartsen chronische lagerugpijn in een zeer vroeg stadium zouden kunnen opsporen (31). Op die manier zouden ze patiënten duidelijk kunnen informeren en educatie geven, en patiënten met een matig en hoog risico adequaat kunnen doorverwijzen naar de juiste diensten voor fysische geneeskunde om een aangepast revalidatieprogramma te volgen.

Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk?

KCE bevestigt eens te meer dat lagerugpijn in principe niet ernstig is en in de meeste gevallen spontaan geneest (29). Er is dus geen reden om het probleem overdreven te 'medicaliseren'. Nochtans is het van essentieel belang om te weten welke patiënten een hoger risico hebben van chronische pijn of chronische beperkingen. Zij hebben immers nood aan een specifieke, meer complexe en multidisciplinaire benadering. Om deze patiënten te identificeren, schuift het KCE twee zeer korte internationaal gevalideerde vragenlijsten (10 vragen) naar voren, namelijk de **STarT Back** en de **Örebro**, waarmee makkelijk gele vlaggen (patiëntovertuigingen en -percepties) kunnen worden vastgesteld. Er moet weliswaar ook rekening worden gehouden met de relationele en professionele context (...). Deze stap in de risicobeoordeling is nieuw in vergelijking met de vorige richtlijn. Het KCE benadrukt dat die stap voornamelijk gericht is op de pijnervaring van patiënten, hun angst en hun - foutieve maar schadelijke - overtuigingen zoals "*beweging verergert mijn letsel*". Het beleid bij deze patiënten vraagt om een pedagogische aanpak, men moet ze geruststellen en hen aanmoedigen om zo actief mogelijk te blijven, en vooral dramatiserende boodschappen vermijden die hun stress alleen maar doen toenemen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont dat het gebruik van de STarT Back Tool nuttig is om patiënten met lagerugpijn naargelang hun risico van chroniciteit vroegtijdig te selecteren met als doel hen een aangepaste behandeling te kunnen aanbieden die de pijn en de mate van invaliditeit op korte termijn (3 tot 6 maanden) vermindert. Verder onderzoek is nodig naar de voordelen op lange termijn.

Referenties zie website



Dieet rijk aan vezels en volle granen: zinvol bij diabetespatiënten?

Referentie

Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 2020;17:e1003053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003053

Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale, SSR addictologie, Centre Hospitalier des 4 villes, Sèvres

Het effect van een vezelrijke voeding (al dan niet oplosbaar) op de gezondheid van diabetespatiënten is steeds vaker onderwerp van onderzoek (1-4). Minerva gaf onlangs duiding bij een van deze studies, met name een systematische review met meta-analyse die een gunstig effect aantoonde van suppletie met viskeuze vezels op de controle van type 2-diabetes, vooral bij minder goed geregelde patiënten (hoge HbA1c-waarden, hogere insulineresistentie-index) en wanneer het dieet werd gecombineerd met hun gebruikelijke medicamenteuze behandeling (4,5).

Deze nieuwe systematische review en meta-analyse vervolledigt onze eerdere analyse (6). Deze review neemt ditmaal niet alleen oplosbare vezels onder de loep, maar de twee soorten voedingsvezels samen en meet vooral hun impact op klinische (mortaliteit, gewicht) en biologische parameters (lipidenbalans). Het doel van de review was om de rol van vezelrijke diëten te evalueren op de totale en cardiovasculaire mortaliteit van diabetespatiënten (ongeacht het type diabetes, ook al includeerde geen enkele studie zwangerschapsdiabetes), glykemische controle, bepaalde klassieke cardiovasculaire risicofactoren (in het bijzonder gewicht, BMI, totaalcholesterol, LDL en triglyceriden) en inflammatie (CRP). De review includeerde 44 studies, waaronder 2 internationale prospectieve studies (7,8) (met in totaal 8 300 patiënten, 6 192 met type 2-diabetes en 2 108 met type 1-diabetes, opgevolgd gedurende gemiddeld 8,8 jaar) en 42 vergelijkende studies met in totaal 1 789 patiënten die prediabetes*, type 1- of type 2-diabetes hadden. Alleen studies met een duur van meer dan 6 weken werden in aanmerking genomen. Dat is de door DNSG (Diabetes and Nutrition Study Group van de European Diabetes Association) geschatte minimale duurtijd om een verandering in HbA1c te kunnen waarnemen. De gepoolde resultaten worden uitgedrukt in **gemiddelde verschillen** (mean differences of MD) tussen de meting vóór de interventie en de meting na een vezelrijk dieet. In totaal toonden de prospectieve cohorten een absolute afname van de globale mortaliteit, die geschat wordt op 35% (95% BI van 10 tot 48%), hetzij 14 sterfgevallen minder per 1 000 patiënten (95% BI van 4 tot 19) bij een dagelijkse consumptie van 35 g vezels, vergeleken met een gemiddelde inname van 19 g, op een gemiddelde follow-upperiode van 8,8 jaar. Er werd een vergelijkbare afname in cardiovasculaire mortaliteit tussen de groepen gezien, met een geschat relatief risico van 0,61 (met een 95% BI van 0,26 tot 1,42; $p=0,811$). Er kon ook een duidelijke dosis-effectrelatie worden vastgesteld, heel duidelijk bij toename van de hoeveelheid vezels tussen 16 en 25 g/dag en reeds merkbaar bij een toename tussen 15 en 32 g/dag. Vezelverrijking toonde in verschillende vergelijkende studies ook gunstige effecten op de glykemische controle: verlaging van de HbA1c-waarde (MD van - 2,00 mmol/l met een 95% BI van -3,30 tot -0,71) in 33 studies. Deze daling was belangrijker wanneer voor het gewicht van de deelnemers niet werd gecontroleerd. De nuchtere glykemie (MD van - 0,56 mmol/l met een 95% BI van -0,73 tot -0,38) daalde in 34 studies, vooral bij inclusie van comorbide patiënten. Ten slotte verbeterden de insulinespiegels (gestandaardiseerde MD van -2,03 met een 95% BI van -2,92 tot -1,13) en de HOMA-insulineresistentie-index (-1,24 mg/dl met een 95% BI van -1,72 tot -0,76) in respectievelijk 19 en 9 vergelijkende studies.

* Matige nuchtere hyperglykemie gedefinieerd als een glykemische waarde tussen 1,10 g/l en 1,25 g/l (9).

Ook hier werd een dosis-effectrelatie waargenomen tussen vezelinname en verlaging van de HbA1c (maximaal bij een toename van de vezelconsumptie van 20 tot 70% t.o.v. baseline) en de nuchtere glykemie (vooral zichtbaar bij aanzienlijke toename, i.e. tussen 60%- en 120%-suppletie ten opzichte van de startwaarden).

Bovendien verbeterden sommige cardiovasculaire risicofactoren lichtjes, maar significant, zoals totaalcholesterol (MD van -0,34 mmol/l met een 95% BI van -0,46 tot -0,22 in 27 studies), en blijkt er een belangwekkende dosis-effectrelatie te zijn voor vezelinname tussen 15 en 30 g/dag. LDL-cholesterol (-0,17 mmol/l** met 95% BI van -0,27 tot -0,08 in 21 studies) en triglyceriden (-0,16 mmol/l, 95% BI van -0,23 tot -0,09 in 28 studies) waren eveneens verbeterd.

Ook al zijn de bescheiden effecten statistisch significant, de klinische relevantie ervan is weliswaar nauwelijks merkbaar.

Gewicht (-0,56 kg, met een 95% BI van -0,98 tot -0,13 in 18 studies) en BMI (-0,36 met een 95% BI van -0,55 tot -0,16 in 14 studies) daalden zeer licht, hoewel er geen calorimetrie gebeurde. Er was evenwel geen sprake van een dosis-responsrelatie.

Ondanks de goede methodologische kwaliteit van de studie, moeten we de resultaten nuanceren, vooral door de sterke heterogeniteit tussen de studies, met een I²-index van meer dan 90% voor alle resultaten. Verklaring hiervoor is de grote verscheidenheid aan geïncludeerde studies, zowel op het vlak van aantallen, soorten vezels (oplosbaar of niet), voedingsinterventie (supplementen, natuurlijke voedingsmiddelen, eenvoudig advies of controle van de voedselinname) en onderzochte populaties. Het includeren van studies waar voeding niet door de onderzoekers wordt aangeleverd, verhoogt de extrapoleerbaarheid, maar doet twijfels rijzen over mogelijke confounders (combinatie met een dieet arm aan geraffineerde suikers of rijk aan verzadigde vetten bijvoorbeeld). Bovendien kunnen bepaalde minimaal aantallen (8 personen) of minimale interventie (verhoging van 1 g vezels/dag) mogelijk een rol hebben gespeeld in deze hoge I², net zoals de mate van vezelconsumptie vóór de studie (baseline) en het land waar de studie werd uitgevoerd.

Kortom een vezelrijk dieet lijkt wel interessant voor diabetespatiënten, ongeacht het type diabetes en het soort vezels dat wordt geconsumeerd. Een inname van 35 g vezels per dag (10 g meer dan de aanbeveling voor de algemene bevolking) of een toename van 15 g vezels ten opzichte van de huidige normale inname door de patiënt, lijkt de beste resultaten te geven op het vlak van vermindering van de mortaliteit, glykemische controle en lipideevenwicht. Het belang en de bijdrage van deze analyse ten opzichte van de vorige, ligt tevens in het aantonen van een dosis-effectrelatie tussen de hoeveelheid vezels en een daling van de mortaliteit (alle oorzaken en cardiovasculair) en een verbeterde diabetescontrole, hetgeen tot nu toe nooit naar voren kwam, ook niet in de eerdere Minerva-duiding (5).

** Lipidenparameters: waargenomen gemiddeld verschil uitgedrukt in g/l		
<i>Omrekening (mmol/l × 0,387 = g/l)</i>		
Totaalcholesterol	LDL-cholesterol	Triglyceriden
-0,13 g/l	-0,066 g/l	-0,062 g/l

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Franstalige vereniging voor diabetologie (Société Francophone de Diabétologie, SFD) beveelt voldoende vezelinname aan, ook in de algemene bevolking, zonder het soort vezels te specificeren. Ze geeft overigens aan dat een inname van meer dan 25 g gunstig zou zijn voor gewichtsbehoud en het verminderen van het risico van cardiovasculaire ziekte en type 2-diabetes (10). Mensen met diabetes worden aangemoedigd om minstens de voor de algemene bevolking aanbevolen hoeveelheid vezels te consumeren, of zelfs te verhogen, bij voorkeur met voedingsmiddelen zoals groenten, peulvruchten (gedroogde bonen, erwten, linzen), fruit en granen of met vezelsupplementen die een bescheiden bijdrage kunnen leveren voor het verlagen van HbA1c (11).

Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van afdoende methodologische kwaliteit, maar met inclusie van zeer heterogene studies, toont voorzichtig aan dat een vezelrijk dieet, met gelijk welk soort vezels, zinvol is voor diabetespatiënten, ongeacht het type diabetes (met uitzondering van zwangerschapsdiabetes waarvoor we geen gegevens hebben).

Referenties

1. Vuksan V, Rogovik AL, Jovanovski E, Jenkins AL. Fiber facts: benefits and recommendations for individuals with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2009;9:405-11. DOI: 10.1007/s11892-009-0062-1
2. Post RE, Mainous AG 3rd, King DE, Simpson KN. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Am Board Fam Med* 2012;25:16-23. DOI: 10.3122/jabfm.2012.01.110148
3. Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, et al. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2013;71:790-801. DOI: 10.1111/nure.12076
4. Jovanovski E, Khayat R, Zurbau A, et al. Erratum. Should viscous fiber supplements be considered in diabetes control? Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2019;42:755-66. DOI: 10.2337/dc18-1126
5. Diehl J. Moet men oplosbare vezelsupplementen overwegen bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva bondig* 15/11/2020.
6. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 2020;17:e1003053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003053
7. Burger KN, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS One* 2012;7:e43127. DOI: 10.1371/journal.pone.0043127
8. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, et al; EURODIAB Prospective Complications Study. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2012;55:2132-41. DOI: 10.1007/s00125-012-2550-0
9. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation, 2006.
10. Diabète de type 2 de l'adulte. Nutrition –Alimentation- Comportement alimentaire – Education thérapeutique – évaluation des pratiques. Société francophone du diabète, 2014. URL: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel_mars2014.pdf
11. Unisanté. Alimentation et diabète. RPC10. Centre universitaire de médecine générale et santé publique Lausanne 01/2021. URL : https://www.recodiab.ch/RPC10_alimentation.pdf

Tabel. Vergelijking van de twee Minerva-duidingen over het verband tussen vezels en diabetes.

	studie 1 (ref. 5)	studie 2 (hier besproken)
	Should Viscous Fiber Supplements Be Considered in Diabetes Control? Results From a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses
Soort studie	systematisch overzicht en meta-analyse	
Bron	Embase, Medline, Cochrane Central Register of controlled trials	Idem + OVID
Opzet	Vergelijkende studies (27)	Prospectieve cohort (2) + vergelijkende studies (42)

	Minimale duur: 3 weken	Minimale duur: 6 weken
n	1 156	8 300+1 789
Interventie	Alleen supplementatie met oplosbare vezels (bèta-glucaan, guargom, xanthaangom, konjac, psyllium, pectine, agar)	Gecontroleerd dieet (voedingsmiddelen verstrekt door onderzoekers) of eenvoudig advies over vezelrijke voedingsmiddelen en volle granen Ongedifferentieerde voedingsvezels (oplosbaar en onoplosbaar), afkomstig van natuurlijk rijke voedingsmiddelen of voedings-supplementen.
Populatie	Type 2-diabetes	Pre-diabetes, type 1- diabetes, type 2-diabetes
Uitkomstmaten	Biologisch: glykemische controle (HbA1c, nuchtere glucose, HOMA-index van insulineresistentie, insuline- en fructosaminegehalte)	Klinisch: totale en cardiovasculaire mortaliteit, gewicht, BMI, tailleomtrek Biologisch: glykemische controle (HbA1c, nuchtere bloedglucose, HOMA-index voor insulineresistentie en insulinemie), lipidenprofiel (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden), ontsteking (CRP).
Uitkomstmeting	Gemiddeld verschil (MD) gemeten ten opzichte van de gegevens die beschikbaar waren vóór de interventie (baseline) en de laatste gegevens die beschikbaar waren aan het eind van het onderzoek.	Idem + RR voor mortaliteit
	Geen dosis-responsrelatie onderzocht	Dosis-responsrelatie aangetoond bij: totale en cardiovasculaire mortaliteit, HbA1c, totaalcholesterol
Maatstaf voor heterogeniteit	I ² hoog (>90%)	Idem + Cochrane Q test hoog (>90%) voor studies, laag (<10%) voor cohorten