



Inhoud september 2025 volume 24 nummer 7

Duiding

- Apixaban ter preventie van beroerte bij patiënten met subklinische voorkamerfibrillatie?
Avinash Jayaswal 146
- Werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van hoogfrequente ruggenmergstimulatie voor chronische pijn?
Jean-Marc Feron 150
- Werkzaamheid van hardlopen bij de behandeling van chronische niet-specifieke lagerugpijn
Mohamed Ismail Saubry 155
- Semaglutide, een potentieel zinvol geneesmiddel bij de behandeling van hartfalen
Jean-Paul Sculier 159
- Wat is het effect van interventies voor gewichtsverlies op symptomen en biologische merkers van het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)?
Beatriz Rodríguez-Viña Polanco 163

Apixaban ter preventie van beroerte bij patiënten met subklinische voorkamerfibrillatie?

Referentie

Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban voor beroertepreventie bij subklinische atriumfibrillatie. N Engl J Med 2024;390:107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234

Duiding

Avinash Jayaswal, médecin généraliste.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit (op vlak van preventie van systemische trombo-embolieën) en de veiligheid (op vlak van ernstige bloedingen) van directe orale anticoagulantia (DOAC's) (aan een dosis conform de vergunning voor het in handel brengen) in vergelijking met aspirine aan een dagelijkse dosis van 81 mg bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie die is vastgesteld met pacemaker, defibrillator of implanteerbare hartmonitor?

Achtergrond

Bij patiënten met niet-valvulaire atriumfibrillatie en een verhoogd risico van beroerte worden directe orale anticoagulantia (DOAC's) zoals apixaban aanbevolen, omdat is aangetoond dat ze een vergelijkbare werkzaamheid hebben als warfarine op vlak van het verminderen van het risico van systemische trombo-embolie bij patiënten met klinische atriumfibrillatie zonder verhoogd risico van ernstige bloedingen. Minerva heeft de plaats van DOAC's bij atriumfibrillatie al uitgebreid besproken (1-18). Met behulp van implanteerbare apparaten voor langdurige monitoring, zoals pacemakers en implanteerbare defibrillatoren, stelt men vaak korte episodes vast van atriumfibrillatie met of zonder specifieke symptomen. Deze episodes komen zelfs voor bij patiënten zonder klinisch vastgestelde atriumfibrillatie, ze duren enkele minuten tot enkele uren (19) en gaan gepaard met een verhoogd risico van beroerte of systemische embolie (19). De term 'subklinische atriumfibrillatie' verwijst naar deze episodes (20). Wegens het risico van bloedingen bestaat er echter nog steeds onzekerheid over de plaats van antistollingstherapie voor deze indicatie (19). De ARTESIA-studie onderzocht daarom of apixaban, in vergelijking met aspirine, het risico van een beroerte bij deze risicopatiënten vermindert met behoud van een aanvaardbaar veiligheidsprofiel (20).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - patiënten tussen 55 en 75 jaar met subklinische atriumfibrillatie gedetecteerd door een pacemaker, defibrillator of hartmonitor met registratie van ten minste
 - één episode die ≥ 6 minuten maar ≤ 24 uur duurt en een **CHA₂DS₂-VASc-score** ≥ 3 (met uitzondering van 7 patiënten < 55 jaar die geïnccludeerd zijn volgens het oude studieprotocol)
 - open label gebruik van aspirine was toegestaan maar werd wel afgeraden
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van klinische atriumfibrillatie, blijvende indicatie voor orale anticoagulatie, verhoogd bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie (GFR ≤ 25 ml/min), gebruik van dubbele plaatjetherapie
- uiteindelijke inclusie van 4 012 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 76,8 jaar, 36,1% vrouwen, 94% blanke Europeanen, met een gemiddelde CHA₂ DS₂ -VASc-score van $3,9 \pm 1,1$.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde **dubbel-dummy** gerandomiseerde gecontroleerde studie

- interventiegroep (n=2 015): tweemaal daags apixaban 5 mg (eventueel verlaagd tot 2,5 mg op basis van de officiële bijsluiter)
- controlegroep (n=1 997): eenmaal daags aspirine 81 mg
- zowel apixaban als aspirine werd gestopt:
 - bij subklinische atriumfibrillatie van meer dan 24 uur of bij het ontstaan van klinische atriumfibrillatie, waarna men de follow-up voortzette en startte met een open label antistollingsmiddel
 - bij een daling van de creatinineklaring tot onder 25 ml/min, bij gelijktijdig gebruik van een niet toegestaan geneesmiddel of wanneer een andere indicatie voor langdurige antistolling optrad.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie, beoordeeld in de intention-to-treatpopulatie (alle gerandomiseerde patiënten) met censurering (of stopzetting) van de follow-up wanneer subklinische atriumfibrillatie van meer dan 24 uur of wanneer klinische atriumfibrillatie optrad
- sensitiviteitsanalyses met de per-protocolpopulatie, met censurering van de follow-up 5 dagen na de definitieve stopzetting van het studiegeneesmiddel, ongeacht de reden
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding
- andere uitkomstmaten: sterfte door specifieke oorzaken, subtype van beroerte en transiënte ischemische gebeurtenissen (TIA's) met motorische uitval, afasie of een duur van meer dan 5 minuten.

Resultaten

- het risico van CVA of systemische embolie bedroeg 0,78% per patiëntjaar bij gebruik van apixaban versus 1,24% bij gebruik van aspirine (HR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,88; p=0,007); ook de sensitiviteitsanalyse toonde een lager risico met apixaban (0,71% per patiëntjaar) dan met aspirine (1,29%) (HR 0,55 met 95% BI van 0,37 tot 0,83; p=0,004)
- het risico van majeure bloedingen was groter met apixaban (1,71% per patiëntjaar) dan met aspirine (0,94%) (HR 1,80 met 95% BI van 1,26 tot 2,57; p=0,001); fatale en symptomatische intracraniele bloedingen waren zeldzaam en vergelijkbaar in beide groepen
- het aantal sterfgevallen was vergelijkbaar in beide groepen
- zowel het risico van een ischemisch CVA als van een CVA door welke oorzaak dan ook was gedaald met apixaban, evenals het risico van invaliderende of fatale beroertes (HR 0,51 met 95% BI van 0,29 tot 0,88).

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie gaat het gebruik van apixaban gepaard met een lager risico van CVA of systemische embolie in vergelijking met aspirine, maar het risico van majeure bloedingen is hoger.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door subsidies van de Canadian Institutes of Health Research, de Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance, de Heart and Stroke Foundation of Canada, het Canadian Stroke Prevention Intervention Network, Hamilton Health Sciences, het Accelerating Clinical Trials-netwerk, het Population Health Research Institute en Medtronic.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs van de studie verklaren verschillende belangen, voornamelijk in de vorm van adviesrollen, sprekersvergoedingen of onderzoekssubsidies van verschillende farmaceutische en medische hulpmiddelenbedrijven, waaronder Sanofi, Genzyme, Amarin, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche Diagnostics, Abbott, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Medtronic,

Biotronik, Servier Pharmaceuticals en ZOLL Medical Corporation ; sommige auteurs hebben verklaard geen belangenconflicten te hebben; ondanks deze samenwerkingsverbanden bevestigen alle auteurs dat hun relaties geen invloed hebben gehad op het schrijven of de conclusies van het manuscript, en de transparantie van deze verklaringen maakt het mogelijk de onafhankelijkheid van de gepresenteerde analyse te beoordelen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie onderscheidt zich door een rigoureuze en multicenter methodologie, uitgevoerd in 247 centra verspreid over 16 landen in Europa en Noord-Amerika. Het gepubliceerde protocol is goedgekeurd door de lokale ethische comités en werd correct en gecentraliseerd uitgevoerd door het Population Health Research Institute onder supervisie van de eerste en laatste auteur. De inclusie- en exclusiecriteria waren duidelijk gedefinieerd om selectiebias te beperken. Ook de randomisatie en blinding werden gedurende de hele studieduur gehandhaafd. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid (CVA of systemische embolie) werd beoordeeld volgens intention to treat, terwijl het primaire eindpunt voor de veiligheid (majeure bloedingen) werd beoordeeld per protocol. Een onafhankelijk comité van deskundigen valideerde de klinische gebeurtenissen. De oorspronkelijk geplande steekproefgrootte (4 000 patiënten) was gericht op een power van 80% om met geplande tussentijdse analyses een relatieve vermindering van 35% van het risico van CVA of systemische embolie te detecteren. De gebruikte statistische methoden (Kaplan-Meier, Cox-modellen) waren geschikt en stratificeerden naargelang de gebruikte criteria voor dosisaanpassingen van apixaban. De rekrutering verliep trager dan verwacht. Ook het aantal gebeurtenissen viel lager uit dan verwacht en de auteurs melden dat de studie voortijdig werd stopgezet vanwege logistieke beperkingen (herbevoorrading). Dat kan tot een beperking van de statistische power van de studie geleid hebben. Niettemin gebeurden de uitvoering van de studie, de dataverzameling en de statistische analyse op een nauwkeurige manier, wat de interne validiteit van de resultaten versterkt.

Beoordeling van de resultaten

De ARTESIA-studie toont aan dat apixaban bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie het risico van beroerte of systemische embolie, vooral van invaliderende of fatale beroertes significant vermindert in vergelijking met aspirine, ten koste van een verhoogd risico van majeure bloedingen, die meestal wel reversibel waren. Deze resultaten, consistent in alle analyses, suggereren dat het klinische voordeel van apixaban opweegt tegen het risico van bloedingen in deze populatie. Het waargenomen beschermende effect geldt echter vooral voor risicopatiënten met een geïmplantéerd apparaat dat subklinische atriumfibrillatie detecteert. De representativiteit van de deelnemers voor de Belgische praktijk wordt gewaarborgd met een gemiddelde leeftijd van 76,8 jaar, een gemiddelde CHA₂DS₂-VASc-score van 3,9, een ziektegeschiedenis van >80% hypertensie, 36 tot 38% coronaire hartziekten, ± 29% diabetes en hartfalen en 9% CVA, een bloeddruk van 135/75 en een GFR van 70 ml/min/1,73 m². De mediane follow-upduur (3,5 jaar in de intention-to-treatpopulatie) was voldoende lang. Naast een evenwichtige randomisatie met vergelijkbare basiskkenmerken voor beide onderzoeksgroepen was het percentage lost to follow-up laag.

Bij de interpretatie van de resultaten moet echter rekening gehouden worden met het feit dat de follow-up van de primaire uitkomstmaat gecensureerd (stopgezet) werd wanneer er zich subklinische atriumfibrillatie van meer dan 24 uur of klinische atriumfibrillatie voordeed. Het was belangrijk om de gegevens van deze patiënten te censureren om de werkelijke meerwaarde van apixaban bij subklinische atriumfibrillatie te kunnen beoordelen. Dat kan er echter wel toe geleid hebben dat de open label antistolling die volgde op het stopzetten van de studiemedicatie, het effect van apixaban in de intention-to-treat-analyse afgezwakt heeft. Enkele cijfers ter verduidelijking: de auteurs melden dat apixaban of aspirine definitief werd stopgezet tijdens de follow-up vanwege het optreden van subklinische atriumfibrillatie gedurende meer dan 24 uur of van klinische atriumfibrillatie bij 490 patiënten (24,3%) in de apixabangroep en bij 476 patiënten (23,8%) in de aspirinegroep. De mediane tijd tussen randomisatie en stopzetting van de studiemedicatie vanwege het optreden van

een van deze twee gebeurtenissen was 18,3 maanden (IQR 8,5 tot 34,0). De studiemedicatie werd ook wegens een andere reden stopgezet bij 687 patiënten (34,1%) in de apixabangroep en bij 697 patiënten (34,9%) in de aspirinegroep. De verwachte cross-over van de behandeling (8%) kan in het nadeel van de apixabangroep gespeeld hebben omdat meer patiënten in de controlegroep startten met apixaban na het stoppen van aspirine.

De verhoogde kans op ernstige bloedingen bij gebruik van apixaban vraagt zeker om aandacht, maar de ernst van de bloedingen blijft over het algemeen matig, met weinig dodelijke gevallen of intracranieële bloedingen. Bovendien liet de studie geen significant verschil zien tussen de groepen wat betreft totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit, wat ook aanleiding kan geven tot nuancering van de globale klinische impact van de behandeling.

Wat zeggen de klinische richtlijnen?

Volgens de laatste aanbevelingen van de European Society of Cardiology (ESC) roept de detectie van subklinische atriumfibrillatie (door implantaatapparatuur of langdurige monitoring) bij patiënten met een risico van een beroerte de vraag op in hoeverre het starten met antistollingstherapie geïndiceerd is (21). De ESC benadrukt echter dat er, in tegenstelling tot klinische atriumfibrillatie, nog geen definitief bewijs is voor het systematisch voorschrijven van een direct oraal antistollingsmiddel (DOAC) bij deze patiënten, vanwege het gebrek aan robuuste gegevens over de baten-risicoverhouding, met name wat betreft het risico van bloedingen (sterkte van de aanbeveling: IIb, bewijsniveau B) (21). De huidige aanbevelingen pleiten daarom voor een individuele beoordeling van het trombo-embolische risico (CHA₂DS₂-VASc-score) en het bloedingsrisico, en benadrukken de noodzaak van resultaten uit gerandomiseerde studies om de praktijk te sturen.

Besluit van Minerva

Deze multicenter dubbelblinde dubbel-dummy gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat apixaban het risico van een beroerte of systemische embolie bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie, gedetecteerd met een implanteerbaar apparaat, significant vermindert in vergelijking met aspirine, en dat met een aanvaardbare veiligheid.

Referenties zie website

Werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van hoogfrequente ruggenmergstimulatie voor chronische pijn?

Referentie

Sun S, Yin J, Wei H, et al. Long-term efficacy and safety of high-frequency spinal stimulation for chronic pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Pain 2024;40:415-27.
DOI: 10.1097/AJP.0000000000001215

Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid op lange termijn (minstens 6 maanden) en de veiligheid van hoogfrequente ruggenmergstimulatie (via implantatie van ruggenmergelektroden), in vergelijking met andere invasieve of niet-invasieve interventies, voor de behandeling van chronische pijn (gedefinieerd als niet-kankerpijn die minstens 3 maanden aanhoudt en nociceptief, neuropathisch of nociplastisch van aard is)?

Achtergrond

Chronische pijn vormt een ernstig volksgezondheidsprobleem en gaat vaak gepaard met fysieke beperkingen en langdurige stress. Bovendien is er een aanzienlijke sociaaleconomische belasting als gevolg van zorgkosten en verminderde productiviteit. Steeds meer studies bevestigen het biopsychosociale model als dominant kader om de ervaring van chronische pijn te begrijpen. Dit model biedt inzicht in zowel de complexe causaliteit van chronische pijn als in de breed gedragen en empirisch onderbouwde benadering voor een optimale aanpak (1). Pijn wordt klassiek onderverdeeld in nociceptieve, neuropathische of nociplastische pijn, waarbij elke categorie een eigen impact heeft op de diagnostiek en de behandelbeslissingen op verschillende niveaus. In de praktijk, en met name bij chronische pijn, kunnen de verschillende soorten pijnmechanismen overlappen en evolueren in de tijd. Op basis van klinische studies wordt doorgaans een gepersonaliseerde, multimodale en interdisciplinaire behandelstrategie aanbevolen, die kan bestaan uit farmacotherapie, psychotherapie, een integratieve aanpak en invasieve behandeltechnieken (2). De eerste stap in de aanpak van chronische pijn moet plaatsvinden in de huisartspraktijk. Veel patiënten met chronische pijn reageren positief op uitleg, luisteren, specifieke oefeningen en, indien nodig, farmacotherapeutische en focale interventies. Wanneer matige of ernstige pijn ondanks deze strategieën aanhoudt, kan een geïndividualiseerde en intensievere multidisciplinaire aanpak aangewezen zijn. Een interdisciplinair pijnteam bestaat idealiter uit een psycholoog of een andere in pijn gespecialiseerde gedragsdeskundige, een in pijn gespecialiseerde kinesitherapeut en andere specialisten (3). Gezien de ongunstige risicobatenverhouding van farmacotherapie, meer bepaald van opioïden (4,5) en anti-epileptica (6,7) in de behandeling van chronische pijn, verschuift de aandacht van de onderzoekers steeds meer naar niet-farmacologische, invasieve behandelopties. Ruggenmergstimulatie (spinal cord stimulation of SCS) wordt algemeen erkend als een behandeloptie voor complex regionaal pijnsyndroom, failed back surgery syndrome en neuropathische pijn (8). Dit type ingreep kwam nog niet eerder aan bod in Minerva. Het doel van de hier besproken meta-analyse is om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van SCS bij chronische pijn te objectiveren (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- databanken: PubMed, Web of Science, Cochrane, Embase
- periode: 2004-2023.

Geselecteerde studies

- inclusie van Engelstalige RCT's met follow-up ≥ 6 maanden en met ten minste één beschikbare primaire uitkomstmaat (dichotome meting van werkzaamheid als minstens 50% pijnreductie, continue meting van pijn op de visueel analoge schaal (VAS) of de numerical rating score (NRS))
- exclusie van niet-RCT's, dierstudies, klinische casussen, onvolledige gegevens, dubbele publicaties, niet-Engelstalige artikelen
- men includeerde in totaal 7 gepubliceerde RCT's tussen 2016 en 2023; het aantal deelnemers in de studies varieerde van 10 tot 113; in de meeste studies werd laagfrequente ruggenmergstimulatie (tussen 40 en 60 Hz) gebruikt, meer precies 10 kHz in zes studies en 1 kHz in één studie; de meeste elektroden werden geïmplantemd ter hoogte van de thoracale wervels T8 tot T11.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met chronische pijn (>3 maanden)
- specifieke inclusiecriteria:
 - gediagnosticeerde chronische pijn met indicatie voor HFSS (High Frequency Spinal Cord Stimulation)
 - een andere behandeling (laagfrequente SCS, medische behandeling, zenuwblokkade, enzovoort) in de controlegroep
- in totaal werden 772 patiënten met chronische pijn geïdentificeerd; de betrokken aandoeningen waren onder andere chronische lagerugpijn, postoperatief lumbaal pijnsyndroom, complex regionaal pijnsyndroom en diabetische voet.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - percentage patiënten met $\geq 50\%$ -pijnvermindering
 - pijnintensiteit (NRS of VAS)
- secundaire uitkomstmaten:
 - meting van de functie met behulp van de **Oswestry Disability Index (ODI)**
 - **Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)**
 - **Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I)**
- veiligheidscriteria: frequentie van ongewenste effecten
- statistische methoden: berekening van heterogeniteit met I^2 , fixed-effectsmodel indien mogelijk, random-effectsmodel bij hoge heterogeniteit.

Resultaten

Tabel 1. Resultaten van de primaire uitkomstmaten en veiligheidscriteria.

Criterion	Comparator	Kwantitatief resultaat (95% BI)	p	Interpretatie
Werkzaamheid $\geq 50\%$	HF-SCS versus controlegroep	RR van 2,44 (1,20 tot 4,96)	0,01	statistisch significant
	*HF-SCS + klassieke behandeling versus klassieke behandeling alleen	RR van 11,39 (5,46 tot 23,77)	$<0,00001$	statistisch significant

	*HF-SCS versus LF-SCS	RR van 1,23 (1,01 tot 1,50)	0,04	statistisch significant
Pijnintensiteit (NRS/VAS)	HF-SCS versus controlegroep	SMD van -0,59 (-1,28 tot 0,10)	0,09	niet significant
Ongewenste effecten (alle types)	HF-SCS versus controlegroep	OR van 0,77 (0,23 tot 2,59)	0,67	niet significant

HF-SCS = hoogfrequente SCS; LF-SCS = laagfrequente SCS; SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil; * = subgroepanalyse.

- er werd aanzienlijke heterogeniteit vastgesteld tussen de studies die pijnintensiteit onderzochten; een subgroepanalyse op basis van de gebruikte beoordelingsschaal toonde geen significant verschil tussen de groepen wat betreft de VAS-scores na zes maanden; de resultaten voor NRS-scores waren vergelijkbaar na zes en twaalf maanden
- het belangrijkste ongewenste effect was verplaatsing van de elektrode, met een vergelijkbare incidentie tussen HF-SCS en controles.

Tabel 2. Resultaten van de secundaire uitkomstmaten (alle vergelijkingen = HF-SCS versus controlegroep).

Uitkomstmaat	Kwantitatief resultaat (95% BI)	p	Status
Oswestry-invaliditeitsindex (ODI)	MD van 3,77 (1,17 tot 6,38)	0,005	Statistisch significant
PGI-I (6 maanden)	SMD van 0,11 (-0,66 tot 0,88)	0,78	Niet significant
PGI-I (12 maanden)	SMD van 0,02 (-0,42 tot 0,43)	0,97	Niet significant
CGI-I (6 maanden)	SMD van -0,58 (-1,62 tot 0,43)	0,27	Niet significant
CGI-I (12 maanden)	SMD van -0,23 (-0,94 tot 0,48)	0,52	Niet significant

MD = gemiddeld verschil; SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de resultaten van deze uitgebreide review met meta-analyse bemoedigende gegevens opleveren voor bepaalde uitkomstmaten met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van hoogfrequente ruggenmergstimulatie (HF-SCS) in vergelijking met laagfrequente ruggenmergstimulatie of klassieke behandelingen voor chronische niet-kankerpijn. Het is van essentieel belang om de beperkingen van het bestaande bewijs te erkennen. Toekomstige klinische studies, zorgvuldig ontworpen en met een rigoureuze opzet, zijn noodzakelijk om het bestaande bewijsmateriaal te versterken en tot meer definitieve besluiten te komen.

Financiering van de studie

Jinling Hospital Management Project.

Belangenconflicten van auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze systematische review voldoet aan de klassieke standaarden. Zo werd de studie geregistreerd op PROSPERO, werden relevante databronnen geraadpleegd, en gebeurde de selectie van artikels door twee onafhankelijke auteurs. Hierbij werd consensus nagestreefd met tussenkomst van een derde onderzoeker indien nodig. Het risico van bias werd beoordeeld volgens de Cochrane-methode. Daarnaast nam men klinisch relevante, diverse en mekaar aanvullende uitkomstmaten in overweging, waaronder pijn, geëvalueerd aan de hand van zowel dichotome

variabelen (risicoverhouding) als continue variabelen (gestandaardiseerd gemiddeld verschil), en functie, gemeten met de Oswestry Disability Index. Alle geïncludeerde studies hanteerden een randomisatiemethode met een laag risico van bias. De mate van blinding van deelnemers en beoordelaars varieerde, waarbij sommige studies een verhoogd risico van prestatiebias of een gebrek aan transparantie hierover vertoonden. Er werd geen selectiebias of selectieve rapportering vastgesteld. De auteurs houden rekening met de heterogeniteit van de resultaten en schuiven diverse verklarende factoren naar voor: het type pathologie (zoals lagerugpijn, CRPS, diabetische voet), de lokalisatie van de pijn, de steekproefgrootte, patiëntkenmerken, inclusie- en exclusiecriteria, behandelprotocollen en strategieën voor uitkomstmeting. Waar nodig passen ze een random-effectsmodel toe, voeren ze subgroepanalyses uit op basis van de gebruikte beoordelingsschalen, alsook sensitiviteitsanalyses om de robuustheid van de bevindingen te toetsen. De auteurs rapporteren dat er geen consistente verklaring voor de heterogeniteit naar voren kwam en concluderen dat de subgroepanalyses niet volstonden om de bronnen van heterogeniteit op een robuuste manier te identificeren.

Het belangrijkste punt van kritiek is het gebrek aan categorisatie van de verschillende ziektebeelden van chronische pijn die in de meta-analyse zijn opgenomen. Gezien de invasieve aard van de ingreep en de beperkte toegankelijkheid ervan, zou het waardevol zijn geweest om te identificeren welk profiel van patiënten met chronische pijn het beste reageert op hoogfrequente SCS. Deze meta-analyse focust echter hoofdzakelijk op de superioriteit van één procedure (HF-SCS) ten opzichte van laagfrequente SCS of klassieke behandelingen, zonder aandacht te besteden aan de kenmerken van de patiënten die in de verschillende RCT's zijn geïncludeerd. Bovendien includeerde men uitsluitend RCT's en licht men niet toe waarom niet-gerandomiseerde studies uitgesloten werden. Gezien de interventionele en invasieve aard van de interventie was het nochtans wel interessant geweest om ze toch te includeren. Er gebeurde geen statistische test om mogelijke publicatiebias te beoordelen (zoals een funnel plot of asymmetrietest) zonder te motiveren waarom dit niet gebeurde. Dat is jammer, vooral in een meta-analyse met een beperkt aantal studies, waar het risico van publicatiebias moeilijker te detecteren is, maar potentieel een grotere impact kan hebben. Hoewel de auteurs in het PRISMA-diagram de redenen voor exclusie vermelden (onvoldoende follow-up, duplicatie en gebrek aan randomisatie), ontbreekt zowel een gedetailleerde lijst van de geëxcludeerde referenties als individuele motiveringen voor exclusie. Dit beperkt de transparantie van het selectieproces.

Beoordeling van resultaten

Voor de primaire uitkomstmaat (>50% pijnvermindering) werden slechts 4 van de 7 RCT's geïncludeerd, waarbij sprake was van duidelijke heterogeniteit. Dat roept vragen op over de robuustheid van de conclusies. Desondanks stellen de auteurs dat HF-SCS significant superieur is aan de controlegroepen (LF-SCS of klassieke behandeling). Bij nadere analyse van de cijfers, blijkt dat er aanzienlijke heterogeniteit bestaat tussen de eerste 2 en de laatste 2 studies wat betreft het aantal patiënten dat baat had bij de behandeling in de controlegroep. Het opvallend lage aantal 'geholpen' patiënten in de controlegroep van de laatste 2 studies draagt in belangrijke mate bij aan het significante relatief risico van 2,44. Voor de andere uitkomstmaten werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de interventie- en controlegroepen, op de uitkomstmaat 'functioneren' na. Ook opmerkelijk is dat het enige vermelde ongewenste effect in de studie verplaatsing van de katheter was. Er wordt geen melding gemaakt van het risico van infectie, zoals spondylodiscitis, een complicatie die weliswaar zeldzaam is, maar potentieel ernstige gevolgen kan hebben (10). Ondanks de eerder tegenstrijdige kwantitatieve resultaten, gebruikt het artikel in de bespreking en de conclusie een narratief dat duidelijk positief uitvalt voor de HF-SCS-procedure: *"We vinden dat HF-SCS inderdaad substantiële en langdurige pijnverlichting kan bieden."* Deze invasieve ingrepen spelen echter slechts een beperkte rol binnen de globale aanpak van chronische pijn. Dat is vooral te wijten aan de lage tot matige kwaliteit van het bewijs voor de superioriteit van HF-SCS ten opzichte van re-interventie of een klassieke medische behandeling bij het failed back surgery syndrome. Bovendien is er tegenstrijdig bewijs over de superioriteit van klassieke SCS ten opzichte van gesimuleerde stimulatie of tussen verschillende SCS-modaliteiten. Ondertussen hebben technologieën voor perifere zenuwstimulatie een snelle evolutie doorgemaakt, waarbij vooral de percutaan geplaatste systemen aanzienlijk minder invasief zijn geworden (11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet verwijst naar de KCE-richtlijn over de behandeling van lage rugpijn van 2018 (12) en naar de richtlijn van WOREL uit 2024 ‘Multimodale aanpak van chronisch primaire pijn’ (13), maar SCS wordt daarin niet besproken. Ook de Haute Autorité de Santé (HAS) noemt SCS niet in haar therapeutische arsenaal voor lagerugpijn (14). Wel voerde de HAS in 2014 een evaluatie uit van implanteerbare systemen voor ruggenmergneurostimulatie (15). In deze beoordeling wordt gesteld dat "implanteerbare systemen voor ruggenmergneurostimulatie nuttig kunnen zijn bij de behandeling van neuropathische pijn geassocieerd met failed back surgery syndrome, complex regionaal pijnsyndroom of pijn met een radriculaire component die refractair is voor conventionele behandelingen. Voorafgaand aan een definitieve implantatie moet een epidurale stimulatietest worden uitgevoerd. De definitieve implantatie mag slechts plaatsvinden als een pijnvermindering van ten minste 50% wordt bereikt (gemeten met gevalideerde schalen) en het pijnlijke gebied volledig gedekt wordt."

Besluit van Minerva

Deze kleinschalige meta-analyse toont tegenstrijdige resultaten over de werkzaamheid van hoogfrequente ruggenmergstimulatie bij chronische pijn. Helaas biedt deze systematische review onvoldoende inzicht in het patiëntprofiel dat het meeste baat zou kunnen hebben met deze invasieve techniek. Bovendien wordt geen melding gemaakt van zeldzame, maar potentieel ernstige complicaties die met de ingreep gepaard kunnen gaan.

Referenties zie website

Werkzaamheid van hardlopen bij de behandeling van chronische niet-specifieke lagerugpijn

Referentie

Neason C, Samanna CL, Tagliaferri SD, et al. Running is acceptable and efficacious in adults with non-specific chronic low back pain: the ASTEROID randomised controlled trial. Br J Sports Med 2025;59:99-108. DOI: 10.1136/bjsports-2024-108245

Duiding

Mohamed Ismail Saubry, médecin généraliste, UCLouvain.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is een digitaal loop- en wandelprogramma een effectieve interventie bij patiënten met chronische niet-specifieke lagerugpijn, in vergelijking met het voortzetten van de gebruikelijke zorg?

Achtergrond

De behandeling van chronische lagerugpijn bij volwassenen is een belangrijk onderwerp dat al meerdere keren aan bod is gekomen bij Minerva. Sommige duidingen hebben zich specifiek gericht op de impact van verschillende soorten lichaamsbeweging. Zo concludeerden we uit een eerdere duiding van een gerandomiseerde gecontroleerde studie dat wandelen werkzaam is voor het verminderen van recidieven, na een follow-up tot drie jaar (en tevens veilig en economisch rendabel was) (1,2). Een andere studie vergeleek Pilates-oefeningen met oefeningen op een fietsergometer (3,4). In deze laatste werd na 8 weken een statistisch significante verbetering waargenomen, maar deze was na 6 maanden niet meer aanwezig, en de klinische relevantie was dus onzeker. Andere duidingen hebben de effecten onderzocht van begeleide oefeningen thuis in vergelijking met manipulaties (zoals chiropractie) (5,6), of de voordelen van yoga in vergelijking met stretching (7,8). Een RCT toonde geen meerwaarde aan na drie maanden en na één jaar voor de uitkomst zelfgerapporteerde pijn bij volwassenen met chronische mechanische lagerugpijn voor een van de drie voorgestelde therapeutische programma's (gesuperviseerde oefeningen door een kinesitherapeut, chiropraxie of oefentherapie thuis) (5,6). Ten slotte bleek uit een eerder geduide systematische review dat er geen bewijs is dat oefeningen die tijdens de acute episode worden opgestart, recidieven van lage-rugpijn voorkomen, en slechts beperkt bewijs dat oefeningen die na de acute fase beginnen, dit wel doen (9,10). Hardlopen is een toegankelijke en goedkope aerobe activiteit die door veel volwassenen wordt beoefend. Vanwege deze kenmerken wordt het vaak overwogen als een behandeloptie voor personen met chronische lagerugpijn, omdat het kan helpen de pijn te verlichten en de algehele gezondheid te verbeteren (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- volwassenen tussen 18 en 45 jaar met chronische lagerugpijn (die langer dan 12 weken aanhoudt), met symptomen die op de meeste dagen aanwezig zijn
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van chirurgische ingrepen of trauma aan de lumbale wervelkolom
 - aanwezigheid van symptomen die wijzen op een cauda equina-syndroom
 - scoliose met indicatie voor chirurgische behandeling
 - symptomatische radiculopathie
 - spondylitis ankylopoetica of niet-musculoskeletale lagerugpijn
 - zwangerschap of postpartum
 - recent trauma aan de onderste ledematen (<3 maanden)
 - atleten of voormalige atleten
 - regelmatig hardlopen

- contra-indicaties voor MRI of lichaamsbeweging
- onvermogen om een smartphone met internetverbinding te gebruiken
- in totaal werden 40 deelnemers in de studie opgenomen tussen december 2022 en mei 2023; de meerderheid van hen werd gerekruteerd via gesponsorde advertenties op de sociale netwerken Facebook en Instagram; gemiddelde leeftijd 33 jaar (SD 6 jaar), 50% vrouwen; de gemiddelde intensiteit van de lagerugpijn was 39,7 punten ($\pm 21,1$) op een schaal van 0-100, wat overeenkomt met matige pijn; de gemiddelde mate van invaliditeit was 22,0 punten ($\pm 9,1$) op een schaal van 0-50, wat wijst op een matige invaliditeit; de gebruikelijke fysieke activiteit van de deelnemers bedroeg 3 273 MET-minuten per week ($\pm 5 750$); minder dan de helft van de deelnemers (45%) had vóór hun rugletsel al aan hardlopen gedaan om fit te blijven of om te sporten; van degenen die dat wel hadden gedaan, bedroeg de maximale afstand gemiddeld 11,1 km ($\pm 9,8$).

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde monocenter studie zonder blinding, clusterrandomisatie met variabele grootte en gestratificeerd naar geslacht (11)
 - de interventie bestond uit een door een erkend inspanningsfysioloog voorgeschreven hardloopp programma dat digitaal werd aangeboden en op afstand ondersteund werd; het programma omvatte drie wekelijkse sessies van 30 minuten op vlak terrein en was opgebouwd uit verschillende fasen met toenemende intensiteit, elk bestaande uit korte intervallen van langzaam tot matig hardlopen, afgewisseld met korte wandelperiodes; de deelnemers werd gevraagd om een week lang dezelfde fase aan te houden voordat ze naar de volgende fase konden gaan; de deelnemers kozen tussen 6 en 10 herhalingen per sessie; doorstroming naar het volgende niveau was mogelijk als 10 herhalingen waren uitgevoerd en als ten minste 2 sessies per week waren voltooid; het volledige programma omvat 13 niveaus; de trainingsgegevens voor hardlopen en wandelen werden verzameld met behulp van Runkeeper
 - de controlegroep kreeg de instructie om hun gebruikelijke behandeling voort te zetten en de deelnemers werden op een wachtlijst geplaatst.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijn beoordeeld op een visueel analoge schaal (VAS) van 100 punten en functionele beperking beoordeeld met behulp van de **Oswestry Disability Index**; de pijn werd beoordeeld in drie verschillende dimensies: de huidige pijn, de gemiddelde pijn gedurende de afgelopen 7 dagen en de ergste pijn die gedurende deze periode werd ervaren; de metingen vonden plaats aan het begin van de studie en vervolgens na 6 en 12 weken
 - de vooraf vastgestelde minimale klinisch relevante drempels die moesten worden bereikt, waren 20 punten voor pijn en 10 punten voor beperking
- secundaire eindpunten: aanvaardbaarheid (System Usability Scale) en therapietrouw, beoordeeld aan de hand van het aantal deelnemers lost to follow-up, het aantal wekelijkse sessies of de terugkeer van deelnemers
- veiligheidscriteria: aantal en ernst van ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- gemiddelde pijn (VAS): statistisch significante daling van de pijn in de interventiegroep na 6 weken van -14,45 punten (95% BI van -23,40 tot -5,50; $p=0,002$); er werd echter geen statistisch significant verschil in pijnvermindering tussen de twee groepen vastgesteld na 6 weken
- gemiddelde pijn na 12 weken: statistisch significant verschil tussen de groepen na 12 weken wat betreft de huidige pijn van -19,35 punten (95% BI van -32,01 tot -6,69; $p=0,003$) ten gunste van de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep, evenals een verbetering van de gemiddelde pijnintensiteit (gemiddeld verschil van -15,30 punten, 95% BI -25,33 tot -5,27; $p=0,003$)

- functionele beperking (Oswestry Disability Index): significant verschil tussen beide groepen na 12 weken van -5,20 punten (95% BI van -10,12 tot -0,24; $p=0,038$)
- er werd geen uitval waargenomen en de gemiddelde therapietrouw was 70% ($\pm 20\%$), wat overeenkomt met ongeveer 2,1 van de 3 geplande sessies per week
- er werden 9 niet-ernstige ongewenste voorvallen gemeld die waarschijnlijk verband hielden met de studie: 7 gevallen van pijn of letsel aan de onderste ledematen, 1 geval van syncope in verband met een onderliggende medische aandoening en 1 geval van lagerugpijn.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat een loop- en wandelprogramma door de deelnemers als een aanvaardbare interventie werd beschouwd om de pijnintensiteit en de invaliditeit te verbeteren bij 18- tot 45-jarigen met chronische niet-specifieke lagerugpijn in vergelijking met de controlegroep. Een geïndividualiseerd en progressief loop- en wandelprogramma moet worden overwogen als een vorm van aangepaste lichaamsbeweging voor volwassenen met chronische lagerugpijn.

Financiering van de studie

Onderzoeksfonds van de Universiteit van Deakin.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen van de auteurs heeft belangenconflicten met het onderwerp gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het studieprotocol voorzag de evaluatie van verschillende domeinen die volgens een internationale consensus als essentieel beschouwd worden bij chronische lagerugpijn (12,13). Specifiek gaat het om de volgende domeinen: pijn, fysiek functioneren, levenskwaliteit, emotionele toestand en pijngedrag. Deze uitkomstmaten worden echter niet allemaal gerapporteerd in het gepubliceerde artikel, wat een volledige beoordeling van de effecten van de interventie beperkt en een potentieel risico van selectieve rapporteringsbias met zich meebrengt. De steekproefgrootte, hoewel bescheiden, werd vooraf bepaald rekening houdend met het minimaal te detecteren verschil en de test-hertestbetrouwbaarheid van de primaire uitkomstmaat. De deelnemers werden gerandomiseerd in clusters, met variabele clustergroottes en stratificatie naar geslacht. Hoewel er een aanvankelijk verschil in pijn lijkt te bestaan tussen de groepen (gemiddelde VAS bij opname van 40,1 in de controlegroep versus 30,8 in de interventiegroep), werd de vergelijkbaarheid van de groepen bij opname niet geanalyseerd of besproken. Gezien de aard van de interventie kon er geen blindering worden toegepast bij de deelnemers of de beoordelaars (zelfrapportage).

Beoordeling van de resultaten

Een digitaal loop- en wandelprogramma dat op afstand wordt ondersteund door een inspanningsfysioloog lijkt volgens de resultaten van deze studie werkzaam te zijn voor pijnbeheersing en verbetering van de functionele capaciteiten. De meting van de waargenomen effecten op pijn en functionele capaciteit is gebaseerd op gevalideerde en reproduceerbare meetinstrumenten (visueel analoge schaal voor pijn en Oswestry Disability Index voor invaliditeit). Het bescheiden effect moet met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het ontbreken van gegevens over een periode langer dan 12 weken en het weglaten van bepaalde secundaire klinische uitkomstmaten in de publicatie. De deelnemers werden gerekruteerd via gesponsorde advertenties op sociale media, wat een niet-willekeurige selectiemethode is. Deze methode houdt een risico van selectiebias in: het algoritme van de platforms richt zich in de eerste plaats op personen die interesse hebben getoond voor thema's die verband houden met gezondheid of lichaamsbeweging, wat kan leiden tot een oververtegenwoordiging van jonge, gemotiveerde en technologisch onderlegde profielen. Dit beperkt mogelijk de extrapolbaarheid van de resultaten naar alle personen die in de eerstelijns- of tweedelijnszorg worden behandeld voor chronische

lagerugpijn. Bovendien bedroeg de gemiddelde wekelijkse lichaamsbeweging van de deelnemers op het moment van inclusie in de studie 3 273 MET-minuten, wat neerkomt op een matig tot hoog niveau van lichaamsbeweging. Deze maatstaf combineert de duur en de intensiteit van de uitgevoerde activiteiten. Dat komt hier bijvoorbeeld overeen met ongeveer 8 uur stevig wandelen of 4 uur hardlopen per week, afhankelijk van de intensiteit van de activiteiten.

De interventie is aanvaardbaar: de aanbevolen loopsnelheid bedroeg namelijk maximaal 10 km/u, wat overeenkomt met een hoge intensiteit ($\geq 85\%$ van de VO_{2max}), maar toch comfortabel bleef voor de deelnemers. De digitale follow-up werd door de deelnemers als zeer acceptabel beoordeeld (score van 94,5/100 op de SUS-schaal), wat de haalbaarheid van het programma versterkt. De vermindering van de pijnintensiteit en invaliditeit die in de interventiegroep werd waargenomen, kwam in de buurt van, maar bereikte niet de vooraf vastgestelde minimale klinisch relevante drempelwaarden, namelijk een vermindering van 20 punten voor pijnintensiteit en 10 punten voor invaliditeit. Een systematische review van 17 studies met 1 146 deelnemers, waarin verschillende soorten aerobe oefeningen bij volwassenen met chronische lagerugpijn werden vergeleken, toonde aan dat interventies met een hoge frequentie (≥ 5 dagen per week) en een langere duur (≥ 12 weken) meer kans hadden op klinisch significante verbeteringen in pijn en invaliditeit dan minder intensieve programma's (14). Het is dus mogelijk dat een hogere trainingsbelasting in deze studie tot grotere voordelen op het vlak van pijnintensiteit en invaliditeit zou hebben geleid. De auteurs stellen voor om de duur van de interventie te verlengen (bijvoorbeeld tot 6 maanden) en daarbij gedurende de eerste 3 maanden een conservatief protocol te volgen, waarna de training geleidelijk wordt geïntensiveerd. Tot slot lijkt deze studie aan te tonen dat begeleiding van personen bij het uitvoeren van een loop- en wandelprogramma belangrijk is voor het slagen van het programma. Een toekomstige studie met drie groepen, waaronder een actieve controlegroep om performance bias te beperken, zou kunnen helpen om het belang van actieve follow-up door een hulpverlener beter te begrijpen. Er werd educatief materiaal per e-mail verstuurd (ideale snelheid, keuze van schoenen, veiligheid, pijnbeheersing), wat op het eerste gezicht geruststellend is voor de deelnemers.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Naast het behoud van lichaamsbeweging bij lagerugpijn, doet het KCE een zwakke aanbeveling voor begeleide bewegingsprogramma's (15). Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen de modaliteiten en het type beweging dat moet worden aanbevolen, maar de auteurs benadrukken dat de keuze individueel moet worden aangepast, rekening houdend met de behoeften, de mogelijkheden en de voorkeuren van de persoon. In Frankrijk beveelt de HAS lichaamsbeweging aan als "*voornaamste behandeling voor een gunstige evolutie van gewone lagerugpijn*" (16). Ook hier wordt niet gespecificeerd welk type lichaamsbeweging moet worden aanbevolen.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie suggereert dat een geïndividualiseerd loop- en wandelprogramma een aanvaardbare en matig doeltreffende interventie op korte termijn kan zijn om pijn en invaliditeit bij chronische lagerugpijn te verminderen, hoewel de extrapolatiebaarheid van de resultaten beperkt is door de rekruteringsmethode, het ontbreken van follow-up op lange termijn en het niet rapporteren van enkele vooraf vastgelegde klinische uitkomstmaten. Bovendien haalden de resultaten de vooraf vastgelegde minimale klinisch relevante drempelwaarden niet.

Referenties zie website

Semaglutide, een potentieel zinvol geneesmiddel bij de behandeling van hartfalen

Referentie

Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet* 2024;404:773-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

De hier geduide analyse behandelt drie vragen:

- 1) Wat is bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen en een voorgeschiedenis van hartfalen en overgewicht het effect van semaglutide in vergelijking met placebo op een samengesteld eindpunt ‘niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en cardiovasculair overlijden’, een samengesteld eindpunt ‘hartfalen (cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname of dringend ziekenhuisbezoek voor hartfalen)’, op cardiovasculaire sterfte en sterfte door alle oorzaken?
- 2) Is er een verschil in uitkomsten tussen patiënten met hartfalen en bewaarde ejectiefractie en patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie?
- 3) Is de werkzaamheid en veiligheid van semaglutide bij patiënten met hartfalen afhankelijk van de basiskenmerken of het subtype van hartfalen?

Achtergrond

Een in Minerva geduide systematische review met meta-analyse, waarin meerdere vormen van bias aanwezig waren, concludeerde dat bij volwassenen met overgewicht en obesitas fentermine-topiramaat en GLP-1-receptoragonisten de meest doeltreffende geneesmiddelen zijn voor gewichtsreductie. Van de analogen van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (aGLP-1) zou semaglutide mogelijk het meest effectief kunnen zijn (1,2). In een studie die door Minerva werd besproken (3,4), bleek dat bij patiënten met hartfalen met licht verminderde of behouden ejectiefractie, dapagliflozine (een remmer van de renale natrium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2-i)) het risico verlaagde van het primaire samengestelde eindpunt: verergering van hartfalen en cardiovasculaire sterfte. Voorts ging het gebruik van dapagliflozine gepaard met minder toename van gebeurtenissen van hartfalen, lagere cardiovasculaire sterfte en een afname van symptomen, zonder dat er sprake was van overmatige ongewenste effecten. Deze gegevens onderbouwden het gebruik van SGLT2-i als essentiële behandeling bij patiënten met hartfalen, ongeacht de aan- of afwezigheid van type 2-diabetes of linkerventrikelejectiefractie. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij hartfalenpatiënten met obesitas én bewaarde ejectiefractie toonde aan dat semaglutide, toegediend in een wekelijkse subcutane dosis van 2,4 mg, na 52 weken leidde tot een significante vermindering van de cardiale symptomen, lichamelijke beperkingen en lichaamsgewicht (5,6). Deze resultaten suggereren dat semaglutide een waardevolle therapeutische optie kan zijn in deze populatie. Een nieuw gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek, de SELECT-studie, beoordeelde de werkzaamheid van semaglutide bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening en een BMI ≥ 27 kg/m² (7). Hier bespreken we het vooraf gedefinieerde deelonderzoek in het SELECT-protocol dat zich meer specifiek richt op patiënten met een cardiovasculaire aandoening, een voorgeschiedenis van hartfalen en overgewicht (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd 45 jaar en ouder
 - BMI van 27 kg/m² of meer
 - aangetoonde cardiovasculaire aandoening, gedefinieerd als ten minste een van volgende: voorgeschiedenis van myocardinfarct, voorgeschiedenis van ischemisch of hemorragisch CVA of symptomatische perifere arteriële aandoening
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria:
 - myocardinfarct, CVA, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris of TIA binnen de 60 dagen voor inclusie
 - HbA1c van 6,5% (48 mmol/mol) of meer
 - voorgeschiedenis van diabetes mellitus
 - New York Heart Association (NYHA) hartfalenklasse IV
 - eindstadium nierinsufficiëntie of nood aan chronische of intermitterende dialyse
- in totaal werden 17 604 patiënten gerandomiseerd op basis van de inclusiecriteria; gemiddelde leeftijd 61,6 jaar (SD 8,9); gemiddelde BMI 33,4 kg/m² (SD 5,0); 4 872 vrouwen (27,7%); 24,3% had hartfalen, 53% met bewaarde ejectiefractie (HFpEF), 31,4% met gedaalde ejectiefractie (HFrEF) en 15,5% niet-geclassificeerd.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, placebogecontroleerd, gebeurtenisgestuurde fase 3-studie uitgevoerd in 41 landen verspreid over 804 locaties
- 1:1-randomisatie, deelnemers werden toegewezen aan een van volgende armen (naast standaardzorg tijdens de interventieperiode):
 - wekelijkse subcutane toediening van 2,4 mg semaglutide
 - placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd vanaf de randomisatie tot het optreden van een eerste majeure cardiovasculaire gebeurtenis (MACE), gedefinieerd als een samengesteld eindpunt 'cardiovasculaire sterfte (inclusief onbepaalde doodsoorzaak), niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaten:
 - cardiovasculaire sterfte
 - samengesteld eindpunt voor hartfalen: cardiovasculaire sterfte, ziekenhuisopname of dringende medische consultatie voor hartfalen
 - sterfte door alle oorzaken.

Resultaten

- A. belangrijkste resultaten van de oorspronkelijke studie (7):
- primaire uitkomstmaat: superioriteit van semaglutide versus placebo: RR 0,80 met 95% BI van 0,72 tot 0,90, wat overeenkomt met een reductie van het relatieve risico van MACE met 20%
 - secundaire uitkomstmaten:
 - cardiovasculaire sterfte: RR 0,85 met 95% BI van 0,71 tot 1,01
 - samengesteld eindpunt hartfalen: RR 0,82 met 95% BI van 0,71 tot 0,96 in het voordeel van semaglutide
 - sterfte door alle oorzaken: RR 0,81 met 95% BI van 0,71 tot 0,93 in het voordeel van semaglutide
- B. resultaten van de geanalyseerde studie (8):
- uitkomstmaten in de subgroep hartfalen (4 286 personen van wie 2 273 met bewaarde ejectiefractie, 1 347 met gedaalde ejectiefractie en 666 niet-geclassificeerd):

- aanwezigheid versus afwezigheid van hartfalen: semaglutide gaf verbetering op alle uitkomstmaten: HR van 0,72 met 95% BI van 0,60 tot 0,87 voor majeure cardiovasculaire gebeurtenissen; HR van 0,79 met 95% BI van 0,64 tot 0,98 voor het samengestelde eindpunt hartfalen; HR van 0,76 met 95% BI van 0,59 tot 0,97 voor cardiovasculaire sterfte; en HR van 0,81 met 95% BI van 0,66 tot 1,00 voor sterfte door alle oorzaken
- volgens subtype hartfalen: semaglutide gaf betere resultaten bij gedaalde ejectiefractie (HR van 0,65 met 95% BI van 0,49 tot 0,87 voor majeure cardiovasculaire gebeurtenissen) en bewaarde ejectiefractie (HR van 0,69 met 95% BI van 0,51 tot 0,91 voor majeure cardiovasculaire gebeurtenissen), zonder aangetoonde heterogeniteit voor deze resultaten
- ernstige ongewenste gebeurtenissen: minder frequent met semaglutide vergeleken met placebo, ongeacht het subtype hartfalen.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met overgewicht of obesitas en een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening leidde een behandeling met semaglutide 2,4 mg vergeleken met placebo tot een vermindering van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen en van de samengestelde eindpunten voor hartfalen. Dit effect werd waargenomen bij patiënten met én zonder klinisch vastgesteld hartfalen en ongeacht het subtype. Deze resultaten zouden het voorschrijfgedrag kunnen ondersteunen en bijdragen aan een verbetering van de klinische uitkomsten binnen deze patiëntengroep.

Financiering van de studie

Door het farmaceutische bedrijf Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs rapporteren meerdere en uiteenlopende belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Hoewel het hier een gerandomiseerde studie betreft waarvan de vooraf gedefinieerde doelstellingen reeds geanalyseerd en gepubliceerd waren, werd het idee om de analyse van de resultaten te stratificeren volgens het type hartfalen (al dan niet met verminderde linkerventrikel-ejectiefractie) pas tijdens de studie geïntroduceerd (7). Het bij de publicaties gevoegde protocol maakt hier echter geen melding van. Dit verklaart waarschijnlijk de ontbrekende gegevens en het ontbreken van een geformaliseerde cardiale behandeling, die werd overgelaten aan het oordeel van de onderzoeker ('standaardzorg'). De studie was niet primair opgezet op basis van statistische overwegingen voor deze specifieke onderzoeksvraag en de resultaten dienen dan ook als verkennend te worden beschouwd die moeten bevestigd worden in een ad-hocstudie. Het is van belang te benadrukken dat de patiënten werden geselecteerd op basis van overgewicht. De resultaten zijn daardoor niet toepasbaar op patiënten met hartfalen zonder overgewicht. Opmerkelijk is dat, hoewel de impact van semaglutide versus placebo op lichaamsgewicht als secundaire uitkomstmaat in het supplement wordt vermeld, deze uitkomstmaat niet gerapporteerd wordt in de publicatie. We mogen niet vergeten dat het bedrijf verschillende specialiteiten voor semaglutide heeft ontwikkeld: Ozempic (injecteerbare vorm) en Rybelsus (orale vorm) voor type 2-diabetes mellitus en Wegovy (injecteerbare vorm) voor obesitas en overgewicht.

Beoordeling van de resultaten

Het is niet eenvoudig om de resultaten van de SELECT-studie te extrapoleren naar de dagelijkse behandeling van patiënten met hartfalen. Dit komt doordat het type hartfalen bij inclusie niet expliciet gedefinieerd werd en dat de patiënten naast semaglutide ook andere behandelingen kregen, zonder voorgeschreven richtlijnen in het protocol. Bovendien maakten SGLT2-remmers bij aanvang van de

SELECT-studie nog geen deel uit van de standaardbehandeling voor hartfalen, terwijl ze nu wel voor deze indicatie worden aanbevolen (9). Hun introductie tijdens het verloop van de studie bleef dan ook beperkt tot een klein deel van de geïncludeerde patiënten met hartfalen. Het potentiële effect van een combinatie van GLP-1-receptoragonisten en SGLT2-remmers, die via verschillende en mogelijk complementaire werkingsmechanismen opereren, moet nog worden onderzocht in specifiek daarvoor opgezette studies. Hierdoor blijft het opstellen van een goed gedefinieerde therapeutische strategie voorlopig complex. Wat wel interessant is, is het gerapporteerde voordeel bij patiënten met hartfalen én bewaarde ejectiefraction, waarvoor de beschikbare therapeutische opties momenteel beperkt zijn. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die van de STEP-HFpEF-studie uitgevoerd bij patiënten met obesitas (body mass index ≥ 30), met hartfalen én bewaarde linkerventrikelectiefraction, waarin men gewichtsverlies en verbetering van symptomen en fysieke beperkingen als primaire uitkomstmaten hanteerde (6). De resultaten toonden een significante verbetering van zowel lichaamsgewicht als functionele capaciteit. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met hartfalen en een normaal lichaamsgewicht. Hoewel ernstige ongewenste effecten minder frequent voorkwamen in de interventiegroep, werd de behandeling met semaglutide vaker gestaakt, vooral vanwege gastro-intestinale klachten.

Wat zeggen richtlijnen voor de klinische praktijk?

Eind 2024 vond een RIZIV-consensusconferentie plaats over het beleid bij hartfalen (9). De methodologie van de conferentie stoelt op een grondige beoordeling van de literatuur gericht op het hoogste niveau van bewijs, aangevuld met een analyse van klinische praktijkrichtlijnen (waaronder die van WOREL (10)). Het expertpanel adviseerde om bij patiënten met hartfalen met verminderde linkerventrikelectiefraction ($<40\%$) snel te starten met de 4 verschillende geneesmiddelenklassen (ACE-remmers, bètablokkers, SGLT2-i en diuretica) aan lagere doses om daarna snel op te titreren. Specifieke aandachtspunten zijn tolerantie, afstemming op het profiel van de patiënt, ongewenste effecten en het vermijden van onderbehandeling. Wat betreft de start en opvolging van SGLT2-i bij patiënten met hartfalen met bewaarde linkerventrikelectiefraction, is het de rol van de eerste lijn om patiënten met symptomen van hartfalen te identificeren, een eerste evaluatie uit te voeren en om SGLT2-i te starten wanneer er een sterk klinisch vermoeden aanwezig is. De cardioloog dient daarna de diagnose van hartfalen aan de hand van echocardiografie te bevestigen en moet oordelen of een behandeling met SGLT2-i aan de orde is. Met betrekking tot semaglutide stelt de jury het volgende voor: "Voor patiënten die aan morbide obesitas en hartfalen lijden, stelt de jury dezelfde therapeutische aanbevelingen voor als voor andere patiënten. Studies over het gebruik van semaglutide en tirzepatide bij patiënten met hartfalen hebben gunstige resultaten aangetoond, hoewel er in het huidige stadium geen precieze aanbeveling kan gedaan worden (GRADE B, zwakke aanbeveling) (...) "gelet op de bemoedigende resultaten van studies met semaglutide en tirzepatide zullen de criteria voor de toegang tot terugbetaling in de toekomst moeten worden herzien."

Besluit van Minerva

De resultaten van deze multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie suggereren dat patiënten met overgewicht of obesitas, met atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen en hartfalen, baat zouden kunnen hebben bij semaglutide (minder majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, minder hartfalen, minder cardiovasculaire sterfte en sterfte door alle oorzaken) zonder dat een voorafgaande gedetailleerde cardiovasculaire risicofraterificatie nodig is. Het veiligheidsprofiel en de stopzettingspercentages van semaglutide waren vergelijkbaar bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van hartfalen, en dit gold voor alle subtypes van hartfalen. Dat ondersteunt het gunstige risico-batenprofiel van semaglutide in deze patiëntengroepen.

Referenties zie website

Wat is het effect van interventies voor gewichtsverlies op symptomen en biologische merkers van het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS)?

Referentie

Scragg J, Hobson A, Willis L, et al. Effect of weight loss interventions on the symptomatic burden and biomarkers of polycystic ovary syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2024;177:1664-74. DOI: 10.7326/M23-3179

Duiding

Beatriz Rodríguez-Viña Polanco, médecin généraliste.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij volwassen vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) het effect van interventies voor gewichtsverlies (wijzigingen in eetgedrag of lichaamsbeweging, medicatie, bariatrische chirurgie of een combinatie hiervan), vergeleken met geen interventie (placebo), standaardinterventies voor PCOS (metformine, orale anticonceptie, standaardaanbevelingen) of laag-intensieve interventies (standaardaanbevelingen zonder extra ondersteuning), op metabole, hormonale en gynaecologische merkers van PCOS?

Achtergrond

Het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) komt voor bij 10% tot 13% van de vrouwen (1), van wie minstens 50% kampt met overgewicht of obesitas. Deze vrouwen vertonen doorgaans ongunstigere metabole, hormonale en reproductieve uitkomsten (2). De meest kenmerkende symptomen van PCOS zijn anovulatoire cycli, onregelmatige menstruatiecycli en hyperandrogenisme (1-3). Internationale expertgroepen betrokken bij het opstellen van aanbevelingen beschouwen BMI, kwaliteit van leven en behandeltevredenheid als essentiële merkers voor de opvolging van PCOS (2). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op systematische reviews van case-control- of cohortstudies, maar niet op klinische studies (4). Hoewel klinische praktijkrichtlijnen voor deze aandoening in het algemeen gewichtsverlies aanbevelen, boog geen enkele review zich over de verschillende soorten interventies voor gewichtsverlies. Evenmin onderzochten ze een breed scala aan symptomen en klinisch significante merkers (2). Zonder specifiek te verwijzen naar volwassenen met de diagnose PCOS, bespraken we in Minerva wel reeds interventies voor gewichtsverlies bij volwassenen zonder diabetes. In een duiding van een review uit 2023 besloot Minerva dat bij volwassenen met een BMI >25, intensieve leefstijlinterventies in de eerste lijn kunnen leiden tot een beperkt maar statistisch significant gewichtsverlies na 1 jaar. Daarnaast bleek uit een Minerva-duiding uit 2022 van een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie van hoge methodologische kwaliteit dat de GLP-1-agonist semaglutide, gecombineerd met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging, resulteerde in een significante gewichtsreductie na 68 weken bij volwassenen met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeiten, evenals bij volwassenen met obesitas zonder diabetes mellitus (5-8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van RCT's.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, Cochrane, Web of Science, geregistreerd tot juni 2024.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - RCT's van interventies voor gewichtsverlies bij volwassenen met de diagnose PCOS
 - leefstijlinterventies bestaande uit dieet of lichaamsbeweging, medicatie, bariatrische chirurgie
 - vergeleken met 'standaardzorg' bestaande uit metformine, hormonale anticonceptie, standaardadvies of advies zonder extra ondersteuning
 - met gegevens waarmee de gewichtsverandering kon worden opgevolgd en rapportering van minstens één symptoom of biologische merker van PCOS
 - ook inclusie van RCT's die laag-intensieve versus hoog-intensieve interventies voor gewichtsverlies vergeleken
- exclusiecriteria:
 - RCT's die interventies gericht op gewichtsverlies met dezelfde intensiteit vergeleken (bijvoorbeeld: diëten die het type macronutriënten met hetzelfde caloriegehalte vergeleken)
- in totaal includeerde men 39 studies (48 vergelijkingen), waarvan 26 studies (29 vergelijkingen) opgenomen zijn in de primaire analyse; de beoordeelde interventies waren voornamelijk gedragsmatige benaderingen (12 vergelijkingen), GLP-1-receptoragonisten (9 vergelijkingen; waaronder liraglutide, exenatide en beinaglutide), evenals andere medicatie voor gewichtsverlies (8 vergelijkingen met orlistat, sibutramine en rimonabant).

Bestudeerde populatie

- vrouwen met de diagnose PCOS
- voor de primaire analyse ging het in totaal om 1 624 gerandomiseerde deelnemers, van wie 1 529 met bruikbare resultaten; voor de secundaire analyses werden 2 696 deelnemers gerandomiseerd, van wie 2 308 personen effectief bijdroegen tot de resultaten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - biologische markers en symptomen van PCOS: insulineresistentie gemeten met HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; $\text{nuchtere proinsuline} \times \text{nuchtere plasmaglucose} / 22,5$) (9); nuchtere insuline; nuchtere plasmaglucose; totaal testosteron; vrije-androgeenindex (FAI) ($\text{totaal testosteron} / \text{SHBG} \times 100$); SHBG (geslachtshormoon bindend globuline); LH, FSH; frequentie van menstruatie; ovulatie; acne; hirsutisme; kwaliteit van leven
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten
- extractie van het gemiddelde verschil tussen de studie groepen met bijbehorende standaardafwijking
- statistische methoden: random-effectsmodellen, **Knapp-Hartung-correctie**, metaregressieanalyse, sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- het gemiddelde verschil (MD) in gewichtsverlies in het voordeel van de interventies was -3,78 kg
- primaire uitkomstmaten:
 - HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance): interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere afname van insulineresistentie (DM van -0,45 met 95% BI van -0,75 tot -0,15; $I^2=24\%$)
 - vrije-androgeenindex (FAI): interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere vermindering van vrije androgenen (DM van -2,03 met 95% BI van -3,0 tot -1,07; $I^2=48\%$)

- frequentie van de menstruatie: interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een toename van de frequentie van de menstruatie (DM van +2,64 met 95% BI van 0,65 tot 4,63; $I^2 = 43\%$)
- nuchtere insuline: interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere afname van -1,28 mIU/l (95% BI van -2,24 tot -0,31)
- vrij testosteron: interventies voor gewichtsverlies waren geassocieerd met een grotere afname van -0,16 nmol/l (95% BI van -0,26 tot -0,05)
- SHBG nam toe met 7,46 nmol/l (95% BI van 2,26 tot 12,67)
- geen bewijs voor significante veranderingen in nuchtere glykemie, andere geslachtshormonen (FSH, LH, LH/FSH-ratio), hirsutisme en kwaliteit van leven bij PCOS
- onvoldoende gegevens over ovulatie en acne
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen gegevens beschikbaar; de auteurs stellen vast dat ongewenste effecten vaker voorkwamen in de interventiegroepen die medicatie gebruikten (voornamelijk gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, diarree of braken)
- de resultaten met betrekking tot HOMA-IR, nuchtere insuline en FAI hadden een hoog niveau van bewijs; de resultaten met betrekking tot nuchtere glykemie, testosteron, SHBG, LH, FSH en frequentie van de menstruatie hadden een matig niveau van bewijs; de resultaten met betrekking tot de LH/FSH-ratio, hirsutisme en kwaliteit van leven hadden een zeer laag niveau van bewijs.

Besluit van de auteurs

Interventies voor gewichtsverlies zijn geassocieerd met een verbetering van een aantal belangrijke kenmerken van polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) en zouden moeten worden beschouwd als een routinematige behandeloptie voor patiënten met PCOS.

Financiering van de studie

National Institute for Health and Care Research (NIHR), School of Primary Care Health Sciences.

Belangenconflicten van auteurs

Geen gegevens gevonden.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische review werd uitgevoerd volgens een gedegen methodologie, met als doel bias in alle fasen van het proces zoveel mogelijk te beperken. Men hanteerde een uitgebreide zoekstrategie, ontwikkeld door een ervaren bibliothecaris. Hierbij werden studies in verschillende talen en uit verschillende landen meegenomen. Daarnaast werden handmatige zoekacties in databanken uitgevoerd om aanvullende relevante studies te identificeren. De selectie van studies en de extractie van gegevens gebeurde door twee onafhankelijke beoordelaars. Eventuele meningsverschillen werden opgelost via discussie of tussenkomst van een derde beoordelaar. Het gebruik van **Covidence** droeg bij aan de systematiek van het proces. Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de RoB 2-tool. Van de geïncludeerde vergelijkingen vertoonden er 13 een hoog risico van bias, 12 een matig risico en 4 een laag risico. Specifieke informatie over de aard van de bias (zoals uitval of randomisatie) is niet beschikbaar in de hoofdtekst van het artikel, maar wel in de bijlagen, waarvan de toegang helaas beperkt is. Meta-analyses werden uitgevoerd voor de uitkomstmaten waarvoor minstens twee RCT's beschikbaar waren. Er gebeurde een primaire meta-analyse, waarbij interventies van hogere intensiteit werden vergeleken met interventies van lagere intensiteit binnen groepen die dezelfde standaard medicamenteuze behandeling kregen. Daarnaast werd een secundaire meta-analyse uitgevoerd, die rekening hield met variaties in de standaard medicamenteuze behandeling. Men voerde sensitiviteitsanalyses uit waarbij studies met een hoog risico van bias

uitgesloten werden. De onderzoekers beoordeelden de statistische heterogeniteit met de I^2 -test; random-effectsmodellen werden gebruikt bij vaststelling van substantiële heterogeniteit tussen de studies. Ook werden in geval van significante heterogeniteit subgroepanalyses met metaregressies uitgevoerd. De prioritering van de resultaten werd bepaald op basis van de bevragingen bij patiënten en adviseurs. Gedurende het hele reviewproces werden 36 vrouwen met PCOS bevestigd. Hun getuigenissen hielpen om de prioriteiten van de review te bepalen, zoals symptomen gerelateerd aan menstruatie, hirsutisme, kwaliteit van leven en welzijn. Ze benadrukten het gebrek aan informatie over de impact van gewichtsverlies op deze aspecten. De belangrijkste uitkomstmaten volgens de geraadpleegde klinici en patiënten waren insulineresistentie (HOMA-IR), vrije-androgeenindex (FAI) en frequentie van de menstruatie. Het GRADE-systeem werd toegepast om de niveaus van bewijs te definiëren. Er werden funnel plots opgesteld met een analyse van de asymmetrie om mogelijke publicatiebias op te sporen.

Beoordeling van de resultaten

De onderzoeksvraag is duidelijk gedefinieerd en relevant voor de huisartspraktijk. De review had tot doel onzekerheid in de bestaande literatuur op te helderen. Door RCT's te includeren die elk type gewichtsinterventie en hun impact op klinische en biologische merkers bij patiënten met PCOS bestuderen, vult ze eerdere reviews aan.

Hoewel de review een breed scala aan strategieën voor gewichtsverlies samenbrengt, zijn ze niet altijd nuttig voor de clinicus:

- GLP1-analogen (liraglutide, exenatide en beinaglutide) zijn beschikbaar en kunnen door huisartsen worden voorgeschreven, maar vaak in overleg met een specialist of rekening houdend met de specifieke terugbetalingscriteria in België. Semaglutide en tirzepatide zijn niet opgenomen in deze systematische review.
- orlistat is beschikbaar, maar wordt niet terugbetaald.
- de specialiteit op basis van sibutramine (Reductil®) werd op 25 januari 2010 van de Belgische markt gehaald, na een aanbeveling door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- de specialiteit op basis van rimonabant werd eveneens snel van de markt gehaald vanwege neurologische en psychiatrische ongewenste effecten.

De standaardzorg waarmee vergeleken werd is wel extrapolabel.

Artsen en patiënten werden bevestigd om de prioritering en presentatie van de geselecteerde uitkomstmaten te bepalen (zie hoger), wat de klinische relevantie van de conclusies versterkt. Volgens de auteurs is dit de eerste review die een associatie aantoonde tussen interventies voor gewichtsverlies en een verhoogde menstratiefrequentie, een uitkomst die nauw samenhangt met vruchtbaarheid en een grote impact heeft op het leven van vrouwen (2). De overige resultaten zijn consistent met eerdere studies, behalve voor wat betreft nuchtere glykemie, waarvoor men in deze review geen statistisch significante verandering kon vaststellen. Mogelijk is dit te verklaren door het gebruik van vergelijkende interventies zoals metformine en minder intensieve behandelvormen. De review geeft geen gedetailleerde informatie over de ongewenste effecten of risico's van de onderzochte interventies voor gewichtsverlies. Gedragmatige interventies worden over het algemeen beschouwd als interventies met een laag risicoprofiel, terwijl medicatie en vooral bariatrische chirurgie gepaard gaan met hogere risico's, die zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de potentiële voordelen. Positieve resultaten op verschillende merkers van PCOS wijzen nochtans op een significant klinisch voordeel van deze interventies. Vanwege de variabele definitie van PCOS, hanteerden de auteurs de diagnostische criteria zoals die in elke individuele studie waren beschreven. De belangrijkste beperking die door de auteurs wordt gerapporteerd is dan ook de aanzienlijke klinische heterogeniteit, die niet kon worden weggelaten door de studies te categoriseren op basis van het type interventie. Bij de sensitiviteitsanalyses waarbij studies met een hoog risico van bias werden uitgesloten, bleken de verschillen in HOMA-IR, nuchtere insuline en menstratiefrequentie niet langer statistisch significant. Dit wijst op minder robuuste resultaten. Hoewel de auteurs van de review pogingen ondernamen om de bronnen van heterogeniteit te identificeren, blijven sommige oorzaken onverklaard. Dat suggereert dat de effecten van de interventie aanzienlijk kunnen variëren, wat de interpretatie bemoeilijkt. Het niveau van bewijs was

alleen hoog voor insulineresistentie, nuchtere insuline en de concentratie van vrije androgenen. Een bijkomende beperking is dat de meeste geïncludeerde studies een looptijd hadden van minder dan zes maanden, waardoor de beoordeling van de langetermijneffecten van interventies voor gewichtsverlies op symptomen van PCOS beperkt blijft. We moeten hiermee dus rekening houden bij de interpretatie van de resultaten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Interventies voor gewichtsverlies vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) (1,3,10). Vrouwen met PCOS lopen een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen, waarbij obesitas een goed gedocumenteerde risicofactor is (11). Het is van groot belang dat gewichtscntrole op een empathische en niet-stigmatiserende wijze wordt benaderd (1). Artsen moeten zich bewust zijn van het risico van gewichtsgelateerde stigmatisering, aangezien vrouwen met PCOS vaker kampen met lichaamsdysmorfie of eetstoornissen (1).

Gewichtsverlies bij vrouwen met PCOS is vaak moeilijk te realiseren en ondersteuning daarbij is doorgaans beperkt. Het aanmoedigen van gewichtsverlies zonder ondersteuning blijkt weinig effectief (2). Leefstijlinterventies, zoals lichaamsbeweging alleen of in combinatie met dieet, lichaamsbeweging en gedragsmatige strategieën, worden aanbevolen voor alle vrouwen met PCOS om de metabole gezondheid te bevorderen, waaronder het verminderen van centrale adipositas en het verbeteren van het lipidenprofiel (1,3). Bij vrouwen met PCOS die kampen met overgewicht of obesitas kan een gewichtsverlies van 5% tot 10% de ernst van symptomen helpen verminderen, zoals onregelmatige menstruatiecycli, acne, hirsutisme, alopecia (1), insulineresistentie en verhoogde testosteronspiegels (2). Er zijn momenteel geen specifieke aanbevelingen voor een bepaald dieet- of oefenprogramma bij PCOS (1). Medicatie tegen obesitas, waaronder liraglutide, semaglutide en orlistat, kan worden overwogen, naast actieve leefstijlinterventies, bij volwassenen met PCOS die kampen met gewichtstoename (1,3). Bariatrische of metabole chirurgie kan eveneens een optie zijn om gewichtsverlies, hypertensie, diabetes (preventie en behandeling), hirsutisme, onregelmatige menstruatiecycli, ovulatie en zwangerschap bij vrouwen met PCOS te verbeteren. PCOS zou mogelijk als indicatie kunnen worden beschouwd voor een verlaagde BMI-drempel bij bariatrische of metabole chirurgie, vergelijkbaar met andere metabole aandoeningen zoals diabetes (1).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat interventies voor gewichtsverlies geassocieerd zijn met een verbetering van symptomen en biologische merkers bij vrouwen met polycysteus ovariumsyndroom (PCOS). Echter, na het uitvoeren van sensitiviteitsanalyses waarbij studies met een hoog risico van bias werden uitgesloten, bleken de verschillen in HOMA-IR, nuchtere insuline en menstruatiefrequentie niet langer statistisch significant.

De vastgestelde methodologische beperkingen, waaronder een aanzienlijk aandeel studies met een hoog of onzeker risico van bias en enkele onverklaarde bronnen van heterogeniteit, suggereren dat de effecten van de bestudeerde interventies sterk kunnen variëren. De meeste geïncludeerde studies hadden bovendien een looptijd van minder dan zes maanden, waardoor het moeilijk is om uitspraken te doen over langetermijneffecten.

Referenties zie website