



Inhoud oktober 2022 volume 21 nummer 8

Duiding

- Wat kunnen Belgische huisartsen leren uit een Duits observationeel onderzoek over behandeling van eigen familieleden?
Paul De Cort 177
- Milde chronische hypertensie tijdens de zwangerschap behandelen?
Isabelle Dehaene 181
- Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ontremd gedrag bij dementie
Mirko Petrovic 186
- Gelijktijdige of gespreide toediening van covid-19- en influenzavaccins?
Barbara Michiels 190
- Topisch gebruik van tocoferolacetaat versus nitroglycerine voor chronische anale fissuren
Gert Laekeman 195

Wat kunnen Belgische huisartsen leren uit een Duits observationeel onderzoek over behandeling van eigen familieleden?

Referentie

Mücke NA, Schmidt A, Kersting C, et al. General practitioners treating their own family members: a cross-sectional survey in Germany. *BMC Prim Care* 2022;23:23. DOI: 10.1186/s12875-022-01631-z

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Behandelen Duitse huisartsen eigen familieleden en wat zijn de meest voorkomende redenen om dit wel of niet te doen?

Achtergrond

Net zoals in België is het in Duitsland niet verboden dat huisartsen eigen familieleden behandelen, maar hiervoor bestaat noch een legale basis noch een professionele richtlijn. Los van een eventueel ontvangen ereloon voorziet de mutualiteit in een reguliere terugbetaling van geleverde prestaties. Andere landen zijn minder permissief over de zorgverlening aan familieleden. De ‘Code of Medical Ethics of the United States’ bijvoorbeeld beveelt uitdrukkelijk aan om familieleden niet te behandelen (1). Ook in Australië raadt de ‘Medical Board’ aan om zo weinig mogelijk medische zorgen toe te dienen aan personen waarmee een hechte persoonlijke relatie bestaat (2). Gelijkaardige visies en aanbevelingen bestaan in het Verenigd Koninkrijk, Canada, Noorwegen en Nederland. Er wordt echter steeds een uitzondering gemaakt voor dringende hulpverlening. Omdat de Belgische en de Duitse zorgcontext vergelijkbaar zijn en in Minerva dit onderwerp nog nooit ter sprake kwam, besloten we om een recente Duitse studie over dit onderwerp te selecteren (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 000 geregistreerde huisartsen in de Duitse regio Noordrijn, gestratificeerd naar geslacht en praktijklocatie met als doel evenveel mannen als vrouwen en evenveel huisartsen uit landelijke als uit stedelijke gebieden uit te nodigen
- exclusie van huisartsen werkzaam in de intramurale zorg of in gespecialiseerde extramurale zorg of huisartsen die louter psychotherapeutisch werk verrichten; ook de 40 praktijken die deelnamen aan de pilootfase van de studie werden geëxcludeerd.

Onderzoeksopzet

Cross-sectioneel observationeel onderzoek

- de huisartsen ontvingen via de post de studiedocumenten, bestaande uit geschreven informatie, een gefrankeerde enveloppe en een vragenlijst
- de vragenlijst van 7 pagina’s bestond uit 87 items, waaronder: frequentie, inhoud, plaats en registratie met betrekking tot behandeling van familieleden gedurende de laatste 12 maanden; sociodemografische karakteristieken van de huisartsen; redenen voor of tegen behandeling van familieleden met een **Likert schaal** (van 0=nooit tot 5=zeer vaak) en de mogelijkheid van vrije tekst; vrij tekst veld voor bijkomende commentaar
- het verschil tussen geregistreerde en niet-geregistreerde patiënten op vlak van behandeling van familieleden werd onderzocht met de **Pearson Chi-kwadraat test**

- naast beschrijvende statistiek voerde men ook univariate en multivariate lineaire regressieanalyses uit om te bepalen welke variabelen een invloed hebben op het wel of niet behandelen van familieleden.

Resultaten

- de responsratio bedroeg 39,8% en hierbij ging het om 393 huisartsen met een gemiddelde leeftijd van 54,7 (SD 8,8) jaar, 51,4% vrouwen, gemiddeld 19 jaar actief en 47,3% werkzaam in een stedelijke omgeving
- gedurende de laatste 12 maanden behandelde 96,7% van de huisartsen minstens één familielid; 83,7% was vaste huisarts voor minstens één familielid; respectievelijk 75,3% en 77,8% echtgenoten/-es en kinderen van de huisartsen was als patiënt geregistreerd in de praktijk; voor de ouders en schoonouders van de huisartsen waren deze percentages lager (respectievelijk 43,1% en 28%)
- behalve voor wondzorg, vaccinaties en andere injecties vonden alle andere vermelde medische handelingen (aanbevelen/voorzien/voorschrijven van medicatie (meest vermelde medische handeling), fysiek onderzoek, technische onderzoeken, labo-aanvragen, verwijzingen naar specialist of ziekenhuis, verlenen van medische attesten, ziekte-attesten, gezondheidsrapporten) statistisch significant meer plaats bij geregistreerde versus niet-geregistreerde familieleden in de praktijk; het verlenen van palliatieve zorgen werd zelden vermeld
- niet-geregistreerde familieleden werden vooral buiten de praktijkruimte behandeld (75,5% tot 80%) en slechts in de helft (53,1% tot 65,9%) van de gevallen werd de medische handeling geregistreerd in het dossier; ook geregistreerde familieleden werden in 20% tot 35,6% van de gevallen behandeld buiten de praktijkruimte en werden de medische handelingen vaak niet geregistreerd (12,5% bij echtgenoten/es en 16,8% bij kinderen)
- univariate lineaire regressieanalyses toonden aan dat medische handelingen bij echtgenote en schoonouders vaker gebeurde bij mannelijke huisartsen; kinderen uit klassieke gezinnen werden frequenter behandeld dan kinderen uit nieuw samengestelde gezinnen; ook de behandeling van de eigen ouders werd licht positief beïnvloed door de langere medische ervaring van de huisarts
- uit de multipele regressieanalyse kwamen drie onafhankelijke predictoren aan bod die de frequentie van het behandelen van eigen familieleden positief (mannelijk geslacht, hogere leeftijd) en negatief (stedelijk gebied) beïnvloedden
- de frequentste reden voor het behandelen van familie- en gezinsleden waren praktische voordelen (onder andere minder wachttijd), groot vertrouwen van familie- en gezinsleden in de medische competentie van de huisarts, milde ziekte, verwachting van familieleden dat de huisarts beschikbaar was en beter op de hoogte was van de individuele situatie, urgentie, second opinion, samen reizen; de belangrijkste redenen waarom familieleden een andere arts prefereerden waren: een behandeling buiten de routine van de huisarts, moeilijker om objectief te zijn en zeer ernstige ziekte.

Besluit van de auteurs

Bijna alle huisartsen zijn betrokken bij de medische zorg van hun familieleden, wat dit een zeer relevant thema maakt. Het feit dat de medische handelingen vooral plaats vinden thuis bij de betrokkene en er weinig geregistreerd wordt in het patiëntendossier is risicovol omdat wordt afgeweken van de professionele routine.

Financiering van de studie

Open Access mogelijk gemaakt door Projekt DEAL. Dit onderzoek ontving geen specifieke subsidie van een publieke, commerciële of non-profitorganisatie.

Belangenvermenging van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen belangenvermenging hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De selectie van deelnemers voor dit dwarsdoorsnede-onderzoek verliep op een correcte manier. Door stratificatie voor leeftijd en locatie van de praktijk probeerde men een meer evenwichtige steekproef te bekomen. Stedelijke praktijken bleven in de eigenlijke steekproef echter ondervertegenwoordigd (47,3%) in vergelijking met het Duitse landgemiddelde (60%). Andere oorzaken van selectiebias zijn trouwens niet uitgesloten. Omdat er geen incentives gepland waren, bestaat enerzijds de kans dat gemotiveerde huisartsen en huisartsen met een aversie voor de behandeling van familieleden oververtegenwoordigd zijn. Anderzijds zijn huisartsen zonder familie of ver afwonend van familie mogelijk ondervertegenwoordigd. Ten slotte is niet gevraagd naar de etnische origine van de deelnemers, wat ook een invloed kan hebben op de zorgrelatie met familie.

De opstelling van de vragenlijst gebeurde in verschillende stappen: systematisch literatuuronderzoek, focusgroepen en interviews met huisartsen om relevante topics in kaart te brengen, advies van experts over de gevonden topics. Een uiteindelijke sneuvelversie werd vervolgens uitgetest in een pilootstudie en verder aangepast tot een definitieve vragenlijst met 87 items bekomen werd. Huisartsen die deelnamen aan de pilootstudie werden uitgesloten van de eigenlijke studie. De uitgebreide vragenlijst kan wel geleid hebben tot type I-fouten door **multiple testing**. Om dit te voorkomen hadden de onderzoekers de afkapwaarde voor statistische significantie kunnen verlagen van $p < 0,05$ naar $p < 0,01$. We merken echter op dat de meeste resultaten een p -waarde $< 0,001$ hadden. De onderzoekers beoogden een responspercentage van minstens 30% en nodigden daarom 1 000 huisartsen uit om minstens 300 vragenlijsten terug te krijgen. Het beoogde responspercentage werd ruim gehaald en een voorziene geschreven reminder in geval van een responspercentage $< 20\%$ na 10 dagen was bijgevolg niet nodig.

Bespreking van de resultaten

Niettegenstaande de hoge responsratio blijft de vraag of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar alle huisartsen in Duitsland en daarbuiten. Omdat men zich voor de rekrutering van de deelnemers baseerde op een eerstelijnsregister zijn er ook 47 pediaters (12%), blijkbaar geregistreerd als eerstelijnsartsen, geïncludeerd. Bijna alle huisartsen hadden in het voorbije jaar een medische handeling bij een familielid uitgevoerd, meestal een klinisch onderzoek of het verstrekken van medicatie. Het is opvallend dat zelfs 'ingeschreven' familieleden ook buiten de praktijk behandeld werden zonder dat het medisch dossier bijgehouden werd. Dat kan wijzen op een (sterke) afwijking van de professionele routine. De resultaten zijn vergelijkbaar met deze van eerdere studies (4,5) maar of Belgische huisartsen even massaal hun familieleden behandelen zoals in deze Duitse regio of in andere landen is niet echt bekend. In een recente masterproef huisartsgeneeskunde in een deelgemeente van Antwerpen (maart 2018 – januari 2019) stelde men vast dat slechts 1 huisarts op de 14 vindt dat het behandelen van familieleden niet aangewezen is (6).

Wanneer geconfronteerd met ziekte van familie- of gezinsleden zijn artsen vaak geconfronteerd met specifieke persoonlijke conflicten en professionele verwachtingen (7). Deze elementen worden in dit onderzoek weinig in de diepte bestudeerd. Een recente Nederlandse studie zocht door middel van focusgroepen naar de elementen van complexiteit die bij een dergelijke vraag om zorg meespelen (8). Vijf focusgroepen van junior artsen ($n=33$) en 2 van senior artsen ($n=16$) namen deel. Men weerhield de volgende interrelationele factoren: de aard van de relatie met het familielid, de graad van vertrouwen in de deskundigheid van de arts, de consequenties van een mogelijke vergissing, het belang van de invloed op de balans werken-leven en het risico van verstoring van de normale arts-patiëntrelatie. Wetenschappelijke verdieping van deze relationele elementen ontbreekt voorlopig in de literatuur. Het zou nuttig zijn mocht hierover meer onderzoek gebeuren in de Belgische context, waarbij men naast het registreren van kwantitatieve gegevens ook aandacht besteedt aan de medische haalbaarheid en de emotionele impact van het behandelen van aanverwanten door de (huis)arts.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Over dit gevoelig onderwerp bestaan geen Belgische richtlijnen, evenmin doet de Orde van Geneesheren van België hierover uitspraken. De KNMG (Koninklijke Nederlandsche Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst) raadt wel een ‘terughoudendheid aan bij het behandelen van vrienden of familieleden, behoudens in noodsituaties’ en argumenteert dit met te wijzen op de mogelijkheid van het vermengen van de rollen van de arts waardoor de professionele afstand onvoldoende in acht genomen kan worden (9,10).

Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde Duitse observationele studie met mogelijke selectiebias toont aan dat de meeste huisartsen medische handelingen uitvoeren bij familieleden en dit meestal buiten de gangbare professionele routine. Het zou nuttig zijn mocht er meer onderzoek over dit onderwerp gebeuren in de Belgische context. Naast het registreren van kwantitatieve gegevens zou men hierbij ook aandacht moeten besteden aan de medische consequenties en de emotionele impact van het behandelen van aanverwanten door de (huis)arts.

Referenties

1. American Medical Association. Code of Medical Ethics: AMA; 2016.
2. Medical Board of Australia. Codes, Guidelines and Policies; 2014.
3. Mücke NA, Schmidt A, Kersting C, et al. General practitioners treating their own family members: a cross-sectional survey in Germany. *BMC Prim Care* 2022;23:23. DOI: 10.1186/s12875-022-01631-z
4. Rennert M, Hagoel L, Epstein L, Shifroni G. The care of family physicians and their families: a study of health and help-seeking behaviour. *Fam Pract* 1990;7:96-9. DOI: 10.1093/fampra/7.2.96
5. Reagan B, Reagan P, Sinclair A. ‘Common sense and a thick hide’. Physicians providing care to their own family members. *Arch Fam Med* 1994;3:599-604. DOI: 10.1001/archfami.3.7.599
6. Nobus B, prom. Dr Kris Van den Broeck. Omgaan met familie als patiënt in de huisartsenpraktijk. ICHO. Masterproef Huisartsgeneeskunde 2017-2019.
7. Chen FM, Feudtner C, Rhodes LA, Green LA. Role conflicts of physicians and their family members: rules but no rulebook. *West J Med* 2001;175:236-40. DOI: 10.1136/ewjm.175.4.236
8. Giroldi E, Freeth R, Hanssen M, et al. Family Physicians managing medical request from family and friends. *Ann Fam Med* 2018;16:45-51. DOI: 10.1370/afm.2152
9. Knmg.nl. Url: <https://www.knmg.nl/>
10. Hendriks AC. Mag een arts familieleden en vrienden behandelen? *Ned Tijdsch Geneeskunde* 2017;161:D1610.

Milde chronische hypertensie tijdens de zwangerschap behandelen?

Referentie

Tita A, Szychowski S, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295

Duiding

Isabelle Dehaene, Vrouwenkliniek UZ Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Leidt het behandelen van milde chronische hypertensie tijdens de eerste helft van de zwangerschap tot minder maternale en perinatale complicaties in vergelijking met een afwachtend beleid?

Achtergrond

Chronische hypertensie tijdens de zwangerschap is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van pre-eclampsie (1,2). Er bestaat voldoende consensus om een bloeddruk $\geq 160/100$ mmHg te behandelen (3). Over de behandeling van bloeddrukken tussen 140/90 en 160/100 mmHg (milde hypertensie) is er minder eenduidigheid. Een in Minerva besproken RCT van 2015 toonde aan dat men met een strikte behandeling van 14 tot 34 weken zwangere vrouwen met een gemiddelde bloeddruk van 140/92 mmHg, ernstige hypertensie (160/110 mmHg) kan voorkomen, maar dat deze behandeling niet leidt tot minder foetale en maternale complicaties (4,5). In de duiding merkten we wel op dat deze studie mogelijk te weinig power had om een verschil in maternale en perinatale complicaties aan te tonen (4). Anderzijds toonden andere studies aan dat het gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap kan leiden tot een afname van de foetale groei (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - zwangere vrouwen met een nieuwe of gekende diagnose van milde chronische hypertensie; nieuwe diagnose = systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en < 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg en < 105 mmHg, twee maal gemeten met 4 uur tussen, vóór de zwangerschap of vóór de 20^{ste} zwangerschapsweek, bij een patiënte die nooit eerder behandeld werd voor hypertensie; bekende diagnose = eerder gestelde diagnose van hypertensie en eerdere of bestaande antihypertensieve behandeling (zowel leefstijlaanpassingen als antihypertensiva)
 - eenlingzwangerschap
 - vitale zwangerschap < 23 weken
- exclusiecriteria: bloeddruk ≥ 160 mmHg systolisch of ≥ 105 mmHg diastolisch, voorgeschiedenis van ernstige hypertensie (behalve tijdens een vorige zwangerschap), meerlingzwangerschap, secundaire oorzaak van chronische hypertensie, comorbiditeiten met hoog risico zoals diabetes mellitus sinds ≥ 20 jaar, chronisch nierlijden en hartziekten, bekende ernstige foetale anomalie of mors in utero in huidige zwangerschap, vermoeden van foetale groeiachterstand, gebroken vliezen of geplande verlossing, van plan om elders te bevallen, contra-indicatie voor labetalol of nifedipine, huidig middelenmisbruik, deelname aan een andere studie zonder goedkeuring, niet gewenste deelname door arts of patiënte
- uiteindelijke inclusie van 2 408 zwangere vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 32 (SD 6) jaar, gerekruteerd in 61 sites in de Verenigde Staten (7); 48% had een donkere huidskleur; de gemiddelde BMI bedroeg $37,7 \pm 10,0$ kg/m² in de interventiegroep en $37,5 \pm 9,6$ kg/m² in de controlegroep; 41% had een zwangerschapsduur van < 14 weken; 56% had bekende chronische

hypertensie en nam daarvoor medicatie (vooral labetalol en nifedipine); 22% had bekende chronische hypertensie en nam geen antihypertensiva; 45% nam aspirine (dit percentage nam toe tot >75% bij de bevalling).

Onderzoeksopzet

Multicenter, pragmatische, open-label, gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT)

- interventie (n=1 208): opstarten of verderzetten van antihypertensieve behandeling (labetalol of nifedipine met verlengde afgifte als eerste keuze) met als streefbloeddruk <140/90 mmHg
- controle (n=1 200): niet opstarten of stoppen van antihypertensieve behandeling tot wanneer ernstige hypertensie (>160/105 mmHg) wordt vastgesteld (indien (her)opgestart was de streefbloeddruk eveneens <140/90 mmHg).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: ernstige pre-eclampsie tot 2 weken postpartaal (BD >160/100 mmHg met symptomen en ziekte tekens van pre-eclampsie, proteïnurie en biochemische afwijkingen), iatrogene vroeggeboorte voor 35 weken, abruptio placentae, foetale sterfte of neonatale sterfte
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: foetale groeiachterstand (geboortegewicht < **percentiel** 10 voor zwangerschapsduur en geslacht), geboortegewicht < percentiel 5 voor zwangerschapsduur
- secundaire uitkomstmaten:
 - samengestelde maternale uitkomst (maternale sterfte of ernstige complicaties (hartfalen, CVA, encephalopathie, myocardinfarct of angina pectoris, longoedeem, opname op intensieve zorgen of intubatie, nierfalen); pre-eclampsie, ernstige hypertensie zonder pre-eclampsie, gemiddelde bloeddruk, sectio caesarea, bloedtransfusie
 - samengestelde neonatale uitkomst (bronchopulmonale dysplasie, retinopathie, necrotiserende enterocolitis, intraventriculaire hersenbloeding graad drie of vier), opname op neonatale intensieve zorgen, hospitalisatieduur, geboortegewicht <2 500 gram, hypoglycemie, bradycardie, hypotensie, ponderale index (geboortegewicht *100/hoogte³) (gram/cm³), hoofdomtrek, gewicht van de placenta
- intention-to-treatanalyse met imputatie van ontbrekende gegevens.

Resultaten

- de primaire samengestelde uitkomstmaat kwam statistisch significant minder vaak voor in de interventiegroep dan in de controlegroep (**relatief risico** 0,82 met 95% BI van 0,74 tot 0,92); in de subgroepen met nieuwe diagnose van hypertensie, bekende diagnose van hypertensie zonder gebruik van medicatie, personen met donkere huidskleur, hispanics, vrouwen met een BMI \geq 40 was het verschil tussen de interventie- en de controlegroep niet langer statistisch significant (*zie tabel 1*)
- tussen beide groepen was er geen statistisch significant verschil in geboortegewicht lager dan percentiel 10 en lager dan percentiel 5 voor zwangerschapsduur (relatief risico respectievelijk 1,04 met 95% BI van 0,82 tot 1,31 en 0,89 met 95% BI van 0,62 tot 1,26)
- pre-eclampsie, ernstige hypertensie zonder pre-eclampsie, geboortegewicht < 2500g kwamen statistisch significant minder vaak voor en de gemiddelde hoofdomtrek was statistisch significant groter in de interventiegroep versus de controlegroep (*zie tabel 2*).

Besluit van de auteurs

Bij zwangere vrouwen met milde chronische hypertensie was een strategie gericht op een streefbloeddruk van <140/90 mmHg geassocieerd met betere zwangerschapresultaten dan een strategie waarbij alleen ernstige hypertensie behandeld werd, en dit zonder toename van het risico van een te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute.

Belangenconflicten van de auteurs

Tien auteurs verklaren voor farmaceutische bedrijven te hebben gewerkt; de overige verklaren geen belangenconflicten te hebben; lijst te consulteren op: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2201295/suppl_file/nejmoa2201295_disclosures.pdf

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze multicenter RCT vertrekt van een duidelijk geformuleerde onderzoeksvraag. Er is een uitvoerig studieprotocol voorhanden met duidelijke in- en exclusiecriteria voor de studiepopulatie. De onderzoekers voerden vooraf een steekproefberekening uit die rekening hield met een incidentie van 16% voor de primaire uitkomstmaat in de controlegroep, 10% niet volgen van het studieprotocol of cross-over en 5% studie-uitval. Tijdens een interim-analyse bleek de incidentie van de primaire uitkomstmaat minstens 30% te bedragen. De studie-uitval bleef beperkt tot 3,1% in de interventiegroep en tot 3,8% in de controlegroep. De studie had dus zeker voldoende **power** (>80%) om een relatief verschil van $\geq 25\%$ in de primaire uitkomstmaat en van $>35\%$ in de primaire uitkomstmaat voor veiligheid aan te tonen. Voor de randomisatie maakte men gebruik van een computerprogramma en stratificeerde men per studiesite. De patiëntkarakteristieken van de patiënten zijn dan ook mooi gebalanceerd tussen beide groepen. De aard van de interventie, die gedetailleerd beschreven wordt, liet niet toe om deze studie dubbelblind uit te voeren. Als uitkomstmaten koos men echter voor objectieve parameters die door geblindeerde onderzoekers toegewezen werden. De onderzoekers voerden een intention to treat analyse uit met multiple imputatie. Ontbrekende gegevens werden geschat op basis van karakteristieken (diabetes, behandelingsstatus, leeftijd, BMI, bloeddruk ≥ 150 mmHg systolisch of ≥ 100 mmHg diastolisch) binnen iedere studiearm die de samengestelde uitkomstmaat kunnen voorspellen. Daarnaast werd ook nog een complete case-analyse (alleen deelnemers met gegevens voor de primaire uitkomstmaten) en een **per protocol-analyse** uitgevoerd, die gelijkaardige resultaten als met de intention-to-treatanalyse opleverden. De effectmaten van de secundaire uitkomsten zijn niet gecorrigeerd voor multiple testing en zijn dus louter hypothesevormend.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Uit de resultaten blijkt dat 14 tot 15 (NNT 14,7 met 95% BI van 9,4 tot 33,7) zwangere vrouwen met milde chronische hypertensie behandeld moeten worden om een samengesteld eindpunt van ernstige pre-eclampsie, iatrogene vroeggeboorte voor 35 weken, abruptio placentae, foetale sterfte of neonatale sterfte te voorkomen. We moeten wel benadrukken dat het hier gaat om een geselecteerde populatie (slechts 1 op de 12 gescreende vrouwen werd gerandomiseerd) wegens de strenge in- en exclusiecriteria. Er bestaan ook duidelijke verschillen tussen deze Amerikaanse studiepopulatie en de Belgische populatie. Het meest opmerkelijk is dat 47,5% van de patiënten een donkere huidskleur had en dat de gemiddelde BMI 38 kg/m² (!) bedroeg. 34,7% van de patiënten had zelfs een BMI ≥ 40 kg/m². Hoewel we voorzichtig moeten zijn om conclusies te trekken uit de subgroepanalyse, valt toch op dat het effect van de interventie groter bleek te zijn bij blanke vrouwen. In de behandelingsgroep kreeg de meerderheid van de patiënten labetalol (61,7%) of nifedipine (35,6%), wat wel overeenkomt met de Belgische praktijk. Op te merken valt dat de gemiddelde bloeddruk bij inclusie zowel in de interventie- als in de controle groep lager was dan 140/90 mmHg. Dit valt deels te verklaren doordat bij inclusie 56% van de patiënten in beide groepen reeds medicatie nam. De bloeddruk bleef evenwel tot 34 weken na randomisatie bij de overgrote meerderheid van de patiënten, en dus ook in de controlegroep, tussen 125 en 140 mmHg systolisch en tussen 75 en 90 mmHg diastolisch. Het gemiddelde verschil tussen de twee groepen was ook niet groot (3,1 mmHg systolisch en 2,3 mmHg diastolisch). Desondanks was er meer evolutie naar ernstige hypertensie en pre-eclampsie in de controlegroep. Ernstige hypertensie werd ook meer gezien in de minder streng

gecontroleerde arm (streefdoel diastolische bloeddruk lager dan 100 mmHg) van de CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) studie ten opzichte van de strikt geregelde groep (streefdoel 85 mmHg) (5,6).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Duodecimrichtlijn beveelt aan om bij zwangere vrouwen antihypertensiva op te starten wanneer de systolische bloeddruk hoger is dan 160 mmHg of de diastolische druk hoger is dan 105 mmHg, of zelfs vanaf lagere drukniveaus (>140/90 mmHg), wanneer de patiënte symptomen heeft (zoals hoofdpijn of gezichtsstoornissen) en/of proteïnurie en/of zwellingen vertoont. Nog lagere drukniveaus worden gehanteerd wanneer de vrouw diabetes of een chronische nieraandoening heeft (3). De streefbloeddruk ligt onder 140/90 mmHg. Bètablokkers, de alfa-bètablokker labetalol en vasodilerende langwerkende calciumantagonisten kunnen voor de medicamenteuze behandeling gebruikt worden. Ook nifedipine, clonidine, verapamil of prazosine kunnen gebruikt worden. ACE-inhibitoren, sartanen en diuretica moeten vermeden worden. De richtlijn van de European Society of Cardiology, die veel beter onderbouwd is, adviseert om alle zwangere vrouwen met een persisterende verhoogde bloeddruk van $\geq 150/95$ mmHg te behandelen (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C) (8). Bij zwangere vrouwen met zwangerschapshypertensie of bestaande hypertensie met gesuperponeerde zwangerschapshypertensie of hypertensie met subklinische orgaanschade of symptomen is behandeling noodzakelijk vanaf een bloeddruk >140/90 mmHg (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C). De voorkeursproducten zijn methyldopa (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs B), labetalol (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C) en calciumantagonisten (aanbeveling klasse I, niveau van bewijs C). Een recente netwerk meta-analyse schuift labetalol naar voor als voorkeursproduct omdat het mogelijk het risico van pre-eclampsie en foetale en neonatale sterfte verlaagt (9).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label RCT bij een geselecteerde groep Amerikaanse zwangere vrouwen in het eerste trimester met een nieuwe of bestaande diagnose van hypertensie (al dan niet behandeld met antihypertensiva) toont aan dat behandelen van milde chronische hypertensie met een streefwaarde van <140/90 mmHg in vergelijking met alleen behandeling vanaf een bloeddruk >160/105 mmHg, resulteert in betere zwangerschapsuitkomsten, zonder negatieve invloed op de foetale groei.

Referenties

1. Dehaene I, Roelens K, Poelman T. Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen? *Minerva* 2017;16(6):138-41.
2. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
3. Zwangerschapshypertensie (pre-eclampsie). Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 15/08/2017. Gescreend door ebpracticenet: 2018.
4. Laekeman G. Hypertensie bij zwangere vrouwen: strikt of minder strikt behandelen? *Minerva* duiding 15/07/2015.
5. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595
6. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87-92. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)08049-0
7. Tita A, Szychowski S, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92. DOI: 10.1056/NEJMoa2201295
8. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340

9. Bone J, Sandhu A, Abalos E, et al. Oral antihypertensives for nonsevere pregnancy hypertension: systematic review, network meta- and trial sequential analyses. *Hypertension* 2022;79:614-28. DOI: 10.1161/hypertensionaha.121.18415

Tabel 1. Verschil in het voorkomen van de primaire uitkomstmaat tussen de interventie- en de controlegroep in de verschillende subgroepen voor diagnose van hypertensie, ras/ethniciteit, aanwezigheid van diabetes, zwangerschapsduur, BMI; uitgedrukt in relatief risico (met 95% BI).

○ subgroep chronische hypertensie	
▪ nieuwe diagnose (22% van de populatie)	1,00 (0,76 – 1,31)
▪ diagnose met medicatie (56%)	0,73 (0,63 – 0,86)
▪ diagnose zonder medicatie (22%)	0,88 (0,71 – 1,10)
○ subgroep op basis van ras/ethniciteit	
▪ non-hispanic wit (28%):	0,76 (0,58 – 0,99)
▪ non-hispanic zwart (48%)	0,88 (0,75 – 1,03)
▪ hispanic (20%)	0,81 (0,64 – 1,02)
▪ andere (4%)	0,60 (0,34 – 1,03)
○ subgroep diabetes	
▪ ja (16%)	0,75 (0,59 – 0,94)
▪ neen (84%)	0,84 (0,72 – 0,95)
○ subgroep zwangerschapsduur bij inclusie	
▪ <14 weken (40%)	0,79 (0,66 – 0,94)
▪ ≥14 weken (60%)	0,84 (0,72 – 0,98)
○ BMI (kg/m ²) bij inclusie	
▪ <30 (23%)	0,69 (0,53 – 0,90)
▪ 30-40 (42%)	0,78 (0,65 – 0,93)
• ≥40 (35%)	0,98 (0,81 – 1,19)

Tabel 2. Verschil in het voorkomen van de secundaire uitkomstmaten tussen de interventie- en de controlegroep; uitgedrukt in relatief risico of in gemiddeld verschil.

- uitgedrukt in relatief risico:	
○ samengestelde maternale uitkomst	0,75 (0,45 – 1,26)
○ pre-eclampsie	0,79 (0,69 – 0,89)
○ ernstige hypertensie zonder pre-eclampsie	0,82 (0,74 – 0,90)
○ sectio caesarea	1,01 (0,93 – 1,10)
○ bloedtransfusie	0,86 (0,59 – 1,27)
○ samengestelde neonatale uitkomst	0,77 (0,45 – 1,30)
○ opname op neonatale intensieve zorgen	0,91 (0,81 – 1,02)
○ geboortegewicht <2 500 gram	0,83 (0,71 – 0,97)
○ hypoglycemie	0,97 (0,81 – 1,17)
○ bradycardie	0,88 (0,55 – 1,42)
○ hypotensie	0,43 (0,18 – 1,05)
- uitgedrukt in gemiddeld verschil:	
○ gemiddelde klinische bloeddruk	
▪ systolisch	-3,11 (-3,95 tot 2,28) mmHg
▪ diastolisch	-2,33 (-2,97 tot 0,04) mmHg
○ zwangerschapsduur	0,24 (-0,15 tot 0,62) dagen
○ opnameduur op neonatale intensieve zorgen:	-0,05 (-0,18 tot 0,09) dagen
○ ponderale index	0,16 (-0,11 tot 0,43) gram/cm ³
○ hoofdomtrek	0,31 (0,06 tot 0,56) cm
○ gewicht placenta	1,67 (-17,57 tot 20,91) gram

Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ontremd gedrag bij dementie

Referentie

Burley C, Burns K, Brodaty H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to reduce disinhibited behaviors in dementia: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2022;1-17. DOI: 10.1017/S1041610222000151

Duiding

Mirko Petrovic, sectie Geriatrie, vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen voor ontremd gedrag bij personen met dementie?

Achtergrond

Ontremd gedrag verwijst naar iemands onvermogen om zijn/haar gedrag te controleren. Bij personen met dementie wordt ontremd gedrag geplaatst naast andere gedrags- en psychologische symptomen zoals agitatie, agressie, apathie, depressie, waanideeën, hallucinaties en slaapstoornissen. Behalve agitatie en agressie behelst ontremd gedrag ook impulsieve gedragingen (zoals gokken, intensief online shoppen, risico's nemen) en seksueel ontremd gedrag (ongepast seksueel verbaal en/of fysiek gedrag, hyperseksualiteit). De oorzaak van ontremd gedrag bij dementie is multifactorieel. Het heeft niet alleen te maken met de aard en de ernst van de dementie, maar ook met een eventuele samenhang met psychiatrische problematiek of met lichamelijke factoren zoals pijn, infectie en obstipatie. Ontremd gedrag kan ook een reactie zijn op het gedrag van een ander, of te maken hebben met de manier waarop de omgeving omgaat met de patiënt. Gezien de complexiteit van het begrip zijn de prevalentiecijfers van ontremd gedrag bij dementie inconsistent. Zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies worden overwogen om ontremd gedrag af te remmen (1).

Samenvatting

Methodologie

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en PsychINFO, Social Work Abstracts, Cochrane Central Register of Controlled Trials; tussen 2002 en maart 2020
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- reviews, originele artikels, case reports, cohortstudies en gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) over medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies met relevante uitkomstmaten voor sociale en/of seksuele ontremming bij dementie
- exclusie van studies bij personen met andere hersenaandoeningen dan dementie en onderzoek bij dieren
- uiteindelijke inclusie van 9 medicamenteuze en 21 niet-medicamenteuze interventiestudies (2).

Bestudeerde populatie

- personen met dementie en ontremd gedrag.

Uitkomstmeting

- mate van ontremd gedrag; in de meeste studies gemeten met de **Neuropsychiatric Inventory (NPI)**
- aparte effectgroottes voor verschillende studies en gemiddelde effectgrootte voor RCT's.

Resultaten

- *medicamenteuze interventies*
 - van de 9 geïnccludeerde studies zag men in 7 studies (n=2 825) een statistisch significante daling van ontremd gedrag met rivastigmine (N=1), galantamine (N=1), citalopram (N=1), risperidon (N=1), pijnbestrijding (N=1), alternatieve producten (N=2); in geen enkele studie was ontremd gedrag de primaire uitkomstmaat
 - gemiddelde effectgrootte voor de 3 RCT's was klein tot matig (Cohen's $d=0,27$)
- *niet-medicamenteuze interventies*
 - van de 21 geïnccludeerde studies zag men in 7 studies (n=1 563) een statistisch significante daling van ontremd gedrag met specifieke zorgmodellen (zoals verwijzing naar een gespecialiseerde psychiatrische zorginstelling, een cognitieve- en gedragsunit, een tehuis voor ouderen met dementie) (N=3), opleiding van zorgpersoneel (N=2), muzikale interventie in groep (N=1) en fysieke activiteit (N=1); in geen enkele studie was ontremd gedrag de primaire uitkomstmaat
 - gemiddelde effectgrootte voor de 7 RCT's was matig (Cohen's $d=0,49$).

Besluit van de auteurs

Medicamenteuze (waaronder pijnbestrijding en antidepressiva) en, in grotere mate, niet-medicamenteuze benaderingen (zorgmodellen, onderwijs/training, lichaamsbeweging, en muziek) zijn effectief in het verminderen van ontremd gedrag.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd gefinancierd door het Dementia Center for Research Collaboration en ondersteund door de Australische regering, National Health en Medical Research Council.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs. verklaren geen belangenvermenging; één auteur is adviseur geweest voor Biogen, Nutricia Australia, Roche, en Skin2Neuron.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De literatuurzoektocht en selectie van artikels worden correct beschreven. Ondanks een uitgebreide lijst van zoektermen is het toch mogelijk dat de auteurs relevante studies gemist hebben omdat sommige studies andere termen voor 'ontremd gedrag' (zoals dwangmatig en impulsief gedrag) gebruiken. De auteurs waren niet in staat om een uitgebreide meta-analyse uit te voeren door de grote klinische heterogeniteit tussen de studies. Er ontbreekt een conceptueel kader dat de onderliggende mechanismen van ontremming beschrijft. Daardoor is het moeilijk om vooraf te voorspellen welke benaderingen het meest effectief zouden kunnen zijn, bij wie en bij welke subtypes van ontremd gedrag. De uitkomstmaat 'ontremd gedrag' van de systematische review was niet de primaire uitkomstmaat in de originele studies. De auteurs maakten gebruik van een ad hoc samengesteld instrument om de methodologische kwaliteit van de verschillende studies te bepalen. Men hield rekening met de methodologie van de studie, de selectie van proefpersonen, de uitkomstmeting en de statistische analyse. De auteurs beweren dat de methodologische kwaliteit van alle interventiestudies sterk was (score ≥ 11 op 16). Gedetailleerde resultaten van deze analyse zijn echter niet terug te vinden, noch in het artikel zelf, noch in de supplementen bij het artikel. We weten bijvoorbeeld dus niet hoeveel RCT's met medicamenteuze interventies blind zijn uitgevoerd, of welke studies met niet-medicamenteuze interventies een blinde uitkomstmeting hadden.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs geven de effectgroottes van de individuele studies weer, alsook een gemiddelde effectgrootte van de geïncludeerde RCT's. Niet-medicamenteuze benaderingen bleken daarbij effectiever te zijn dan een medicamenteuze aanpak. De meeste studies hadden echter geen placebogroep. Gezien de hoge placeborespons die bij sommige niet-medicamenteuze benaderingen te verwachten is en rekening houdend met een mogelijk belangrijke kans op spontane verbetering kan dit de resultaten overschat hebben. In de meeste studies werd ontremd gedrag gemeten met behulp van de NPI-schaal. Omdat dit instrument ook peilt naar impulsief gedrag, onaangepaste gedragingen en uitspraken, seksueel onaangepast gedrag en stoornissen in de impulsbeheersing lijkt het zeer geschikt om ontremd gedrag bij demente personen te evalueren. Hoewel deze schaal een hoge inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid heeft, bestaan er wel twijfels over het discriminerend vermogen van de test (3). Bovendien wordt ook onvoldoende rekening gehouden met persoonsgebonden en socioculturele factoren.

Modellen van zorg en educatie omvatten vaak benaderingen met meerdere componenten (denk hier bijvoorbeeld aan persoonsgerichte zorg), soms gecombineerd met medicamenteuze benaderingen (zoals medicatiereview en management) (4). Dat maakt het moeilijk om medicamenteuze en niet-medicamenteuze benaderingen van elkaar te onderscheiden, hoewel de nadruk meestal ligt op het pas inzetten van medicamenteuze benaderingen wanneer een niet-medicamenteuze aanpak niet effectief blijkt te zijn. De systematische review rapporteert niets over de subdomeinen van ontremd gedrag (zoals vocaal, verbaal, fysiek en seksueel). Het is onduidelijk of deze subdomeinen niet geanalyseerd werden dan wel of hierover niet gerapporteerd werd wegens het ontbreken van effect.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NHG-Standaard stelt een methodische aanpak voor om probleemgedrag bij dementie aan te pakken (1). Voor een optimale aanpak van probleemgedrag is het belangrijk om vooreerst inzicht te krijgen in de oorzaak ervan. Een grondige analyse van het gedrag is daarom essentieel. Daarnaast is een grondig onderzoek met (hetero-)anamnese, lichamelijk onderzoek en psychiatrisch onderzoek noodzakelijk om het probleem duidelijk te kunnen definiëren. Niet-medicamenteuze interventies worden als eerstelijnsbehandeling voorgesteld zonder specifiek te vermelden welke de voorkeur genieten. Een medicamenteuze interventie kan, bij voorkeur in overleg met een geriater of gerontopsychiater, overwogen worden wanneer een niet-medicamenteuze benadering onvoldoende effect heeft en de gedragsstoornissen een gevaar betekenen voor de patiënt, zijn omgeving of de verzorgers. Het voorschrijven van antipsychotica moet afgewogen worden ten opzichte van mogelijke ernstige ongewenste effecten. Regelmatig moeten pogingen ondernomen worden om antipsychotica af te bouwen of te stoppen (5-10).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met originele studies van een onduidelijke methodologische kwaliteit suggereert dat bepaalde medicamenteuze en, in sterkere mate, niet-medicamenteuze benaderingen ontremd gedrag verminderen bij personen met dementie. Door de grote klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies, het gebrek aan placebogecontroleerde studies, alsook het feit dat ontremming niet als primaire uitkomst onderzocht werd en men bovendien mogelijk minder accurate meetinstrumenten gebruikte om ontremming te evalueren, moeten deze resultaten met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Referenties

1. Dieleman-Bij de Vaate AJ, Eizenga WH, Lunter-Driever PG, et al. Dementie. NHG-Standaard 2020.
2. Burley C, Burns K, Brodaty H. Pharmacological and nonpharmacological approaches to reduce disinhibited behaviors in dementia: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2022;1-17. DOI: 10.1017/S1041610222000151
3. Lai CK. The merits and problems of Neuropsychiatric Inventory as an assessment tool in people with dementia and other neurological disorders. *Clin Interv Aging* 2014;9:1051-61. DOI: 10.2147/CIA.S63504
4. Zwijsen S, Smalbrugge M, Eefsting J, et al. Coming to grips with challenging behavior: a cluster randomized controlled trial on the effects of a multidisciplinary care program for challenging behavior in dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:531.e1-531.e10. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.04.007
5. De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5(1):7-10.
6. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608. DOI: 10.1001/jama.293.5.596
7. Petrovic M, De Meyere M. Afbouw van neuroleptica bij RVT-bewoners met dementie. *Minerva* 2007;6(6):99-100
8. Fossey J, Ballard C, Juszcak E, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-61. DOI: 10.1136/bmj.38782.575868.7C
9. Azermai M, Bourgeois J, Petrovic M. Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties. *Minerva* 2012;11(6):75-6
10. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69. DOI: 10.1001/jama.2011.1360

Gelijktijdige of gespreide toediening van covid-19- en influenzavaccins?

Referentie

Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de veiligheid en de immunogeniciteit van het tegelijk toedienen van een covid-19-vaccin (ChAdOx1 adenovirusvectorvaccin of BNT162b2 mRNA-vaccin) en een geïnactiveerd influenzavaccin (trivalent (indien >65 jaar) of quadrivalent (indien <65 jaar))?

Achtergrond

Sars-CoV-2-varianten zullen weerkerend infectiegolven veroorzaken en covid-19-hervaccinaties zullen waarschijnlijk de regel worden net zoals de jaarlijks weerkerende influenzavaccinaties. Om logistieke redenen en om de druk op de gezondheidszorgvoorzieningen te verminderen, zou het handig zijn beide vaccins tegelijk te kunnen toedienen. De voorwaarde is wel dat hierdoor de effectiviteit niet afneemt en/of de ongewenste effecten niet toenemen (1).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen 18 jaar of ouder, die reeds een eerste covid-19-vaccin toegediend kregen (ChAdOx1 adenovirusvectorvaccin 56 tot 90 dagen voordien; BNT162b2 mRNA-vaccin 28 tot 90 dagen voordien), volgens de richtlijnen voor leeftijd en comorbiditeit in aanmerking kwamen voor influenzavaccinatie en in het bezit waren van een elektronisch communicatiemiddel
- exclusiecriteria: een ander vaccin gekregen in de 30 dagen voor inclusie, bloed of bloederivaten of immunoglobulines gekregen in de drie maanden voor inclusie, bekende allergie voor een van de bestanddelen van de vaccins, bekende bloedingsneiging of continu gebruik van anticoagulantia, verdacht voor of bekend met drug- en/of alcoholafhankelijkheid, bekende progressieve neurologische ziekte, verhoogd risico voor trombo-embolische gebeurtenissen (in de loop van de studie als exclusie criterium toegevoegd)
- uiteindelijke inclusie van 679 deelnemers, 58% vrouwen, met een mediane leeftijd die varieerde tussen 51 en 69 jaar.

Studieopzet

Multicenter fase 4 gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie met twee studiearmen:

- interventiegroep (n=340): tweede covid-19-vaccin gecombineerd met een influenzavaccin (dag 0), na drie weken gevolgd door een placebo (dag 21)
- controlegroep (n=339): tweede covid-19-vaccin gecombineerd met een placebo (dag 0), na drie weken gevolgd door een influenzavaccin (dag 21)

- de twee vaccins werden in twee verschillende armen toegediend door een niet-geblindeerde medewerker; deelnemers, artsen die de causaliteit van de ongewenste effecten evalueerden en laboranten waren niet geblindeerd
- opvolging gedurende 6 weken (42 dagen).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers met één of meer systemische ongewenste effecten in de eerste 7 dagen na vaccinatie op dag 0 (koorts >38°C; koortsig gevoel (=warmtegevoel, zweten en rillen); koudegevoel; gewrichtspijn; spierpijn; moeheid; hoofdpijn; malaise; nausea; braken; diarree; dagelijks gemeld met een elektronisch dagboek
- secundaire uitkomstmaten:
 - bevroegde lokale reacties zoals pijn, roodheid, warmte, jeuk, zwelling en verharding in de 7 dagen na vaccinatie op dag 0 en op dag 21; spontaan gemelde systemische en lokale reacties
 - immunologische uitkomsten: Sars-CoV-2 spike-proteïne immunoglobuline concentratie in serum op dag 0 en 21; hemagglutinine antilichaam inhibitie in serum op dag 0, 21 en 42 tegen de 4 influenzastammen A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata en B/Victoria
 - aantal dagen arbeidsongeschiktheid, houding van deelnemers tegenover een gelijktijdige toediening, succes van de blinding met de **Bang Blinding Index**
- de bovenste marge van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het risicoverschil tussen gelijktijdige toediening van een influenzavaccin en een covid-19-vaccin versus toediening van een covid-19-vaccin alleen voor de primaire uitkomstmaat moest kleiner zijn dan 0,25 om als niet-inferieur beschouwd te worden
- intention-to-treat- en per protocol-analyse.

Resultaten:

- naargelang het toegediende influenza- en covid-19-vaccin werden 6 cohorten opgevolgd:
 - a) 129 deelnemers kregen een adenovirusvector (ChAdOx1) covid-19 vaccin op dag 0 plus een cellulair quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
 - b) 139 deelnemers kregen een mRNA-vaccin (BNT162b2) op dag 0 plus een cellulair quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
 - c) 146 deelnemers kregen een adenovirusvector (ChAdOx1) covid-19-vaccin op dag 0 plus een MF59C adjuvant trivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
 - d) 79 deelnemers kregen een mRNA-vaccin (BNT162b2) op dag 0 plus een MF59C adjuvant trivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
 - e) 128 deelnemers kregen een adenovirusvector (ChAdOx1) covid-19-vaccin op dag 0 plus een recombinant quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
 - f) 58 deelnemers kregen een mRNA-vaccin (BNT162b2) op dag 0 plus een recombinant quadrivalent influenzavaccin op dag 0 of 21
- de mediane leeftijd was 51 jaar in de groepen met een acellulair quadrivalent influenzavaccin (a) en b)); 69 jaar in de groepen met een MF59C adjuvant trivalent influenzavaccin (c) en d)) en 52 jaar in de groepen met een recombinant quadrivalent influenzavaccin (e) en f))
- 254/330 (77%) van de deelnemers in de groep met gelijktijdige toediening van beide vaccins vermeldde één of meer ongewenste systemische effecten in de eerste 7 dagen versus 239/321 (75%) in de controlegroep; dat kwam neer op een risicoverschil van -1,29 (95% BI van -14,69 tot 12,11) in groep a), van 6,17 (95% BI van -6,27 tot 18,61) in groep b), van -12,89 (95% BI van -34,15 tot 8,37) in groep d), van 2,53 (95% BI van -13,25 tot 18,31) in groep e) [zonder overschrijding van de non-inferioriteitsmarge van 25%] en van 10,29 (95% BI van -5,44 tot 26,03) in groep c) en van 6,75 (95% BI van -11,75 tot 25,25) in groep f) [met overschrijding van de non-inferioriteitsmarge van 25%]
- de meeste systemische reacties na vaccinatie waren mild tot matig in ernst; vermoeidheid was de meest vermelde klacht

- de bevraagde lokale en spontaan gemelde systemische en lokale ongewenste effecten waren gelijk in beide groepen
- er was één hospitalisatie ten gevolge van ernstige hoofdpijn en visusstoornis, die gelinkt werd aan de interventie
- er was geen verschil in immuunrespons
- 3% van de werkende deelnemers (11/356) hadden na vaccinatie 0,5 tot 2 dagen werkverlet; 1% van de deelnemers (9/670) gaf aan niet te willen kiezen voor een gecombineerde toediening; de Bang Blinding Index bedroeg 0,33 (0,26-0,40) in de groep met gelijktijdige toediening van de vaccins en 0,26 (0,19-0,33) in de groep met gespreide toediening.

Besluit van de auteurs

De combinatie van een adenovirusvector of een mRNA covid-19-vaccin met een naar gelang de leeftijd tri- of quadrivalent influenzavaccin resulteerde niet in een veiligheidsrisico of een vermindering van de immuunrespons. Gelijktijdige toediening van covid-19-vaccins en influenzavaccins in het volgende vaccinseizoen zou de belasting op de gezondheidsvoorzieningen moeten verminderen waardoor tijdige vaccinatie en bescherming tegen covid-19 en influenza mogelijk wordt voor diegenen die het nodig hebben.

Financiering van de studie

Sponsoring van deze studie gebeurde door de National Institute for Health Research Policy Research program en de University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs hebben grants ontvangen van vaccinproducerende farmaceutische bedrijven tijdens en/of buiten de uitvoering van deze studie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een goed uitgevoerde non-inferioriteitsstudie, waarbij de veiligheid van een gelijktijdige toediening van een covid-19-vaccin met een influenzavaccin het primaire doel was. Er werd een steekproefgrootte van minstens 126 deelnemers per cohort berekend om met 80% power non-inferioriteit met een marge van 25% te kunnen aantonen voor een geschatte primaire uitkomst van 50% in de placebogroep. De marge van 25% is een consensus onder experts en ligt onder de 30% die de FDA ooit als limiet voor non-inferioriteitsstudies heeft aanbevolen. Meestal wordt er gekeken naar de non-inferioriteit voor gunstige effecten, waarbij de nieuwe interventie voordelen biedt op vlak van ongewenste effecten, kostprijs, gemak van toediening, enzovoort (2). In deze studie nam men echter de ongewenste effecten als primaire uitkomstmaat, waarbij het voordeel zich vooral op logistiek vlak zou moeten bevinden. Men splitste de studie op in zes verschillende cohorten op basis van de toediening van twee verschillende covid-19-vaccins en drie verschillende influenzavaccins. De randomisatie en de beoordeling van de uitkomsten gebeurde dus per groep. Twee groepen (BNT162b2 plus MF59C adjuvant trivalent of recombinant quadrivalent influenzavaccin) konden onvoldoende deelnemers includeren, waardoor uitspraken over deze combinaties onzeker zijn. Er is weinig verschil tussen de intention-to-treat- en per protocol-analyse wegens de beperkte studie-uitval. Een non-inferioriteitsstudie dient echter vooral per protocol beoordeeld te worden (2). Diegenen die de vaccins moesten toedienen waren niet geblindeerd terwijl de patiënten en de effectbeoordelaars wel geblindeerd waren. Sommige deelnemers konden wel raden in welke groep ze waren ingedeeld (Bang Blinding Indices >0). Vermits de meerderheid aangaf een gelijktijdige toediening wel genegen te zijn kan dit de zelf gerapporteerde neveneffecten beïnvloed hebben.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie had niet tot doel om een non-inferioriteit van de immuunrespons en de klinische effectiviteit (secundaire uitkomstmaten) van de covid-19- en influenzavaccins te beoordelen. De keuze van de twee verschillende covid-19-vaccins en de drie influenzavaccins is gebaseerd op de vaccins die gebruikt worden in het Verenigd Koninkrijk waar deze studie werd uitgevoerd. De verschillende soorten influenzavaccin worden daar voor verschillende leeftijdsgroepen aanbevolen. In België is er één hooggedoseerd influenzavaccin ter beschikking specifiek voor ouderen (>65 jaar) die in een woonzorgcentrum verblijven. De meerwaarde hiervan is echter beperkt (3).

Je kan discussiëren over het gekozen primaire eindpunt en de opvolgtermijn van bevroegde systemische ongewenste effecten in de eerste 7 dagen na toediening. Waarom niet alle ongewenste effecten opvolgen gedurende 21 dagen? De meeste ongewenste effecten treden echter wel op in deze eerste 7 dagen met uitzondering van zeldzame ernstige ongewenste effecten, waarvan de link met de vaccinatie zeer moeilijk te leggen is en waarvoor deze studie niet voldoende power had. Opvallend is het hoge percentage bevroegde systemische ongewenste effecten dat men rapporteerde in de eerste 7 dagen na vaccinatie (dag 0), zowel in de groep met gecombineerde vaccinatie (77%) als in de groep met alleen een covid-19-vaccinatie (75%). Dat hoge percentage moet dus logischerwijs in hoofdzaak te wijten zijn aan de covid-19-vaccins. Dat cijfer ligt hoger dan kan teruggevonden worden in de originele vaccinstudies na het toedienen van de eerste dosis. Zo geeft de studie over het BNT162b2-vaccin een cijfer van 51% voor vermoeidheid en 39% voor hoofdpijn bij de 55-plussers (4). In de studies met het ChAdOx1-vaccin rapporteerde men wel 77% systemische symptomen bij de 56- tot 69-jarigen (5). Merk op dat het percentage ook hoger ligt dan de vooropgestelde 50% die men gebruikte voor de steekproefgrootteberekening. Het verschil van 2% is dus aan de gelijktijdige toediening met het influenzavaccin toe te schrijven. Hieruit kunnen we afleiden dat, mocht de studie anders zijn opgezet waarbij in beide onderzoeksgroepen het influenzavaccin gegeven werd waaraan men al dan niet een covid-19-vaccin toevoegde, het verschil in systemische ongewenste effecten waarschijnlijk veel groter zou zijn geweest. Het lijkt erop dat de vooropgestelde non-inferioriteitsmarge van 25%, die ook voor deze opzet zou gelden, zou overschreden zijn. Deze alternatieve opzet was logischer geweest vanuit het standpunt dat de bereidwilligheid om zich te laten vaccineren met een goed getolereerd griepvaccin wel eens in gevaar kan komen door toevoeging van een covid-19-vaccin met opvallend veel ongewenste effecten. Er is een beperkt aantal andere gelijkaardige studies die bovendien andere covid-19-vaccins (Moderna, Novavax) gebruiken en naast een cellulair en adjuvant (Novavax studie) ook een hooggedoseerd influenzavaccin inzetten (Modernastudie) (6,7). Interessant aan deze studies is wel de aanwezigheid van een groep die alleen het influenzavaccin kreeg toegediend en zelfs van een volledige placebogroep (fysiologische zoutoplossing)(Novavaxstudie). Opvallend werden in deze placebogroep ook 36,3% systemische ongewenste effecten gerapporteerd (7). In de hier besproken studies wordt het vaccin in twee verschillende lichaamsdelen toegediend. Onderzoek is lopend om beide vaccins in één spuitje aan te bieden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Hoge Gezondheidsraad geeft aan dat er op basis van de hier besproken studie geen bezwaar is om een covid-19- en een influenzavaccin samen toe te dienen (3,8). Momenteel is er nog steeds een probleem van bewaring van de mRNA-covid-19-vaccins en dat veroorzaakt logistieke problemen. Voorlopig wordt de toediening van het covid-19-vaccin door de overheid georganiseerd en gebeurt de griepvaccinatie door de huisartsen (eerste lijn).

Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde non-inferioriteitsstudie toont aan dat er geen veiligheidsprobleem is bij het gelijktijdig toedienen van een covid-19- en een influenzavaccin. De studie was echter niet opgezet om non-inferioriteit op vlak van effectiviteit aan te tonen.

Referenties

1. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, et al. ComfluCOV Trial Group. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet* 2021;398:2277-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
3. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep - Winterseizoen 2022-2023. Advies nr. 9699. HGR 2022.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
5. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396:1979-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1. Erratum in: *Lancet* 2021;396:1978. Erratum in: *Lancet* 2021;397:1350.
6. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥ 65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med* 2022;10:392-402. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00557-9
7. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, et al; 2019nCoV-302 Study Group. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:167-79. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00409-4
8. Hoge Gezondheidsraad. Gelijktijdige toediening van vaccins tegen COVID-19 met andere vaccins (Simultane vaccinatie). Advies nr. 9675. HGR 2021.

Topisch gebruik van tocoferolacetaat versus nitroglycerine voor chronische anale fissuren

Referentie

Ruiz-Tovar J, Llaveró C. Perianal application of glyceryl trinitrate ointment versus tocopherol acetate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2022;65:406-12. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002120

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van topisch tocoferolacetaat in vergelijking met de standaard behandeling bestaande uit nitroglycerinezalf, op pijnstilling en genezing van chronische anale fissuren?

Achtergrond

Bij personen met constipatie kan passage van harde stoelgang de anale dermis beschadigen, met hypertonie van de sfincter tot gevolg. Daardoor kan een chronische anale fissuur ontstaan. De behandeling van chronische anale fissuren richt zich daarom op het verminderen van de overdruk in de sfincter waardoor de doorbloeding verbetert en de wonde kan helen. Alhoewel minder doeltreffend dan sfincterotomie (1), blijft een conservatieve behandeling eerste keuze omwille van de afwezigheid van ernstige ongewenste effecten, zoals fecale incontinentie (2). Naast hygiënische maatregelen (zoals zitbaden) worden vaak topische vasodilatoren zoals nifedipine, diltiazem en nitroglycerine voorgeschreven. Deze verminderen de druk in de sfincter en bevorderen de lokale bloedtoevoer. Niettegenstaande het bewijs van klinische winst op korte termijn is de kans op herval groot (1). Omwille van zijn vasodilaterende, anti-inflammatoire en wondhelende eigenschappen (3) lijkt topisch gebruik van vitamine E of tocoferolacetaat een nuttig alternatief te zijn (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: symptomatische chronische (minstens 6 weken) anterieure of posterieure anale fissuur ondanks hygiënische maatregelen (warme zitbaden, dieet rijk aan vezels, vezelsupplementen, veel drinken, gebruik van over-the-counterpijnstillers)
- exclusiecriteria: recidiverende anale fissuren, inflammatoire darmziekten, immunosuppressie, hiv, tbc, seksueel overdraagbare aandoening, zwangerschap of borstvoeding, jonger dan 18 jaar, voorgeschiedenis van hoofdpijn en hartziekte, intolerantie of contra-indicatie voor nitraten, geslotenhoekglaucoom
- uiteindelijke inclusie van 160 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 49,6 ($\pm 8,2$) jaar, 56% vrouwen; alle patiënten hadden anale pijn en 70% had rectaal bloedverlies; 92% had een posterieure fissuur.

Onderzoeksopzet

Monocenter gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallele groepen:

- nitroglycerinegroep (n=80): met een vingerling tweemaal daags aanbrengen van 2,5 ml nitroglycerine 0,4% zalf (Rectogesic®) ter hoogte van het distale anale kanaal
- tocoferolacetaatgroep (n=80): met een vingerling tweemaal daags aanbrengen van 1 ml tocoferolacetaat (vitamine E) 100% olie (Filme Olio®)* ter hoogte van het distale kanaal
- beide behandelingen werden 8 weken volgehouden en gecombineerd met een vezelrijk dieet.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: anale pijn, gemeten op een VAS (0 tot 100 mm), na 8 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: heling (afwezigheid van anale pijn en anaal bloedverlies + epithelialisatie (volledige bedekking met huid of slijmvlies) van de fissuur bij klinisch onderzoek) na 8 weken behandeling; herval (symptomen en aanwezigheid van anale fissuur bij klinisch onderzoek) 16 weken na het einde van de behandeling; zelfgerapporteerde therapietrouw
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: na 8 weken behandeling was de anale pijn gedaald van 75,9 (SD 25,2) tot 22,6 (SD 4,4) mm in de glycerinegroep en van 79,3 (SD 22,8) tot 9,8 (SD 1,4) mm in de tocoferolgroep; gemiddeld 10,9 mm (met 95% BI van 4,3 tot 18,6; $p=0,018$) meer daling in de tocoferolgroep
- secundaire uitkomstmaten: na 8 weken behandeling waren meer patiënten geheeld in de tocoferolgroep versus de glycerinegroep (86,3% versus 66,3%; $p=0,003$); 16 weken na het einde van de behandeling herviel 13,2% van deze patiënten in de glycerinegroep versus 2,9% in de tocoferolgroep ($p=0,031$).

*niet beschikbaar in België.

Besluit van de auteurs

Anale pijn was significant lager met tocoferolacetaatolie dan met nitroglycerinezalf na 8 weken behandeling. Tocoferolacetaatolie gaf ook significant betere resultaten wat heling en herval betreft, 16 weken na het stoppen van de behandeling.

Financiering van de studie

Niet meegedeeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De randomisatie in deze RCT is waarschijnlijk correct uitgevoerd omdat er geen statistisch significante verschillen waren in karakteristieken tussen beide studiegroepen. Of men bij de randomisatie ook concealment of allocation respecteerde, wordt niet duidelijk vermeld. De auteurs voerden wel een powerberekening uit. Ze baseerden zich op hun niet-gepubliceerde ervaringen met gebruik van nitroglycerinezalf bij patiënten met een chronische anale fissuur. Hierbij stelden ze vast dat met nitroglycerinezalf anale pijn verminderd kon worden tot gemiddeld 20 ± 4 mm. Ze verwachtten hieruit dat met tocoferolacetaatolie de anale pijn na 8 weken behandeling zou dalen tot 10 mm, 10 mm meer dus dan met nitroglycerinezalf. Er waren 80 patiënten vereist per studiegroep om met 80% power dit verschil te kunnen aantonen. Door de keuze voor commerciële preparaten was er geen blinding van de deelnemers mogelijk. De verpleegkundigen, die gespecialiseerd waren in proctologie en die het effect moesten beoordelen waren wel geblindeerd. Alhoewel ze nifedipine als eerste keuze behandeling beschouwen kozen de auteurs toch voor nitroglycerine als comparator. Dat was een zuiver pragmatische keuze omdat nifedipinezalf niet gecommercialiseerd is en magistraal bereid moet worden. Vanuit wetenschappelijk perspectief hadden de onderzoekers beter gekozen voor een **dubbel placebo** opzet. We moeten ons wel realiseren dat door de associatie van hoofdpijn met nitroglycerine blinding waarschijnlijk wel moeilijk was geweest. Pijn wordt als primaire uitkomstmaat genomen omwille van het belang op vlak van comfort voor de patiënten en

omdat een vermindering in pijn vooraf gaat aan de histologische heling. Deze uitkomstmaten zijn echter niet gevalideerd. Acht weken therapie lijkt wel voldoende te zijn om te oordelen over therapeutische doeltreffendheid en 16 weken na het stoppen van de therapie lijkt voldoende om mogelijk herstel te evalueren. Jammer dat de anale sfincterdruk niet gemeten werd. Deze objectieve uitkomstmaat had belangrijk kunnen zijn om de resultaten van deze open-label studie correct te kunnen interpreteren. Tot slot voerden de onderzoekers een intention-to-treatanalyse uit maar door de ongelijke uitval in beide groepen (14 in de glycerinegroep en niemand in de tocoferolgroep) is het resultaat van deze analyse mogelijk sterk vertekend.

Beoordeling van de resultaten van de studie

Er is statistisch significant meer pijnstilling, meer heling en minder herstel in de tocoferolgroep dan in de nitroglycerinegroep. Voor heling (pijnstilling + epithelialisatie) kunnen we een NNT van 5 na 8 weken behandeling berekenen, maar hier moeten we meteen aan toevoegen dat dit voor de auteurs slechts een secundaire uitkomstmaat was. Zoals reeds aangehaald in de bespreking van de methodologie kan het gemeten voordeel van tocoferolacetaat wel te maken hebben met de 17,5% patiënten die wegens hoofdpijn de eerste twee weken van de studie stopten met nitroglycerinezalf. De auteurs stellen dat verhogen van de frequentie van 2x naar 3x daags wellicht betere resultaten had gegeven voor nitroglycerine. Ze gaan echter voorbij aan het feit dat dit nog meer hoofdpijn had kunnen veroorzaken, zeker in het begin van de behandeling. Over de precisie waarmee de medicatie werd aangebracht, kan gediscuteerd worden ('*about 1 ml*' en '*about 2,5 ml*'). Nitroglycerine voor rectaal gebruik is in België als geneesmiddel beschikbaar. De bijsluiter geeft aanwijzingen voor het aanbrengen van de dosis. In tegenstelling met wat in de publicatie beschreven staat, gaat het dan niet over 2,5 ml maar over 2,5 cm, wat beter afgemeten kan worden. Tocoferolacetaat aanbrengen is complexer, vermits het over een olieachtige vloeistof gaat. Aanbrengen zou met een injectiespuitje moeten gebeuren en dat is moeilijk zonder externe hulp. Er dient verder op gewezen te worden dat alle patiënten vóór en gedurende de studie hygiënische maatregelen moesten volgen. Het niet gevolgd hebben van hygiënische maatregelen vóór de studie was een exclusie criterium. Dat maakt dat de geïncludeerde patiënten als gemotiveerd beschouwd mogen worden om een bevestigde hardnekkige pathologie te lijf te gaan. Tot slot moet nog vermeld worden dat alle patiënten die de studie vroegtijdig verlieten of onvoldoende resultaat hadden met de behandeling doorverwezen werden naar chirurgie. Zonder verdere details te geven zou de anale fissuur bij al deze patiënten geheeld zijn na laterale sfincterotomie. De meerwaarde van chirurgie versus medicamenteuze behandeling werd nogmaals aangetoond in een recente meta-analyse (5).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de richtlijnen in Ebpraticenet treedt spontaan herstel van anale fissuren op bij 60-80% van de patiënten (6). Als de symptomen zich nog niet langer dan een maand voordoen, wordt spontaan herstel verwacht. Lokale verdovingsgel of -zalf voor en na de ontlasting kunnen de pijn verlichten. De toilethygiëne moet goed zijn. Warme zitbaden (40 °C) tweemaal per dag gedurende 15-20 min kunnen sfincterspasmen en pijn verminderen. Wat een medicamenteuze interventie betreft, beveelt Ebpraticenet een door de apotheker bereid preparaat met een calciumantagonist aan: diltiazem 0,8 g gemengd met emolliens (olie-in-water-emulsie) 40 g of nifedipine 60 mg gemengd met emolliens 30 g. Deze preparaten worden topisch aangebracht drie keer per dag gedurende een periode van 8 weken. In tegenstelling tot nitraatzalf veroorzaken deze preparaten geen hoofdpijn.

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met blindering van de effectbeoordelaars toont aan dat lokaal tocoferolacetaat ten opzichte van nitroglycerinezalf bij patiënten met chronische anale fissuren leidt tot meer pijnverlichting en heling. De grote uitval van patiënten behandeld met nitroglycerine speelt in het voordeel van tocoferolacetaat in deze relatief kleinschalige studie. Alhoewel zich momenteel praktische problemen stellen bij het anaal gebruik van tocoferolacetaat, openen de resultaten van deze studie mogelijkheden voor verder klinisch en galenisch onderzoek.

Referenties

1. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub3
2. Garg P, Garg M, Menon GR. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15(3):e104-17. DOI: 10.1111/codi.12108
3. Stanizzi A, Bottoni M, Torresetti M, et al. Topical use of α -tocopherol acetate in delayed wound healing. *Int Wound J* 2015;12:746-7. DOI: 10.1111/iwj.12265
4. Ruiz-Tovar J, Llaveró C. Perianal application of glyceryl trinitrate ointment versus tocopherol acetate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2022;65:406-12. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002120
5. Jin JZ, Bhat S, Park B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for anal fissure. *Surgery* 2022;172:41-52. DOI: 10.1016/j.surg.2021.11.030
6. Anale fissuur. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 28/03/2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2019.