



Inhoud november 2025 volume 24 nummer 9

Duiding

- Kan een neuromusculair oefenprogramma chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie voorkomen?
Ryan Tock 193
- Biedt galantamine voordelen voor patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornissen?
Emilie Levieux 197
- Schouderpijn: nut van mobilisatie met beweging en oefeningen om de pijn en de functie te verbeteren?
Yoline Mesureur 202
- Biedt weerstandstraining een echte meerwaarde om kankergerelateerde vermoeidheid tegen te gaan?
Ryan Tock, Michel De Jonghe 207
- Nieuwe inzichten in de langetermijneffecten van atorvastatine?
Jean-Paul Sculier 212

Kan een neuromusculair oefenprogramma chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie voorkomen?

Referentie

Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, et al. Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2024;184:1046-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.2354

Duiding

Ryan Tock, MSc Infirmières.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Verminderen sensomotorische training en vibratietraining in vergelijking met standaard oncologische zorg de incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie bij volwassenen die oxaliplatine of vinca-alkaloïden krijgen?

Achtergrond

Hoewel veel mensen met kanker over het algemeen goed herstellen na de diagnose en behandeling, blijft een aanzienlijk aantal last hebben van aanhoudende fysieke, emotionele en sociale problemen. Deze langetermijneffecten, of ze nu direct verband houden met de kanker of met de behandeling, kunnen leiden tot functionele beperkingen met impact op het leven (1-4). Chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) wordt tegenwoordig erkend als een belangrijk ongewenst effect (5-8), dat kan leiden tot dosisbeperkingen en een negatieve impact op de kwaliteit van leven (9). Een recente studie onderzocht het effect van een neuromusculair oefenprogramma op het voorkomen of verminderen van de incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (10).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in 4 centra: Universitair Ziekenhuis Keulen, Sint-Antoniusziekenhuis Eschweiler, Oncologiepraktijk Sachsenring Keulen, praktijk voor interne oncologie en hematologie Keulen
- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met kanker in behandeling met chemotherapie met oxaliplatine of vinca-alkaloïden, die mentaal en fysiek in staat zijn om schriftelijke toestemming te geven
- exclusiecriteria: reeds bestaande neuropathie door andere oorzaken, eerdere kankerbehandelingen, contra-indicatie voor lichaamstrillingen (instabiele botmetastasen, acute beentrombose, heupprothese), myocardinfarct/angor of hartfalen NYHA III-IV binnen 6 maanden
- in totaal werden 158 patiënten gerandomiseerd met een gemiddelde leeftijd van 49,1 jaar (18-82 jaar); 93 mannen (58,9%) en 65 vrouwen (41,1%).

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie met 3 parallelle studiearmen:

- gesuperviseerd sensomotorisch trainingsprogramma (SMT) (n=55): evenwichtsoefeningen op instabiele oppervlakken met individuele voortgangsofbouw
- vibratie- of *Whole-Body Vibration* (WBV)-training (n=53): statische/dynamische oefeningen op oscillerend trillingsplatform met gestandaardiseerde frequentie en amplitude
- treatment as usual (TAU) (n=50): standaard oncologische zorg zonder gestructureerd oefenprogramma
- SMT en WBV verliepen in sessies van 15 tot 30 minuten, tweemaal per week, onder toezicht van daartoe opgeleid personeel en parallel met de chemotherapie

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) aan het einde van de behandeling; diagnose gebaseerd op:
 - een reeks klinische testen: gevoeligheid voor trillingen, diepe osteotendineuze reflexen (achillespees, knie, biceps), perceptie van de positie van eerste en tweede teen, tastzin van been en voet, kracht van het onderbeen (Medical Research Council-schaal)
 - neuropathie werd gedefinieerd als afwijkende bevindingen op minstens 2 van de 3 belangrijkste parameters: reflexen, trillingszin en positiebepaling
 - bevestiging door aanvullende onderzoeken: tastzin, spierkracht, zenuwgeleiding van de nervus tibialis en de nervus suralis, en de **FACT/GOG-Ntx** vragenlijst (score ≥ 2 werd beschouwd als pathologisch)
- secundaire uitkomstmaten:
 - subjectieve symptomen (visuele analoge schaal voor pijn, branderig gevoel, gevoelloosheid)
 - controle van het evenwicht met behulp van een krachtplatform: bipodale test met ogen open en ogen gesloten, en unipodale test
 - bepaling van het niveau van fysieke activiteit (Freiburg-vragenlijst voor fysieke activiteit, MET-scores)
 - kwaliteit van leven: **FACT/GOG-Ntx**, **EORTC QLQ-C30**
 - neuropathische pijn: Pain-DETECT-vragenlijst
 - klinische parameters: dosisvermindering van de chemotherapie, onderbreking van de behandeling, hospitalisatie, herval, mortaliteit
- de primaire uitkomstmaat en alle kwalitatieve secundaire uitkomstmaten werden voor elke studiearm afzonderlijk beoordeeld met de **Fisher's exact test** en verschillen tussen de studiearmen werden beoordeeld met de **Mantel-Haenszel (MH)-test**; er werden zowel ITT- als per-protocolanalyses uitgevoerd.

Resultaten

- de resultaten voor de primaire uitkomstmaat tonen een statistisch lagere incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) met sensomotorische training (SMT) en vibratietraining (WBV) enerzijds versus gebruikelijke zorg (TAU) anderzijds (*zie tabel 1*)

Tabel 1. Incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) in de verschillende behandelgroepen (SMT, WBV, TAU) met vergelijking tussen SMT en WBV enerzijds en TAU anderzijds; volgens intention-to-treat- (ITT) en per-protocol (PP)-analyses.

Analyse	Groep	Aantal (n)	Incidentie CIPN (%)	95% BI	p-waarde versus TAU
ITT	TAU	34	70,6%	58,0-83,2	-
ITT	SMT	40	30,0%	17,9-42,1	0,001
ITT	WBV	34	41,2%	27,9-54,5	0,03
PP	TAU	30	73,3%	61,1-85,6	-
PP	SMT	28	28,6%	16,6-40,5	0,002
PP	WBV	24	37,5%	24,4-50,5	0,01

ITT: intention-to-treat-analyse; PP: per-protocolanalyse.

- de resultaten van de secundaire uitkomstmaten tonen:
 1. statistisch significante resultaten op vlak van
 - a. neurosensorische en motorische functies
 - trillingszin: verbeterd in de SMT-groep (18/55; 32,7%) vergeleken met de TAU-groep (25/50; 50,0%) ($p=0,02$)
 - tastzin: geen deficit in de SMT-groep (0/55) vergeleken met 4/50 (8,0%) in de TAU-groep ($p=0,04$)

- kracht in de onderste ledematen: deficit waargenomen bij 1/55 (1,8%) in de SMT-groep versus 6/50 (12,0%) in de TAU-groep ($p=0,04$)
- b. verlaging van de dosis chemotherapie
 - minder dosisverminderingen in de SMT-groep (12/38; 31,6%) vergeleken met de TAU-groep (22/39; 56,4%) en de WBV-groep (21/39; 53,8%) ($p=0,04$)
- c. mortaliteit
 - significant lager mortaliteitscijfer in de SMT-groep (1/52; 1,9%) vergeleken met de TAU-groep (7/41; 17,1%) ($p=0,04$)
- d. subjectieve neuropathische symptomen
 - de auteurs melden significante verbetering voor de SMT-groep versus controlegroep, maar rapporteren geen exacte cijfers; in de SMT-groep zijn er niet meer symptomen van pijn of branderig gevoel (0,00; 95% BI 0,00-0,00) na chemotherapie, ten opzichte van voor chemotherapie
- e. houdingscontrole
 - beter evenwicht bij bipodale positie met open ogen, gesloten ogen en bij unipodale positie in de SMT-groep
 - behoud van winst in bipodale positie met gesloten ogen tot 3 maanden na het einde van de behandeling in beide interventiegroepen
- 2. geen effect op kwaliteit van leven, niveau van fysieke activiteit, FACT/GOG-Ntx-vragenlijst, duur van ziekenhuisopname en herval
- 3. veiligheid: er werden 7 ongewenste effecten gerapporteerd (waaronder 1 ernstig), zonder bewezen verband met de interventies.

Besluit van de auteurs

In lijn met onze a priori-hypothese levert deze gerandomiseerde klinische studie het eerste bewijs dat specifieke oefenprogramma's die het neuromusculaire systeem stimuleren (sensomotorische training en vibratietraining) de incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie met 50% tot 70% doet dalen.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door de Deutsche Krebshilfe; de financier had geen rol in de opzet van de studie, de verzameling, de analyse of de interpretatie van de gegevens, noch in het opstellen van het manuscript of de beslissing om het in te dienen.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs ontvingen sprekersvergoedingen van BMS (Bristol Myers Squibb) en AbbVie/Allergan, buiten het kader van deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd in vier Duitse centra. Dat beperkt het risico wat single-center bias wat de extrapoleerbaarheid in het gedrag kan brengen. De powerberekening is helder en goed onderbouwd. De randomisatie gebeurde op een transparante manier. De effectbeoordelaars waren voor alle klinische en elektrofysiologische metingen geblindeerd voor de toewijzing van de deelnemers, wat het risico van beoordelingsbias vermindert. De studie maakte gebruik van gevalideerde meetinstrumenten, zoals standaard klinische testen, zenuwgeleidingsonderzoeken en erkende vragenlijsten (FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30, Pain-DETECT). De primaire uitkomstmaat werd nauwkeurig bepaald en geobjectiveerd door een consistente reeks klinische en paraklinische metingen. Voor de analyses gebruikte men zowel intention-to-treat- als per-protocolgegevens, wat de robuustheid van de methodologie versterkt. De studie heeft echter enkele methodologische tekortkomingen. Door de relatief kleine steekproefgrootte zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed, wat de precisie van de schattingen doet dalen. Blindering van deelnemers en onderzoekers was niet mogelijk vanwege de aard van de

interventie, wat aanleiding kan geven tot prestatiebias. De covid-19-pandemie verstoortte het verloop van de studie: vertragingen, een hoger uitvalpercentage en ontbrekende gegevens voor verschillende patiënten. Daarnaast waren sommige van de vragenlijsten die gebruikt werden om de kwaliteit van leven en pijn te beoordelen niet specifiek voor chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie. Daardoor kan de sensitiviteit van de metingen afgenomen zijn. Voorafgaande aanpassing van deze instrumenten, gevolgd door een verificatie van hun interne consistentie met behulp van de Cronbach's alfa-coëfficiënt, had hun validiteit in deze context kunnen versterken en voor een nauwkeurigere analyse kunnen zorgen.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze RCT tonen dat vibratietherapie chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) kan verminderen en tegelijkertijd zowel subjectieve als objectieve functies kan behouden en verbeteren, zoals vibratiegevoeligheid, tastzin, kracht in de onderste ledematen, pijn, branderig gevoel en evenwichtscontrole. Daarnaast moesten de patiënten minder vaak hun dosis verlagen, lag het mortaliteitscijfer lager en waren ze lichamelijker actiever.

Het ontbreken van een placebogroep of van een groep die een nepinterventie kreeg, beperkt echter de mogelijkheid om de effecten alleen toe te schrijven aan de interventie. Het uitvalpercentage bedroeg 22% in de interventiegroep versus 32% in de groep die standaardzorg kreeg, hetgeen suggereert dat de therapietrouw van de patiënten niet werd beïnvloed door de interventie. De keuze van de auteurs om de bestudeerde behandelingen te beperken tot oxaliplatine en vinca-alkaloïden is logisch want deze stoffen behoren tot de meest gebruikte behandelingen van kanker die een hoge incidentie van CIPN (70%-90%) hebben (7). Het is echter belangrijk op te merken dat de leeftijd van de deelnemers in deze studie niet werd meegenomen als covariaat bij de stratificatie. Verschillende studies hebben immers aangetoond dat hoge leeftijd geassocieerd is met een verhoogd risico van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie zowel wat betreft incidentie als persistentie (11-14). Een grotere steekproef had analyses per leeftijdssubgroep mogelijk gemaakt om het effect van leeftijd op de resultaten te onderzoeken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijnen van 2020 van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) wordt geadviseerd om geen farmacologische middelen te gebruiken om chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie te voorkomen, en wordt het gebruik van acetyl-L-carnitine afgeraden. Ondanks het beperkte effect, met slechts een bescheiden klinisch voordeel en een risico van ongewenste effecten, blijft duloxetine de enige aanbevolen medicamenteuze behandeling bij patiënten met pijnlijke perifere neuropathie. Lichamelijke activiteit of oefentherapie werden tot op heden niet officieel aanbevolen als preventieve of curatieve strategie, vanwege de lage kwaliteit van het beschikbare bewijs (15).

Besluit van Minerva

Deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie levert het eerste bewijs dat specifieke oefenprogramma's die het neuromusculaire systeem stimuleren (sensomotorische training en vibratietraining) het optreden van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie met 50% tot 70% kunnen verminderen. De resultaten van deze methodologisch goed opgezette studie zijn veelbelovend en ondersteunen de noodzaak van verder onderzoek, idealiter met grotere steekproeven, om de resultaten te bevestigen en te verfijnen met subgroepenanalyses die onder andere rekening houden met de leeftijd van de patiënten.

Referenties zie website

Biedt galantamine voordelen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornissen?

Referentie

Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4

Duiding

Emilie Levaux, logopède.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Verbetert galantamine, in vergelijking met placebo, de cognitie, het dagelijks functioneren en het gedrag van volwassenen met Alzheimerdementie of met milde cognitieve stoornissen, zonder toename van ongewenste effecten en mortaliteit?

Achtergrond

Dementie wordt gekenmerkt door een progressieve achteruitgang van de cognitieve vaardigheden. De aandoening komt steeds vaker voor als gevolg van de globale vergrijzing van de bevolking (1,2). Ongeveer 2/3 van de gevallen van dementie is gerelateerd aan de ziekte van Alzheimer. De wereldwijde economische impact van dementie werd geschat op 1,3 miljard dollar in 2020 (3). Er bestaat momenteel geen behandeling voor de ziekte van Alzheimer. Medicamenteuze behandelingen, zoals galantamine, kunnen wel de ziekteprogressie vertragen. Galantamine is een remmer die de afbraak van acetylcholine vermindert en tegelijkertijd de gevoeligheid van de receptoren verbetert (4-6). Aangezien galantamine nog steeds een van de standaardbehandelingen is voor de ziekte van Alzheimer, is het belangrijk om de positieve en negatieve effecten regelmatig onder de loep te nemen. In het licht van de vele studies die de afgelopen decennia zijn uitgevoerd was een update van de Cochrane systematische review van 2006 noodzakelijk. Deze toonde positieve effecten van galantamine op het cognitief functioneren van patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornissen, na 3 tot 6 maanden behandeling (7,8). Op basis van een andere systematische review van 2005 besloten we in Minerva dat de werkzaamheid van cholinesterase-inhibitoren onvoldoende is aangetoond om het systematisch gebruik bij personen met dementie te rechtvaardigen (9,10).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, CENTRAL, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, World Health Organization (WHO), ClinicalTrials.gov, Science Core Collection, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialised Register
- handmatig raadplegen van bibliografische referenties en informatie uit FDA-documenten en niet-gepubliceerde onderzoeksrapporten
- zoekopdracht uitgevoerd op 14 december 2022 zonder taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - dubbelblinde placebogecontroleerde parallellelgroepen studies met geblindeerde gerandomiseerde toewijzing aan placebo of galantamine
 - patiënten met de ziekte van Alzheimer of met milde cognitieve stoornis

- o studies met specifieke selectiecriteria
 - o studies met gespecificeerde meetinstrumenten
 - o studies met vermelding van de studieduur die minstens 4 weken moest bedragen
- in totaal selecteerde men 21 studies, waaronder 11 reeds geïncludeerd in de review van 2005; de duur van de studies varieerde van acht weken tot twee jaar (24 weken voor de meeste studies); één van de nieuwe geïncludeerde studies evalueerde het effect van galantamine na twee jaar en een andere includeerde deelnemers met ernstige ziekte van Alzheimer; negentien studies met 10 497 deelnemers werden meegenomen in de meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- patiënten met milde cognitieve stoornissen
- patiënten met de ziekte van Alzheimer volgens de criteria van NINCDS-ADRDA, DSM III R en DSM IV, gebruikmakend van de MMSE
- in totaal 10 990 deelnemers; gemiddelde leeftijd 74 jaar (66 tot 84 jaar); 37% mannen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - o cognitieve functies werden voornamelijk beoordeeld met behulp van de **MMSE (Mini-Mental State Examination)** of de **ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale)**
 - o functionele vaardigheden werd beoordeeld met behulp van de **DAD (Disability Assessment for Dementia scale)**
 - o globaal functioneren werd beoordeeld met behulp van de **CIBIC-schaal (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input - schaal voor de klinische indruk van verandering door de behandelende arts en de voornaamste verzorger)** of **ADCS-CGIC-schaal (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change)**
 - o het dagelijks functioneren werd beoordeeld met behulp van de **ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living)** of de **ADCS-IADL**.
 - o gedragssymptomen werden getest met behulp van de **NPI-schaal (Neuropsychiatric Inventory)**
 - o de auteurs verzamelden specifieke gegevens over ongewenste effecten, uitvalpercentages en mortaliteit (in aantal of %)
- gebruik van fixed-effects model voor meta-analyse met uitdrukking van de resultaten in **Peto odds ratio's (OR)** of gewogen gemiddeld verschillen (**MD**) met een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Resultaten

1. Galantamine voor milde tot matige vormen van Alzheimerdementie
- galantamine in een dosis van 8 tot 12 mg tweemaal daags (totaal galantamine 16 tot 24 mg/dag) verbeterde na zes maanden behandeling in vergelijking met placebo volgende uitkomsten:
 - o cognitieve functie: MD van -2,86 met 95% BI van -3,29 tot -2,43; 6 studies, 3 049 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - o functiebeperking: MD van 2,12 met 95% BI van 0,75 tot 3,49; 3 studies, 1 275 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - o gedrag: MD van -1,63 met 95% BI van -3,07 tot -0,20; 2 studies, 1 043 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - o globaal functioneren: OR 1,58 met 95% BI 1,36 tot 1,84; 6 studies, 3 002 deelnemers (lage zekerheid van bewijs)
 - vergeleken met placebo hadden deelnemers die galantamine kregen een grotere kans om vroegtijdig met de behandeling te stoppen (22,7% versus 17,2%): OR 1,41 met 95% BI 1,19 tot 1,68; 6 studies, 3 336 deelnemers (hoge zekerheid van bewijs) en om misselijkheid te ervaren

(20,9% versus 8,4%): OR 2,89 met 95% BI 2,40 tot 3,49; 7 studies, 3 616 deelnemers (hoge zekerheid van bewijs)

- galantamine verlaagde de mortaliteitscijfers na zes maanden: 1,3% van de deelnemers in de galantaminegroepen versus 2,3% in de placebogroepen: OR 0,56 met 95% BI 0,33 tot 0,96; 6 studies, 3 493 deelnemers (hoge zekerheid van bewijs).
2. Galantamine voor matige cognitieve stoornissen
- de resultaten (na twee jaar) van twee studies waarin deelnemers galantamine 8 tot 12 mg tweemaal daags kregen (totaal galantamine 16 mg tot 24 mg/dag) toonden aan dat galantamine in vergelijking met placebo:
 - de cognitieve functie niet verbeterde: MD -0,21 met 95% BI -0,78 tot 0,37; 2 studies, 1 901 deelnemers (lage zekerheid van bewijs)
 - activiteiten van het dagelijks leven niet verbeterde: MD 0,30 met 95% BI -0,26 tot 0,86; 2 studies, 1 901 deelnemers (lage zekerheid van bewijs)
 - deelnemers die galantamine kregen, hadden meer kans om vroegtijdig te stoppen dan deelnemers die placebo kregen (40,7% versus 28,6%): OR 1,71 met 95% BI 1,42 tot 2,05; 2 studies, 2 057 deelnemers (matige zekerheid van bewijs); en om misselijkheid te ervaren (29,4% versus 10,7%): OR 3,49 met 95% BI 2,75 tot 4,44; 2 studies, 2 057 deelnemers (matige zekerheid van bewijs)
 - geen significant verschil tussen galantamine en placebo voor het mortaliteitscijfer na 24 maanden (0,5% versus 0,1%): OR 5,03 met 95% BI 0,87 tot 29,10; 2 studies, 2 057 deelnemers (lage zekerheid van bewijs).

Besluit van de auteurs

Vergeleken met placebo vertraagt galantamine (toegediend in een totale dosis van 16 mg tot 24 mg/dag) na zes maanden de achteruitgang van cognitieve functies, functionele vaardigheden en gedrag bij mensen met alzheimerdementie. Galantamine vertraagt waarschijnlijk ook de achteruitgang in globale functies na zes maanden. De waargenomen veranderingen in cognitie, beoordeeld met behulp van de ADAS-cog-schaal, waren klinisch significant. Gastro-intestinale ongewenste effecten vormen de belangrijkste beperking van het gebruik van galantamine bij mensen met dementie, wat een impact heeft op de tolerantie. Hoewel het mortaliteitscijfer over het algemeen laag was, hadden deelnemers in de galantaminegroepen een lager risico van overlijden dan deelnemers in de placebogroepen. Nochtans is er geen bewijs om het gebruik van galantamine bij mensen met milde cognitieve stoornissen te adviseren.

Financiering van de studie

Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze meta-analyse includeerde alleen dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies. De gekozen meetinstrumenten/schalen zijn relevant en gevalideerd. Het risico van bias van de geselecteerde studies werd beoordeeld met de Cochrane RoB 1 tool. Alle studies vertoonden een laag tot onzeker risico van bias voor randomisatie, allocation concealment en blinding. Vier studies hadden een hoog risico van bias door uitval en bij twee studies was er sprake van selectieve rapportering van uitkomstmaten. Om de mogelijke impact van attrition bias door de grote studie-uitval te beperken, gebruikten de auteurs de LOCF-methode (Last Observation Carried Forward) voor ontbrekende gegevens in de intention-to-treat (ITT)-analyse. Ze deden ook een meta-regressie

om de impact van uitval op de cognitieve uitkomsten na te gaan. De geselecteerde studies waren zeer heterogeen, zowel op vlak van populatie (leeftijd, geslacht, stadium van de ziekte), de dosis galantamine, het aantal doses per dag (1, 2 of 3) en de studieduur (8 weken tot 2 jaar). Bovendien is het mogelijk dat bepaalde ongewenste effecten ondergerapporteerd waren of onvoldoende werden beoordeeld. Dat zou de verhouding tussen de voordelen en de risico's kunnen vertekenen. Tot slot wijzen de auteurs erop dat 16 in de meta-analyse geïnccludeerde RCT's werden gefinancierd door de Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, dat tot eind september 2025 dit geneesmiddel op de markt bracht onder de naam "Reminyl®".

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze meta-analyse laten zien dat bij patiënten met milde tot matige Alzheimerdementie, galantamine toegediend in doses van 16 tot 24 mg/dag, de cognitieve, functionele en gedragsmatige achteruitgang na zes maanden matig vertraagt. Het voordeel is niet aangetoond bij patiënten met milde cognitieve stoornissen. Wat betreft de kenmerken van de populatie ging het voornamelijk om patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer. Zeer weinig studies hadden betrekking op milde cognitieve stoornissen of een ernstig stadium van de ziekte van Alzheimer, wat de extrapolatie van de resultaten beperkt. Hoewel de gebruikte eindpunten gestandaardiseerd en gevalideerd zijn (ADAS-Cog, MMSE, DAD, NPI, et cetera), weerspiegelen ze voornamelijk kwantitatieve dimensies van cognitief of gedragsmatig functioneren en komen ze niet altijd overeen met de klinische prioriteiten van de patiënt, verzorger of mantelzorger, zoals behoud van autonomie, kwaliteit van leven en belasting van verzorgers. Deze discrepantie tussen de gemeten effectiviteitsindicatoren en de verwachtingen in het veld beperkt de praktische betekenis van de resultaten voor de therapeutische besluitvorming. Bovendien beperkten de meeste studies zich tot 6 tot 12 maanden, wat mogelijk niet voldoende is om de langetermijneffecten bij een chronische aandoening zoals de ziekte van Alzheimer te beoordelen.

De resultaten van deze systematische review zijn in lijn met deze van eerdere meta-analyses, die een bescheiden cognitief voordeel van galantamine aantoonde (10). De auteurs suggereren dat galantamine op cognitief vlak een klinisch relevante effectiviteitsdrempel bereikt. We moeten deze bewering echter nuanceren want op basis van de gerapporteerde resultaten kunnen we niet met zekerheid besluiten dat de verbetering de minimumdrempel voor klinische relevantie overschrijdt. Het is evenmin bewezen dat galantamine de progressie van milde cognitieve stoornissen naar de ziekte van Alzheimer kan vertragen.

Hoewel deze Cochrane systematische review van 2024 de meest voorkomende ongewenste effecten rapporteert (gastro-intestinale problemen die de hoge studie-uitval verklaren), worden bepaalde potentieel ernstige effecten geassocieerd met galantamine niet vermeld, zoals hartritmestoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, tremor, agitatie, verwardheid, angst, slaapstoornissen, convulsies of ernstige huidreacties (11). Deze 'vergetelheid' is opmerkelijk gezien de beschikbare geneesmiddelenbewakingsgegevens en bemoeilijkt een volledige beoordeling van de risico-batenverhouding in de klinische praktijk. Deze bevindingen sluiten aan bij eerdere besluiten van Minerva die de beperkte werkzaamheid en de problematische veiligheid van cholinesterase-inhibitoren bij dementie benadrukten (9,10,12,13). Extrapolatie van de resultaten naar de Belgische context is mogelijk, aangezien galantamine in België verkrijgbaar is en volgens bepaalde criteria wordt terugbetaald. De frequentie van ongewenste effecten noopt wellicht tot het uitvoeren van frequente medische controles om de risico-batenverhouding te blijven beoordelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2009 oordeelde het KCE dat, ondanks de ongewenste effecten, cholinesterasere-inhibitoren (waaronder galantamine) noodzakelijk zijn gezien de ernst van de aandoening (14). Ook NICE in Engeland adviseerde in 2018 het gebruik van cholinesterase-inhibitoren bij milde tot matige ziekte van Alzheimer, op voorwaarde dat aan bepaalde voorschrijfcriteria werd voldaan (15). In 2016 schreef de Franse Haute Autorité de Santé (HAS) dat gezien "het gebrek aan klinische relevantie van de effecten van deze geneesmiddelen op de symptomen, het gebrek aan bewijs van werkzaamheid op het vlak van gedragsstoornissen, kwaliteit van leven, tijd tot opname in een instelling, mortaliteit, ziekteprogressie, belasting van de ziekte voor de mantelzorgers, het veiligheidsprofiel, het grote

risico van geneesmiddeleninteracties bij oudere personen, cholinesterase-inhibitoren niet langer een plaats hebben in het behandelbeleid" (16).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette Cochrane systematische review met meta-analyse toont aan dat galantamine versus placebo na zes maanden de cognitieve, functionele en gedragsmatige achteruitgang vertraagt bij mensen met Alzheimerdementie. Dit geneesmiddel wordt echter slecht getolereerd (frequente ongewenste effecten) en heeft geen bewezen voordeel bij milde cognitieve stoornissen. Het is belangrijk om op te merken dat de geïncludeerde RCT's zeer heterogeen waren op vlak van populatie of methodologie. Bovendien werden 16 studies gefinancierd door Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, het bedrijf dat galantamine op de markt brengt.

Referenties

1. Li X, Feng X, Sun X,. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2022;14:937486. DOI: 10.3389/fnagi.2022.937486
2. Alzheimers Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021;17:327-406. DOI: 10.1002/alz.12328
3. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer report 2021: journey through the diagnosis of dementia. Available from: <https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/>
4. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411-26. DOI: 10.1345/aph.1H658
5. Albuquerque EX, Santos MD, Alkondon M, et al. Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: a novel approach to the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15 Suppl 1:S19-25. DOI: 10.1097/00002093-200108001-00004
6. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging* 2004;21:453-78. DOI: 10.2165/00002512-200421070-00004
7. Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4
8. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3
9. Michiels B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006;5(5):82-4
10. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7. DOI : 10.1136/bmj.331.7512.321
11. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Anti-Alzheimersmiddelen. BCFI oktober 2025. Beschikbaar op : https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=18697&trade_family=22996
12. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7:130-1.
13. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
14. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2009. KCE Reports 111A. DOI : 10.57598/R111A.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline (NG97) 20/6/2018.
16. Haute Autorité de Santé. REMINYL (galantamine), inhibiteur de l'acétylcholinestérase. HAS, 2016.

Schouderpijn: nut van mobilisatie met beweging en oefeningen om de pijn en de functie te verbeteren?

Referentie

Baeske R, Hall T, Dall’Olmo RR, Silva MF. In people with shoulder pain, mobilisation with movement and exercise improves function and pain more than sham mobilisation with movement and exercise: a randomised trial. J Physiother 2024;70:288-93. DOI: 10.1016/j.jphys.2024.08.009

Duiding

Yoline Mesureur,
kinésithérapeute
Geen belangenvermenging
met het onderwerp

Klinische vraag

Zijn mobilisaties met beweging en oefeningen bij patiënten met schouderpijn effectiever dan placebo-mobilisaties met beweging en oefeningen om de pijn en de functie te verbeteren?

Achtergrond

Schouderpijn is een veelvoorkomende musculoskeletale klacht, met een jaarprevalentie variërend van 10,8% tot 55,2% in de algemene bevolking, en treft vaker vrouwen (1). We spreken van rotatorcufflijden bij pijn, bewegingsbeperking en functiebeperking van de schouder (2). De onderliggende mechanismen blijven onderwerp van discussie, en de voordelen van chirurgie zijn onzeker (2). Minerva duidde reeds een studie over behandelingen voor rotatorcuffpijn in 2022 en besloot dat chirurgie na drie maanden geen betere resultaten opleverde dan niet-chirurgische behandelingen voor de meeste geïnccludeerde rotatorcuffaandoeningen (3,4). Conservatieve behandeling blijft de eerste keuze, waarbij manuele therapie wordt aanbevolen, al dan niet gecombineerd met andere behandelmodaliteiten zoals educatie en lichaamsbeweging (5,6). Mobilisatie met beweging ('mobilization with movement' of MWM) is een manuele behandeltechniek waarbij de therapeut een voortdurende glijbeweging (glide) uitvoert op het gewricht, terwijl de patiënt de voorheen pijnlijke of beperkte beweging uitvoert (7). Door de grote heterogeniteit tussen de interventies en de vele vormen van bias in de verschillende studies is er momenteel onvoldoende sterk bewijs over het effect van MWM bij schouderpijn (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van de deelnemers via een gespecialiseerd kinesitherapiecentrum en een privé kinesitherapiepraktijk in Brazilië, van september 2020 tot oktober 2023
- inclusiecriteria:
 - personen van 18 tot 65 jaar
 - unilaterale schouderpijn: sinds ≥ 6 weken, niet door een trauma veroorzaakt
 - pijn tijdens actieve bewegingen van de schouder
 - verwijzing door een specialist in schouderklachten, met een diagnose van rotatorcuffletsels (tendonitis of tendinose), subacromiaal impingementsyndroom, bursitis of subacromiale pijn
 - pijn uitgelokt door minstens 3 testen: Hawkins-Kennedy-test, Neer-test, painful arc, 'empty can/full can'-test en exorotatietest tegen weerstand
- exclusiecriteria:
 - frozen shoulder, cuff- of bicepsruptuur, fibromyalgie of andere inflammatoire aandoeningen, artrose in het glenohumerale gewricht, kanker, depressie
 - pijn bij nekbewegingen, radiculaire symptomen
 - voorgeschiedenis van schouderluxatie, chirurgie of fractuur van nek/schouder.
 - behandeling in de afgelopen 3 maanden en behandeling met corticosteroïden in de afgelopen 6 maanden

- in totaal werden 70 personen gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd bedroeg 48 jaar (standaarddeviatie (SD): 10); 21 vrouwen/14 mannen in de interventiegroep en 22 vrouwen/13 mannen in de controlegroep; gemiddelde duur van de symptomen: interventiegroep: 10 maanden / controlegroep: 9 maanden.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee armen en blinding van de effectbeoordelaars (9)

- alle deelnemers kregen een oefenprogramma (interventie- en controlegroep) volgens een gepubliceerd protocol (10):
 - oefeningen (waarvan de meeste uitgevoerd in beide groepen): interne rotatie/externe rotatie (IR/ER) van de schouder, voorwaarts stoten en roeien, schouderbladen naar elkaar toe trekken, elevatie met gelijktijdig aanspannen van de spieren door IR of ER, schouderflexie en ER (in zijligging), schouderprotractie (in rugligging)
 - 2 tot 3 sets per oefeningen met gebruik van elastiek en halters (10 tot 15 herhalingen); rekoefeningen (3 herhalingen van 15 seconden) na krachtoefeningen; aanpassingen van de progressie van de oefeningen volgens de symptomen (maximale pijnscore van 5/10 tijdens de oefeningen, indien geen symptomen werd een score van 6/10 op de schaal van Borg toegepast)
- Interventiegroep (n=35):
 - deelnemers en kinesitherapeuten kozen voor een relevante functionele beweging en voerden maximaal vier mobilisaties met beweging (MWM) uit op verschillende gewrichten (cervicaal, thoracaal, glenohumeraal en acromioclaviculair); MWM uitgetest in staande, zittende of liggende positie; keuze van MWM die het meest de 'range of motion' van de actieve beweging verbeterde
 - sessie 1: één set van 6 tot 10 herhalingen, (na selectie van de MWM)
 - vanaf de tweede sessie: 2 tot 3 sets van 10 herhalingen van de MWM, met een interval van 60 seconden tussen de sets
- controlegroep (n=35):
 - deelnemers en kinesitherapeuten kozen voor een relevante functionele beweging en een placebo-MWM (huidcontact zonder druk uit te oefenen); sets en herhalingen identiek aan interventiegroep.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - zelfevaluatie bij het begin van de studie (week 0), einde van de behandeling (week 5) en tijdens de follow-up (week 9)
 - **Shoulder Pain and Disability Index (SPADI)**
 - subjectieve pijn gemeten met een **numerieke pijnbeoordelingsschaal** (score gerapporteerd voor pijn in rust, pijn 's nachts en pijn tijdens bewegen in de laatste 24 uur; reductie van 1,1 tot 2,2 punten of een reductie van 32 tot 34% wordt volgens de literatuur als klinisch significant beschouwd)
- secundaire uitkomstmaten:
 - zelfevaluatie van de zelfeffectiviteit gerapporteerd op week 0, 5 en 9; de domeinen 'pijn' en 'fysieke functie' van de gevalideerde Braziliaanse versie van de 'self-efficacy scale' voor chronische pijn
 - 'range of motion' van de actieve bewegingen gemeten op week 0 en 5: flexie, abductie, ER en hand in de rug; gemeten door een geblindeerde beoordelaar, met behulp van een inclinometer bij optreden van pijn
 - subjectieve perceptie van verbetering op week 5 en 9 met behulp van de **Global Rating scale Of Change (GROC)**
 - drempelwaarde voor drukpijn geanalyseerd in een secundaire publicatie (zoals gepland in het protocol)

- continue uitkomsten gerapporteerd als gemiddelden met standaarddeviaties en waargenomen verschil tussen groepen met 95% betrouwbaarheidsinterval
- binaire uitkomsten (ja/nee) weergegeven als risicoverschil met 95% betrouwbaarheidsinterval
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - pijn en functioneren: grotere functionele verbetering in de interventiegroep, vergeleken met controlegroep, op week 5 (gemiddeld verschil: 15, 95% BI 7-24) en tijdens de follow-up op week 9 (gemiddeld verschil: 9, 95% BI 1-17)
 - subjectieve pijn:
 - in rust: progressieve vermindering in beide groepen op week 5 en week 9; geen significant verschil tussen groepen
 - 's nachts: progressieve afname in beide groepen op week 5 en week 9, met een grotere afname in de interventiegroep; het gemiddelde verschil tussen de groepen overschreed op beide meetmomenten de klinisch relevante drempel
 - tijdens bewegen: progressieve afname in beide groepen op week 5 en week 9, met grotere afname in de interventiegroep; het gemiddelde verschil tussen de twee groepen overschreed de klinisch relevante drempel op week 5 en week 9.

Tabel. Effecten van mobilisatie met beweging (MWM) op pijn en functie bij patiënten met schouderpijn: intra- en intergroepsvergelijking op week 5 en week 9.

Uitkomstmaten	Verschil binnen de groepen				Verschil tussen de groepen			
	week 5 versus week 0		week 9 versus week 0		week 5 versus week 0		week 9 versus week 0	
	Interv	Contr	Interv	Contr	Interv versus Contr		Interv versus Contr	
Pijn en functioneren	-38 (13)	-23 (21)	-40 (14)	-31 (19)	-15 (-24 tot -7)		-9 (-17 tot -1)	
Subjectieve pijn in rust	-1,6 (1,6)	-1,2 (1,6)	-2,0 (1,4)	-1,3 (2,3)	-0,4 (-1,2 tot 0,3)		-0,7 (-1,6 tot 0,2)	
Subjectieve pijn 's nachts	-4,1 (1,7)	-2,0 (2,5)	-4,4 (1,6)	-2,5 (2,6)	-2,1 (-3,1 tot -1,1)		-1,9 (-2,9 tot -0,8)	
Subjectieve pijn bij beweging	-4,0 (1,7)	-2,5 (2,2)	-4,6 (1,5)	-3,2 (2,4)	-1,5 (-2,5 tot -0,6)		-1,3 (-2,3 tot -0,3)	

- secundaire uitkomstmaten:
 - op week 5 en week 9 geen significant effect tussen groepen voor pijngerelateerde zelfeffectiviteit en functiegerelateerde zelfeffectiviteit
 - grotere verbetering in pijnvrije 'range of motion' in de interventiegroep op week 5 voor alle richtingen; de betrouwbaarheidsintervallen bevatten waarden onder de drempels voor minimale winst; het effect bereikte daarom niet altijd de minimumdrempel voor klinische relevantie
 - flexie: 16 graden met 95% BI van 1 tot 30 (onderzochte interventie-controle)
 - abductie: 23 graden met 95% BI van 6 tot 40 (onderzochte interventie-controle)
 - ER: 11 graden met 95% BI van 4 tot 17 (onderzochte interventie-controle)
 - hand in rug: 20 graden met 95% BI van 8 tot 32 (onderzochte interventie-controle)
 - subjectieve perceptie van verbetering: tussen de groepen was geen significant verschil in het percentage deelnemers dat een score ≥ 5 rapporteerde; wel was er op week 9 een significant verschil in het percentage deelnemers dat een score > 7 rapporteerde (relatief verschil 0,18; 95% BI 0,04 - 0,34)
- ongewenste effecten werden in beide groepen gerapporteerd, met een vergelijkbare frequentie (10 in de interventiegroep, 14 in de controlegroep); slechts twee ongewenste effecten (beide in

de controlegroep) hielden langer aan dan 24 uur; geen van de gerapporteerde ongewenste effecten had invloed op de huishoudelijke of professionele activiteiten van de deelnemers.

Besluit van de auteurs

Toevoegen van mobilisatie met beweging (MWM) verbeterde het functioneren, de pijn en de actieve 'range of motion' bij personen met schouderpijn, meer dan placebo. Bij personen met chronisch rotatorcufflijden zonder trauma, lijkt de toevoeging van mobilisatie met beweging aan een oefenprogramma tot een snellere functieverbetering, een grotere pijnreductie en een beter herstel van de pijnvrije actieve 'range of motion' te leiden, in vergelijking met sham-mobilisatie met beweging en oefeningen.

Financiering van de studie

Voor deze studie werd geen specifieke financiering ontvangen van publieke, commerciële of non-profitinstellingen. Er wordt geen informatie gegeven over eventuele andere financieringsbronnen.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs is voormalig geaccrediteerd lid van de Mulligan Concept Teachers Association en ontving in het verleden honoraria voor het geven van MWM-trainingen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze RCT wordt gerapporteerd volgens de CONSORT-richtlijnen. Een vooraf gedefinieerd protocol werd gepubliceerd in 2020 en er werd een poweranalyse uitgevoerd om de steekproefgrootte te bepalen die nodig was om veranderingen te detecteren ($\alpha=0,05$; $\text{power}=80\%$; minimaal effect=10 punten op de SPADI; $\text{SD}=13,5$). De beoogde steekproefgrootte ($n=70$) werd gerekruteerd. De statistici waren niet op de hoogte van de toewijzing van de deelnemers. De blinding van de deelnemers kan als succesvol worden beschouwd, aangezien een vergelijkbaar aandeel dacht de interventie te hebben gekregen (58% in de interventiegroep en 54% in de controlegroep). Een ander positief aspect van deze studie is dat de controle-interventie een placebo-MWM omvatte.

Er werd geen rekening gehouden met het feit of de deelnemers al dan niet pijnstillers gebruikten, wat de resultaten kan beïnvloeden. De resultaten werden geanalyseerd volgens intention to treat (ITT). Daardoor bleef het evenwicht van de randomisatie behouden, werd attrition bias of bias door niet-naleving van het protocol beperkt en kreeg men een meer realistische schatting van de effectiviteit van de behandeling in reële omstandigheden. In de statistische analyse werd geen correctie toegepast voor meervoudige vergelijkingen. Dat verhoogt de kans dat een van de resultaten toevallig significant is. De vermelde belangenconflicten roepen vragen op: uit openbaar beschikbare informatie blijkt dat de auteur die in het artikel als voormalig geaccrediteerd lid van de MCTA wordt voorgesteld, nog steeds geaccrediteerd lid is van deze vereniging.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie vergelijkt de effecten van de combinatie van MWM en een oefenprogramma versus de combinatie van een placebo-MWM en een oefenprogramma bij personen met schouderpijn van niet-traumatische oorsprong, aanwezig sinds ≥ 6 weken. Elk effect werd getoetst aan een minimale drempel voor klinisch relevante werkzaamheid, zoals gedefinieerd in de wetenschappelijke literatuur voor elk criterium (pijn, beperking, zelfeffectiviteit, mobiliteit). De resultaten tonen een statistisch significant en klinisch relevant voordeel van MWM op pijn en functioneren (SPADI) op beide tijdstippen, subjectieve pijn 's nachts en tijdens bewegen op week 5 en week 9, alsook een statistische significante verbetering van de 'range of motion' van deelnemers op week 5. Niettemin moeten we opmerken dat de 95% BI voor sommige resultaten breed waren. Daardoor zijn de conclusies zeer onzeker. Dankzij de follow-up van 9 weken kan het effect van MWM op de korte/middellange termijn beoordeeld worden, maar niet op lange termijn. Bij schouderpijn duurt herstel doorgaans

meer dan twee maanden, en volgens sommige studies is na zes maanden slechts de helft van de nieuwe gevallen hersteld (11). Er gebeurde ook geen subgroepanalyse (zoals per leeftijd of geslacht), waardoor we niet weten wat de mogelijke invloed van sommige factoren was op het effect van de interventie. In 2023 schoven Dias et al. MWM al naar voren als mogelijk hulpmiddel om de pijn te verminderen en de ‘range of motion’ van de schouder te verbeteren bij patiënten met schouderklachten (12). Het ontbreken van kwalitatief hoogwaardige RCT’s beperkt helaas de conclusies van deze meta-analyse. Dat onderstreept het belang van studies die MWM nauwkeurig onderzoeken.

De tolerantie van de interventie lijkt aanvaardbaar: 33% van de deelnemers rapporteerde ongewenste effecten, die van voorbijgaande aard waren en geen invloed hadden op de functionele capaciteit. Hoewel deze effecten niet nader zijn gespecificeerd, ondersteunen hun korte duur en het ontbreken van impact op de dagelijkse activiteiten de klinische veiligheid van MWM op korte termijn. Het gebrek aan langetermijnfollow-up maakt het echter onmogelijk om de veiligheid van deze interventie op langere termijn te beoordelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Geen enkele klinische richtlijn op Ebpracticenet vermeldt het gebruik van mobilisatie met beweging (MWM) voor schouderpijn. Volgens een systematische review van klinische richtlijnen over verschillende schouderpathologieën worden voor rotatorcuff-tendinopathieën patiënteneducatie en krachtoefeningen aanbevolen (13). Twee klinische richtlijnen adviseren manuele therapie, die volgens drie klinische richtlijnen ook aanbevolen zouden kunnen worden voor rotatorcuff-tendinopathieën (13). Kinesitherapie met oefeningen is aanbevolen voor subacromiale pijn, maar manuele therapie en mobilisatie met beweging worden niet genoemd (14). Manuele therapie blijft aanbevolen in combinatie met oefeningen en patiënteneducatie (5). In de klinische richtlijnen komt mobilisatie met beweging niet expliciet aan bod.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit die deelnemers randomiseerde in 2 groepen werd geanalyseerd volgens intention to treat en concludeert dat mobilisatie met beweging (MWM) gecombineerd met een oefenprogramma op korte/middellange termijn de pijn 's nachts en de pijn tijdens bewegen vermindert en de actieve ‘range of motion’ verbetert ten opzichte van een placebo-MWM gecombineerd met een oefenprogramma. Door de kleine steekproefgrootte en het ontbreken van een subgroepanalyse zijn de resultaten niet generaliseerbaar naar alle patiënten. Mobilisatie met beweging lijkt wel een interventie te zijn die kan worden toegevoegd aan de behandeling van niet-traumatische schouderpijn om de pijn te verminderen en de ‘range of motion’ te verbeteren, afhankelijk van de individuele respons van de patiënt.

Referenties zie website

Biedt weerstandstraining een echte meerwaarde om kankergerelateerde vermoeidheid tegen te gaan?

Referentie

Ernst M, Wagner C, Oeser A, et al. Resistance training for fatigue in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD015518

Duiding

Ryan Tock, MSc Infirmières; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Vermindert een oefenprogramma met weerstandstraining versus geen oefenprogramma (of een minimale actieve interventie) kankergerelateerde vermoeidheid bij volwassenen?

Achtergrond

In België neemt de incidentie van kanker sinds vele jaren gestaag toe (1). Kankergerelateerde vermoeidheid wordt omschreven als het subjectieve gevoel van overheersende en blijvende moeheid die niet verdwijnt door te slapen of te rusten en die een negatief effect kan hebben op het emotionele, fysieke en mentale welzijn van de patiënt (2,3). Deze vermoeidheid kan voorkomen vóór, tijdens of na de behandeling, meerdere jaren aanhouden en een aanzienlijke impact hebben op de kwaliteit van leven, de dagelijkse activiteiten en de geestelijke gezondheid (4). De oorzaak is multifactorieel en omvat inflammatoire, neuro-endocriene en psychosociale mechanismen (5,6). De aandoening blijft vaak ondergediagnosticeerd en onbehandeld (6). Een in Minerva besproken netwerkmeta-analyse toonde dat de combinatie van aerobe oefeningen en weerstandsoefeningen de meest effectieve strategie vormt om kankergerelateerde vermoeidheid te verminderen, zowel tijdens als na de behandeling (7,8). Ook yoga en regelmatige lichaamsbeweging hadden gunstige effecten. Uit deze studie bleek echter ook de methodologische beperkingen van de bestaande studies. Een recente Cochrane systematische review richtte zich specifiek op de effectiviteit van oefenprogramma's met weerstandstraining voor de behandeling van deze vorm van vermoeidheid (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL (EBSCO), PsycINFO (Ovid), PEDro, LILACS, SportDiscus (EBSCO) - laatste zoekopdracht: oktober 2023
- registers: ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP
- aanvullende zoekopdrachten: updates van eerdere Cochrane reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) waarbij een gestructureerd oefenprogramma met weerstandstraining (≥ 5 sessies met face-to-face-instructies bij aanvang) voor, tijdens of na de kankerbehandeling opgestart in ziekenhuizen/universiteiten, andere trainingsfaciliteiten, thuis (onder toezicht, gemengd of zelf uitgevoerd), werd vergeleken met een controlegroep (geen interventie, standaardzorg of minimaal actieve interventie zoals rekoefeningen/ontspanning/educatie) op vlak van kankergerelateerde vermoeidheid of kwaliteit van leven
- studies met < 20 deelnemers per groep werden uitgesloten

- in totaal includeerde men 21 RCT's; in 14 studies werd weerstandstraining gestart tijdens de kankerbehandeling (chirurgie, chemo-/radiotherapie, transplantatie, androgeendeprivatietherapie), en in 7 studies na de kankerbehandeling; geen enkele studie onderzocht het effect van training vóór de kankerbehandeling; de meeste studies rapporteerden alleen effecten op korte termijn.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met kanker (alle typen/stadia)
- exclusiecriteria: palliatieve zorg aan het levenseinde /in de terminale fase
- in totaal werden 2 221 deelnemers geïnccludeerd met een brede waaier van kankertypes, waaronder borstkanker, prostaatkanker, hematologische maligniteiten, endometriumkanker, nasofaryngeale kanker, pancreaskanker, longkanker en gynaecologische kanker; de geslachtsverdeling varieerde per studie met meer vrouwen in studies over borstkanker en alleen mannen in studies over prostaatkanker; de gemiddelde leeftijd van de deelnemers varieerde tussen 44,7 en 71,9 jaar met een mediaan van ongeveer 60 jaar; deelnemers hadden kanker in stadium 0 tot IV, naargelang de specifieke criteria in elke studie; de kankerbehandelingen waren chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, hormoontherapie (inclusief androgeensuppressie voor prostaatkanker) en hematopoëtische stamceltransplantatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - kankergerelateerde vermoeidheid, gemeten met gevalideerde schalen:
 - **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)** (schaal van 0-52 met hogere score wijzend op beter resultaat en minimaal klinisch belangrijk verschil ≈ 3)
 - **Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)** (schaal van 20-100 met hogere score wijzend op slechter resultaat en minimaal klinisch belangrijk verschil $\approx 11,5$)
 - **Chalder Fatigue Scale** (schaal van 0-33 met hogere score wijzend op slechter resultaat en minimaal significant verschil $\approx 2,3$)
 - **Schwartz Cancer Fatigue Scale; Fatigue Assessment Questionnaire (Glaus); PROMIS Fatigue 8a (T-scores)**
 - op korte (≤ 12 weken), middellange (> 12 weken tot < 6 maanden) en lange termijn (≥ 6 maanden) na de interventie
 - resultaten uitgedrukt als gemiddelde verschillen (MD) (identieke schalen) of als gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) (verschillende schalen) met reconversie naar FACIT-F indien relevant
- secundaire uitkomstmaten:
 - kwaliteit van leven: **EORTC QLQ-C30** (schaal van 0-100 met hogere score wijzend op beter resultaat en minimaal significant verschil ≈ 10); **FACT-An** (schaal van 0-188 met hogere score wijzend op beter resultaat en minimaal significant verschil ≈ 7)
 - depressie: **Abbreviated Geriatric Depression Scale** (schaal 0-15 met hogere score wijzend op slechter resultaat); **CES-D** (schaal van 0-60 met hogere score wijzend op slechter resultaat)
 - angst: **STAI** (schaal van 20-80 met hogere score wijzend op slechter resultaat)
 - ongewenste gebeurtenissen vanaf ≥ 1 gebeurtenis, gerelateerd/niet gerelateerd aan de studie
- analyses per tijdvenster; random-effectsmodellen; berekening I^2/χ^2 voor heterogeniteit.

Resultaten

- resultaten voor de primaire uitkomstmaat (kankergerelateerde vermoeidheid) met weerstandstraining tijdens de kankerbehandeling versus geen training:

Weerstandstraining	Tijd na de interventie	Effect (95% BI)	Interpretatie	Zekerheid (GRADE)
Tijdens de behandeling	≤12 weken	MD (FACIT- Fatigue) 3,90 (1,30 tot 6,51)	MCID=3 bereikt	Matig
Tijdens de behandeling	>12 weken tot <6 maanden	MD (Multidimensional Fatigue Inventory) -8,33 (-18,34 tot +1,68)	Effect onzeker	Zeer laag
Tijdens de behandeling	≥6 maanden	MD (FACIT-Fatigue) -0,70 (-4,16 tot 2,76)	Geen duidelijk effect	Zeer laag
Na de behandeling	≤12 weken	MD (Chalder Fatigue Scale) -0,27 (-2,11 tot 1,57) (SMD -0,05; -0,39 tot 0,29)	Geen duidelijk effect	Zeer laag

MD = mean difference (gemiddeld verschil); MCID = Minimal Clinically Important Difference (minimaal klinisch belangrijk verschil).

- resultaten voor de secundaire uitkomstmaten:

Uitkomstmaat	Tijdens of na de behandeling, Follow-up na de interventie	Maat/schaal	Schatting (met 95% BI)	Interpretatie	Zekerheid
Kwaliteit van leven	Tijdens, ≤12 weken	MD (EORTC QLQ-C30)	4,93 (2,01 tot 7,85)	Klein mogelijk voordeel	Laag
Kwaliteit van leven	Tijdens, >12 weken tot <6 maanden	MD (EORTC QLQ-C30)	6,48 (-4,64 tot 17,60)	Onzeker	Zeer laag
Kwaliteit van leven	Tijdens, ≥6 maanden	MD (FACT-An)	0,50 (-8,46 tot 9,46)	Geen duidelijk effect	Zeer laag
Kwaliteit van leven	Na, ≤12 weken	MD (EORTC QLQ-C30)	3,87 (-1,22 tot 8,97)	Klein mogelijk voordeel/onzeker	Laag
Depressie	Tijdens, ≤12 weken	SMD	-0,05 (-0,31 tot 0,22)	Weinig/geen verschil	Matig
Depressie	Tijdens, ≥6 maanden	SMD	-0,21 (-0,43 tot 0,01)	Weinig/geen verschil	Laag
Angst	Tijdens, ≤12 weken	SMD	-0,16 (-0,47 tot 0,15)	Weinig/geen verschil	Laag
Angst	Tijdens, ≥6 maanden	DM	-0,20 (-2,41 à 2,01)	Weinig/geen verschil	Laag

MD = mean difference (gemiddeld verschil); SMD: standardized mean difference (gestandaardiseerd gemiddeld verschil); Tijdens: interventie uitgevoerd tijdens de kankerbehandeling; Na: interventie uitgevoerd na de kankerbehandeling.

Besluit van de auteurs

Deze studie toont op korte termijn gunstige effecten aan van weerstandstraining tijdens de kankerbehandeling, vergeleken met geen training, op kankergerelateerde vermoeidheid en kwaliteit van leven bij mensen met kanker. Weerstandstraining na de kankerbehandeling heeft op korte termijn mogelijk ook een klein gunstig effect op de kwaliteit van leven. Gegevens over middellange- en langetermijneffecten zijn schaars. Onderzoekers van weerstandstrainingsprogramma's zouden de ongewenste effecten consequenter en vollediger moeten rapporteren voor alle studiearmen, inclusief de controlegroepen, om naast een narratieve rapportering tot een synthese van het bewijs te kunnen komen.

Financiering van de studie

Interne financiering door de Faculteit Geneeskunde en Universitair Ziekenhuis Keulen (Cochrane Haematology, Institute of Public Health) en **extern door het** Federaal Ministerie van Onderwijs en Onderzoek (Duitsland).

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs meldden belangenconflicten, waaronder financiering door publieke of private instellingen, samenwerkingen met de farmaceutische industrie of het ontvangen van sprekersvergoedingen; andere auteurs verklaarden geen belangenconflict te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review is op een methodologisch robuuste manier uitgevoerd: a priori protocol, grondige zoektocht naar literatuur (in databanken en registers), selectie en dataextractie door twee onderzoekers, alleen inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies, beoordeling van het risico van bias (Cochrane RoBI tool) en zekerheid van bewijs (GRADE), analyses per tijdsvenster, subgroep- en sensitiviteitsanalyses, harmonisatie van de schalen (gestandaardiseerd gemiddeld verschil met reconversie naar FACIT-F (tijdens behandeling) en Chalder Fatigue Scale (na behandeling)), en opsporen van publicatiebias (funnelplot + Egger) waarbij geen asymmetrie gedetecteerd werd ($p=0,93$). Desondanks zijn er verschillende belangrijke beperkingen te melden. Ten eerste stelt de onmogelijkheid van blinding alle studies bloot aan een hoog risico van prestatie- en detectiebias. Ten tweede is er een aanzienlijke klinische en methodologische heterogeniteit (op vlak van soorten kanker, intensiteit en supervisie van de programma's, context van de interventies, meetschalen). Er is een groot risico van bias op vlak van de selectie (soms onzekere allocation concealment) of de uitval (sommige studies met >30% ontbrekende gegevens) van deelnemers. Sommige atypische studies beïnvloeden disproportioneel de geschatte globale effecten en dragen significant bij aan de waargenomen heterogeniteit. Gegevens na 12 weken zijn nog steeds schaars. Diverse schattingen zijn gebaseerd op slechts één kleine studie, wat de onnauwkeurigheid van de resultaten (imprecisie) vergroot. Tot slot vertoont de rapportering van ongewenste effecten aanzienlijke heterogeniteit, waardoor een robuuste meta-analyse van de veiligheid niet mogelijk is, resulterend in een zeer lage zekerheid van bewijs (GRADE).

Beoordeling van de resultaten

Bij patiënten met kanker lijkt weerstandstraining tijdens de behandeling vermoeidheid op korte termijn te verminderen en de kwaliteit van leven lichtjes te verbeteren. De effecten op middellange en lange termijn blijven echter onzeker door gebrek aan voldoende gegevens. Na de behandeling heeft weerstandstraining mogelijk een bescheiden effect of eerder geen effect op de kwaliteit van leven op korte termijn. Er bestaat overigens geen overtuigend bewijs over enig voordeel op vermoeidheid, depressie of angst. We moeten deze resultaten echter met voorzichtigheid interpreteren. De deelnemers waren volwassenen met verschillende soorten kanker, voornamelijk borst- en prostaatkanker, die in behandeling waren of die een behandeling achter de rug hadden. Deze populatie is in grote lijnen vergelijkbaar met die in de eerstelijnszorg. Maar zeer kwetsbare patiënten of palliatieve patiënten werden uitgesloten, wat de generaliseerbaarheid beperkt. De weerstandsprogramma's waren gestructureerd, altijd onder volledige ($N=12$) of partiële ($N=6$) supervisie en vonden plaats in een centrum of thuis met initiële omkadering. Deze modaliteiten zijn in België haalbaar op voorwaarde dat er begeleiding is van een kinesitherapeut of dat de therapie in een gespecialiseerd centrum gebeurt. In de eerstelijnszorg kan hun implementatie daarentegen moeilijk zijn zonder gespecialiseerde ondersteuning. Geen enkele studie onderzocht het effect van weerstandstraining vóór de behandeling, waardoor geen conclusies getrokken kunnen worden over de timing van de interventie. De controlegroep kreeg doorgaans de standaardzorg, soms met

minimale activiteit (ontspanning, stretching). Deze groep weerspiegelt vrij goed de klinische realiteit, waar gestructureerde oefeningen vaak niet aangeboden worden. Kankergerelateerde vermoeidheid en kwaliteit van leven zijn klinisch relevante criteria voor de patiënt. De metingen waren gebaseerd op gevalideerde vragenlijsten, wat de betrouwbaarheid van de resultaten versterkt. De gerapporteerde ongewenste effecten zijn zeldzaam en over het algemeen mild. Echter waren de gegevens onvolledig en heterogeen, waardoor het onmogelijk is om met zekerheid conclusies te trekken over de veiligheid. Globaal genomen lijkt de balans gunstig uit te vallen voor gemotiveerde patiënten, op voorwaarde dat er goede begeleiding is en contra-indicaties vooraf zorgvuldig afgewogen worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Clinical Practice Guidelines 2020 van ESMO bevelen lichamelijke activiteit aan (met voorkeur voor matig intensieve weerstandstraining) voor patiënten zonder cachexie om kankergerelateerde vermoeidheid te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Deze richtlijnen sluiten aan bij de praktische aanbevelingen van 150 minuten aerobe activiteit per week en minstens twee tot drie keer per week krachttraining met nadruk op training van de grote spiergroepen, eventueel via thuisoefeningen (bijvoorbeeld wandelen gecombineerd met weerstandsoefeningen). Voor oudere personen (≥ 65 jaar) beveelt ESMO eveneens een combinatie van aerobe en weerstandsoefeningen aan om de vermoeidheid onder controle te houden (10).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat weerstandstraining in vergelijking met geen training op korte termijn gunstige effecten heeft op vermoeidheid en kwaliteit van leven tijdens een behandeling voor kanker. Weerstandstraining na de kankerbehandeling heeft op korte termijn mogelijk ook een klein gunstig effect op de kwaliteit van leven. Uit deze systematische review met meta-analyse blijkt dat er nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om solide definitieve besluiten te trekken. De review pleit voor grootschaligere studies, met grotere steekproeven, langere follow-upperiodes en een harmonisatie van evaluatieschalen en -criteria (met name voor vermoeidheid en kwaliteit van leven). Een meer gestandaardiseerde rapportage van ongewenste gebeurtenissen is bovendien noodzakelijk om een robuuste veiligheidsanalyse te kunnen uitvoeren.

Referenties zie website

Nieuwe inzichten in de langetermijneffecten van atorvastatine?

Referentie

Sever PS, Rostamian S, Whiteley W, et al. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. *Heart* 2025;111:769-75.
DOI: 10.1136/heartjnl-2024-325104

Duiding

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

Klinische vraag

Wat zijn de mogelijke langetermijneffecten van een behandeling met atorvastatine en het verband tussen de cholesterolniveaus bereikt tijdens de studie enerzijds en cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn anderzijds, in een populatie van Britse patiënten met hypertensie en met cholesterolniveaus <6,5 mmol/l die deelnamen aan de Anglo-Scandinavian ASCOT-studie?

Achtergrond

In 2007 besprak Minerva een meta-analyse waaruit bleek dat een statinebehandeling bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire pathologie het cardio- en cerebrovasculaire risico kan helpen verlagen, maar niet de mortaliteit (1,2). In 2012 besprak Minerva een andere meta-analyse waarin werd vastgesteld dat een statinebehandeling het risico van coronaire gebeurtenissen en beroerte vermindert, evenals de globale mortaliteit, bij patiënten met een laag cardiovasculair risico, zonder dat de mortaliteit door myocardiinfarct of beroerte daalt (3,4). De Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) is een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie die twee verschillende bloeddrukverlagende strategieën onderzocht bij 19 342 personen met hypertensie en drie bijkomende risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (5). Met behulp van een factoriële opzet randomiseerden de onderzoekers een subgroep van deelnemers (n=10 305) met een totaal cholesterolgehalte lager dan 6,5 mmol/l dubbelblind in een groep die 10 mg atorvastatine ('Lipid Lowering Atorvastatine' of LLA-groep) kreeg en een groep die placebo kreeg. In de LLA-groep van de ASCOT-studie zag men met atorvastatine in vergelijking met placebo een significante daling van de incidentie van verschillende belangrijke cardiovasculaire eindpunten, in het bijzonder van myocardiinfarct en beroerte tijdens een gemiddelde follow-upperiode van 3,3 jaar. Ongeveer 20 jaar na de eerste randomisatie en 17 jaar na het einde van de LLA-studie deed men nieuwe analyses van het Britse luik met inclusie van gegevens van niet-fatale gebeurtenissen en mortaliteit van NHS England en Public Health Scotland (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: cholesterolgehalte <6,5 mmol/l (<251,35 mg/dl), hypertensie; leeftijd 40-79 jaar bij randomisatie; ten minste drie extra risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen
- exclusiecriteria: geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, behandelde angina pectoris, beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) in de 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie
- in totaal werden 4 605 patiënten uit het Britse contingent van de ASCOT-studie gerandomiseerd tussen februari 1998 en mei 2000; gemiddelde leeftijd bedroeg 28 jaar (standaarddeviatie (SD) 8); gemiddelde BMI 33,4 kg/m² (SD 5,0); 88% was man; gemiddeld totaal cholesterolgehalte bij baseline was 5,5 mmol/l (SD 0,8); 27% had voorgeschiedenis van diabetes (212,7 mg/dl (SD 30,94), 10% van beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) en 22% andere vasculaire aandoeningen.

Onderzoeksoopzet

- fase 3 multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie met 1:1-randomisatie in een:
 - groep die atorvastatine 10 mg/dag per os kreeg
 - die een placebo kreeg
- aan het einde van de studie kregen alle deelnemers de keuze om atorvastatine 10 mg te gebruiken; twee derde van de deelnemers in elke studiearm gebruikte gedurende de volgende twee jaar atorvastatine, waarna de lipidenprofielen in beide groepen identiek waren.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vergelijking van het interval tot optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen tussen patiënten die atorvastatine kregen en patiënten die placebo kregen: niet-fataal myocardinfarct en fatale congenitale hartaandoening, totaal aantal coronaire gebeurtenissen (gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct (MI), fatale congenitale hartaandoening, niet-fataal en fataal hartfalen (HF) en ontwikkeling van angina pectoris), fatale en niet-fatale beroerte, fataal en niet-fataal HF, totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door alle oorzaken
- secundaire uitkomstmaten: beoordeling van de cholesterolspiegels tijdens de studie om factoren te identificeren die het effect van statine voorspellen.

Resultaten

- globale analyse op lange termijn van de Britse onderzoekspopulatie (na een mediane follow-up van 17 jaar (IQR 9-19) met maximale follow-up van 21 jaar): significante afname in de atorvastatine-arm van niet-fataal MI en fatale coronaire gebeurtenissen (HR van 0,81 met 95% BI van 0,69 tot 0,94; $p=0,006$), alle coronaire gebeurtenissen (HR van 0,88 met 95% BI van 0,80 tot 0,98; $p=0,017$) en cardiovasculaire mortaliteit (HR van 0,86 met 95% BI van 0,74 tot 0,99; $p=0,048$); geen significante afname vastgesteld voor hartfalen, beroerte, totale cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit door alle oorzaken
- analyse vanaf de inclusie tot het einde van de LLA-periode (3,3 jaar) in de Britse onderzoekspopulatie: significante afname van niet-fataal MI en fatale coronaire gebeurtenissen (HR van 0,62 met 95% BI van 0,41 tot 0,93; $p=0,021$), alle coronaire gebeurtenissen (HR van 0,73 met 95% BI van 0,56 tot 0,97; $p=0,029$) en alle cardiovasculaire gebeurtenissen en ingrepen samen (HR van 0,73 met 95% BI van 0,60 tot 0,90; $p=0,003$); er was geen verschil op vlak van beroerte, cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit
- analyse van de post-studieresultaten (15 jaar) in de Britse onderzoekspopulatie die de ASCOT-studie overleefde: geen significante afname van het totale aantal coronaire gebeurtenissen (HR van 0,89 met 95% BI van 0,80 tot 1,00; $p=0,053$) en cardiovasculaire mortaliteit (HR van 0,86 met 95% BI van 0,73 tot 1,02; $p=0,075$)
- analyse van de daling van het gemiddelde LDL-cholesterolgehalte gedurende 6 maanden vanaf het tijdstip van toewijzing tot het einde van de ASCOT-LLA-studie enerzijds en de cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn anderzijds bij studiedeelnemers die atorvastatine kregen: elke daling van één eenheid LDL was geassocieerd met lagere gecorrigeerde HR's voor niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire gebeurtenissen (HR van 0,69 met 95% BI van 0,57 tot 0,85; $p<0,001$), het totale aantal coronaire gebeurtenissen (HR van 0,70 met 95% BI van 0,61 tot 0,79; $p<0,001$), niet-fataal en fataal HF en fataal MI (HR van 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,81; $p<0,001$), niet-fatale en fatale beroertes (HR van 0,74 met 95% BI van 0,59 tot 0,92; $p=0,006$), het totale aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire ingrepen (HR van 0,74 met 95% BI van 0,66 tot 0,81; $p<0,001$), cardiovasculaire mortaliteit (HR van 0,66 met 95% BI van 0,55 tot 0,81; $p<0,001$) en mortaliteit door alle oorzaken (HR van 0,81 met 95% BI van 0,71 tot 0,90; $p<0,001$).

Besluit van de auteurs

Deze bevindingen leveren verder bewijs voor de langetermijneffecten van statines en impliceren een vroege opstart van statines om cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit te voorkomen.

Financiering van de studie

Door het farmaceutische bedrijf Pfizer en het Imperial College London.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflict gemeld voor deze studie, maar er zijn veel belangenconflicten met de industrie, waaronder de sponsor, vermeld in de eerste publicatie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een observationele studie uitgevoerd op een deel van de populatie van een RCT. Deze analyse was niet gepland in het oorspronkelijke protocol. De auteurs werkten de patiëntgegevens bij, niet via klinische opvolging, maar door de elektronische databanken van NHS England en Public Health Scotland te raadplegen. Het Scandinavische deel van de studie kon niet worden bijgewerkt door gebrek aan toegang tot een gelijkaardig elektronisch systeem. Het gebruik van elektronische gegevens is echter problematisch vanwege de beperkte beschikbaarheid van relevante informatie. Zo werden in de oorspronkelijke studie bijvoorbeeld alle niet-fatale gebeurtenissen beoordeeld door een onafhankelijke commissie. Gegevens uit de elektronische ziekenhuisdossiers over gebeurtenissen die plaatsvonden na de studie waren daarentegen niet beschikbaar voor evaluatie. Bovendien heeft de identificatie van niet-fatale uitkomsten met behulp van codes van de International Classification of Diseases, Tenth Revision beperkingen. Ook al ondersteunen de mortaliteitsgegevens volgens de auteurs de resultaten van de gecombineerde resultaten van fatale en niet-fatale uitkomsten, blijft het toch een mogelijke bron van bias. Deze studie analyseerde een groot aantal verschillende uitkomsten. Er werd niet gecorrigeerd voor meervoudig testen, waardoor de totale kans op een type 1-fout mogelijk is toegenomen. Het grote aantal testen zou dan ook het 'significante' verschil in cardiovasculaire mortaliteit ($p=0,048$) voor de globale analyse kunnen verklaren terwijl dit verschil niet significant is tijdens de studieperiode ($p=0,45$), noch in de periode daarna ($p=0,075$). Hierdoor zijn de conclusies van deze studie dan ook ernstig vertekend.

Beoordeling van de resultaten

Om de resultaten van deze studie correct te interpreteren, moeten we goed in het achterhoofd houden dat de ASCOT-LLA-studie in 2003 werd gepubliceerd en men in 1998 begon met de randomisatie op een moment dat de huidige aanbevelingen met betrekking tot LDL-cholesterolverlagende statines nog niet van toepassing waren. De analyse op lange termijn van de Britse onderzoekspopulatie van de ASCOT-LLA-studie levert weinig nieuwe informatie op die nuttig is voor de dagelijkse praktijk. Deelnemers in de placebogroep gebruikten namelijk ook lipidenverlagende middelen, waardoor we een vertekend beeld krijgen van het langetermijneffect van statines. Na afloop van de studie mochten alle patiënten immers verder atorvastatine gebruiken. Twee jaar na het einde van de studie (2004), een periode waarin ongeveer twee derde van de deelnemers in beide groepen atorvastatine gebruikte, waren de lipidenniveaus in beide groepen identiek (LDL-cholesterol: 2,4 mmol/l of 92,8 mg/dl). Uit een bevraging 9 jaar later (2011-2012) bleek dat 72,6% van de mensen die daarvoor met atorvastatine waren behandeld nog steeds een statine namen, vergeleken met 70,2% van de mensen die oorspronkelijk placebo kregen. Het LDL-cholesterolgehalte was gestegen tot 3,4 mmol/l (131,5 mg/dl), maar was vergelijkbaar tussen patiënten die oorspronkelijk met atorvastatine waren behandeld versus degenen die een placebo kregen. De auteurs beschikten echter over beperkte gegevens over zowel de cholesterolmetingen als de lipidenbehandeling, die afkomstig waren van steekproeven.

Door de gebruikte methodologie, namelijk het raadplegen van elektronische gegevens van de NHS, ontbrak er informatie over factoren die belangrijk zijn voor het cardiovasculair risico op lange termijn, zoals rookgewoonten, voedingsgewoonten (bijvoorbeeld gebruik van olijfolie), inname van bloeddrukverlagende behandelingen en hun effect, gewichtsschommelingen, enzovoort.

Het enige relevante resultaat van deze studie is dat het verschil tussen de twee gerandomiseerde armen in het voordeel van statines behouden bleef, tenminste voor wat betreft bepaalde eindpunten (waaronder myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit) maar niet voor andere eindpunten (waaronder beroerte en globale mortaliteit). De auteurs drukken het langetermijnsvoordeel niet uit in het aantal te behandelen patiënten (NNT), zoals gebruikelijk en vereist is, vooral bij preventieve studies (7). De RIZIV-consensusconferentie berekende voor de publicatie van 2003 dat 294 patiënten per jaar behandeld moesten worden om één niet-fataal myocardinfarct of fatale cardiovasculaire aandoening (primaire uitkomstmaat) te voorkomen, en 500 patiënten om één fatale of niet-fatale beroerte per jaar te voorkomen (8). Het is jammer dat er geen gegevens beschikbaar zijn over de ongewenste effecten van atorvastatine op lange termijn en over het staken van de behandeling wegens deze reden. Deze informatie is nochtans belangrijk voor klinici om hun patiënten goed te kunnen begeleiden. Rekening houdend met de zeer lange follow-up is dit een gemiste kans, die waarschijnlijk te wijten is aan het raadplegen van te oppervlakkige elektronische gegevens om dergelijke vragen te kunnen beantwoorden.

We moeten opmerken dat er een andere analyse van het Britse deel van de studie is gebeurd (9). Dat wordt trouwens ook gerapporteerd in de RIZIV-consensusconferentie (8): "de mediane follow-up bedroeg 11 jaar sinds de initiële randomisatie en 8 jaar na afsluiting van de LLA-studie. Tijdens deze periode kregen de meeste patiënten in beide behandelingsgroepen een statine. De totale sterfte (respectievelijk 520 in de placebogroep en 460 in de atorvastatinegroep) bleef significant lager bij de patiënten die aanvankelijk atorvastatine hadden gekregen (HR van 0,86 met 95% BI van 0,76 tot 0,98, $p=0,02$). De cardiovasculaire sterfte was lager, maar het verschil was niet significant (HR van 0,89 met 95% BI van 0,72 tot 1,11, $p=0,32$) en de niet-cardiovasculaire sterfte was significant lager (HR van 0,85 met 95% BI van 0,73 tot 0,99, $p=0,03$) bij patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd in de atorvastatinegroep. Dat wordt toegeschreven aan een lagere sterfte aan infectie en luchtwegaandoeningen", wat vragen kan oproepen over het werkingsmechanisme van statines.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De RIZIV-consensusconferentie van 2014 beveelt een statinebehandeling aan voor alle patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (met uitzondering van hemorragische beroerte) (8). Een statine wordt ook aanbevolen voor hoogrisicopatiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis. Het is belangrijk dat de behandelende arts het individuele risico inschat en dat die ook aan de patiënt uitlegt hoeveel personen behandeld moeten worden om één gebeurtenis te voorkomen. In alle gevallen zijn leefstijlmaatregelen nodig en moeten ze regelmatig, samen met de patiënt, worden beoordeeld. Statines kunnen de noodzakelijke leefstijlveranderingen immers nooit vervangen. Volgens de ESC (European Society of Cardiology) is het bij hypercholesterolemie aanbevolen om een statine met hoge intensiteit voor te schrijven tot de maximaal getolereerde dosis, zodat de streefwaarden eigen aan het specifieke risico worden bereikt (9). In het kader van primaire preventie bij patiënten met een zeer hoog risico, maar zonder familiale hypercholesterolemie, kan een combinatie met een PCSK9-remmer worden overwogen wanneer de LDL-cholesterolstreefwaarden niet worden bereikt met de maximaal getolereerde dosis van een statine en ezetimibe. De US Preventive Services Task Force raadt klinici aan om een statine voor te schrijven in het kader van primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij volwassenen tussen 40 en 75 jaar met één of meer risicofactoren (dyslipidemieën, diabetes, hypertensie of roken) en een geschat 10-jaarsrisico van cardiovasculaire aandoeningen van $\geq 10\%$ (10).

Besluit van Minerva

De resultaten van deze observationele vervolgstudie van een RCT levert volgens de auteurs aanvullend bewijs voor de langetermijneffecten van statines en impliceren ze een vroege opstart van statines om

cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit te voorkomen in een populatie van Britse patiënten met hypertensie en cholesterolwaarden <6,5 mmol/l (<251,35 mg/dl). Deze nieuwe gegevens hebben echter geen invloed op de aanbevelingen van de RIZIV-consensusconferentie, die reeds rekening hield met de resultaten van de ASCOT-studie.

Referenties

1. Lemiengre M. Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines. *Minerva* 2007;6(4):55-7.
2. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2307
3. De Weirdt S, Lemiengre M. Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse. *Minerva* 2012;11(4):43-4.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202. DOI: 10.1503/cmaj.101280
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
6. Sever PS, Rostamian S, Whiteley W, et al. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. *Heart* 2025;111:769-75. DOI: 10.1136/heartjnl-2024-325104
7. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
8. RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering van 22/05/2014 - Conclusies - Juryrapport - Lange tekst. Beschikbaar op: <https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/consensusvergaderingen-juryrapporten>
9. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011;32:2525-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr333
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
11. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;328:746-53. DOI: 10.1001/jama.2022.13044