



Inhoud oktober 2021 volume 20 nummer 8

Duiding

- Euthanasie en hulp bij zelfdoding bij oudere patiënten met stapeling van ouderdomsaandoeningen
Marc Cosyns 96
- Verbetert beweging op muziek de motoriek, de mentale gezondheid en de levenskwaliteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson?
Joke Spildooren 100

Bondig

- Statinegerelateerde spierklachten: een 'urban myth'?
Marc Lemiengre 104

Euthanasie en hulp bij zelfdoding bij oudere patiënten met stapeling van ouderdomsaandoeningen

Referentie

van den Berg V, van Thiel G, Zomers M, et al. Euthanasia and physician-assisted suicide in patients with multiple geriatric syndromes. *JAMA Intern Med* 2021;181:245-50. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6895

Duiding

Marc Cosyns, huisarts, Vakgroep volksgezondheid en eerstelijnszorg, UGent, medische ethiek en deontologie

Klinische vraag

Welke accumulatie van patiëntkenmerken, ouderdomsaandoeningen en andere omstandigheden leiden tot een verzoek tot euthanasie en hulp bij zelfdoding wegens uitzichtloos en ondraaglijk lijden?

Achtergrond

Naast terminale kanker ziet men in Nederland steeds vaker dementie, psychiatrische stoornissen of een stapeling van ouderdomsaandoeningen als reden voor een verzoek tot euthanasie en hulp bij zelfdoding (EHZ) wegens uitzichtloos en ondraaglijk lijden (1). ‘Stapeling van ouderdomsaandoeningen’ wordt sinds 2013 in Nederland als aparte categorie in de databank van de **Regionale Toetsingscommissies voor Euthanasie (RTE)** opgenomen. De optelsom van een of meer degeneratieve aandoeningen, zoals visus- en gehoorproblemen, osteoporose, artrose, evenwichtsproblemen, cognitieve achteruitgang, en de daarmee samenhangende klachten kan een lijden doen ontstaan dat in samenhang met de ziektegeschiedenis, de biografie, de persoonlijkheid, het waardepatroon en de draagkracht door patiënten als uitzichtloos en ondraaglijk wordt ervaren (2). De complexiteit van deze materie (“Vanaf wanneer kan een stapeling van ouderdomsaandoeningen gerechtvaardigd zijn als reden voor een verzoek tot EHZ?”; “Hebben artsen de juiste instrumenten om deze vorm van lijden voldoende accuraat in te schatten?”) vraagt om een maatschappelijk debat dat ondersteund moet worden door degelijk wetenschappelijk onderzoek.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 53 patiënten ouder dan 80 jaar, van wie 77% vrouwen, bij wie een verzoek tot EHZ wegens een stapeling van ouderdomsaandoeningen was ingewilligd en geregistreerd
- de 53 registratiedocumenten waarop de onderzoekers zich baseerden waren door de RTE’s openbaar gemaakt na arbitraire selectie uit een totaal van 1 605 meldingen van EHZ wegens een stapeling van ouderdomsaandoeningen, in Nederland, in de periode 2013-2019.

Onderzoeksopzet

Kwalitatief onderzoek

- één onderzoeker analyseerde de inhoud van alle registratiedocumenten en codeerde voor verschillende variabelen (patiëntkenmerken, ouderdomsaandoeningen en andere omstandigheden) die geassocieerd waren met het verzoek tot en de toepassing van EHZ.

Uitkomstmeting

- de incidentie van patiëntkenmerken, ouderdomsaandoeningen, andere omstandigheden in de 53 registratiedocumenten voor EHZ wegens een stapeling van ouderdomsaandoeningen
- het verband tussen ouderdomsaandoeningen en fysiek, psychologisch, sociaal en existentieel lijden.

Resultaten

- 28 (53%) patiënten beschouwden zichzelf als onafhankelijk, actief en sociaal betrokken
- op een na hadden alle patiënten minstens één ouderdomsaandoening, die op zichzelf niet levensbedreigend was: visuele beperkingen (34 gevallen of 64%), gehoorverlies (28 gevallen of 53%), chronische pijn (25 gevallen of 47%), chronische vermoeidheid (22 gevallen of 42%), osteoporose (17 gevallen of 32%), artrose (16 gevallen of 30%), incontinentie (14 gevallen of 26%), decubitus (10 gevallen of 19%)
- in 39 gevallen (74%) werd het verzoek tot EHZ voorafgegaan door een voortschrijdende achteruitgang van de fysieke gezondheid na een kritieke gebeurtenis (zoals een val, infectie, hospitalisatie, verlies van een nauw contact); in 33 gevallen (62%) werden in dit verband de gevolgen van een val als oorzaak aangewezen (herhaaldelijk vallen veroorzaakte gecompliceerde fracturen in 7 gevallen (13%) en vrees om te vallen in 11 gevallen (21%))
- er was een verband tussen ouderdomsaandoeningen en verlies van mobiliteit (44 gevallen of 83%), angst (21 gevallen of 40%), afhankelijkheid (23 gevallen of 43%), en sociaal isolement (19 gevallen of 36%).

Besluit van de auteurs

Deze kwalitatieve studie suggereert dat een stapeling van ouderdomsaandoeningen die leidt tot een verzoek tot euthanasie en hulp bij zelfdoding vaak verweven is met de sociale en existentiële dimensie van lijden. Dit leidt tot een complex samenspel van fysiek, psychologisch en existentieel lijden dat in de loop van de tijd verandert.

Financiering van de studie

Onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het Nederlandse ministerie van Volksgezondheid en gefinancierd met subsidie 643001001 van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en -ontwikkeling (ZonMw) zonder verdere inmenging.

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste vier auteurs rapporteren het ontvangen van subsidies van de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en -Ontwikkeling (ZonMw) tijdens de uitvoering van het onderzoek; twee andere het ontvangen van subsidies van ZonMw zowel tijdens de uitvoering van het onderzoek als buiten de ingediende werkzaamheden; geen andere belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers baseren zich op reële registratiedocumenten van euthanasie en hulp bij zelfdoding (EHZ), gedocumenteerd door de uitvoerende arts en bevestigd door de gemeentelijke lijkschouwer ter plaatse, en doorgegeven aan een van de vijf RTE's in Nederland. De open anonieme publicatie van registratiedocumenten op de website van de RTE's heeft als doel een overzicht te geven van het spectrum van beoordeelde gevallen en bij te dragen aan het begrijpen van complexe of controversiële beoordelingen door artsen en het grote publiek. Deze transparantie staat in schril contrast met de werkwijze van de Belgische euthanasiecommissie.

Van de 1 605 registratiedocumenten zijn er slechts 53 openbaar gemaakt door de RTE's. Dit kan selectiebias geïnduceerd en daardoor de extrapolatiebaarheid van het onderzoek beperkt hebben. Ook is het onmogelijk om na te gaan of men **saturatie** bereikt heeft. Het volstaat hierbij niet dat een lid en de voorzitter van de RTE's bevestigd hebben dat men niet alleen gevallen selecteerde die vragen en dilemma's oproepen, maar ook gevallen die vaak voorkomende situaties vertegenwoordigen en dus als algemeen geldend beschouwd kunnen worden. Daarbij komt nog de bekende onderrapportering van euthanasie door artsen (1). De kwalitatieve analyse is door 3 onderzoekers uitgevoerd. Men kon geen rekening houden met belangrijke beïnvloedende factoren zoals familiale omkadering en zorgomgeving omdat deze niet consequent vermeld waren in de registratiedocumenten.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie is uniek. Ondanks de methodologische beperkingen brengen de onderzoekers inzicht in de verschillende ouderdomsaandoeningen bij patiënten ouder dan 80 jaar, hun consecutief verloop en hun accumulatie maar vooral hun combinatie met andere niet strikt medische omstandigheden, zoals medische voorgeschiedenis, levensgeschiedenis, persoonlijkheid en waarden van de patiënt. Op een patiënt na, die uitsluitend leed aan osteoporose, hadden alle patiënten meer dan een medische aandoening die meerdere symptomen veroorzaakte. In geen van de gevallen werden de gezondheidsproblemen veroorzaakt door een levensbedreigende ziekte maar brachten zij een lijden teweeg dat vanaf een bepaalde periode of na een bepaalde kritieke gebeurtenis ondraaglijk werd. Deze incidenten waren dus een kantelpunt, een waarschuwing voor functionele achteruitgang (van nog buiten kunnen wandelen tot bedlegerigheid), afhankelijkheid en isolatie. Vooral (frequent) vallen had een negatieve invloed op verschillende levensdimensies. De onderzoekers konden dus aantonen dat er een onderlinge verbondenheid en samenspel bestaat tussen fysieke, psychologische en existentiële ervaringen die cruciaal zijn voor een dieper begrip van lijden in het verzoek, de toepassing en de beoordeling van EHZ. Angst voor de toekomst, angst voor verdere fysieke achteruitgang, afhankelijker worden of de controle verliezen over de situatie zijn belangrijke aspecten van het ondraaglijk en uitzichtloos lijden. En laat nu juist dit lijden in de vigerende euthanasiewetgeving een essentiële voorwaarde zijn voor een verzoek tot EHZ door de patiënt. Bij een terminale kanker is het echter duidelijk wat men onder een medisch uitzichtloze oorzaak verstaat, bij een accumulatie van ouderdomsaandoeningen als verminderd visueel en/ of auditief vermogen en chronische moeheid ligt dit niet voor de hand. Een stapeling van ouderdomsaandoeningen is in Nederland sinds 2013 als aparte reden voor euthanasie opgenomen. Dit hangt samen met de evoluerende geschiedenis van de euthanasiewetgeving in het Nederlandse maatschappelijke klimaat en de attitude van artsen binnen de **Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering van de Geneeskunst (KNMG)**. Deze problematiek wordt in het artikel niet als dusdanig behandeld maar is belangrijk aangezien deze groep steeds groter wordt in landen met een vergelijkbare euthanasiewetgeving. Het betreft een groep patiënten die in oorsprong niet opgenomen was in de respectievelijke euthanasiewetgevingen maar gaandeweg aan belang won. Zowel in België, Luxemburg als Zwitserland, landen met vigerende EHZ-wetgeving, is er de laatste jaren veel discussie zowel onder belanghebbende professionelen als patiënten over de groep patiënten met stapeling van ouderdomsaandoeningen die zouden kunnen leiden tot een verzoek tot EHZ. De definitie van stapeling van ouderdomsaandoeningen is op zich controversieel en evoluerend in de tijd. ‘Multiple geriatric syndromes’ zoals vermeld in de Engelstalige versie van dit artikel is discutabel als vertaling voor deze definitie. Osteoporose versus moeheid/vermoeidheid is hier een illustratie van (3). Moeheid/vermoeidheid is op zichzelf een probleem in de verschillende gehanteerde definities: gaat het om ‘levensmoe’, ‘klaar met leven’, ‘voltooid leven’? (4) Zowel opiniërende onderzoeksgroepen als de Belgische euthanasiecommissie trachten hier klaarheid in te brengen (5,6). De Belgische euthanasiecommissie introduceerde zelfs de term polypathologie sinds haar verslag van 2016 en deed een eigen onderzoek. Dit gebeurde spijtig genoeg vanuit een ‘eigenbelang’ zonder noodzakelijke onderbouwde onderzoeksmethoden, zonder de transparantie van de RTE’s en zonder de inspraak van de artsen zoals bij het KNMG in Nederland (7). In tegenstelling tot in Nederland worden in België de veranderde tot en met nieuwe interpretatie van richtlijnen inzake stapeling van ouderdomsaandoeningen alleen bepaald door de euthanasiecommissie en via het tweejaarlijks verslag eenzijdig medegedeeld. Deze problematiek valt buiten het bestek van deze duiding, maar deze studie kan als voorbeeld gelden voor meer transparantie en overleg met de beroepsgroepen en de patiëntenverenigingen rond deze materie.

De onderzoekers beëindigen hun discussie met de vraag wat de rol moet zijn van de verscheidenheid aan relevante elementen in deze complexe gevallen bij de beoordeling van aanvragen voor EHZ en welke expertise nodig is voor een optimale zorg van deze ouderen. Onderbouwde en consensuele richtlijnen inzake stapeling van ouderdomsaandoeningen bij EHZ zijn inderdaad des te meer belangrijk omdat zij ook een uiting zijn van maatschappelijke zorg naar ouderen toe en ook rechtstreekse gevolgen hebben voor de wettelijke regelgeving.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In België is hulp bij zelfdoding niet strafbaar en verwijst men hiervoor naar de wet betreffende euthanasie. In België mag op verzoek van de patiënt een arts euthanasie toepassen als voldaan is aan alle voorwaarden die in de wet zijn vastgelegd (8). Zo moet in het geval van een actueel verzoek de patiënt op het moment van zijn verzoek: wilsbekwaam en bij bewustzijn zijn, zich in een medisch uitzichtloze toestand bevinden, aanhoudend en ondraaglijk fysiek en/of psychisch lijden waarbij dat lijden niet gelenigd kan worden en het gevolg is van een ernstige en ongeneeslijke, door ongeval of ziekte veroorzaakte aandoening.

Besluit van Minerva

Deze kwalitatieve studie van geselecteerde registratiedocumenten voor euthanasie in Nederland suggereert dat een stapeling van ouderdomsaandoeningen die leidt tot een verzoek tot hulp bij zelfdoding en euthanasie vaak verweven is met de psychosociale en existentiële dimensie van lijden. De resultaten van deze unieke studie nodigen uit tot reflectie over onze attitude inzake ouderdomsaandoeningen die (ondraaglijk) lijden veroorzaken, zowel vanuit een specifiek medische aanpak als vanuit maatschappelijke zorg.

Referenties

1. Onwuteaka-Philipsen B, Legemaate J, van der Heide A, et al. Derde evaluatie: Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding. ZonMW, mei 2017. Bereikbaar via: <https://publicaties.zonmw.nl/derde-evaluatie-wet-toetsing-levensbeëindiging-op-verzoek-en-hulp-bij-zelfdoding/>
2. Stapeling van ouderdomsaandoeningen. Regionale Toetsingscommissies Euthanasie, 2019. Bereikbaar via: <https://www.euthanasiecommissie.nl/actueel/nieuws/2019/oktober/21/stapeling-van-ouderdomsaandoeningen>
3. Rikkert MG, Rigaud AS, van Hoeyweghen RJ, de Graaf J. Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med* 2003;61:83-7.
4. Van Den Noortgate N, Vanden Berghe P, De Lepeleire J, et al; Werkgroep PaGe Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen. Oud en moe van dagen: levensmoeheid bij ouderen. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2016;72:145-57. Url: http://mailsystem.palliatief.be/accounts/15/attachments/Aankondigingen/oud_en_moe_van_dagen_levensmoeheid_bij_ouderen.pdf
5. Van Den Noortgate N, Van Humbeek L. Medical assistance in dying and older persons in Belgium: trends, emerging issues and challenges. *Age Aging* 2021;50:68-71. DOI: 10.1093/ageing/afaa116
6. Proot L, Distelmans, W. Polypathologie en de Belgische euthanasiewet: analyse van registratiedocumenten voor euthanasie 2013-2016. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2018;78:899. Url: <https://tvgg.be/nl/artikels/polypathologie-en-de-belgische-euthanasiewet>
7. Raus K, Vanderhaegen B, Sterckx S. Euthanasia in Belgium: shortcomings of the law and its application and of the monitoring of practice. *J Med Philos* 2021;46:80-107. DOI: 10.1093/jmp/jhaa031
8. Euthanasie. FOD Volksgezondheid, 2021. Url: <https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/levensbegin-en-einde/euthanasie>

Verbeterd beweging op muziek de motoriek, de mentale gezondheid en de levenskwaliteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson?

Referentie

Zhou Z, Zhou R, Wei W, et al. Effects of music-based movement therapy on motor function, balance, gait, mental health, and quality of life for patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2021;35:937-51. DOI: 10.1177/0269215521990526

Duiding

Joke Spildooren, Geriatrische Revalidatie, Rehabilitation Research Center, Universiteit Hasselt

Klinische vraag

Wat is het effect van door muziek ondersteunde bewegingstherapie versus gebruikelijke zorg, dagelijkse activiteiten of sham oefentherapie op motorische functie, evenwicht, gang, mentale gezondheid en levenskwaliteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson?

Achtergrond

Het effect van dopaminerge medicatie op de symptomen van de ziekte van Parkinson neemt op lange termijn af (1) waardoor andere therapieën noodzakelijk worden. Studies tonen aan dat oefentherapie zowel de motorische symptomen als de mentale gezondheid verbetert (2,3). Daarnaast zijn er verschillende studies gepubliceerd die het effect onderzochten van bewegingstherapie met muziek bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Op basis van de resultaten van een eerdere meta-analyse is het echter niet mogelijk om duidelijke uitspraken te doen over het effect van bewegingstherapie met muziek op motoriek, mentale gezondheid en levenskwaliteit (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, PsycINFO, CINAHL, Physiotherapy Evidence Database; tot december 2020
- referentielijsten van relevante artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 17 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect op de motorische functie, het evenwicht, de gang, mentale gezondheid en/of levenskwaliteit onderzochten van door muziek ondersteunde bewegingstherapie (revalidatietraining of oefentherapie op tempo van muziek zoals dansen, wandelen, marcheren) versus gebruikelijke zorg, dagelijkse activiteiten of sham oefentherapie bij volwassen patiënten ouder dan 18 jaar met de ziekte van Parkinson; geen restrictie in type van setting (ziekenhuis/ambulant), format (individueel/groepstherapie), type van muziek, intensiteit en duur van de interventie.

Bestudeerde populatie

- 598 patiënten (13 tot 55 per studie) met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 61 tot 74 jaar; 54% mannen, met de ziekte van Parkinson sinds ongeveer 4 tot 9 jaar en een gemiddelde ziekte-ernst tussen 1,5 en 3 op de **Hoehn and Yahr schaal**.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: motorische functie (gemeten met de subschaal voor motoriek van de **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)** en de **Timed up and go (TUG)-test**); evenwicht (gemeten met de **Berg Balance Scale (BBS)** en de **Mini-Balance Evaluation Systems test (Mini-BESTest)**); gang via cadans, schredelengte, snelheid en freezing (gemeten met de **Freezing Of Gait Questionnaire (FOG-Q)**); mentale gezondheid (gemeten met 5 verschillende vragenlijsten, waaronder de **Beck Depression Inventory (BDI)** (N=5 studies) en de **Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)-Emotional Well-being Subscale** (N=3 studies); levenskwaliteit (gemeten met de **Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)**)
- men gebruikte het random effects model bij hoge statistische heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) en het fixed effects model bij lage statistische heterogeniteit ($I^2 < 50\%$)
- bij vermoeden van publicatiebias op de funnel plot gebruikte men de **trim and fill methode** om het effect op de resultaten na te gaan
- voor elke meta-analyse werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd.

Resultaten

- in totaal kregen 322 (53%) patiënten revalidatie met muziek in sessies van 30 tot 90 minuten, 1 tot 7 keer per week, gedurende 4 tot 48 weken; 276 patiënten kregen een standaardbehandeling of geen behandeling
- in de interventiegroep versus de controlegroep zag men een statistisch significante verbetering van de motorische functie, zowel op de UPDRS- als op de TUG-schaal, alsook van evenwicht, zowel op de BBS- als op de Mini-BEST-schaal (*zie tabel*)
- wat de gang betreft, zag men een statistisch significante verbetering van freezing en snelheid maar niet van cadans en schredelengte in de interventie- versus de controlegroep (*zie tabel*)
- in de interventiegroep versus de controlegroep zag men een statistisch significante verbetering van mentale gezondheid maar niet van levenskwaliteit (*zie tabel*).

Tabel. Verschil tussen interventie en controle op de verschillende schalen voor motorische functie, evenwicht, gang, mentale gezondheid en levenskwaliteit, uitgedrukt in gemiddeld verschil (MD) of gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI), p-waarde en aangevuld met statistische heterogeniteit (I^2) voor elke uitkomstmaat.

	MD of SMD (met 95% BI) tussen interventie en controle	p-waarde	I^2
UPDRS (N=10)	MD -5,44 (-8,87 tot -2,01)	<0,01	89,9%
TUG (N=9)	MD -1,02 (-1,64 tot -0,40)	<0,01	0%
BBS (N=8)	MD 2,02 (1,23 tot 2,81)	<0,001	39,5%
Mini-BEST(N=3)	MD 2,95 (1,23 tot 4,68)	<0,01	37,1%
Cadans (N=4)	MD 3,96 (-0,02 tot 7,94)	0,05	0%
Schredelengte (N=4)	MD 0,05 (-0,02 tot 0,12)	0,16	0%
FOG-Q (N=5)	MD -2,35 (-4,58 tot -0,12)	0,04	57,9%
Snelheid (N=7)	MD 0,12 (0,06 tot 0,17)	<0,001	0%
Mentale gezondheid (N=8)	SMD -0,38 (-0,62 tot -0,13)	<0,01	12,5%
Levenskwaliteit (N=7)	MD -2,6 (-8,73 tot 0,52)	0,10	0%

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bewegingstherapie met muziek een werkzame behandelstrategie is om de motorische functie, het evenwicht, de wandelsnelheid, freezing en mentale gezondheid te verbeteren bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Financiering van de studie

Key Construction Project of Health and Family planning Commission of Baoshan District, Shanghai (BSZK-2018-A01) en Youth programs of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (20184Y0179).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaarden geen potentiële belangenconflicten te hebben met betrekking tot het onderzoek, auteurschap, en/of publicatie van dit artikel.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is methodologisch correct uitgevoerd: 1) systematische zoektocht naar artikels in 7 verschillende databanken, 2) screening van artikels, gegevensverwerking en kwaliteitsanalyse met de gevalideerde **Physiotherapy Evidence Database (PEDro)-schaal** door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar met consultatie van een 3^e onderzoeker bij discussie, 3) alleen inclusie van RCT's die voldeden aan de **PICO**-inclusiecriteria, 4) sensitiviteitsanalyses van gepoolde data. Voor dit laatste zag men geen relevante veranderingen in gemiddeld verschil (MD) na het weglaten van telkens één studie. De data-analyse hield rekening met mogelijke statistische heterogeniteit en publicatiebias. Voor één meta-analyse (met de BBS-schaal) kon men een risico van publicatiebias vaststellen, maar toepassen van de trim and fill methode leidde niet tot een ander resultaat. Van de 17 geïncludeerde RCT's waren er 15 van hoge methodologische kwaliteit (PEDro ≥ 5). De 2 studies van lage methodologische kwaliteit (PEDro < 5) werden echter wel mee geïncludeerd in de meta-analyse.

Interpretatie van de resultaten en andere studies

Deze meta-analyse toont aan dat bewegingstherapie op muziek de motorische functie, het evenwicht, snelheid en freezing van de gang statistisch significant verbeterde bij mensen met de ziekte van Parkinson. In hoeverre deze resultaten voor de patiënt ook klinisch relevant zijn, is onduidelijk en wordt door de auteurs niet verder besproken. Wegens een belangrijke statistische heterogeniteit in de meta-analyses voor de UPDRS- en de FOG-Q-schaal moeten we deze resultaten bovendien voorzichtig interpreteren. Tussen de geïncludeerde studies bestaat er bovendien een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van setting, individuele versus groepstherapie, type van muziek (klassiek, folk, jazz, country), vorm van bewegen (dans, ritmische oefeningen, wandelen), trainingsduur, -frequentie en -intensiteit van de sessies. Daarnaast is de standaardbehandeling van de controlegroep niet gedetailleerd beschreven. Behalve om gebruikelijke zorg ging het in 2 studies ook om een wandelinterventie en in 3 studies om oefentherapie met mogelijk hetzelfde trainingsvolume als in de muziekgroep. Dat maakt het moeilijk om de gepoolde resultaten op een correcte manier te vertalen naar de praktijk. Zo kunnen de wisselende resultaten van bewegingstherapie met muziek op de gang bijvoorbeeld verklaard worden door verschillende muziekritmes die men gebruikte. Immers, voor het vergroten van de loopafstand buitenshuis en het verbeteren van de stabiliteit bij het lopen binnenshuis worden bij patiënten zonder freezing cueingfrequenties aanbevolen die respectievelijk maximaal 10% boven en maximaal 15% onder de beginfrequentie liggen, terwijl bij patiënten met freezing cueingfrequenties van maximaal 10% onder de beginfrequentie aanbevolen worden (5).

De verschillende studies hadden ook een korte follow-up periode en de therapietrouw werd niet onderzocht, waardoor conclusies op lange termijn niet mogelijk zijn. Het effect op mentaal functioneren wordt uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil en het is niet duidelijk hoe dit vertaald moet worden naar de praktijk (6). Niettegenstaande een statistisch significante verbetering van het mentaal functioneren kon er tot slot geen invloed van door muziek ondersteunde bewegingstherapie op levenskwaliteit aangetoond worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de KNGF-richtlijn (7) wordt bij patiënten met de ziekte van Parkinson cueing sterk aanbevolen om de loopsnelheid te verbeteren. Voorbeelden van cueingstrategieën zijn visueel (over tape stappen die in stroken op de vloer is geplakt, over iemands voet of over een op de vloer geprojecteerde laserstraal stappen), auditief (lopen op de maat van een metronoom of muziek die de patiënt gekozen heeft) en tactiel (lopen op het ritme van een trillend polsbandje). Daarnaast wordt dans sterk aanbevolen om de motorische functie en het evenwicht te verbeteren.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bewegen op muziek de motorische functie, het evenwicht, freezing en loopsnelheid statistisch significant meer verbetert dan gebruikelijke zorg, dagelijkse activiteiten of shamoefentherapie (zonder gebruik van muziek) bij patiënten met de ziekte van Parkinson in stadium 2 of 3. De klinische relevantie van de gepoolde verschillen, alsook het effect op lange termijn zijn echter nog onduidelijk.

Referenties

1. Ziekte van Parkinson. Buitenlandse richtlijn aangepast aan de Belgische zorgcontext . Ebpracticienet. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 30/08/2017. Laatste contextnazicht 19/12/2017.
2. Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: a systematic review. PLoS One 2017;12:e0181515. DOI: 10.1371/journal.pone.0181515
3. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD002817.pub4
4. de Dreu MJ, van der Wilk AS, Poppe E, et al. Rehabilitation, exercise therapy and music in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of the effects of music-based movement therapy on walking ability, balance and quality of life. Parkinsonism Relat Disord 2012;18 Suppl1:S114-9. DOI: 10.1016/S1353-8020(11)70036-0
5. Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, et al. The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. Disabil Rehabil 2006;28:721-8. DOI: 10.1080/09638280500386569
6. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? Minerva 2014;13(4):51.
7. van Nimwegen M, Nijkrake M, Munneke M et al. Ziekte van Parkinson. KNGF-richtlijn. Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie augustus 2017.



Statinegerelateerde spierklachten: een 'urban myth'?

Referentie

Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ* 2021;372:n135. DOI: 10.1136/bmj.n135

Duiding

Marc Lemiengre, huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Chronisch gebruik van statines vermindert het risico van een cardiovasculaire aandoening met ongeveer 25% per jaar, onafhankelijk van het bestaande cardiovasculaire risico, het geslacht of de leeftijd. Het absolute risicoverschil daarentegen wordt wel bepaald door het initiële cardiovasculaire risico (1-6). Systematische reviews en meta-analyses hebben de veiligheid van statines bevestigd en aangetoond dat ernstige ongewenste effecten zeldzaam zijn. Zo bedraagt het absolute risico van myopathie 1 op 10 000 patiënten per jaar en van rhabdomyolyse 2 op 100 000 patiënten per jaar. Wanneer we echter rekening houden met het grote aantal patiënten dat behandeld wordt met statines zijn deze cijfers niet te veronachtzamen (7). Uit observationeel onderzoek (8,9) en uit een netwerk meta-analyse van RCT's (10,11) is gebleken dat het risico van musculoskeletale klachten bij statinegebruik geen zeldzaam fenomeen is en vaak een reden kan zijn om een behandeling met statines te stoppen met het risico van een toename van het cardiovasculaire risico als gevolg (8).

Om het causale verband tussen statines en spierklachten uit te klaren voerde men een serie van gerandomiseerde placebogecontroleerde **N of 1 trials** uit (12). Er waren 50 eerstelijnscentra in het Verenigd Koninkrijk bij betrokken. Men rekruteerde patiënten die tijdens de consultatie klaagden over spiersymptomen (en waarbij de arts veronderstelde dat ze hun statine zouden staken) en patiënten die op basis van gegevens in hun medisch dossier de voorbij 3 jaar hun statine hadden gestopt wegens spierklachten. Patiënten met een ALAT (alanine aminotransferase)-serumconcentratie driemaal hoger dan de bovengrens, een creatininekinase (CK)-concentratie vijfmaal hoger dan de bovengrens, persisterende gegeneraliseerde onverklaarde spierpijn en een contra-indicatie voor atorvastatine 20 mg werden uitgesloten, alsook patiënten voor wie het volgens de huisarts niet geoorloofd was om deel te nemen. Uiteindelijk includeerde men 200 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 69,1 (SD 9,5) jaar, waarvan 58% mannen, overeenkomstig de berekende steekproefgrootte die rekening hield met een studieuitval van 40%. 70% had een cardiovasculaire voorgeschiedenis en de totale cholesterol-serumconcentratie bedroeg 5,3 (IQR 4,4 tot 6,2) mmol/l. De deelnemers werden op een geblindeerde manier gerandomiseerd over acht sequenties van telkens 6*2 maanden behandeling met ofwel 20 mg atorvastatine ofwel placebo. Elke sequentie kan aldus beschouwd worden als een N of 1 trial. Sequenties waarbij men de eerste 4 maanden alleen atorvastatine of placebo zou krijgen en sequenties waarbij men 6 maanden alleen atorvastatine of placebo zou krijgen, werden uitgesloten. Om het effect van de vorige behandeling uit te wassen vroeg men aan alle deelnemers om alleen gedurende de laatste week van elke behandelperiode spiersymptomen (pijn, drukpijn, zwakte, stijfheid, krampen) aan de hand van een **visueel analoge schaal (VAS)** van 0 tot 10 te scoren (primaire uitkomstmaat). Voor 151 deelnemers beschikte men over minstens één symptoomscore tijdens een behandelperiode met atorvastatine en placebo. Om het globale effect van statines op het ontstaan van spiersymptomen te bepalen voegde men de resultaten van deze 151 N of 1 trials samen met een **lineair mixed model**. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in symptoomscore tussen atorvastatine en placebo (gemiddeld verschil van -0,11 met 95% BI van -0,36 tot 0,14; p=0,40). De studie-uitval was gelijk verdeeld tussen de statinen- en placeboperiodes. Er vielen 18 deelnemers (9%) uit ten gevolge van onuitstaanbare spiersymptomen tijdens een statineperiode tegenover 13 (7%) tijdens een placeboperiode. De auteurs zien het enerzijds als een sterkte voor hun onderzoek dat alle geïncludeerde patiënten reeds spiersymptomen hadden vóór inclusie. Anderzijds sloten ze patiënten met een stijging van biologische parameters wel uit. Het gaat

uiteindelijk dus toch eerder om een sterk geselecteerde studiepopulatie met gevolgen voor de extrapolatie naar de praktijk. We weten ook niet of de resultaten met atorvastatine gelden voor alle statines.

Dankzij het N=1-design kon men tijdens de 6 opeenvolgende behandelperiodes met atorvastatine of placebo per betrokken deelnemer nauwkeurige informatie over spierklachten verzamelen. Dat liet vervolgens toe om na het volledig beëindigen van de N of 1 trials met 113 deelnemers het nut van een individueel rapport met de symptoomscore per behandelperiode te bespreken. V99 deelnemers (88%) vonden de studie nuttig en 74 (66%) hadden besloten of waren van plan om de behandeling met statines te hervatten. Niettegenstaande de symptoomscore voor 17 patiënten uit deze groep ten minste één punt hoger was tijdens de statine- versus de placeboperiodes (en dus de informatie kregen dat hun spiersymptomen toch te wijten zouden kunnen zijn aan het gebruik van statines), waren er 9 (53%) toch van plan om te herstarten. Van de 96 patiënten bij wie het onwaarschijnlijk was dat het gebruik van statines de oorzaak van hun spiersymptomen was, waren er 65 (68%) die van plan waren om statines te herstarten. Dat suggereert dat spierklachten meestal een **nocebo**-effect zijn bij statinegebruikers.

De suggestie van de auteurs om dergelijk N=1-design te integreren in de eerstelijnszorg om patiënten met een hoog cardiovasculair risico te helpen een juiste beslissing te nemen als ze overwegen een behandeling met statines wegens spierklachten te stoppen is vanuit wetenschappelijk standpunt verdedigbaar, maar de toepassing lijkt minder vanzelfsprekend.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de meeste richtlijnen over cardiovasculair risicobeheer besteedt men weinig aandacht aan statinegerelateerde myopathie (13). Ook op de website van het BCFI vinden we hier weinig praktisch bruikbare informatie over terug (14). DynaMed daarentegen wijdt een aparte paragraaf aan deze materie (15): Patiënten die statines gebruiken, zouden systematisch het advies moeten krijgen om spierklachten of aanwezigheid van bruine urine meteen te melden aan de arts. Bij onverklaarde ernstige spierpijn en spierzwakte, bruine urine en CK-serumconcentratie >10 maal de basiswaarde moet de diagnose van rhabdomyolyse overwogen worden en is onmiddellijke doorverwijzing naar de tweede lijn noodzakelijk. Het wordt aanbevolen om bij alle statinegebruikers met spierpijn en/of spierzwakte rekening te houden met statinegerelateerde myopathie en in dat geval de creatininekinase (CK)-serumconcentratie te bepalen. Bij de verdere aanpak moet men vooreerst mogelijke geneesmiddeleninteracties nakijken. Bij een CK-serumconcentratie <10 maal de basiswaarde is het aanbevolen om de statinetherapie gedurende 2 tot 4 weken te stoppen. Wanneer de symptomen na heropstart van het statine herbeginnen, moet men opnieuw stoppen. Nu start men na het wegebben van de symptomen met een lage dosis van een ander statine en titreert men de dosis verder op. Wanneer na het stopzetten van de behandeling symptomen blijven bestaan, moet men de thyroïd stimulerend hormoon (TSH)- en de vitamine D-concentratie nakijken of de patiënt doorverwijzen om andere vormen van myopathie uit te sluiten.

Besluit

Deze meta-analyse van correct uitgevoerde dubbelblinde placebogecontroleerde N of 1 trials kon geen verschil in spiersymptomen aantonen tussen behandelperiodes met 20 mg atorvastatine en behandelperiodes met placebo bij statinegebruikers die reeds klaagden van spierklachten voor de start van de studie. Dankzij het N of 1-design kon ook aangetoond worden dat spierklachten voor de meeste statinegebruikers een nocebo-effect is.

Referenties

1. Chevalier P. Statines en diabetes: (n)iets nieuws? *Minerva* 2008;7(3):42-3.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X

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; for the 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. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
6. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
7. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
8. La rédaction Minerva. De ongewenste musculoskeletaire effecten van statines. *Minerva bondig* 15/04/2014.
9. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1-10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.6184
10. La rédaction Minerva. Ongewenste effecten van statines: simvastatine en pravastatine meest veilig. *Minerva bondig* 15/06/2014.
11. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071
12. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ* 2021;372:n135. DOI: 10.1136/bmj.n135
13. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Ebpracticenet*. *Domus Medica* 1/09/2007.
14. Statines. *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*. BCFI september 2021.
15. Statin-associated myopathy. *DynaMed*. Record No. T361018. EBSCO information services. [updated November 2018, cited September 2021]. Available from: <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/statin-associated-myopathy>