



Inhoud mei 2025 volume 24 nummer 4

Duiding

- Effectiviteit van een multicomponente interventie om het overmatig gebruik van protonpompinhibitoren te reduceren
Tine De Burghgraeve, Jan Verbakel 74
- Lachen ter behandeling van droge ogen - een mop of toch evidence-based?
Emiel Matthys, Heleen Delbeke 79
- De effectiviteit van videoconsultaties bij volwassenen met depressie of angst.
Eveline Raemdonck 84
- Is er bewijs over het nut van een 'groen voorschrift'?
Paul De Cort 89
- Verbeteren vitamine D en omega 3-vetzuren het lichamelijke prestatievermogen?
Tom Poelman 93

Effectiviteit van een multicomponente interventie om het overmatig gebruik van protonpompinhibitoren te reduceren

Referentie

Kurlander JE, Laine L, Kim HM, et al. Impact of large scale, multicomponent intervention to reduce proton pump inhibitor overuse in integrated healthcare system: difference-in-difference study. *BMJ* 2024;385:e076484. DOI: 10.1136/bmj-2023-076484

Duiding

Tine De Burghgraeve, clinical trial coördinator, ACHG KU Leuven; Jan Verbakel, ACHG KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Leidt een grootschalige multicomponente interventie om het overmatig gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) te reduceren tot een daling van het PPI-gebruik in vergelijking met gebruikelijke zorg bij volwassen patiënten waarvoor geen indicatie bestaat voor langdurig PPI-gebruik?

Achtergrond

Protonpompinhibitoren (PPI's) zijn maagzuursecretieremmers die als meest courante indicaties hebben: de behandeling van een gastroduodenaal ulcus, refluxsymptomen en refluxoesofagitis en de preventie van ulcera bij risicopatiënten die niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gebruiken (1). PPI's behoren tot de meest voorgeschreven geneesmiddelen, maar naar schatting is 25-70% van het gebruik niet nodig, afhankelijk van de klinische context (2). Dat overmatige gebruik leidt tot onnodige zorgkosten en verhoogde medicatielast. In eerdere duidingen van verschillende case-control studies van goede methodologische kwaliteit stelden we reeds een verband vast tussen langdurig gebruik van PPI's en optreden van ijzerdeficiëntie (3,4) en vitamine B12-tekort (5,6). Andere observationele studies suggereren bovendien mogelijke verbanden tussen PPI's en aandoeningen zoals chronische nierziekte, botfracturen, pneumonie, cardiovasculaire aandoeningen en gastro-intestinale infecties met *Clostridium difficile*. Het causale karakter van deze verbanden is echter nog onzeker (7).

Het onderzoek naar de effectiviteit van interventies om de overconsumptie van PPI's te verminderen is tot op heden schaars gebleven. Een systematische review van 21 interventies toonde aan dat slechts 6 interventies het PPI-gebruik bij oudere personen verminderden, terwijl er 4 ineffectief en 11 inconclusief waren (8). Uit een eerdere duiding van een Cochrane systematische review over de afbouw van chronisch gebruik van PPI's bleek dat plots stoppen of 'on demand' voorschrijven van PPI's voor veel patiënten met gastro-oesofageale reflux of dyspepsie niet mogelijk is wegens verergering van de symptomen en ontevredenheid over deze aanpak (9,10). Een recente studie onderzocht het effect van een multicomponente interventie om de overconsumptie van PPI's te reduceren (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- van februari 2009 tot januari 2019 includeerde men per interval van 6 maanden patiënten die in de voorbije twee jaar minstens tweemaal de huisarts geraadpleegd hadden binnen een van de 18 regionale gezondheidszorgsystemen, de Veterans Integrated Service Networks (VISN), die beschikten over een eigen softwaresysteem voor het ambulante afleveren van medicatie in ambulante apotheken
- tussen augustus 2013 en juli 2014 werd in VISN-17 (Texas en delen van New Mexico en Oklahoma) een interventie uitgerold om het overgebruik van PPI's te beperken; de andere VISN's fungeerden als controle

- per interval van zes maanden varieerde het aantal deelnemers van 192 607 tot 250 349 in het interventiegebied en van 3 775 953 tot 4 360 868 in het controlegebied
- in de eerste zes maanden van de studie (of het eerste studie-interval) waren de interventiegroep en de controlegroep vergelijkbaar op vlak van leeftijd (gemiddeld 61,4 jaar en 64,7 jaar), **Deyo-Charlson Comorbidity Index** in de voorbije twee jaar (gemiddeld 1,01 en 1,05) en gebruik van NSAID's (11,9% en 9,8%) en antitrombotica; in de interventiegroep versus de controlegroep waren meer vrouwen (9,2% versus 5,9%) en Hispanic/Latinx (12,8% versus 4,2%), hadden meer personen diabetes (29,5% versus 26,6%), maar minder personen coronaire hartziekte (18,3% versus 20,4%), hypertensie (61,3% versus 62,1%) en gastro-oesofageale refluxziekte (14,5% versus 16,6%) in de voorbije twee jaar
- vóór de implementatie van de interventie ontving 25,8% van de personen in de interventiegroep versus 25,4% in de controlegroep een voorschrift voor PPI's.

Studieopzet

Quasi-experimentele observationele studie met **verschil-in-verschillen-analyse** tussen

- 1 zorgregio waarin men een interventie implementeerde om de overconsumptie van PPI's te reduceren (VISN-17)
- en 17 andere zorgregio's (VISN's) waar dat niet gebeurde (controlegroep)
- de interventie bestond uit 5 componenten:
 - 1) beperkingen op het afleveren van PPI's: voor een voorschrift zonder vermelding van een geldige indicatie voor chronisch gebruik kon maar voor 90 dagen medicatie afgeleverd worden
 - 2) intrekking van inactieve voorschriften: inactivatie van voorschriften die binnen een periode van zes maanden niet gebruikt waren
 - 3) het voorschrijven van H₂-antihistaminica stimuleren met een snelfunctie in het voorschrijfmenu
 - 4) educatie voor medici en patiënten: alle medici werden via e-mail op de hoogte gebracht van de interventie; er werden ook bijscholingen georganiseerd met apothekers of gastro-enterologen over het afbouwen van PPI's (inname om de andere dag voor 1 week, gevolgd door inname indien nodig voor 1 week, gevolgd door H₂-antihistaminica indien nodig voor 1 tot 2 maanden); medici werden ook individueel ondersteund door apothekers bij het afbouwproces
 - 5) datatracking om voorschriften met hoge doses PPI's te monitoren.

Uitkomstmaten:

- primaire uitkomstmaat: het percentage patiënten dat voorgeschreven PPI's afhaalde in de apotheek
- secundaire uitkomstmaten:
 - voorschrijfpatronen voor PPI's en H₂-antihistaminica: gemiddelde tijd tot een nieuw voorschrift voor PPI's; percentage hooggedoseerde PPI's op voorschrift (bijvoorbeeld >20 mg omeprazol); percentage gebruik van PPI's wegens hoog risico van gastro-intestinale bloedingen (gebruik van ≥ 2 antitrombotica of van een antitromboticum + een NSAID); percentage patiënten ≥ 65 jaar dat een PPI-voorschrift kreeg via Medicare; percentage patiënten dat een H₂-antihistaminicum voorgeschreven kreeg; percentage patiënten dat een PPI of een H₂-antihistaminicum voorgeschreven kreeg
 - aandoeningen geassocieerd met PPI-gebruik: incidentie van chronische nierziekte (CKD) en infecties met *Clostridium difficile*; ziekenhuisopnames voor longontsteking, ischemisch CVA, heupfractuur, myocardinfarct bij patiënten ≥ 65 jaar; overlijden door cardiovasculaire aandoeningen, bovenste gastro-intestinale kanker, chronische nierziekte en infecties met *Clostridium difficile*
 - klinische uitkomstmaten en gezondheidszorggebruik potentieel verbonden aan maagzuur gerelateerde aandoeningen: ziekenhuisopname voor maagzuur gerelateerde aandoeningen (zoals oesofagitis, gastritis, duodenitis, maagulcus, bovenste gastro-

intestinale bloeding) bij patiënten ≥ 65 jaar; aantal bezoeken aan de huisarts of de spoeddienst voor gastro-intestinale aandoeningen; aantal bovenste gastro-intestinale endoscopieën.

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat: in beide groepen zag men een daling van het PPI-gebruik na de implementatieperiode van 12 maanden in vergelijking met de situatie ervoor; de absolute daling was statistisch significant sterker in VISN-17 versus de andere zorgregio's: -7,3% met 95% BI van -7,6% tot -7,0%
- voor de secundaire uitkomstmaten: in VISN-17 versus de andere zorgregio's zag men statistisch significant meer verbetering in voorschrijfpatronen voor PPI's en H₂-antihistaminica en een kleine statistisch significante daling van ziekenhuisopnames voor heupfracturen; voor de andere uitkomstmaten waren de verschillen statistisch niet significant (zie tabel).

Tabel. Verschil tussen VISN-17 en de andere zorgregio's in verandering van secundaire uitkomstmaten voor en na implementatie van de interventie om PPI-gebruik te reduceren.

Uitkomstmaat	Vershil in verandering geassocieerd aan de interventie (95% BI)
Gebruikspatronen van PPI's en H₂-antihistaminica	
Gemiddelde tijd tot een nieuw voorschrift voor PPI's	-9,22 dagen (-10,95 tot -7,49)
Percentage hooggedoseerde PPI's op voorschrift	-3,99% (-4,61 tot -3,38)
Percentage gebruik van PPI's wegens hoog risico van gastro-intestinale bloedingen	-11,3% (-12,0 tot 10,5)
Percentage patiënten ≥ 65 jaar dat een PPI-voorschrift kreeg via Medicare	-0,42% (-0,73 tot -0,0)
Percentage patiënten dat een H ₂ -antihistaminicum voorgeschreven kreeg	2,19% (1,73 tot 2,65)
Percentage patiënten dat een PPI of een H ₂ -antihistaminicum voorgeschreven kreeg	-5,72% (-6,08 tot -5,36)
Aandoeningen geassocieerd met PPI-gebruik	
Incidentie van chronische nierziekte (CKD)	Niet significant
Incidentie van infectie met <i>Clostridium difficile</i>	Niet berekend wegens een verschil tussen beide groepen in de pre-implementatiefase
Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor longontsteking	Niet significant
Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor ischemisch CVA	Niet significant
Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor heupfractuur	-0,018% (-0,036 tot -0,001)
Ziekenhuisopnames bij patiënten ≥ 65 jaar voor myocardinfarct	Niet significant
Sterfte door cardiovasculaire aandoening	Niet significant
Sterfte door gastro-intestinale kanker, chronische nierziekte of infectie door <i>Clostridium difficile</i>	Niet berekend wegens een verschil tussen beide groepen in de pre-implementatiefase
Klinische uitkomstmaten en gezondheidszorggebruik potentieel verbonden aan maagzuur gerelateerde aandoeningen	
Ziekenhuisopname voor maagzuur gerelateerde aandoeningen	Niet significant
Aantal bezoeken aan de huisarts of de spoed voor gastro-intestinale aandoeningen	Niet berekend wegens een verschil tussen beide groepen in de pre-implementatiefase
Aantal bovenste gastro-intestinale endoscopieën	Niet significant

Besluit van de auteurs

De multicomponente interventie was geassocieerd met een daling van het gebruik van PPI's, zowel algemeen als bij patiënten die PPI's terecht gebruikten voor gastroprotectie, met beperkt bewijs over klinische voordelen of schadelijke gevolgen.

Financiering van de studie

Gefinancierd door de Veteran Affairs Health Services Research and Development Service en het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen relevante financiële relaties gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie is methodologisch correct opgezet. Zo wordt het gebruik van een uitgebreide nationale databank van een grote groep patiënten als een sterkte beschouwd. Ook het gebruik van een verschil-in-verschillen-analyse wordt als een methodologisch pluspunt gezien omdat deze techniek corrigeert voor algemene tijdstrends die beide groepen kunnen beïnvloeden. Denk hier bijvoorbeeld aan politieke beleidskeuzes. Tussen beide groepen kunnen echter ook (ongemeten) verschillen de resultaten beïnvloeden, zoals verschillen in zorgkwaliteit, medische cultuur of gedrag van patiënten. Zolang deze verschillen niet veranderen in de tijd, kan men met een verschil-in-verschillen-analyse ook voor deze verschillen corrigeren. Wanneer echter vóór de implementatiefase uitkomstmaten in beide groepen niet op een vergelijkbare manier evolueren, kan er bias optreden in de resultaten van de verschil-in-verschillen-analyse. Dat was het geval voor enkele secundaire uitkomstmaten, zoals sterfte door gastro-intestinale kanker, chronische nierziekte of infectie met *Clostridium difficile*. De onderzoekers hebben dan ook terecht geen verschil-in-verschillen-analyse uitgevoerd voor deze uitkomstmaten.

Beoordeling van de resultaten

Een multicomponente interventie van 1 jaar leidde tot een statistisch significante daling van PPI-voorschriften met 7,3% en een daling van hooggedoseerde PPI's op voorschrift met 3,99%. Niet onbelangrijk is dat men ook een daling zag van H₂-antihistaminica en van PPI's die via een alternatieve weg (Medicare) beschikbaar waren. Het is echter niet zeker of de onderzoekers daarmee alle over-the-counter PPI's in rekening brachten. Vergelijkbare initiatieven realiseerden een reductie van slechts 8,5% van PPI-voorschriften over tien jaar (12). Het feit dat de huidige interventie verschillende componenten bevatte die instonden voor een holistische aanpak in het beperken van deze geneesmiddelen, kan mogelijk de grotere effectgrootte verklaren. Men zag echter ook een daling in het percentage PPI's voor gastroprotectie van 11,3% bij patiënten met een hoog risico van gastro-intestinale bloedingen. Hoewel we geen toename zagen van het aantal gastro-intestinale bloedingen in deze studie, zet dit resultaat toch aan tot enige waakzaamheid. Een te sterke focus op potentiële risico's van PPI's zou op termijn immers kunnen leiden tot ondergebruik bij patiënten die gastroprotectie nodig hebben. Toekomstige studies zouden daarom meer onderscheid moeten maken tussen passend en ongeschikt PPI-gebruik om onbedoelde ongewenste effecten van PPI-afbouw te minimaliseren.

Men vond in deze studie een bescheiden maar statistisch significante afname van heupfracturen in de interventiegroep. Hoewel dit in lijn is met eerdere meta-analyses die een verhoogd fractuurrisico door PPI-gebruik suggereren, mogen we deze vaststelling niet als doorslaggevend bewijs gebruiken (13). De studiepopulatie wordt gekenmerkt door een hoge leeftijd en slechts een kleine minderheid is vrouw. Daardoor kan de generaliseerbaarheid van de resultaten naar een algemene bevolking in vraag gesteld worden. De vraag is ook in hoeverre we deze studie kunnen extrapoleren naar de Belgische context. In België worden reeds delen van deze interventie toegepast zoals het automatisch vervallen van oude voorschriften. Anderzijds zijn H₂-antihistaminica zoals ranitidine in België uit de

handel. De exacte implementeerbaarheid van deze multicomponente interventie zal dus moeilijk zijn, maar een aangepaste versie zou wellicht wel kunnen. Zo zou ook voor herhalingsvoorschriften een restrictie kunnen worden ingebouwd en kan men de afbouw van PPI's ook faciliteren door het gebruik van antacida.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het juryrapport van de consensusvergadering over het rationeel gebruik van protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten) van het RIZIV (2018) stelt dat een effectief beleid zich moet richten op preventie, alternatieven en een grondige evaluatie van voorschrijfgewoonten (14). Leefstijladviezen, zoals gezond eten en stoppen met roken, blijven essentieel. PPI's zijn nuttig bij specifieke indicaties zoals reflux en oesofagitis, waarbij dosisaanpassing en periodieke herbeoordeling van belang zijn. Bij Barrett-slokdarm worden hoge doses aanbevolen na ablatie, met aanpassing na genezing. Ongewenste effecten en interacties vereisen een zorgvuldige risico-batenanalyse. Afbouw van PPI's moet steeds overwogen worden als een onderhoudsbehandeling niet nodig is.

Besluit van Minerva

Deze observationele studie met een verschil-in-verschillen-analyse toont aan dat een multicomponente interventie van 1 jaar effectief is om het PPI-gebruik te verminderen zonder significante nadelige gevolgen op vlak van klinische uitkomsten. De generaliseerbaarheid is echter beperkt door onder andere de specifieke studiepopulatie van oudere, mannelijke veteranen. De impact op de resultaten van een mogelijke verschuiving naar over-the-counter PPI's is niet duidelijk. Toekomstig onderzoek moet zich richten op de optimalisatie van de doelgroep en de evaluatie van onbedoelde gevolgen van de afbouw om langdurig succes te waarborgen.

Referenties zie website

Lachen ter behandeling van droge ogen - een mop of toch evidence-based?

Referentie

Li J, Liao Y, Zhang SY, et al. Effect of laughter exercise versus 0.1% sodium hyaluronic acid on ocular surface discomfort in dry eye disease: non-inferiority randomised controlled trial. *Br Med J* 2024;386:e080474. DOI: 10.1136/bmj-2024-080474

Duiding

Emiel Matthys, oogarts, UZ Leuven, Heleen Delbeke, oogarts UZ Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van ‘laughter exercise’ (lachtherapie) in vergelijking met 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels voor de behandeling van droge-ogensyndroom?

Achtergrond

Het droge-ogensyndroom is een prevalentie, complexe en multifactoriële aandoening met een belangrijke impact op het (visueel) functioneren van de patiënt (1,2). Het ontstaat door een tekort in de traanproductie of een verminderde kwaliteit van de traanfilm, wat tot oculair discomfort en potentiële schade aan het oculaire oppervlak kan leiden (1,2). Behalve het syndroom van Sjögren kunnen ook externe factoren zoals droge lucht, beeldschermwerk of contactlensgebruik bijdragen aan droge ogen (3). De basisbehandeling van het droge-ogensyndroom bestaat uit het aanvullen van de natuurlijke traanproductie met kunstmatige tranen (4). Studies hebben aangetoond dat de subjectieve klachten van het droge-ogensyndroom een belangrijke psychosomatische component kunnen hebben (4,5). Zo toonde eerder onderzoek aan dat er een belangrijke correlatie bestaat tussen de symptomen van droge ogen en negatieve emoties zoals stress, angst en depressie (6). Deze emoties kunnen symptomen van droge ogen induceren of verergeren. Er bestaat ook bewijs over een belangrijke centrale sensitiviteit bij bepaalde vormen van droge ogen, voornamelijk bij patiënten met veel subjectieve last en weinig klinische tekens (5). Dit in tegenstelling tot de patiëntengroep waar klinische tekens van droge ogen duidelijk op de voorgrond staan en er geen correlatie kan worden aangetoond met negatieve emoties (6,7). Door de vaak voorkomende discrepantie tussen objectieve tekens en subjectieve klachten voelen patiënten met het droge-ogensyndroom zich vaak onbegrepen en gaan ze verschillende artsen raadplegen.

‘Laughter exercise’, letterlijk lachtherapie, is een interventie waarbij (glim)lachen of positieve gevoelens worden uitgelokt door middel van lach oefeningen, komische films, spelletjes of puzzels. Lachtherapie werd reeds beschreven als adjuvante behandeling met gunstig effect bij chronische aandoeningen zoals kanker, stress, psychologische aandoeningen. Het zou namelijk symptomen zoals stress, angst en chronische pijn verminderen en de immuunfunctie bevorderen (8). De hier besproken RCT onderzocht het effect van lachtherapie bij patiënten met het droge-ogensyndroom en weinig klinische tekens (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via het Zhongshan Oogheelkundig Centrum van de Sun Yat-sen Universiteit, met behulp van advertenties, flyers op locaties rondom het ziekenhuis en via sociale media
- potentiële deelnemers namen voor inclusie deel aan een screeningsperiode van 14 dagen; de screening omvatte een anamnese en een subjectieve beoordeling van symptomen van droge ogen met behulp van de **Ocular Surface Disease Index (OSDI)**
- inclusiecriteria: personen tussen 18 en 45 jaar met symptomatische droge ogen en een OSDI-score van minstens 18 tot maximaal 80 (op een schaal van 0-100) en een **Tear Break-Up Time (TBUT)** van acht seconden of minder; de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte $\geq 10/20$ zijn en de intraoculaire druk tussen 5 mmHg en 21 mmHg voor beide ogen

- exclusiecriteria:
 - **corneale fluoresceïneverkleuringsscore (CFV-score) >5**
 - behandeling tegen droge ogen binnen een periode van 14 dagen voor inclusie
 - dragen van contactlenzen binnen 14 dagen voor screening
 - niet kunnen garanderen om geen contactlenzen te dragen gedurende drie maanden na start van de studie
 - oogoperatie of voorgeschiedenis van oculair trauma in de afgelopen 12 maanden
 - ooginfectie of allergie in de afgelopen drie maanden
 - ooglidafwijkingen die de ooglidfunctie beïnvloeden, zoals lagophthalmos, blefarospasme, ectropion, entropion
 - ernstige littekens op het oogoppervlak of aandoeningen die de integriteit van het oogoppervlak in gevaar kunnen brengen
 - eerdere diagnose van glaucoom of behandeling met glaucoommedicatie
 - aanwezigheid van neurologische, psychiatrische aandoeningen (zoals matige angst, depressie of slaapstoornis) en voorgeschiedenis van epilepsie
 - niet geschikt voor deelname om een andere reden bepaald door de onderzoekers
- uiteindelijke inclusie van 299 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 28,9 (SD 6,33) jaar, 74% vrouwen; 94,5% van de deelnemers hadden een opleiding van minstens 12 jaar; 99% had een beste gecorrigeerde gezichtsscherpte van 80% of meer; de helft had ernstige symptomen van droge ogen (OSDI 33-80), 32% matige symptomen (OSDI 23-33) en 18% milde symptomen (OSDI 18-23).

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie met twee groepen:

- interventiegroep: kreeg de opdracht om gedurende acht weken vier keer per dag een lach oefening uit te voeren: de zinnen “Hee hee hee, hah hah hah, cheese cheese cheese, cheek cheek, hah hah hah hah hah hah” vocaliseren en 30 maal herhalen gedurende minstens 5 minuten; er werd een mobiele applicatie met gezichtsherkenning gebruikt om de gezichtsbewegingen te bevorderen en de deelnemers eraan te herinneren om de lach oefeningen uit te voeren
- controlegroep: deelnemers in de controlegroep gebruikten kunsttranen, 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels, vier keer per dag in beide ogen gedurende acht weken; er werd gevraagd om het gebruik van oogdruppels te registreren in een mobiele applicatie en wanneer dat niet gebeurde, stuurde de app een herinnering.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde verandering van OSDI-score (symptomen droge ogen) tussen baseline en acht weken (=einde van de interventie of einde van het gebruik van kunsttranen)
- secundaire uitkomstmaten:
 - percentage patiënten met een afname van de OSDI-score met ≥ 10 punten ten opzichte van de basismeting
 - veranderingen in klinische tekens van droge ogen zoals beoordeeld TBUT, CFV-score, **traanmeniscushoogte**
 - veranderingen in de scores op de subschalen voor fysieke en mentale gezondheid van de 36-item short form health survey
 - veranderingen in de scores van de angstschaal en de depressieschaal (0-100)
 - veranderingen in de scores van de **Pittsburgh Sleep Quality Index** (0-21)
 - veranderingen in de scores van de subjectieve geluksschaal (0-7)
- metingen gebeurden op dag 7 en na 2, 4, 6, 8, 10 en 12 weken
- per-protocolanalyse
- non-inferioriteitsdrempel vastgelegd op een verschil van 6 punten.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: ten opzichte van de basismeting zag men na 8 weken een gemiddelde daling in OSDI-score van 10,5 punten (met 95% BI van -13,1 tot -7,82) in de interventiegroep versus 8,83 punten (met 95% BI van -11,7 tot -6,02) in de controlegroep ($p < 0,001$ voor beide dalingen); de daling in de interventiegroep was niet inferieur ten opzichte van de daling in de controlegroep (-1,45 met 95% BI van -5,08 tot 2,19; $p = 0,43$)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in het percentage personen met een afname van de OSDI-score met ≥ 10 punten ten opzichte van de basiswaarde
 - statistisch significant meer toename van TBUT in de interventiegroep versus de controlegroep (2,30 seconden met 95% BI van 1,30 tot 3,30; $p < 0,001$) maar geen verschil voor andere klinische tekens van droge ogen
 - geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen voor veranderingen in de scores van de angstschaal en de depressieschaal, de Pittsburgh Sleep Quality Index en de subjectieve geluksschaal.

Besluit van de auteurs

Lachtherapie was niet-inferieur aan 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels in het verlichten van subjectieve symptomen bij patiënten met het droge-ogensyndroom en er was slechts een beperkte corneale verkleuring tijdens de 8 weken interventie.

Financiering van de studie

Met steun van de National Natural Science Foundation of China en het High-level Hospital Construction Project voor het ingediende werk.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen (financiële) relaties te hebben met organisaties die een belang zouden kunnen hebben met de studie in de drie jaar voorafgaand aan de studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie gebruikte terecht een non-inferioriteitsopzet om lachtherapie te vergelijken met 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels. Verschillende studies hebben immers aangetoond dat het risicobatenprofiel van hyaluronzuur gunstig is voor de behandeling van droge ogen (9). De huidige kunsttranen bevatten echter vaak een complexere samenstelling waardoor puur 0,1% natriumhyaluronaat niet meer als gebruikelijke zorg beschouwd kan worden. Selectiebias is voor deze studie niet uitgesloten. Een van de exclusiecriteria ‘ongeschiktheid bepaald door de onderzoekers’ was namelijk zeer vaag geformuleerd. Bovendien werden deelnemers gerekruteerd via klinieken en gemeenschapsadvertenties. Ook dat kan geleid hebben tot het voornamelijk aantrekken van personen die al een bepaalde interesse hadden voor alternatieve therapieën zoals lachtherapie en daarom meer gemotiveerd waren dan de globale populatie. Het schema voor randomisatie was opgesteld door een onafhankelijke geblindeerde statisticus met stratificatie op basis van de ernst van de symptomen van droge ogen bij inclusie. Ook de effectbeoordelaars waren geblindeerd. Gezien de aard van de interventie kon men de deelnemers uiteraard niet blinderen. De studie gebruikte zowel subjectieve (vragenlijsten) als objectieve (traanfilmstabiliteit) metingen, wat helpt om detectiebias te reduceren. Zoals gebruikelijk is voor non-inferioriteitsstudies, gebeurden de analyses op de per-protocolpopulatie (10). Het vereiste aantal deelnemers op basis van de steekproefberekening (148 per groep) werd gehaald, er was weinig uitval ($< 10\%$) en de intention-to-treatanalyse leverde vergelijkbare resultaten op. Dat toont de robuustheid van de resultaten aan en beperkt het risico van attrition bias.

Beoordeling van de resultaten

Er vallen enkele belangrijke opmerkingen te maken over de extrapolatie van de resultaten. De studie vond plaats in China en is niet zomaar extrapolatiebaar naar andere raciale groepen waar andere invloeden en genetische achtergronden een rol kunnen spelen bij het ontstaan van droge ogen. Opvallend is ook dat de gemiddelde leeftijd van de deelnemers zeer laag was (28,9 jaar) in vergelijking met de 'typische patiënt' met droge-ogensyndroom (middelbare tot oudere leeftijd) (7). Mogelijk valt dit te verklaren door het feit dat de studie plaatsvond aan de universiteit. Jongere patiënten hebben echter vaak meer subjectieve symptomen en mildere objectieve tekens van droge ogen dan oudere patiënten waar vaker een onderliggende etiologie aanwezig is (7). De interventie betreft een oefening van 5 minuten, 4 maal daags wat dus aanzienlijk meer tijd vraagt dan de comparator (4 keer per dag 1 druppel indruppelen). De behandelingen werden in beide groepen vrij goed uitgevoerd, met een therapietrouw van 81% (controlegroep) tot 85% (interventiegroep). Er was bovendien een zeer lage studie-uitval (<10%). In levenschte omstandigheden verwachten we echter een lagere therapietrouw omdat patiënten vaak ouder zijn en de klachten chronischer van aard zijn. In dat opzicht was de gekozen follow-up tot 12 weken te kort. Daarnaast werden deelnemers met psychiatrische aandoeningen zoals matige angst en depressie uitgesloten. Lachtherapie werd in deze studie dus alleen onderzocht bij een populatie die waarschijnlijk weinig mentale klachten had, terwijl droge ogen een belangrijke impact kunnen hebben op het mentale welzijn. De interventie in dit onderzoek leidde tot een verbetering in de Ocular Surface Disease Index score (OSDI) en de Tear Break-Up Time (TBUT). Er werd op voorhand een non-inferioriteitsmarge van 6 punten verschil tussen beide groepen in verandering van de OSDI vastgelegd. Anderzijds werd als klinisch relevante waarde een verschil van 10 punten tussen voor- en na-meting op de OSDI vooropgesteld. Hoewel de non-inferioriteit tussen de beide behandelingen werd aangetoond, is er alleen in de lachtherapiegroep een klinisch relevante verandering in OSDI vastgesteld. Bovendien zag men ook na 12 weken een statistisch significant grotere daling van de OSDI in de lachtherapiegroep versus de controlegroep (-4,08 met 95% BI van -7,62 tot -0,55; $p=0,024$). De verbetering in TBUT bedroeg slechts 2,3 seconden met een grote spreiding. Verder kon er geen verbetering in de overige klinische tekens van droge ogen worden aangetoond. Beide groepen ondervonden een gelijkaardige verbetering in de angst- en depressieschaal. Mogelijk was de power te klein om hier een verschil aan te tonen omdat het een studiepopulatie betrof met weinig angst en depressieklachten (*zie hoger*). Het onderliggende mechanisme voor het gunstige effect van lachtherapie is niet volledig duidelijk. Men vermoedt dat met lachtherapie het parasympatisch zenuwstelsel wordt geactiveerd, wat ook de traanproductie bevordert (11,12). Voorts leidt activatie van de orbicularis spier tot een actieve secretie uit zowel de traan- als de meibomiusklieren (6). Ten slotte lijkt lachtherapie ook een vrij artificiële manier te zijn om positieve gevoelens of lachen te induceren. Vroegere systematische reviews toonden positieve effecten, maar bij de interpretatie hiervan moeten we rekening houden met een hoog risico van bias en sterke heterogeniteit van de geïncludeerde studies (14,15).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het formularium ouderenzorg van BCFI geeft aan dat er verschillende uiteenlopende oorzaken van droge ogen bestaan, waarbij steeds een medicamenteuze – en dus iatrogene - oorzaak dient uitgesloten te worden. Verder raadt men aan om door te verwijzen naar een oogarts om een onderliggende aandoening uit te sluiten. Kunsttranen kunnen verlichting geven in de behandeling van droge ogen. Gezien er geen vergelijkende studies bestaan, kan er binnen het gamma kunsttranen geen voorkeursproduct naar voor geschoven worden. Er kan dan ook geswitcht worden van product bij onvoldoende beterschap. Gezien bewaarmiddelen toxisch zijn op lange termijn, gaat de voorkeur steeds uit naar producten zonder bewaarmiddelen (1). Ook in de NHG-standaard wordt in verband met droge ogen gewezen op ongewenste effecten van geneesmiddelen zoals parasymphatholytica (zoals urologische spasmolytica), antipsychotica, antidepressiva, bèta-blokkers, orale antihistaminica, cytostatica, acetylsalicylzuur, lokale glaucoommiddelen, sommige lokale antihistaminica, botulinetoxine A, isotretinoïne, risedroninezuur, sommige antivirale middelen en de anti-epileptica pregabaline en topiramaat. Daarnaast wordt ook het gebruik van kunsttranen aanbevolen (2). In geen van beide richtlijnen wordt gesproken over een eventuele psychosomatische oorzaak of invloed van centrale sensitatie bij droge ogen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars toont aan dat lachtherapie na een follow-up van 8 weken niet inferieur is aan 0,1% natriumhyaluronaat oogdruppels bij jonge patiënten met een mild droge-ogensyndroom, beperkte corneale letsels en vooral subjectieve klachten. Selectiebias is echter niet uitgesloten en omdat de studie werd uitgevoerd in een Chinese universiteit met vrij jonge personen met weinig mentale klachten zijn de resultaten niet eenvoudig te extrapoleren naar oudere personen met droge ogen. De implementatie van deze interventie in de klinische praktijk vereist dus een goede patiëntselectie.

Referenties

1. Droge ogen. Formularium Ouderenzorg, literatuur geraadpleegd tot 4/03/2022. BCFI. (geraadpleegd op 12/02/2025).
2. Bolsius EJ, De Jongh E, Larsen-Bakker IM, et al. Rood oog en oogtrauma. NHG-Standaard. (M57). Gepubliceerd: december 2017. Laatste aanpassing: september 2024.
3. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci* 2022;175:106206. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106206
4. Definition and Classification Subcommittee members. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
5. Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1238-43. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309658
6. Li J, Liao Y, Zhang SY, et al. Effect of laughter exercise versus 0.1% sodium hyaluronic acid on ocular surface discomfort in dry eye disease: non-inferiority randomised controlled trial. *Br Med J* 2024;386:e080474. DOI: 10.1136/bmj-2024-080474
7. Epidemiology DEWS Subcommittee. The epidemiology of dry eye disease. *Ocul Surf* 2007;5:93-107. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4
8. Kuru Alici N, Arıkan Dönmez A. A systematic review of the effect of laughter yoga on physical function and psychosocial outcomes in older adults. *Complement Ther Clin Pract* 2020;41. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101252
9. Hynneklev L, Magno M, Vernhardsdottir RR, et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2022;100:844-60. DOI: 10.1111/aos.15159
10. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
11. Giuliani NR, McRae K, Gross JJ. The up- and down-regulation of amusement: experiential, behavioral, and autonomic consequences. *Emotion* 2008;8:714-9. DOI: 10.1037/a0013236
12. Sakuragi S, Sugiyama Y, Takeuchi K. Effects of laughing and weeping on mood and heart rate variability. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002;21:159-65. DOI: 10.2114/jpa.21.159
13. Stiwi K, Rosendahl J. Efficacy of laughter-inducing interventions in patients with somatic or mental health problems: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Complement Ther Clin Pract* 2022;47:101552. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101552
14. Shi H, Wu Y, Wang L, et al. Effects of laughter therapy on improving negative emotions associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2024;102:343-53. DOI: 10.1159/000533690

De effectiviteit van videoconsultaties bij volwassenen met depressie of angst

Referentie

Haun MW, Tönnies J, Hartmann M, et al. Model of integrated mental health video consultations for people with depression or anxiety in primary care (PROVIDE-C): assessor masked, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2024;e079921. DOI: 10.1136/bmj-2024-079921

Duiding

Eveline Raemdonck, klinisch psychologe
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van videoconsultaties in vergelijking met standaardzorg op psychosociale uitkomsten bij volwassenen met depressie- en angststoornissen binnen de eerstelijnszorg?

Achtergrond

Wegens het stigma en het taboe dat bestaat rond psychotherapie, de wachtlijsten, financiële barrières en vervoersproblemen hebben mensen met depressie- of angststoornissen vaak beperkte toegang tot gespecialiseerde psychologische zorg (1,2). De laatste jaren wordt de integratie van (gespecialiseerde) psychologische hulpverlening binnen het eerstelijnszorglandschap daarom sterk aangemoedigd (3). Zo zijn er bijvoorbeeld huisartsen die samenwerken met een psycholoog (of andere disciplines) binnen dezelfde praktijk (4). Naast de fysieke aanwezigheid van specialistische hulpverlening in de eerstelijnspraktijk, worden ook online consultaties vooropgesteld om geïntegreerde zorg te bevorderen (5). Echter is er beperkt onderzoek beschikbaar naar de evidentie van online geïntegreerde specialistische zorg. Bovendien is het beschikbare onderzoek beperkt tot sterk gereguleerde omgevingen en derhalve moeilijk te generaliseren naar de klinische praktijk (6,7). De studie die we hier zullen bespreken bouwt voort op een succesvolle pilootstudie waarin onderzoekers de effectiviteit nagaan van videoconsultaties binnen het eerstelijnszorglandschap gericht op volwassenen met depressie en angst (8,9).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering gebeurde op basis van verwijzing door 29 huisartsen in Duitsland (Baden-Wuerttemberg en Rhineland-Palatinate)
- inclusiecriteria:
 - volwassenen (18 jaar of ouder) met minstens een van de volgende psychische stoornissen: 1) ten minste matig ernstige depressie, gedefinieerd als een score ≥ 10 (waarbij zeker het item anhedonie of depressief gevoel aanwezig zijn) op de **Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)**; 2) ten minste matig ernstige gegeneraliseerde angst, gedefinieerd als een score ≥ 10 op de **Generalised Anxiety Disorder Scale (GAD-7)**; of 3) een gecombineerde angst- en depressiescore van ≥ 12 op de **Patient Health Questionnaire Anxiety and Depression Scale (PHQ-ADS)**
 - niet of onvoldoende behandeld met psychotherapie, psychofarmaca of beide
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria: aanwezigheid van 1) middelenmisbruik of -afhankelijkheid, 2) acuut suïcidaal gedrag of gevaarlijk gedrag naar anderen toe, 3) dringende medische behandelnoten (zoals ziekenhuisopname), 4) acute psychotische symptomen, 5) ernstige cognitieve stoornissen of dementie, 6) belangrijke auditieve of visuele beperking, 7) zwangerschap in het tweede of derde trimester, 8) onvoldoende Duitse taalvaardigheid, of 9) eerdere ervaring met videoconsultaties tijdens deelname aan de pilootstudie

- uiteindelijke inclusie van 376 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar (SD 14), waarvan 238 (63%) vrouwen, 220 (59%) met minstens één chronische fysieke aandoening, 183 (49%) nooit een psychiatrische of psychotherapeutische behandeling gehad, 153 (41%) met een matig ernstig symptoom en 139 (37%) met een zeer ernstig symptoom.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde, gecontroleerde studie met parallelle groepen:

- interventiegroep (n=187): deelnemers kregen over een tijdspanne van 8 weken in totaal 5 videoconsultaties van 50 minuten met een specialist geestelijke gezondheidszorg in de eerstelijnspraktijk (of thuis bij een verhoogd risico van covid-19-complicaties); de andere kerncomponenten van de interventie waren: diagnostische verduidelijking en casusformulering met *stepped care* (getrapte zorg) gebaseerd op tussentijdse monitoring van symptomen; kortdurende psychotherapie gericht op de therapeutische relatie en emotieregulatie; tweewekelijkse supervisie begeleid door een consulent gespecialiseerd in psychiatrie en psychosomatiek
- controlegroep (n=189): routinezorg door de huisarts
- stratificatie volgens eerstelijnszorgpraktijk en ernst van de symptomen

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: absolute verandering in ernst van depressieve en angstsymptomen gemeten met de PHQ-ADS na 6 maanden
- secundaire uitkomstmaten:
 - absolute verandering in ernst van depressieve en angstsymptomen gemeten met de **PHQ-ADS** na 12 maanden
 - absolute verandering in ernst van depressieve symptomen gemeten met de **PHQ-9** na 6 en 12 maanden
 - absolute verandering in ernst van angstsymptomen gemeten met de **GAD-7** na 6 en 12 maanden
 - psychologische stress gerelateerd aan somatische klachten gemeten met de **Somatic Symptom Disorder B-criteria (SSD-12)**
 - herstel gemeten met vijf subschalen van de **Recovery Assessment Scale** (persoonlijk vertrouwen en hoop, doel- en succesgerichtheid, bereidheid om hulp te vragen, afhankelijkheid van anderen, en gedomineerd door symptomen)
 - kwaliteit van leven gemeten met de **Short-Form Health Survey (SF-36)**
 - patiënt- en kwaliteitsgerichte zorg gemeten met verkorte versie van de **Patient Assessment of Chronic Illness Care**
 - ongewenste gebeurtenissen
- de vragenlijsten werden door geblindeerde onderzoekers ingevuld tijdens computer geassisteerde telefonische interviews met de deelnemers
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: ernst van depressieve en angstsymptomen was
 - statistisch significant lager met videoconsultaties versus controle na 6 maanden: gemiddeld verschil van -2,4 punten met 95% BI van -4,5 tot -0,4; p=0,02; effectgrootte van 0,21 (met 95% BI van 0,03 tot 0,39)
 - statistisch significant lager met videoconsultaties versus controle na 12 maanden: gemiddeld verschil van -2,9 punten met 95% BI van -5,0 tot -0,7; p=0,007; effectgrootte van 0,30 (met 95% BI van 0,08 tot 0,52)
- secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significante verbetering met videoconsultaties versus controle voor ernst van depressieve symptomen, psychologische stress gerelateerd aan somatische klachten,

- kwaliteit van leven (mentale component), en patiënt- en kwaliteitsgerichte zorg na 6 maanden
 - statistisch significante verbetering met videoconsultaties versus controle voor ernst van depressieve symptomen, ernst van angstsymptomen en psychologische stress gerelateerd aan somatische klachten na 12 maanden
 - geen statistisch significant verschil tussen interventie- en controlegroep voor herstel en kwaliteit van leven (fysieke component)
 - in beide studiearmen werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd; specifieke ongewenste effecten in de interventiegroep waren: 28% rapporteerde minstens één ongewenst effect gerelateerd aan de interventie, 9% ervoer meer down-momenten sinds het einde van de interventie; 8% was angstig dat collega's of vrienden op de hoogte waren van hun deelname aan de interventie; er was geen statistisch significant verschil tussen vrouwen en mannen voor de rapportage van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

Met een relatief laag-intensieve behandeling leidde het PROVIDE-model tot een beperkte afname van depressieve en angstsymptomen op korte en lange termijn. Depressie en angststoornissen komen veel voor waardoor het geringe effect een cumulatieve impact kan hebben op de volksgezondheid van deze populatie.

Financiering van de studie

Gefinancierd door het Duitse federale ministerie van Opvoeding en Onderzoek (*Bundesministerium für Bildung und Forschung*, BMBF).

Belangenconflicten van de auteurs

Auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben bij deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De methodologie van deze multicenter RCT werd uiteengezet in een vooraf gepubliceerd protocol en de studie zelf is gerapporteerd volgens de Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Op basis van duidelijk omschreven maar brede in- en exclusiecriteria werden uiteindelijk 376 deelnemers gerandomiseerd. Men bereikte de vooropgestelde steekproefgrootte van 160 deelnemers per studiearm om met een power van 80% een minimaal klinisch relevant verschil van 3 punten op de PHQ-ADS te behalen. Hierbij hield men ook rekening met een studie-uitval van 20% en een correlatie van 0,35 punten tussen de baselinemeting en de verandering ten opzichte van de baselinemeting. Door deze correlatie mee te nemen in de berekening van de steekproefgrootte kon men corrigeren voor een mogelijke samenhang tussen de ernst van de symptomen bij aanvang en het effect van de interventie (waarbij mensen met minder symptomen minder ruimte zouden hebben voor verbetering).

Bij de randomisatie stratificeerden de onderzoekers voor eerstelijnszorgpraktijk en symptoomernst op de PHQ-ADS (score van 10-19 (mild), 20-29 (matig), en 30-48 (ernstig)). De participerende huisartsen, de deelnemers en de psychologische hulpverleners konden niet geblindeerd worden. De interviewers en de data-analisten waren wel gemaskeerd voor de toewijzing van de deelnemers. Toch kan men daarmee detectiebias niet volledig uitsluiten omdat het in se blijft gaan om door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten. Ook de onbedoelde 'ontmaskering' van de effectbeoordelaars tijdens 20% van interviews kan tot een overschatting van het effect geleid hebben. De keuze voor de PHQ-ADS-vragenlijst als primaire uitkomstmaat kan begrepen worden vanuit de hoge comorbiditeit van angst en depressie. Deze vragenlijst heeft een goede betrouwbaarheid en validiteit. Echter, als personen alleen depressieve of angstsymptomen vertonen, kan het effect van de interventie onderschat worden doordat veranderingen in specifieke symptomen mogelijk worden verdund

binnen de totaalscore. Teneinde het risico van attrition bias te beperken werden de data geanalyseerd volgens intention to treat met imputatie van ontbrekende gegevens.

Beoordeling van de resultaten

In deze studie zag men met online videoconsultaties in vergelijking met een controlegroep een afname van de ernst van depressieve en angstsymptomen en van psychologische stress gerelateerd aan somatische klachten. Echter, de effectgroottes waren klein en de daling van de absolute score van PHQ-ADS was lager dan het vooropgestelde minimaal klinisch relevante verschil. Ook voor de secundaire uitkomstmaten vonden de onderzoekers weinig klinisch relevante verschillen tussen de interventie- en de controlegroep. De kleine effectgroottes zijn mogelijk het gevolg van de pragmatische studieopzet en zijn in overeenstemming met andere studies in de eerstelijnszorg (9,10). Een invloed van andere behandelmodaliteiten op de uitkomstmaten kan niet uitgesloten worden. Zo ontving in de interventiegroep 43% van de deelnemers extra gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg bovenop de interventie en gebruikte 34% psychotrope medicatie. Op 6 maanden was er echter geen statistisch significant verschil en op 12 maanden slechts een minimaal verschil in verandering van PHQ-ADS-score tussen personen die extra zorg kregen versus geen extra zorg kregen. Ter vergelijking in de controlegroep kreeg 47% gespecialiseerde zorg en 27% gebruikte psychofarmaca. Bijkomend identificeerden de onderzoekers negen deelnemers in de controlegroep die tijdens de studie een beroep deden op een vorm van online video-consultaties, wat mogelijk tot contaminatiebias geleid heeft met een verdunning van het effect tot gevolg. Door te rekruteren via huisartsen kon men zelf-selectiebias van deelnemers voorkomen. Echter, van de 3 471 huisartsen die men contacteerde gingen er slechts 53 in op de uitnodiging om patiënten te rekruteren*. In het kader van een pragmatische studie was dit misschien wel te verwachten maar een mogelijke selectiebias kan daardoor niet uitgesloten worden. Nochtans was deelname of geen deelname van patiënten aan de studie alleen statistisch significant geassocieerd met relatiestatus ($p=0,02$): alleenstaanden namen minder vaak deel in vergelijking tot mensen met een relatie. De onderzoekers geven als verklaring hiervoor dat sociale steun en stigma belangrijke drijfveren zijn om hulp te zoeken en te aanvaarden. Mogelijk had selectiebias op niveau van de huisarts wel een effect op het resultaat. Misschien selecteerde men meer gemotiveerde huisartsen die reeds een gunstige psychologische begeleiding gaven aan hun patiënten en kon er geen extra effect van videoconsultaties aangetoond worden. Verder onderzoek naar barrières bij huisartsen om patiënten bij deze interventie te betrekken kunnen waardevol zijn alvorens in te toekomst deze interventie te implementeren. Ook is verder onderzoek nodig naar de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar een groep met technologisch minder vaardige personen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische richtlijn van Domus Medica over volwassen patiënten, inclusief ouderen, met depressie in de eerste lijn stelt een getrappt zorgmodel voor in functie van de ernst van de symptomen. Bij milde (tot matige) depressie worden laag-intensieve psychologische interventies aanbevolen, al dan niet uitgevoerd en opgevolgd door de huisarts. Bij ernstige depressieve klachten dienen naast een medicamenteuze aanpak meer intensieve psychologische interventies ingeschakeld te worden, bij voorkeur cognitieve gedragstherapie. Huisartsen worden geadviseerd om, in overleg met de patiënt, zoveel als mogelijk samen te werken met hulpverleners uit de eerste lijn (inclusief psychologen). Ook op maat gebruik van online hulpverlening wordt in de richtlijn aanbevolen (12). Met betrekking tot angst, bevelen de richtlijnen voor geestelijke gezondheidszorg aan om bij milde (tot matig ernstige) angstsymptomen eerste stap interventies in te voeren (inclusief e-health ondersteunende structurerende begeleiding). Bij matige en ernstige angstsymptomen geniet psychologische behandeling een lichte voorkeur boven farmacotherapie (13). Beide richtlijnen bevelen e-healthinterventies wel aan, maar er wordt niet specifiek verwezen naar het gebruik van videoconsultaties met een hulpverlener. De videoconsultaties binnen de huidige studie volgden het getrapte zorgmodel, zoals ook aanbevolen in beide richtlijnen (8,12,13).

* Er werden er slecht 29 geïncludeerd omdat de steekproefgrootte bereikt was.

Besluit van Minerva

Deze multicenter pragmatische RCT met blinding van effectbeoordelaars toont aan dat het volgen van online videoconsultaties effectief kan zijn in het reduceren van de ernst van depressie- en angstsymptomen tot 12 maanden na de interventie. De effectgroottes zijn echter klein en mogelijk klinisch niet relevant. Ook bestaat er in deze studie een belangrijk risico van selectie- en detectiebias. Desondanks kan men dankzij de brede in- en exclusiecriteria en het pragmatisch studiedesign de resultaten van deze studie reeds extrapoleren naar de klinische praktijk.

Referenties

1. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety* 2018;35:195-208. DOI: 10.1002/da.22711
2. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry* 2017;210:119-24. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.188078
3. Crowley RA, Kirschner N, Health and Public Policy Committee of the American College of Physicians. The integration of care for mental health, substance abuse, and other behavioral health conditions into primary care: executive summary of an American College of Physicians position paper. *Ann Intern Med* 2015;163:298-9. DOI: 10.7326/M15-0510
4. Bower P, Gilbody S. Managing common mental health disorders in primary care: Conceptual models and evidence base. *BMJ* 2005;330:839-42. DOI: 10.1136/bmj.330.7495.839
5. Hilty DM, Rabinowitz T, McCarron RM, et al. An update on telepsychiatry and how it can leverage collaborative, stepped, and integrated services to primary care. *Psychosomatics* 2018;59:227-50. DOI: 10.1016/j.psym.2017.12.005
6. Fortney JC, Pyne JM, Edlund MJ, et al. A randomized trial of telemedicine-based collaborative care for depression. *J Gen Intern Med* 2007;22:1086-93. DOI: 10.1007/s11606-007-0201-9
7. Fortney JC, Pyne JM, Kimbrell TA, et al. Telemedicine-based collaborative care for posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:58-67. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1575
8. Tönnies J, Hartmann M, Wensing M, et al. Mental health specialist video consultations versus treatment-as-usual for patients with depression or anxiety disorders in primary care: randomized controlled feasibility trial. *JMIR Ment Health* 2021;8:e22569. DOI: 10.2196/22569
9. Haun MW, Tönnies J, Hartmann M, et al. Model of integrated mental health video consultations for people with depression or anxiety in primary care (PROVIDE-C): assessor masked, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2024;e079921. DOI: 10.1136/bmj-2024-079921
10. Funder DC, Ozer DJ. Evaluating effect size in psychological research: sense and nonsense. *Adv Methods Pract Psychol Sci* 2019;2:156-68. DOI: 10.1177/2515245919847202
11. Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, Andersson G. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2009;59:e51-60. DOI: 10.3399/bjgp09X395139
12. Declercq T, Habraken H, Van den Ameele J, et al. Depressie bij volwassenen: Beleid. Ebpracticenet, 2017. Beschikbaar op <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219?searchTerm=depressie>
13. Zorgstandaard: Angstklachten en angststoornissen. GGZ Standaard, 2017. Beschikbaar op: <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/angstklachten-en-angststoornissen>

Is er bewijs over het nut van een ‘groen voorschrift’?

Referentie

Adewuyi FA, Knobel P, Gogna P, Dadvand P. Health effects of green prescription: a systematic review of randomized controlled trials. *Environ Res* 2023;236(Pt 2):116844. DOI: 10.1016/j.envres.2023.116844

Duiding

Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn de gezondheidsvoordelen van een groen voorschrift in vergelijking met een controlegroep?

Achtergrond

Meer dan de helft van de wereldbevolking woont in een stedelijke omgeving, dikwijls met weinig tot geen toegang tot natuur. Sedert enkele decennia komt er inzicht over het nuttig effect van natuurbeleving op de algemene gezondheid en het welzijn (1,2). Vandaar dat er zich talloze initiatieven ontwikkelen om de ‘natuur naar de mensen en de mensen naar de natuur’ te brengen. Een voorbeeld hiervan is ‘het groen voorschrift’ waarmee men niet alleen bedoelt dat de gezondheidswerker iemand aanspoort tot wandelen, fietsen, en sporten in de buitenlucht, maar ook dat personen met psychische en/of fysieke aandoeningen op voorschrift het advies krijgen tot individuele of begeleide activiteiten in de open natuur. In België bestaat ‘beweging op voorschrift’, waarbij de patiënt door een zorgverstrekker (arts, kinesitherapeut, verpleegkundige, podoloog, ergotherapeut, apotheker, maatschappelijk werker, diëtist, psycholoog) wordt doorverwezen naar een bewegingscoach die dan onder terugbetaling een beweegplan opstelt (3). Deze terugbetaalde activiteit hoeft echter niet specifiek in de natuur uitgevoerd te worden.

De laatste 10 jaren verschenen meer en meer studies over het effect van groene voorschriften op verschillende gezondheidsuitkomsten. Ook verschenen enkele reviews over de impact van op natuur gebaseerde interventies (4,5), maar deze waren niet specifiek gericht op groene voorschriften en includeerden verschillende onderzoeksdesigns. Een recente systematische review baseerde zich exclusief op RCT's om de gezondheidsvoordelen van groene voorschriften te onderzoeken (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Scopus and Web of Science
- referentielijsten van gevonden artikels
- vanaf 1 januari 2001 tot 30 juni 2023.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: peer-reviewed artikels, gepubliceerd in het Engels, die rapporteerden over RCT's, waarin de gezondheidsvoordelen van groene voorschriften werden geëvalueerd
- geen exclusiecriteria gedefinieerd
- uiteindelijke inclusie van 31 studies, gepubliceerd tussen 2001 en 2010 (13%) en tussen 2011 en 2022 (87%); uitgevoerd in Azië (32%), Europa (32%), Australië (19%) en Noord-Amerika (16%); met een grootte van <50 deelnemers (19%), 50-100 deelnemers (39%), 100-150 deelnemers (16%) en >150 deelnemers (26%)
- de groene voorschriften verwezen naar volgende actieplannen:
 - ‘groene oefeningen’: wandelen, lopen in groene omgeving (N=10)
 - horticultuur: tuinieren en activiteiten met planten (N=9)

- bostherapie: met alle zintuigen het bos ervaren om een gevoel van vrede en welzijn te bekomen (N=8)
- visuele voorstellingen van natuur in de vorm van muurschilderingen die rust en kalmte creëren in ruimtes van gezondheidscentra (ziekenhuiskamers, wachtkamers en praktijkruimtes (N=2)
- gebruik maken van parken en open ruimtes (N=2)
- de duur van de voorgeschreven actieplannen varieerden van 1 dag tot 1 jaar en werden vergeleken met geen behandeling of wachtlijst (N=13); 3 studies vergeleken verschillende types groene voorschriften (in groep versus individueel), 3 studies vergeleken groene voorschriften alleen met groene voorschriften plus een bijkomende component (zoals een pedometer) en 12 studies vergeleken groene voorschriften met een andere interventie (zoals cognitieve gedragstherapie).

Bestudeerde populatie

- in totaal ging het om 3 418 deelnemers (14 tot 330 per studie) waarvan de sociaal-demografische basiskarakteristieken niet zijn beschreven
- in 15 studies (48%) ging het om gezonde volwassenen, de andere 16 studies (52%) includeerden volwassenen met gezondheidsproblemen zoals fibromyalgie (N=1), kanker (N=1), hypertensie (N=1), beroerte (N=2), diabetes (N=1), en mentale stoornissen (2).

Uitkomstmeting

- psychologische gezondheid en welzijn: depressie, angst, stress, psychologische beperking, functionele beperking, cognitieve functie, stemming, gevoel van burn-out, vermoeidheid, zelfvertrouwen, eenzaamheid, zich gelukkig voelen, psychosociaal welzijn, psychopathologie en psychosociale levenskwaliteit
- cardio-metabole gezondheid: bloeddruk, BMI, bio-markers van hartfalen, gerelateerde pathologische factoren, vermageren, hartritme
- fysiek functioneren
- pijn, orthopedische uitkomsten, vermoeidheidssyndroom, bio-markers van ontsteking, sociale cohesie, frequentie van gebruik van het gezondheidssysteem.

Resultaten

- in 16 van de 24 studies die het effect op psychologische gezondheid en welzijn onderzochten rapporteerde men een verbetering met een groen voorschrift voor horticultuur (N=4; n=373) (geen effect in 2 studies), bostherapie (N=7, n=539) (geen effect in 1 studie), ‘groene oefeningen’ (N=4, n=818) (geen effect in 3 studies) en ‘gebruik maken van parken’ (N=1, n=?) (geen effect in 1 studie) en zag men geen verbetering met visuele voorstellingen van natuur (N=1)
- in 5 van de 9 studies die het effect op cardio-metabole gezondheid onderzochten rapporteerde men een verbetering met een groen voorschrift voor ‘groene oefeningen’ (N=3, n=260) (geen effect in 3 studies), bostherapie (N=2, n=57) en zag men geen verbetering met ‘gebruik van parken’ (N=2, n=?)
- in 8 van de 9 studies die het effect op fysieke activiteit onderzochten rapporteerde men een verbetering met een groen voorschrift voor ‘groene oefeningen’ (N=6, n=968) (geen effect in 1 studie), horticultuur (N=1, n=227) en ‘gebruik van parken’ (N=2, n=238)
- in 2 van de 4 studies zag men een positief effect op pijncontrole met een groen voorschrift voor ‘groene oefeningen’ (geen effect in 1 studie) en ‘visuele voorstellingen’ (geen effect in 1 studie)
- minder gebruik van gezondheidszorg in 1 studie met groen voorschrift voor ‘groene oefeningen’ (N=1, n=270)
- geen significante resultaten voor orthopedische uitkomsten (N=2), burn-out (N=1), sociale cohesie (N=1).

Besluit van de auteurs

Deze systematische review suggereert dat groene voorschriften effectief kunnen zijn bij het verbeteren van verschillende gezondheidsuitkomsten, maar grotere studies met objectieve meetmethoden zijn nodig.

Financiering van de studie

Geen specifieke subsidies, enkel steun van het Spaans ministerie van Wetenschap en Innovatie en het Staats-onderzoek agentschap.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het was de bedoeling van de auteurs om een eerste systematische review over dit onderwerp uit te voeren uitsluitend gebaseerd op RCT's. Het hanteren van beperkte inclusiecriteria resulteerde in 31 klinisch zeer heterogene studies op vlak van bestudeerde populatie, onderzoeksopzet, uitkomstmetingen. De auteurs konden daarom geen meta-analyse uitvoeren en moesten zich beperken tot een narratieve weergave van de resultaten. Er wordt niet vermeld hoeveel onderzoekers onafhankelijk van elkaar de 15 913 online opgeleverde artikelen (na verwijdering van de duplicaten) selecteerden. Voor de extractie van gegevens gebruikte men een vast sjabloon, maar nergens wordt vermeld hoe eventuele onduidelijkheden zijn opgelost.

Om het risico op bias van de verschillende studies op te sporen gebruikte men het herziene *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Geen enkele studie had globaal een laag risico van bias en drie studies hadden globaal een hoog risico van bias. Voor 1 studie was er een hoog risico van bias in het randomisatieproces en voor 10 studies maakte men zich zorgen over de correctheid van de randomisering. Omdat blinding van deelnemers en onderzoekers moeilijk tot onmogelijk was kon men voor geen enkele studie uitsluiten dat deelnemers tijdens het verloop van de studie minder therapietrouw werden of afweken van de toegewezen studiearm. Voor deelnemers die zich bewust waren van hun toegewezen studiearm was de kans groot op subjectiviteit bij het zelf rapporteren van de uitkomsten. Bezorgdheid over mogelijke bias bij de uitkomstmeting was dan ook aanwezig bij de helft van de geïncludeerde studies. Voor 3 studies bestond er een hoog risico van bias door selectie van resultaten en voor de andere studies was bias voor dit item niet uitgesloten.

Tot slot zijn er enkele slordigheden in de rapportering van het aantal deelnemers in sommige studies, wat de betrouwbaarheid van het artikel in twijfel trekt.

Beoordeling van de resultaten

We kunnen niet met zekerheid zeggen welke resultaten statistisch significant waren. Meermaals werden de resultaten als significant gerapporteerd, terwijl er in de originele studies geen verschil was tussen de interventie- en de controlegroep. Evenmin kunnen we iets zeggen over de klinische relevantie van de gerapporteerde resultaten. De gebruikte meetinstrumenten in de geïncludeerde studies zijn niet gespecificeerd. Voor het meten van psychologische gezondheid en welzijn en van fysiek functioneren baseerde men zich vooral op zelfrapportage, wat zowel tot een overschatting als een onderschatting kan geleid hebben. Slechts drie studies die de impact op fysiek functioneren onderzochten, gebruikten objectieve meetinstrumenten zoals accelerometers en pedometers.

In heel wat studies vergeleek men twee groepen met elkaar die allebei een groen voorschrift kregen, maar waarbij sommige aspecten van het voorschrift verschilden (zoals verbaal versus geschreven voorschrift, voorschrift voor individuele of groepsactiviteiten). Hierbij werd wel een verbetering van baseline naar post-meting vastgesteld, echter zonder verschil tussen de groepen. Het is dan ook moeilijk om te achterhalen in hoeverre de verbetering te wijten was aan het groene voorschrift zelf

dan wel aan normale progressie van de symptomen, andere gezondheidsmaatregelen of veranderingen in de gemeenschap. Zonder echte controlegroep, zoals een voorschrift met ‘bewegen op voorschrift’, is het ook moeilijk om de meerwaarde van ‘groene oefeningen’ op voorschrift na te gaan. Alhoewel de studies vooral plaatsvonden in rijkere landen van Azië, Europa, Noord Amerika en Oceanië zijn er toch enkele knelpunten die de extrapolatie naar de Belgische praktijk bemoeilijken. Zo waren de studiepopulaties klinisch zeer heterogeen: het ging zowel om kinderen als ouderen en er waren ook grote verschillen in co-morbiditeit (fibromyalgie (N=1), kanker (N=1), hypertensie (N=1), beroerte (N=2), diabetes (N=1), mentale stoornissen (2)). Over verschillen in socio-economische status van de deelnemers en hun omgeving is niets bekend. De interventieplannen op voorschrift waren sterk verschillend en duurden 1 dag tot 1 jaar. Ook weten we niet of er - zoals bij bewegen op voorschrift - een financiële vergoeding inbegrepen was voor de begeleiders van deze activiteiten. Daarbij aansluitend missen we ook een correcte kosten-baten analyse.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er bestaat een grote graad van evidentie dat ‘bewegen’ een belangrijke preventieve en curatieve niet-medicamenteuze therapie is voor onder andere hypertensie, obesitas, diabetes, cardiovasculaire gebeurtenissen enzovoort (7,8). Hiermee wordt dan bedoeld: wandelen, zwemmen, fietsen, met de rolstoel op pad, intenser huishoudelijk werk verrichten zoals ruiten wassen of tuinieren. Alhoewel groene voorschriften hieronder zouden kunnen vallen (bewegen in de natuur, tuinieren,...), wordt hierover in de richtlijnen nergens gewag van gemaakt. In Vlaanderen en Brussel bestaat er wel een gedeeltelijke terugbetaling van ‘Bewegen op Voorschrift’ (3).

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review van RCT's die het effect van het groen voorschrift op verschillende gezondheidsuitkomsten onderzocht, kunnen we geen besluiten met veel bewijskracht trekken. De narratieve weergave van de resultaten van verschillende studies suggereert wel dat het groen voorschrift kan bijdragen tot diverse verbeteringen van de psychologische en fysieke gezondheid en het welbevinden. Verder gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met specifieke populaties, goed afgelijnde interventies en valide meetinstrumenten is noodzakelijk om de meerwaarde van het groene voorschrift te bewijzen.

Referenties

1. Urban green spaces: a brief for action. World Health Organization, 2017. Available from: <https://www.who.int>
2. White MP, Alcock I, J. Grellier J, et al. Spending at least 120 min a week in nature is associated with good health and wellbeing. *Sci Rep* 2019;9:7730. DOI: 10.1038/s41598-019-44097-3
3. Bewegen op verwijzing. Vlaams Instituut Gezond Leven (website geraadpleegd op 28/04/2025).
4. Kondo MC, Fluehr JM, McKeon T, Branas CC. Urban green space and its impact on human health. *Int J Environ* 2018;15:445. DOI: 10.3390/ijerph15030445
5. Nguyen PY, Asteli-Burt T, Rahimi-Ardabili H, Feng X. Effect of nature prescriptions on cardiometabolic and mental health and physical activity : a systematic review. *Lancet Planet Health* 2023;7:e313-e328. DOI: 10.1016/S2542-5196(23)00025-6
6. Adewuyi FA, Knobel P, Gogna P, Dadvand P. Health effects of green prescription: a systematic review of randomized controlled trials. *Environ Res* 2023;236 (Pt 2):116844. DOI: 10.1016/j.envres.2023.116844
7. Cardiovasculair risicomanagement. NHG standaard (M84). Gepubliceerd: juni 2019, laatste aanpassing: september 2024.
8. Van Binsbergen JJ, Langens FN, Dapper AL, et al. Obesitas. NHG standaard (M95). Gepubliceerd: oktober 2010, laatste aanpassing: september 2020.

Verbeteren vitamine D en omega 3-vetzuren het lichamenlijk prestatievermogen?

Referentie

Chou SH, Cook NR, Kotler G, et al. Effects of supplemental vitamin D3, omega-3 fatty acids on physical performance measures in the VITamin D and OmegA-3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;110:e44-e53. DOI: 10.1210/clinem/dgae150

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Verbeteren supplementen met vitamine D of omega 3-vetzuren versus placebo het fysieke prestatievermogen bij gezonde volwassenen?

Achtergrond

Sinds de cruciale rol van vitamine D bij rachitis en osteomalacie meer dan een eeuw geleden werd opgehelderd, blijft men aan vitamine D een belangrijk therapeutisch potentieel toedichten voor de preventie en de behandeling van heel wat medische aandoeningen (1). Meer dan de helft van de wereldbevolking heeft lage vitamine D-bloedspiegels, vooral tijdens de wintermaanden (1). Zowel voor de suppletie van vitamine D als van omega 3-vetzuren bestaan er echter tegenstrijdige gegevens over hun effect op het fysieke prestatievermogen. In Minerva bespraken we in 2020 een methodologisch correct opgezette multicenter dubbelblinde RCT met factorieel opzet die aantoonde dat vitamine D3, omega 3-vetzuren na 3 jaar geen effect hadden op het fysieke prestatievermogen, de cognitieve functie en de incidentie van niet-vertebrale fracturen bij gezonde personen van 70 jaar en ouder (2,3). Ongeveer gelijktijdig werd een andere grootschalige dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie opgezet die het effect van vitamine D en omega 3-vetzuren onderzocht voor de primaire preventie van kanker en cardiovasculaire aandoeningen (4-7). Een substudie van deze VITamin D and OmegA-3 trial (VITAL) onderzocht ook het effect van vitamine D en/of omega 3-vetzuren op het fysieke prestatievermogen (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- in de oorspronkelijke VITAL-studie rekruteerde men vanaf 2012 via een grote commerciële mailinglijst, een abonneelijst voor tijdschriften, advertenties in kranten en tijdschriften, mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 55 jaar, in 50 staten van de Verenigde Staten; personen met een voorgeschiedenis van kanker of cardiovasculaire ziekte, hypercalciëmie, hypo- of hyperparathyreoïdie, nierfalen, ernstige leverziekte, sarcoïdose of een andere granulomateuze ziekte, een andere ernstige ziekte, allergie voor soja of vis, werden uitgesloten; uiteindelijk includeerde men 25 871 personen met een gemiddelde leeftijd van 67,1 (SD 7,1) jaar, waarvan 50,6% vrouwen en 20% met een zwarte huidskleur; de gemiddelde BMI bedroeg 28 kg/m² en 42,6% nam reeds supplementen met <800 IU vitamine D
- een subgroep van 1 054 deelnemers ging tussen januari 2012 en maart 2014 in op de uitnodiging voor een bezoek aan het Harvard Catalyst Clinical and Translational Science Center (CTSC) in Boston voor een antropomorfe meting, een bloedafname en fysieke testen; de gemiddelde leeftijd van deze subgroep was 64,9 (SD 6,5) jaar, 48,9% was vrouw en 8,5% was zwart; de gemiddelde concentratie van 25-hydroxyvitamine D (calcitriol) in het bloed bedroeg 28,1 \pm 9 ng/ml en de gemiddelde **omega 3-index** bedroeg 2,9%.

Studieopzet

Een substudie van de VITAL-studie, een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 2x2 factorial design:

- deelnemers kregen supplementen met vitamine D (2000 IU/dag) en/of omega 3-vetzuren (1 g/dag bestaande uit 840 mg marine omega 3-vetzuren, waarvan 460 mg EPA en 380 mg DHA) volgens een 2x2 factorial design; er waren uiteindelijk 4 studiearmen: vitamine D plus omega 3; vitamine D plus placebo; placebo plus omega 3; placebo plus placebo; en in elke studiearm zaten ongeveer 6 400 deelnemers
- er was een run-inperiode van 3 maanden gepland waarbij men minstens twee derde van de placebotabletten moest innemen en zowel tijdens deze run-inperiode als tijdens de interventieperiode mochten de deelnemers dagelijks niet meer dan 800 IU vitamine D en 1200 mg calcium via supplementen en geen supplementen met visolie innemen
- in de substudie waren er ongeveer 250 deelnemers per studiearm.

Uitkomstmeting

- verschil tussen inname van vitamine D of omega 3 versus placebo op vlak van verandering van fysiek prestatievermogen na twee jaar follow-up: grijpkracht (gemeten met een digitale handdynamometer), Timed Up and Go (TUG)-test, wandelsnelheid, staand evenwicht en chair stand test (aantal keren herhaald opstaan uit zetel en terug gaan zitten); gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- respectievelijk 92% en 67% nam deel aan de follow-up na 2 en 4 jaar
- na 2 jaar was de concentratie 25-OH vitamine D gestegen van $27,6 \pm 0,40$ ng/ml naar $40,0 \pm 0,41$ ng/ml in de groep met vitamine D-suppletie zonder verandering van de concentratie in de groep zonder vitamine D-suppletie; ook de omega 3-index steeg van 2,97% naar 4,32% in de groep die omega 3 nam zonder verandering in de andere groep zonder suppletie van omega 3
- zowel in de groep die vitamine D kreeg, de groep die omega 3 kreeg als de placebogroep zag men een gelijkaardige minimale afname van de wandelsnelheid en de TUG-test; er was tussen de groepen geen verschil in verandering van grijpkracht, tijd staand evenwicht kunnen houden en resultaat van de chair stand test
- de resultaten varieerden niet naargelang geslacht, leeftijd, BMI, consumptie van vette vis en omega 3-index bij baseline (laatste alleen van toepassing op de vergelijking tussen omega 3-suppletie en placebo)
- voor de combinatie van omega 3- en vitamine D-suppletie zag men wel minder verval in wandelsnelheid versus placebo ($-0,04 \pm 0,01$ m/s versus $-0,08 \pm 0,01$ m/s; $p=0,02$)
- voor de TUG-test zag men een statistisch significante toename met vitamine D versus placebo wanneer de mediane vitamine D-concentratie bij aanvang mediaan ≥ 28 ng/ml bedroeg ($p=0,01$); voor de andere testen zag men geen statistisch significant verband tussen de mediane vitamine D-concentratie bij aanvang enerzijds en het effect van vitamine D versus placebo anderzijds.

Besluit van de auteurs

Noch supplementen met vitamine D3, noch supplementen met omega 3-vetzuren verbeterden na 2 jaar het fysiek prestatievermogen in een gezonde volwassen populatie.

Financiering van de studie

National Institute of Arthritis Musculoskeletal and Skin Diseases/National Institutes of Health.

Belangenvermenging van de auteurs

Eén auteur rapporteerde financiële en materiële banden met Pharmavite.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie werd uitgevoerd door een Catalyst Clinical and Translational Science Center (CTSC). Dergelijk onderzoekscentrum is er in eerste instantie op gericht om fundamentele wetenschappelijke bevindingen sneller en effectiever om te zetten (te katalyseren) naar innovatieve (diagnostische) technieken en behandelingen in de gezondheidszorg. Ze ondersteunen dus het translationeel onderzoek door de samenwerking tussen onderzoekers te faciliteren: gedeelde onderzoeksfaciliteiten, databanken en statistische of methodologische ondersteuning. Bovendien wordt ook vaak de bredere gemeenschap betrokken bij het opstellen van relevante onderzoeksvragen en mogelijk is dat meteen ook de reden waarom deze substudie werd uitgevoerd. Een commercieel belang kunnen we zeker niet uitsluiten want, alhoewel de studie gefinancierd werd door universitaire en overheidsinstellingen, had één auteur financiële banden met Pharmavite (een Amerikaans vitamine-en supplementenbedrijf).

Omdat men in de oorspronkelijke VITAL-studie niet randomiseerde per staat, kunnen we ons afvragen in hoeverre de randomisatie bewaard bleef in de hier besproken substudie. De onderzoekers gebruikten wel verschillende statistische toetsen om te evalueren of er verschillen waren tussen de gerandomiseerde groepen in de substudie. Noch tussen de groepen die vitamine D versus geen vitamine D-supplementen innamen, noch tussen de groepen die omega 3 versus geen omega 3-supplementen innamen was er een verschil in basiskarakteristieken. Het tweede probleem is dat de power van de oorspronkelijke studie niet afgestemd was op deze substudie, die we in se als een subgroepanalyse van de grotere VITAL-studie kunnen beschouwen (9). De steekproefgrootte van de oorspronkelijke VITAL-studie was berekend om met een power van 80 tot 90%, na een mediane follow-up van 5 jaar met vitamine D of met omega 3 een relatieve risicoreductie van 15% in kankerincidentie en van 20% in een samengesteld eindpunt van myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire mortaliteit aan te tonen. Omdat er voor de uitkomstmaten van de substudie geen aparte powerberekening werd uitgevoerd, moeten we alle resultaten met de nodige voorzichtigheid interpreteren. Het feit dat de TUG-test pas tijdens de inclusiefase van de oorspronkelijke studie werd toegevoegd en er daarom voor heel wat deelnemers resultaten van deze test ontbraken komt de power uiteraard ook niet ten goede.

Bespreking van de resultaten

De oorspronkelijke VITAL-studie kon geen statistisch significante daling aantonen, noch in kankerincidentie, noch in voorkomen van een samengesteld cardiovasculair eindpunt aantonen (6,7). In de hier besproken substudie zag men na 2 jaar geen verbetering van het fysiek prestatievermogen, noch met vitamine D-, noch met omega 3-suppletie in vergelijking met een placebogroep. Ook na 4 jaar zag men geen verschil tussen beide groepen. Deze bevinding komt overeen met het resultaat van de DO-HEALTH-RCT (3,4). Het ging in de VITAL-studie om een gezonde volwassen populatie van middelbare leeftijd met een gemiddelde vitamine D-concentratie in het bloed van 28 ng/ml. Om de invloed van de vitamine D-concentratie bij aanvang op de resultaten na te gaan, vergeleek men een mediane baseline concentratie van <28 ng/ml met ≥ 28 ng/ml. De vraag is echter of men 28 ng/ml als afkappunt voor een tekort mag beschouwen. Een eerdere studie die geen statistisch significant modererend effect van de vitamine D-spiegel bij baseline op de incidentie van fractures tussen vitamine D en placebo kon aantonen, gebruikte behalve <30 ng/ml, ook <12 ng/ml en <20 ng/ml als afkapwaarden voor een tekort (10). We kunnen ons dan ook terecht de vraag stellen of het niet klinisch relevanter was geweest om het effect van vitamine D-suppletie te onderzoeken bij patiënten met een ernstig vitamine D-tekort (<12 ng/ml) dan opnieuw een effect te willen aantonen bij gezonde volwassenen zonder duidelijk tekort (1). Bij de interpretatie van de resultaten mogen we evenmin uit het oog verliezen dat de deelnemers in de substudie gemiddeld 2 jaar jonger waren en dat men ongeveer 10% minder personen met een donkere huidskleur includeerde. De oorspronkelijke onderzoekers van de VITAL-studie hadden immers een inclusie van 20% personen met een donkere huidskleur vooropgesteld omdat in deze populatie vaker vitamine D-tekorten optreden (4,5).

Los van het feit dat men met vitamine D geen winst kon aantonen, kunnen we ons misschien ook afvragen of het in deze studiepopulatie wel gezond was om extra vitamine D in te nemen. Vergeet niet dat 46% van de deelnemers in de placebogroep en 44% in de interventiegroep reeds dagelijks vitamine D-supplementen innam bovenop de studiemedicatie. Vitamine D-suppletie bleek de TUG-tijden te verslechteren bij personen met een baseline vitamine D-concentratie die hoger was dan de mediane concentratie ($p=0,01$). Dat zag men niet bij personen met een lagere vitamine D-concentratie bij baseline ($p=0,003$ voor de interactie). Voor grijpkracht bij vrouwen stelde men net het omgekeerde vast ($p=0,003$ voor de interactie). Alhoewel deze bevindingen op toeval kunnen berusten vragen ze toch om waakzaam te blijven. Ook in de DO-HEALTH-studie zag men immers dat de functies van de onderste ledematen na 1 jaar (niet na 2 en 3 jaar) achteruit gingen in de vitamine D-groep. Verder onderzoek naar de ongewenste effecten van een ‘overdosis’ vitamine D is dus minstens even nuttig.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

Eetexpert raadt geen algemene suppletie met vitamine D aan. In sommige omstandigheden zoals bij anorexia nervosa of na bariatrische heekunde zijn supplementen met vitamine D wel aanbevolen (11). Ook bij kwetsbare ouderen (met een verhoogd valrisico) is systematische toediening van 800 IU vitamine D-supplementen en 1 500 mg calcium (via voeding en supplementen) aanbevolen (12). Een bepaling van de vitamine D-spiegel (en zo nodig suppletie met vitamine D) is geïndiceerd bij personen die weinig aan zonlicht zijn blootgesteld, zoals bij ouderen en personen die in een verzorgingsinstelling verblijven. Ook bij vermoeden van osteomalacie of rachitis, bij chronisch gebruik van anti-epileptica is een bepaling van de vitamine D-concentratie verantwoord (13). De strikte afbakening van een ‘normale’ versus een ‘deficiënte’ vitamine D-concentratie is echter nog onduidelijk.

Besluit van Minerva

Deze substudie van een grootschalige dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met 2x2 factorial design toont aan dat noch vitamine D, noch omega 3-vetzuren een positief effect hebben op het fysieke prestatievermogen bij gezonde 65-jarigen waarvan de kleine helft reeds vitamine D-supplementen innam en waarbij de initiële vitamine D-concentratie in het bloed gemiddeld ongeveer 28 ng/ml bedroeg. We kunnen ons bovendien ook vragen stellen bij de methodologische waarde van deze substudie waarvoor geen aparte steekproefgrootte berekend werd.

Referenties: zie website