



Inhoud september 2023 volume 22 nummer 7

Duiding

- Tromboprofylaxe na majeure traumata: is aspirine een alternatief voor heparines met laag moleculair gewicht?
Jean-Paul Sculier 158
- Heeft regelmatige lichaamsbeweging een gunstig effect op ADHD bij kinderen en adolescenten?
Sacha Blause, François Léonard en Nancy Durieux 161
- Hebben informatie- en communicatietechnologieën een doeltreffend effect op de psychologische en gedragssymptomen bij dementerende personen?
Emilie Levoux 165
- De behandeling van een asymptomatische infectie met *Helicobacter pylori* biedt een matige bescherming tegen het risico van gastro-duodenale bloedingen bij oudere patiënten die een lage doses aspirine innemen
Jean-Paul Sculier 168
- Semaglutide eenmaal per week effectief bij obese adolescenten?
Michel Vanhaeverbeek 172

Tromboprofylaxe na majeure traumata: is aspirine een alternatief voor heparines met laag moleculair gewicht?

Referentie

Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC). Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture. *N Engl J Med* 2023;388:203-13. DOI : 10.1056/NEJMoa2205973

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van aspirine versus heparines met laag moleculair gewicht als tromboprofylaxe bij gehospitaliseerde patiënten met fracturen?

Achtergrond

Tromboprofylaxe in de postoperatieve periode na plaatsing van een totale heup- of knieprothese is heden de standaardpraktijk geworden. Heparines met laag moleculair gewicht (HLMW) worden momenteel als eerste keuze ingezet voor de preventieve behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), althans in Europa. Minerva analyseerde in 2021 een systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit over de potentiële waarde van aspirine als tromboprofylaxe voor deze indicatie (1,2). Gezien de goede tolerantie en lage kostprijs was het nuttig om deze winst in verdere studies te bevestigen, zeker ten opzichte van orale anticoagulantia en heparines met laag moleculair gewicht. Ook fracturen vormen een mogelijke indicatie voor gebruik van aspirine. Heparines met laag moleculair gewicht worden aanbevolen als tromboprofylaxe bij patiënten met fracturen, maar studies over hun effectiviteit ten opzichte van aspirine ontbreken. Onlangs verscheen een gerandomiseerde studie over dit onderwerp, de ‘Prevention of Clot in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT)’, uitgevoerd door het ‘Major Extremity Trauma Research Consortium’ (METRC), een Amerikaans-Canadese organisatie (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: ≥ 18 jaar, chirurgisch behandelde fractuur van bovenste (van schouder tot pols) of onderste (van heup tot middenvoet) lidmaat; al dan niet chirurgisch behandelde fractuur van bekken of heupkom
- exclusiecriteria: zich >48 uur na oplopen van het letsel aanmelden in het ziekenhuis; ≥ 3 doses tromboprofylaxe gekregen voor deelname aan de studie; voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie (VTE) in de afgelopen 6 maanden, onder anticoagulatietherapie, chronische coagulatiestoornissen
- uiteindelijke inclusie van 12 211 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 44,6 (SD 17,8) jaar; 62,3% mannen; 0,7% met een voorgeschiedenis van VTE; 2,5% met een voorgeschiedenis van kanker.

Studieopzet

Gerandomiseerde, open-label, multicenter, fase III-studie met een non-inferioriteitsopzet, bestaande uit 2 armen:

- HLMW: enoxaparine SC 30 mg 2x/dag (n=6 110)
- aspirine: 81 mg p.o. 2x/dag (n=6 101)

- duur van de behandeling: tot ontslag uit het ziekenhuis, of langer, afhankelijk van de lokale praktijk.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat: overlijden door gelijk welke oorzaak na 90 dagen
- secundaire uitkomstmaten (binnen de eerste 90 dagen):
 - specifieke oorzaken van overlijden
 - optreden van niet-fatale longembolie
 - optreden van diepe veneuze trombose (DVT)
 - secundaire veiligheidsuitkomsten waaronder bloedingen, wondcomplicaties en infecties van de operatieplaats.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 47 patiënten (0,78%) overleden in de aspirinegroep versus 45 patiënten (0,73%) in de groep met HLMW; of een verschil van 0,05 procentpunt met 96,2% BI van -0,27 tot 0,38; $p < 0,001$ voor een non-inferioriteitsmarge van 0,75 procentpunt
- secundaire uitkomstmaten:
 - overlijden door longembolie: geen verschil tussen de groepen
 - DVT: 2,51% in de aspirinegroep versus 1,71% in de groep met HLMW; of een verschil van 0,80 procentpunt met 95% BI van 0,28 tot 1,31
 - longembolie: 1,49% in elke groep
 - ongewenste gebeurtenissen inclusief bloedingen: geen significant verschil, met 13,7% bloedingen in de aspirinegroep en 14,3% in de groep met HLMW.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met operatief behandelde fracturen van de ledematen of fracturen van het bekken of de heupkom, tromboprofylaxe met aspirine niet inferieur is aan tromboprofylaxe met HLMW om overlijden te voorkomen en geassocieerd is met een lage incidentie van DVT en longembolie, alsook een lage mortaliteit binnen 90 dagen.

Financiering van de studie

Vertegenwoordigers van de industrie en privéverzekeraars maakten deel uit van het ‘Patient-Centered Outcomes Research Institute’-consortium.

Belangenconflicten van de auteurs

Enkele auteurs vermelden belangenvermenging met de industrie, evenwel zonder duidelijk rechtstreeks verband met het onderwerp van de studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De hier besproken studie is een gerandomiseerde, open-label, fase III-studie met een non-inferioriteitsopzet. Men beschouwde a priori aspirine inferieur aan heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een trauma. Het secundaire voordeel, waarschijnlijk van economische aard en het feit dat aspirine makkelijk kan voorgeschreven worden, wordt niet expliciet beschreven in het artikel. Het resultaat van de per-protocol-analyse – het protocol werd gevolgd door 94,7% van de patiënten in de aspirinegroep en 96,9% in de groep met HLMW – is consistent met het resultaat van de intention-to-treat-analyse voor de primaire uitkomstmaat. Deze vaststelling ‘valideert’ op een pragmatische manier de resultaten.

De grote studiepopulatie – 12 211 patiënten – laat toe om niet alleen de primaire uitkomstmaat, maar ook de secundaire uitkomstmaten met een voldoende power te analyseren. Wegens rekruteringsproblemen stonden de auteurs toe dat patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname maximaal twee doses heparine met laag moleculair gewicht als standaardzorg hadden gekregen voor ze hun *informed consent* gaven. We moeten opmerken dat er een wijziging van het

protocol gebeurde: de primaire uitkomstmaat ‘overlijden door longembolie’ werd aangepast naar ‘overlijden door gelijk welke oorzaak’. Deze wijziging werd doorgevoerd na start van de rekrutering en na publicatie van het protocol, zonder dat de resultaten van de lopende studie bekend waren. Door de open niet-geblindeerde opzet is er een risico van bias in verband met de vermoedelijke diagnose en opvolging. Omdat men ‘overlijden door gelijk welke oorzaak’ als primaire uitkomstmaat nam, heeft deze bias geen invloed op de analyse van de primaire uitkomstmaat. Dat had wel het geval geweest met de aanvankelijk gekozen uitkomstmaat ‘overlijden door longembolie’.

Interpretatie van de resultaten

Een mogelijke bias in verband met de praktische uitvoering van het onderzoek zou een impact kunnen hebben op de generaliseerbaarheid van de resultaten. De meeste patiënten (68%) kregen voor randomisatie één of twee doses heparine met laag moleculair gewicht toegediend. Slechts een derde kreeg geen antistolling voor randomisatie. Op dat vlak was er geen verschil tussen de twee studiearmen. De duur van de tromboprofylaxe werd ingesteld door de lokale onderzoeker en was ook vergelijkbaar tussen de twee studiearmen. Dat betekent dat aspirine in deze studie in realiteit gestart werd na één of twee doses anticoagulantia met een variabele duur. Dat laat niet toe om aan de practicus een duidelijk schema te geven voor het toedienen van de preventieve behandeling. Slechts één andere studie onderzocht het effect van aspirine na traumata. Het gaat om een kleine Franse studie met 329 patiënten (4). Deze studie met een superioriteitsopzet koos als primaire uitkomstmaat een samengesteld eindpunt van bloedingscomplicaties, diepe infecties van de operatieplaats, diepe veneuze trombose, longembolie en overlijden binnen 90 dagen na het letsel. Het verschil tussen de twee armen was statistisch niet significant: 59,9% en 59,4% van de patiënten in respectievelijk de aspirine- en de HLMW-arm was gebeurtenisvrij binnen de eerste 90 dagen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn van het American College of Chest Physicians uit 2012 stelt tromboprofylaxe met heparines met laag moleculair gewicht of aspirine voor bij heupfracturen (5). De richtlijn van de European Society of Anaesthesiology uit 2018 stelt aspirine voor als optie voor dezelfde indicatie (6).

Besluit van Minerva

De auteurs van deze open label RCT besluiten dat tromboprofylaxe met aspirine niet inferieur is aan heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van fatale gebeurtenissen bij patiënten met een orthopedisch trauma. Tromboprofylaxe met aspirine is bovendien geassocieerd met minder voorkomen van diepe veneuze trombose, longembolie en overlijden door alle oorzaken na 90 dagen. Ondanks enkele methodologische tekortkomingen van deze studie zijn de resultaten klinisch relevant en pleiten ze voor het gebruik van aspirine bij orthopedische traumata wegens de lagere kostprijs en de minder omslachtige toediening in vergelijking met injecties met heparines met laag moleculair gewicht. Het behandelingschema (duur van de profylaxe, voorafgaande injectie van één of twee doses heparine met laag moleculair gewicht) moet echter nog bepaald worden.

Referenties zie website

Heeft regelmatige lichaamsbeweging een gunstig effect op ADHD bij kinderen en adolescenten?

Referentie

Huan H, Zhijuan J, Changshuang He, et al. Chronic exercise for core symptoms and executive functions in ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics* 2023;151:e2022057745. DOI: 10.1542/peds.2022-057745

Duiding

Sacha Blause, François Léonard en Nancy Durieux, Université de Liège, Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'Éducation
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

In hoeverre hebben interventies gericht op regelmatig bewegen (≥ 6 weken) effect op de belangrijkste symptomen en de executieve functies bij kinderen en adolescenten met een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)? Zijn deze effecten afhankelijk van de kenmerken van de deelnemers en de voorgestelde oefeningen?

Achtergrond

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) is de meest voorkomende neurologische ontwikkelingsstoornis bij kinderen en adolescenten. Deze stoornis heeft een wereldwijde prevalentie van ongeveer 5% en komt vaker voor bij jongens dan bij meisjes (1). ADHD wordt gekenmerkt door concentratieproblemen en hyperactiviteit/impulsiviteit (2) en een beperking in executieve functies (flexibiliteit en inhibitie, doorgaans geassocieerd met moeilijkheden qua planning en werkgeheugen (3)). Deze symptomen kunnen een negatieve impact hebben op schoolprestaties, familiaal welzijn en maatschappelijke integratie (4,5). Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie blijft meer dan de helft van de symptomen op kindertijd aanhouden tot op volwassen leeftijd (6). Er zijn verschillende soorten interventies, zowel medicamenteus (7) als niet-medicamenteus (8,9). De ongewenste effecten van medicatie (slaapstoornissen, gebrek aan eetlust, enz.), het gebrek aan langetermijneffecten en de terughoudendheid van ouders om medicatie te gebruiken (10), alsook het feit dat betrokkenheid van de ouders in hoge mate vereist is bij niet-medicamenteuze interventies - zoals cognitieve gedragstherapie (11) - hebben geleid tot een zoektocht naar andere benaderingen. Het is bovendien belangrijk om een brede waaier aan behandelingen te kunnen aanbieden om zo goed mogelijk te kunnen afstemmen op de noden, de voorkeuren en doelstellingen van de patiënt (12). Regelmatige lichaamsbeweging is onlangs naar voren geschoven als mogelijk werkzame interventie voor de behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD. Verschillende studies hebben de doeltreffendheid ervan onderzocht. Een systematische review met meta-analyses over dit onderwerp was dus welkom (13).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- vijf databanken geraadpleegd op 31 juli 2022: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library en China National Knowledge Infrastructure
- zoektocht naar aanvullende referenties met behulp van Google Scholar en referentielijsten van geïncludeerde studies
- geen tijdslimiet met betrekking tot het publicatiejaar van de studies
- inclusie van publicaties in het Engels en het Chinees.

Geselecteerde studies

- RCT's
- interventie: regelmatige lichaamsbeweging gedurende ten minste 6 weken, niet gecombineerd met een andere interventie
- controle: niet expliciet vermeld.

Bestudeerde populatie

- deelnemers van 6 tot 18 jaar
- ADHD gediagnosticeerd volgens DSM-4 of DSM-5.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - verbetering van de belangrijkste symptomen van ADHD: concentratieproblemen, hyperactiviteit/impulsiviteit (meetinstrumenten niet gespecificeerd in het artikel)
 - verbetering van de executieve functies: inhibitie, cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen (meetinstrumenten niet gespecificeerd in het artikel).

Resultaten

- inclusie van 22 studies: 11 beoordeelden het effect van de behandeling op de belangrijkste symptomen en 17 op de executieve functies
- regelmatige lichaamsbeweging verbeterde de belangrijkste symptomen van ADHD en de executieve functies (*zie tabel*)

Tabel : belangrijkste resultaten

Uitkomstmaat	Aantal studies	Gestandaardiseerde gemiddelde verschillen	95% BI	I ²
Belangrijkste symptomen van ADHD	11	-0,39	-0,64 tot -0,14	41,60% lage heterogeniteit
Executieve functies	17	-0,68	-0,91 tot -0,45	54,40% matige heterogeniteit

- subgroepanalyses gingen na in hoeverre de kenmerken van de studie, de interventie en de deelnemers de resultaten beïnvloedden:
 - effecten op de belangrijkste symptomen
 - hoewel regelmatige lichaamsbeweging een beperkt effect heeft op de belangrijkste symptomen van ADHD met betrekking tot de dimensie 'concentratieproblemen', heeft de interventie geen (statistisch) significant effect op 'hyperactiviteit/impulsiviteit'
 - de effecten van de interventie op de belangrijkste symptomen van ADHD lijken af te hangen van het type interventie, het soort beweging, de intensiteit van de beweging, de persoon die de veranderingen beoordeelt en het risico van bias in de studies; het effect van de interventie lijkt echter niet af te hangen van de leeftijd van de deelnemers, de duur van de oefeningen of het aantal uitgevoerde sessies
 - effecten op executieve functies:
 - de interventie heeft het meeste effect op de vaardigheden inzake inhibitie, gevolgd door cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen
 - het effect van de interventie op executieve functies lijkt af te hangen van het risico van bias in de studie; in studies met een matig risico van bias lijken de

- effecten matig gunstig te zijn, in tegenstelling tot studies met een laag risico van bias
- leeftijd, type interventie, type, duur, intensiteit en aantal oefensessies lijken het effect van regelmatige lichaamsbeweging op executieve functies niet te beïnvloeden
- regelmatige lichaamsbeweging lijkt een groter effect te hebben op de belangrijkste symptomen van ADHD en op het executief functioneren dan geen behandeling, of een aanpak gericht op educatie of op het uitvoeren van sedentaire activiteiten.

Besluit van de auteurs

Regelmatige lichaamsbeweging heeft milde tot matige gunstige effecten op de belangrijkste symptomen van ADHD en op executieve functies bij kinderen en adolescenten met ADHD.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het National Social Fund of China (22BTY0099); de auteurs verklaren dat de financierende instantie niet betrokken was bij de opzet of de uitvoering van dit onderzoek.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben verklaard geen belangenconflict te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs melden dat ze de **aanbevelingen van de Cochrane Collaboration** hebben gevolgd bij het uitvoeren van de review en dat ze de **PRISMA-checklist** gebruikt hebben bij het schrijven van de review. Ondanks deze verklaring merken we op dat de kwaliteit van de tekst van het artikel niet bijdraagt tot het vlot lezen en begrijpen van de studie. De PICO-vraag is niet goed geformuleerd en mist precisie. Het begrip ‘regelmatige lichaamsbeweging’ is niet duidelijk gedefinieerd. We moeten uit de tekst en de resultaten afleiden wat daaronder precies valt. Bij het lezen van de resultaten zien we tevens dat de auteurs rekening hielden met multimodale interventies, terwijl dit niet vervat zat in de oorspronkelijke vraagstelling. Hetzelfde geldt voor de beschrijving van de controlegroep. Met betrekking tot de uitkomstmaten geven de auteurs geen precieze eindpunten. Een beschrijving van de verschillende studies is niet beschikbaar, noch in het artikel, noch in het protocol. Het is dus niet mogelijk om te beoordelen in hoeverre ze relevant zijn voor de onderzoeksvraag. Wat de gebruikte databanken betreft, kozen de auteurs noch voor PsycInfo (toegankelijk met abonnement), noch voor Pedro (gratis toegankelijk). Nochtans waren deze databanken relevant voor dit onderzoeksthema. De gebruikte methode om artikels te selecteren voor inclusie in de systematische review wordt niet beschreven. Er kunnen vraagtekens worden geplaatst bij de selectie van bepaalde artikels. Zo evalueerde een van de studies bijvoorbeeld het effect van hippotherapie op kinderen met ADHD. Deze interventie is niet noodzakelijk gebaseerd op regelmatige lichaamsbeweging.

Om de kwaliteit van de geselecteerde artikels te analyseren, gebruikten de auteurs een aangepaste PRISMA-checklist van 8 items. We merken op dat PRISMA een hulpmiddel is voor de rapportage bij het schrijven van systematische reviews en dus geen hulpmiddel om het risico van bias in RCT's in te schatten (zoals de RoB2-tool (14) of de ‘critical appraisal tool’ van JBI (15)). Door een ander artikel aan te halen dat eveneens deze aangepaste versie van PRISMA gebruikte, rechtvaardigen de auteurs hun keuze maar ze gaan hierbij niet in op de manier waarop deze tool werd ontwikkeld en ze leggen niet uit waarom ze werd gebruikt. De keuze voor deze vorm van analyse blijft dus betwistbaar. Opvallend ook is dat de auteurs bij de extractie van de uitkomstmaten, de resultaten op de ‘Tower of London’-test als maat beschouwden voor het werkgeheugen, terwijl deze test eerder de planning beoordeelt. In de resultatensectie van het artikel zien we dat één studie werd geëxcludeerd uit één van de subgroepanalyses. De auteurs melden wel dat ze de studie hebben uitgesloten uit hun analyse (effect van het type interventie op de belangrijkste symptomen van ADHD), maar leggen niet uit waarom.

Bespreking van de resultaten

Het belang van deze studie is dat ze zich richt op de niet-medicamenteuze behandeling van ADHD. De onderzochte interventies zijn echter slecht beschreven, hetgeen een adequate implementatie in het veld belemmert. Over het algemeen is regelmatige lichaamsbeweging goedkoop en heeft het gunstige effecten op de gezondheid (16,17). Er lijken geen belangrijke contra-indicaties te bestaan voor het gebruik van dit type interventie (tenzij in geval van een gezondheidsprobleem dat lichaamsbeweging in de weg staat).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens het zorgtraject ADHD, gebaseerd op de adviezen van de Hoge Gezondheidsraad 2013 en 2021 en internationale aanbevelingen, stoelt de behandeling van kinderen en jongeren met ADHD op drie pijlers: psycho-educatie, gedragsinterventies en/of andere niet-medicamenteuze behandelingen en medicatie (18). Volgens de aanbevelingen van dit zorgpad moeten psycho-educatie en niet-medicamenteuze behandelingen steeds deel uitmaken van de behandeling. Hoewel de effecten niet altijd zeer duidelijk zijn, laten ze wel een langdurige ondersteuning van de patiënt toe. De medicamenteuze behandeling wordt beschouwd als de meest doeltreffende manier om het hoofd te bieden aan de vervelende symptomen van deze stoornis. Medicatie mag echter niet alleen worden aangeboden. Een combinatie van medicatie en een gedragsmatige aanpak leidt tot de meest overtuigende resultaten. Regelmatige lichaamsbeweging maakt geen deel uit van dit zorgtraject. Psychomotorische therapie wordt wel genoemd als een interessante aanpak, maar de doeltreffendheid ervan zou nog verder onderzocht moeten worden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses suggereert ondanks talrijke methodologische beperkingen dat een interventie gebaseerd op regelmatige lichaamsbeweging voordelig zou kunnen zijn bij patiënten met ADHD dankzij een vermindering van de belangrijkste symptomen en een verbetering van de executieve functies.

Referenties zie website

Hebben informatie- en communicatietechnologieën een doeltreffend effect op de psychologische en gedragssymptomen bij dementerende personen?

Referentie

Cho E, Shin J, Seok JW, et al. The effectiveness of non-pharmacological interventions using information and communication technologies for behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2023;138:104392. DOI: 10.1016/j.ijnurstu

Duiding

Emilie Levaux, logopède
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Hebben niet-farmacologische interventies met informatie- en communicatietechnologie een doeltreffender effect op de psychologische en gedragssymptomen bij dementerende bejaarden dan de gebruikelijke zorg?

Achtergrond

Dementie, gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang van de cognitieve vermogens, trof in 2020 wereldwijd zo'n 50 miljoen mensen en de prevalentie zou tegen 2050 nog verdriedubbelen (1). De meeste dementerenden ontwikkelen psychische en gedragsstoornissen, die de functionele achteruitgang kunnen versnellen (2,3). Meestal wordt medicatie toegediend om de symptomen te verminderen. Met niet-farmacologische interventies (sensorieel, psychosociaal, zorgprotocollen) werd onlangs ook een zekere werkzaamheid aangetoond (4-7). Hierbij kan het welzijn en de levenskwaliteit van de ouderen behouden blijven (8). Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (9) zou het gebruik van informatie- en communicatietechnologie (ICT) een troef kunnen worden in de niet-farmacologische aanpak van patiënten die bijzonder gemotiveerd zijn voor dit soort van interventie (10,11). Deze systematische review moet nauwkeuriger bepalen hoe werkzaam deze interventies zijn in de behandeling van psychische en gedragssymptomen van dementerende personen en nagaan welke factoren dit effect eventueel kunnen beïnvloeden (12).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyses van gerandomiseerde gecontroleerde studies.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, CINAHL, PsycINFO, Embase en de Cochrane Library.

Geselecteerde studies:

- inclusiecriteria: ouderen met een diagnose van dementie, niet-farmacologische interventies met ICT voor de behandeling van symptomen van dementie (tablet, video, robot, mobiele telefoon); gerandomiseerde gecontroleerde studies met een interventiegroep en een controlegroep die de effecten meten van de interventie op vlak van een of meerdere symptomen
- exclusiecriteria: niet-Engelstalige literatuur, onafgewerkte studies, deelnemers met slechts matige cognitieve stoornissen of geen dementie, studies die onvoldoende informatie verstrekken over de metingen of studies zonder statistische of kwantitatieve gegevens.
- in totaal voldeden 15 artikels aan de inclusiecriteria
- de verschillende geïncludeerde interventies konden als volgt ingedeeld worden: gebruikmakend van muziek, reminiscentietherapie, lichaams oefeningen, sociale interacties met robots, telezorg met verstrekking van coaching of adviezen.

Bestudeerde populatie:

- bejaarden met dementie met psychologische en gedragsymptomen.

Uitkomstmeting

- berekening van de gemiddelde standaardafwijkingen voor elk van de symptomen afzonderlijk en tezamen.

Resultaten

- de resultaten tonen aan dat de verschillende interventies een statistisch significant matig tot groot effect hebben op alle symptomen samen, op depressie en op agitatie; er werd echter geen effect waargenomen op de neuropsychiatrische symptomen, angst of apathie

Symptomen	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil	95% BI	Aantal deelnemers, interventie/controle
Alle symptomen bij elkaar	-0,664	-0,990 tot -0,338	753/781
Depressie	-1,088	-1,983 tot -0,193	242/254
Neuropsychiatrische symptomen	-0,251	-0,579 tot 0,077 (niet significant)	237/246
Agitatie	-0,586	-1,130 tot -0,042	149/152
Angst	-0,541	-1,270 tot 0,188 (niet significant)	46/37
Apathie	-0,830	-1,835 tot 0,176 (niet significant)	79/92

- uit de analyses van subgroepen blijkt dat een jongere leeftijd een temperend effect zou kunnen hebben op het effect.

Besluit van de auteurs

De resultaten van deze systematische review suggereren dat niet-farmacologische interventies met informatie- en communicatietechnologie nuttig zijn om de psychologische en gedragsymptomen van ouderen met dementie aan te pakken en dit met een matig tot groot effect. Voor angst en apathie zijn de bewijzen echter niet overtuigend vanwege het beperkte aantal bestaande gecontroleerde gerandomiseerde studies.

Financiering van de studie

Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen belangenconflict hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs van deze systematische review hebben een strikte methodologie toegepast. Ze hebben hun protocol op voorhand gepubliceerd in PROSPERO en 5 databases geraadpleegd. Bovendien gebruikten ze de PRISMA-richtlijnen voor de rapportering van hun review. Met het Cochrane-instrument voor de evaluatie van de risico's van bias kon de kwaliteit van de gerandomiseerde gecontroleerde studies getoetst worden. Van de 16 gerandomiseerde studies vertonen er 6 een hoog risico van bias. De Eggers-test gebruikte men om het risico van publicatiebias uit te sluiten. Het inclusiecriteria 'ouder' lijkt evenwel zeer vaag omschreven. Er wordt niet gepreciseerd wie

beschouwd wordt als een ‘oudere’, en de auteurs hebben de leeftijd niet op voorhand vastgelegd. We weten alleen maar dat de geselecteerde studies gaan over ouderen van 74,1 tot 90 jaar. De klinische heterogeniteit van de studies is groot, bijvoorbeeld als het gaat om de intensiteit van de behandeling (van 15 minuten tot 1 uur, wekelijks of dagelijks) of de voorgestelde interventie. Er is ook een grote statistische heterogeniteit. Deze bereikt bijvoorbeeld 89% voor de I²-test voor het effect op de symptomen in het algemeen, wat zorgwekkend is en vragen oproept bij de relevantie om de resultaten te poolen.

Bespreking van de resultaten

Hoewel de geselecteerde studies uitsluitend in het Engels zijn geschreven, zijn ze afkomstig van verschillende continenten, behalve Afrika. De steekproef lijkt dus relatief representatief te zijn. De resultaten missen nauwkeurigheid wegens een laag aantal patiënten per gerandomiseerde studie en de brede betrouwbaarheidsintervallen voor de gepoolde resultaten. Slechts twee studies betroffen thuiszorg, de grote meerderheid vond plaats in rusthuizen. Aangezien de levensverwachting toeneemt, had het interessant kunnen zijn om te beschikken over studies met mensen ouder dan 90 jaar. Op het vlak van extrapolatiebaarheid werd het niveau van digitale geletterdheid van de deelnemers niet besproken en evenmin het daaruit voortvloeiende risico van digitale uitsluiting wat betreft het gebruik van ICT (13).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De gids voor de klinische praktijk van WOREL (2017) beveelt aan (op basis van een laag tot matig bewijsniveau) om oefenprogramma's aan te bieden aan dementerende personen, samen met cognitieve stimulatie, oefeningen in de ADL (activiteiten van het dagelijkse leven) en psychologische en gedragsondersteuning (14). In 2011 stelde het KCE ook de vraag naar mogelijke alternatieven voor de farmaceutische behandelingen die effectiviteit missen. Het noemde vier soorten doeltreffende behandelingen: psychologische en sociale ondersteuning, opleiding van de (thuis)omgeving, opleiding van personeel (van instellingen), lichaamsbeweging en stimulatie van de cognitieve functies (15). We wijzen er wel op dat deze aanbevelingen voor de praktijk ‘algemene’ adviezen verstrekken en niet uitsluitend gebaseerd zijn op de psychologische en gedragssymptomen van dementie. Deze review bezorgt ons dus een specifieke blik op het nut van niet-farmacologische behandelingen voor welbepaalde symptomen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse met sterk heterogene resultaten wijst erop dat niet-farmacologische interventies met gebruik van informatie- en communicatietechnologie een gunstig effect zouden kunnen hebben op sommige symptomen van dementie (depressie, agitatie, algemene symptomen), en dit vooral bij jongere personen met dementie. In dit onderzoeksdomein met weinig gestandaardiseerde interventies die sterk afhangen van de context, zijn degelijke en voldoende grootschalige klinische studies meer dan ooit broodnodig.

Referenties zie website

De behandeling van een asymptomatische infectie met *Helicobacter pylori* biedt een matige bescherming tegen het risico van gastro-duodenale bloedingen bij oudere patiënten die een lage doses aspirine innemen

Referentie

Hawkey C, Avery A, Coupland CA, et al. *Helicobacter pylori* eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022;400:1597-606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8

Duiding

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

Klinische vraag

Beschermt eradicatie van *Helicobacter pylori* beter dan placebo tegen bloedende maagzweren als gevolg van aspirine bij patiënten van 60 jaar of ouder die aspirine nemen in een dosis ≤ 325 mg/d en positief screenen op een C¹³-ureumademtest voor *Helicobacter pylori*?

Achtergrond

Aspirine wordt alom aanbevolen voor de secundaire preventie van trombotische vaataandoeningen. Het gebruik wordt voornamelijk ingeperkt wegens een hoger bloedingsrisico, vooral in het maagdarmkanaal, als gevolg van maagzweren waarbij *Helicobacter pylori* een centrale rol zou kunnen spelen. Een meta-analyse toonde aan dat dit risico verdubbelde bij patiënten met een infectie van *Helicobacter pylori* (1). Daarom wordt een eradicatieprocedure voorgesteld aan patiënten die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) moeten krijgen. In een gerandomiseerde studie, door Minerva geduid in 2002, werd aangetoond dat bij patiënten met artrose, positief voor *Helicobacter pylori*, met dyspepsie of antecedenten van ulcera, het risico van endoscopisch waarneembare ulcera alsook het risico van gecompliceerde ulcera daalt wanneer een langdurige behandeling met een NSAID samengaat met een eradicatiebehandeling van *Helicobacter* (2,3). Twintig jaar later werd in de gerandomiseerde studie HEAT (*Helicobacter Eradication Aspirin Trial*) in de context van een behandeling met aspirine onderzocht of de preventieve eradicatie van *H. pylori* zou beschermen tegen bloedingen door ulcera als gevolg van NSAID's (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: minstens 60 jaar oud, gebruik van aspirine in een dosis van hoogstens 325 mg per dag en ten minste vier voorschriften voor aspirine gedurende 28 dagen in het afgelopen jaar, een positieve C¹³-ureumademtest voor *H. pylori* tijdens het screeningsbezoek (30 166 patiënten gescreend waarvan 17,8% positief voor *Helicobacter pylori*)
- exclusiecriteria: gebruik van NSAID's of maagbeschermende geneesmiddelen bij het screeningsbezoek; allergie voor de eradicatiebehandeling van *H. pylori*
- uiteindelijke inclusie van 5 352 patiënten met volgende kenmerken: gemiddelde leeftijd 73,6 jaar, 72,8% mannen, met coronair lijden als vaakst voorkomende comorbiditeit als indicatie voor aspirine, gevolgd door diabetes en antecedenten van cerebrovasculair (CVA) of transitair ischemisch accident (TIA); <2% had voorgeschiedenis van peptisch ulcus.

Studieopzet

Multicenter gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III-studie met 2 armen:

- lansoprazol p.o. 30 mg, claritromycine 500 mg en metronidazol 400 mg, tweemaal daags gedurende 1 week (n=2 677)
- placebo (n=2 675)
- mediane opvolging 5,0 jaar (met IQR van 3,9 tot 6,4).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: duur tot hospitalisatie of overlijden als gevolg van een bevestigde of waarschijnlijke bloeding (volgens de criteria van de TARGET-studie) als gevolg van een gastro-duodenaal ulcus
- secundaire uitkomstmaten:
 - duur tot eerste hospitalisatie of overlijden als gevolg van een ulcus ventriculi of duodeni (behalve bloedingen van ulcererende oesofagitis)
 - alle andere oorzaken van klinisch significante gastro-intestinale bloedingen
 - cardiovasculaire trombotische accidenten
 - gedetecteerde niet-gecompliceerde ulcera
 - aantal raadplegingen bij de huisarts voor dyspepsie
 - duur tot het eerste voorschrift van een protonpompremmer of ander geneesmiddel tegen zweren of tegen de dyspepsie (H₂-receptorantagonisten, zuurremmers of alginaten)
 - ongewenste effecten die vermoedelijk te wijten zijn aan de behandeling.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: significante afname tijdens de eerste 2,5 jaar follow-up in de interventie-versus de controlegroep: zes episodes die men beschouwde als bloedingen door bevestigde of waarschijnlijke gastro-duodenale ulcera [incidence rate 0,92 met 95% BI van 0,41 tot 2,04 per 1 000 persoonsjaren] versus 17 episodes [incidence rate 2,61 met 95% BI van 1,62 tot 4,19 per 1 000 persoonsjaren]; RR 0,35 met 95% BI van 0,14 tot 0,89; p=0,028; dit voordeel bleef significant na correctie voor het overlijdensrisico (p=0,028) maar verdween na langere opvolging, namelijk HR van 1,31 met 95% BI van 0,55 tot 3,11 in de periode na 2,5 jaar (p=0,54) waarin men 21 bloedingsepisodes uit ulcera (waarvan 12 in de controlegroep) vaststelde
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen significant verschil, behalve voor hospitalisatie wegens bloedingen als gevolg van gastro-duodenale ulcera: significant verschil in incidentie tussen de groep met actieve eradicaatie en de controlegroep (HR 0,31 met 95% BI van 0,11 tot 0,85; p=0,023) in de eerste 2,5 jaar, maar daarna niet meer (HR van 1,10 met 95% BI van 0,43 tot 2,86); het aantal patiënten dat behandeld moest worden om een hospitalisatie te vermijden (NNT) bedroeg 238 (met 95% BI van 184 tot 1661)
 - ongewenste effecten die vermoedelijk te wijten zijn aan de behandeling: vaakst = smaakstoornissen (787 patiënten).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat eradicaatie van *Helicobacter pylori* beschermt tegen bloedende maagzweren als gevolg van aspirine, maar dat dit voordeel niet noodzakelijk behouden blijft op lange termijn.

Financiering van de studie

Door het National Institute for Health and Care Research Health Technology Assessment (UK).

Belangenconflicten van de auteurs

Enkele belangenconflicten met de industrie, vooral technologie en diagnose.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat om een dubbelblinde, gerandomiseerde studie met 2 armen met een methodologisch degelijk opgezet protocol en met een analyse volgens intention to treat (de per protocolanalyse levert vergelijkbare resultaten op). De statistische overwegingen waren op voorhand goed omschreven, maar konden niet langer gerespecteerd worden door een overschatting van het risico. Op basis van gepubliceerde gegevens schatten de auteurs in dat het incidentiecijfer van bloedingen van ulcera 8 voorvallen op 1 000 patiëntjaren zou bedragen in de controlegroep. Om een RR van 0,50 tussen de interventie- en de controlegroep, met een bilateraal significantieniveau van 5% en een power van 90%, te kunnen detecteren waren er in totaal 87 voorvallen nodig op 145 000 persoonsjaren blootstelling. Vanwege een tekort, zowel in het verwachte deel van patiënten die positief waren voor *Helicobacter pylori* als in het incidentiecijfer voor de primaire uitkomstmaat, verlengde men de perioden voor rekrutering en opvolging. Uit vrees dat de bijkomende risico's (zoals overlijden) een overheersende invloed zouden krijgen in het kader van een overmatig lange opvolgingsduur, beëindigde men de studie nadat zich 44 gebeurtenissen van de primaire uitkomstmaat hadden voorgedaan. De studie behelsde een blootstellingsduur van 26 668 persoonsjaren. Het probleem komt van het feit dat de studie werd opgezet met een steekproefgrootte gebaseerd op een achtergrondincidentie van 8 gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren blootstelling na 2,5 jaar, terwijl er zich in de eerste 2,5 jaar van de follow-up slechts 2,67 gebeurtenissen per 1 000 persoonjaren in de controlegroep voordeden. Het optreden van gebeurtenissen werd voor deze onderzoekspopulatie dus sterk overschat.

Bespreking van de resultaten

Dit onderzoek werd verricht in de eerstelijnszorg met selectiecriteria en behandelingen die zeer goed aansluiten bij de ambulante praktijk. De winst met eradicatie van *H. pylori* in deze oudere populatie van ten minste 60 jaar die aspirine gebruikt in een dosis van hoogstens 325 mg per dag is weliswaar aangetoond maar blijft toch nog matig. Op 5 352 gerandomiseerde patiënten van de 30 166 gescreende met een ureumtest voor *H. pylori*, werden er 44 gebeurtenissen waargenomen tijdens de eerste 2,5 jaar (33 na 2,5 jaar). Van de 657 tijdens het onderzoek overleden patiënten zijn er slechts 2 overleden aan bloedingen door ulcera. De auteurs hebben berekend dat gemiddeld 238 patiënten (met 95% BI van 184 tot 1661) behandeld zouden moeten worden om één hospitalisatie voor bloedend peptisch ulcus te vermijden. Dit voordeel stopt af met de tijd. Voorbij de 2,5 jaar volgend op de eradicatiebehandeling werden er 21 ulceratieve bloedingsepisodes waargenomen (waarvan 12 in de controlegroep) en verdween het statistisch significante verschil tussen beide groepen. Op te merken valt wel dat de auteurs geen verschil konden waarnemen naargelang het tijdsinterval van het eerdere voorschrift van aspirine tussen de patiënten die het primaire eindpunt wel of niet bereikten. Uit de duur van de eerdere behandeling met aspirine kan dus geen groep met een hoger risico worden afgeleid.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijnen voor de klinische praktijk van 2017 beveelt het American College of Gastroenterology (ACG) aan om screening naar infectie met *Helicobacter pylori* te overwegen bij patiënten die langdurig lage doses aspirine gebruiken, teneinde ulceratieve bloedingen te voorkomen (5). Aan degenen met een positieve test zou dan een eradicatiebehandeling voorgesteld moeten worden om het risico van ulceratieve bloedingen te verlagen. Deze aanbeveling is voorwaardelijk, met bewijs van matige kwaliteit. In de zogenaamde consensus van 'Maastricht VI/Florence' beveelt de European *Helicobacter* and Microbiota Study Group screening en behandeling aan voor *H. pylori* bij patiënten met een hoog risico (zijnde degenen die al een peptisch ulcus hebben doorgemaakt) en die al langdurig aspirine gebruiken (6). Screening en behandeling voor *H. pylori* zijn aanbevolen voor patiënten die een langdurige behandeling met NSAID starten. Personen met een hoog risico kunnen een aanvullende behandeling met PPI nodig hebben.

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs van deze studie beschermt eradicaie van *Helicobacter pylori* in de eerste lijn niet geselecteerde patiënten van 60 jaar of ouder die hoogstens 325 mg aspirine per dag innemen tegen bloedende maagulcera als gevolg van aspirine. Er is een significante daling van het risico van hospitalisatie wegens ulceratieve bloedingen. Deze winst blijft op lange termijn echter niet behouden. Het voordeel werd waargenomen in een populatie met een laag risico (<2% van de patiënten met ulceratieve antecedenten): er moeten 238 patiënten met een positieve test voor *Helicobacter pylori* behandeld worden om één hospitalisatie wegens bloeding door peptisch ulcus te vermijden.

Referenties

1. Ng JC, Yeomans ND. *Helicobacter pylori* infection and the risk of upper gastrointestinal bleeding in low dose aspirin users: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust* 2018;209:306-11. DOI: 10.5694/mja17.01274
2. Ferrant L. Eradicaie van *helicobacter* vóór NSAID-gebruik Minerva 2002;1(9):29-30.
3. Chan FK, To KF, Wu JC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs : a randomized trial. *Lancet* 2002;359:9-13. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)07272-0
4. Hawkey C, Avery A, Coupland CA, et al. *Helicobacter pylori* eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022;400:1597-606. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01843-8
5. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112:212-39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745

Semaglutide eenmaal per week effectief bij obese adolescenten?

Referentie

Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al; STEP TEENS Investigators. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022;387:2245-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2208601

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de risico-batenverhouding van het effect op gewicht van een wekelijkse subcutane toediening van semaglutide vergeleken met placebo bij adolescenten met obesitas of overgewicht en minstens één geassocieerde cardiovasculaire risicofactor?

Achtergrond

Semaglutide - een GLP1-receptoragonist - wordt eenmaal per week subcutaan toegediend in een dosis van 1 mg bij type 2-diabetes (1,2). Omdat er een effect op gewicht werd waargenomen in studies met patiënten met diabetes, onderzocht men het effect van GLP1-agonisten logischerwijs ook bij volwassenen met overgewicht zonder diabetes. Ook in deze groep zag men significante resultaten (3). Een fase 3-studie vergeleek subcutaan semaglutide in een dosis van 2,4 mg per week versus placebo bij volwassen patiënten met obesitas en kwam tot het besluit dat de globale risico-batenverhouding gunstig was (4), maar dat er momenteel geen solide argumenten bestaan voor het gebruik ervan in het kader van cardiovasculaire preventie (5). De prevalentie van obesitas bij kinderen en adolescenten neemt wereldwijd toe (6). Longitudinale cohortstudies tonen overigens aan dat de meeste (maar niet alle) kinderen en adolescenten met obesitas ook op volwassen leeftijd aan obesitas lijden, wat dan weer geassocieerd is met het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: adolescenten tussen 12 en 18 jaar oud die na een inlooperperiode van 12 weken met een behandeling bestaande uit een dieet en lichaamsbeweging een BMI hadden $\geq 95^{\text{e}}$ -percentiel (voor leeftijd en geslacht) of $\geq 85^{\text{e}}$ -percentiel in geval van een geassocieerde risicofactor (bijv. hypertensie); minstens één gewichtsinterventie zonder succes doorgemaakt
- belangrijkste exclusiecriteria: een recente gewichtsverandering van meer dan 5 kg, behandeling voor obesitas, een psychiatrische aandoening (waaronder een significant suïcidaal risico of een eetstoornis), de aanwezigheid van een verslaving
- uiteindelijke inclusie van 201 adolescenten (uit een groep van 229), 62% meisjes, 64% tussen 15 en 18 jaar en 79% blank; gewicht en BMI waren hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep (gemiddeld verschil van 7 kg) ; op 1 na zaten alle patiënten boven het 95^e-percentiel voor BMI.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met parallelgroepen (8)

- de randomisatie in een groep met wekelijkse subcutane injectie met 2,4 mg semaglutide versus een groep met placebo gebeurde 2:1 (134:67)
- alle patiënten kregen een leefstijlinterventie

- er werd gestratificeerd voor geslacht en het stadium van de puberteit (vroeg puberteit versus late puberteit) ; de dosis semaglutide werd om de 4 weken opgetitreerd van 0,25 mg tot de maximaal getolereerde dosis
- de duur van de behandeling was 68 weken.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat: verschil in verandering in BMI (uitgedrukt in %, d.w.z. een continue variabele) tussen de behandelgroep en de placebogroep ; geanalyseerd volgens intention to treat
- secundaire uitkomstmaat: het percentage daadwerkelijk behandelde patiënten met een BMI-reductie van 5% of meer.

Resultaten

- 120 van de 134 patiënten in de interventiegroep kregen een behandeling gedurende 68 weken, van wie 87% uiteindelijk op de maximale dosis van 2,4 mg semaglutide stond
- primaire uitkomstmaat: het waargenomen verschil in BMI na 68 weken bedroeg -16,7% (95% BI van -20,3 tot -13,2)
- secundaire uitkomstmaat: 95 van de 131 patiënten versus 11 van de 62 patiënten bereikten een BMI-reductie van 5% of meer na 68 weken (OR 14,0 met 95% BI van 6,3 tot 31,0)
- ongewenste effecten - misselijkheid en braken - werden voornamelijk waargenomen in de interventiegroep; 5 patiënten in de interventiegroep hadden cholecystolithiasis en 1 patiënt vertoonde een acute cholecystitis
- men zag een ‘plateau-effect’ na 52 weken, met een duidelijke gewichtstoename zodra semaglutide werd stopgezet.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij adolescenten met obesitas de behandeling met subcutane injecties van 2,4 mg semaglutide per week, plus lichaamsbeweging en dieetcontrole, resulteert in een grotere afname van de BMI dan lichaamsbeweging en dieetcontrole alleen.

Financiering van de studie

Novo Nordisk.

Belangenconflicten van de auteurs

Niet duidelijk vermeld in het artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze RCT is van zeer hoge methodologische kwaliteit. Superioriteit ten opzichte van het primaire eindpunt (gedefinieerd als een tweezijdige p-waarde $<0,05$) was vereist voordat het secundaire (bevestigende) eindpunt kon worden onderzocht. Een steekproefgrootte van 192 deelnemers was nodig om met een power van 90% superioriteit ten opzichte van het primaire eindpunt te detecteren en met een power van 72% superioriteit ten opzichte van het secundaire bevestigende eindpunt vast te stellen. Analyses gebeurden volgens intention to treat. De primaire en secundaire eindpunten waren relevant voor de klinische vraag. Er was na randomisatie echter een verschil in gewicht tussen de twee groepen, wat voor de behandelde groep het fenomeen van **regression to the mean** in de hand kan werken. Dat kan de grootte van het waargenomen resultaat hebben beïnvloed. Bovendien had slechts een van de geïncludeerde patiënten overgewicht geassocieerd aan een risicofactor.

Interpretatie van de resultaten

De gerandomiseerde steekproef is duidelijk onvoldoende representatief qua geslacht en etniciteit. De lezer krijgt overigens geen informatie over de sociaaleconomische context van de geïncludeerde patiënten: een ongunstige sociaaleconomische omgeving is nochtans een belangrijke factor in het ontwikkelen van obesitas bij adolescenten (9). De risico-batenverhouding is moeilijk te beoordelen

in deze kleine, niet-representatieve steekproef. De steekproef werd zorgvuldig geselecteerd om onder andere psychiatrische problemen te kunnen uitsluiten; er waren 5 klinisch significante biliaire gebeurtenissen, die we niet kunnen minimaliseren omdat de grootteorde overeenkomt met wat we waarnemen na bariatrische chirurgie (10). We kunnen vermoeden dat dit te maken had met een te snel gewichtsverlies (11).

Andere argumenten die belangrijk zijn voor potentiële voorschrijvers:

- Zoals hierboven vermeld, evolueren niet alle adolescenten met obesitas naar volwassenen met obesitas (7): hoe kunnen we adolescenten identificeren bij wie obesitas als chronisch kan worden beschouwd?
- De omvang van het waargenomen gewichtsverlies roept twijfels op over de duurzaamheid van het gewichtsverlies. Gaat het echt om vetmassa? (12)
- Gewoonlijk wordt een onmiddellijke gewichtstoename vastgesteld na het staken van de medicatie met alle in klinische studies onderzochte centrale anorectica; semaglutide lijkt hier te werken als een centraal anorecticum (13). Dit suggereert dat het middel chronisch zou moeten worden voorgeschreven, hoewel het effect op lange termijn van deze dosis niet bekend is.
- De studie was te kort om veranderingen in klinisch belangrijke eindpunten te kunnen vaststellen (diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, obesitas gerelateerde polymorbiditeit). Dit lijkt nochtans essentieel als we de voordelen van een dergelijke behandeling aan adolescenten willen uitleggen.
- Het is jammer dat er geen gegevens beschikbaar zijn over kwaliteit van leven.
- Hoeveel beslissingsautonomie heeft een adolescent? Hoe kunnen de voor- en nadelen van een dergelijke beslissing aan hen worden uitgelegd (14)?
- De hier geduide studie is volledig gefinancierd, opgezet, geschreven en gepubliceerd onder de verantwoordelijkheid van de fabrikant.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Eind maart 2023 gaf het EMA toestemming voor het gebruik van semaglutide met als indicatie ‘obesitas bij adolescenten’. Aan de beperkende voorwaarden werd een ‘stopregel’ toegevoegd, namelijk wanneer na 12 weken de patiënt niet minstens 5% van zijn lichaamsgewicht verloren heeft (15). Het National Institute for Health Care and Excellence (NICE) gaf nog geen advies over het gebruik van semaglutide bij adolescenten met obesitas (16).

Het BCFI oordeelt dat, gezien de huidige stand van het wetenschappelijk bewijs, ook al heeft semaglutide een spectaculair effect op gewicht, er geen argumenten zijn die pleiten voor een gunstig effect van semaglutide op lange termijn, met name bij adolescenten; de baten-risicobalans kan niet worden beoordeeld op basis van een dergelijk klein aantal behandelde patiënten (17). Semaglutide is in België niet toegelaten voor gewichtscontrole. Een eerste Noord-Amerikaanse richtlijn, gepubliceerd in 2017, behoudt medicamenteuze behandeling voor aan patiënten die deelnemen aan klinische studies (18). Een tweede richtlijn, gepubliceerd in 2023, staat medicamenteuze behandeling toe, met opvolging door gestructureerde en ervaren multidisciplinaire groepen (19).

Besluit van Minerva

Deze RCT van uitstekende methodologische kwaliteit toonde een significant gewichtsverlies bij de meeste van een kleine groep obese adolescenten die behandeld werden met semaglutide en gelijktijdige leefstijlaanpassingen, in vergelijking met placebo en gelijktijdige leefstijlaanpassingen alleen. Omdat er momenteel te veel onzekerheid is over de vraag of het effect na één jaar aanhoudt, wegens de grote variabiliteit in de individuele respons en het ontbreken van een duidelijk evalueerbare risico-batenverhouding, moet het gebruik van semaglutide bij adolescenten worden voorbehouden aan patiënten die worden behandeld door gestructureerde en ervaren multidisciplinaire groepen. Daarenboven moeten deze patiënten worden geïncorporeerd in goed uitgevoerde studies die zijn goedgekeurd door ethische commissies of op zijn minst zijn geregistreerd.

Referenties zie website