

Fibromyalgie: werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandelingen op de pijn?

Analyse: A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège

Referentie: McBeth J, Prescott G, Scotland G, et al. Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. Arch Intern Med 2012;172:48-57.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van telefonische cognitieve gedragstherapie, van oefeningen en van de combinatie van beide interventies ten opzichte van de gebruikelijke zorg bij eerstelijnspatiënten met chronische diffuse pijn in het kader van fibromyalgie?

Achtergrond

Chronische diffuse pijn is een belangrijk element van fibromyalgie en leidt tot aanzienlijke morbiditeit. Men neemt aan dat cognitieve gedragstherapie en oefeningen in eerstelijnscentra effectief zijn voor patiënten met chronische diffuse pijn, maar de resultaten van systematische reviews en meta-analyses zijn soms tegenstrijdig¹. Het aanbod van cognitieve gedragstherapie is beperkt en telefonische cognitieve gedragstherapie zou een alternatief kunnen vormen. In het licht van de huidige gegevens is het dus interessant om beide interventies of de associatie ervan te vergelijken met de gebruikelijke zorg.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- patiënten ≥ 25 jaar; rekrutering in acht huisartspraktijken (1 in Schotland en 7 in Engeland); met chronische diffuse pijn (volgens de criteria voor fibromyalgie van de American College of Rheumatology) als motief om hun huisarts te raadplegen
- vragenlijst met de post opgestuurd naar 45 994 patiënten; 878 patiënten vulden deze in en kwamen in aanmerking voor de studie; inclusie van $< 1\%$ van de doelpopulatie; gemiddelde leeftijd 55-57 jaar, 72-80% vrouwen
- exclusiecriteria: ernstige psychiatrische stoornis (suïcidaal of psychotisch), niet in staat deel te nemen aan de interventie, contra-indicatie voor oefeningen of voor de interventie, thoracale pijn bij inspanning, syncope, ongecontroleerde epilepsie, recente fractuur.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- randomisatie van de patiënten die akkoord waren om mee te werken aan de studie over vier groepen:
 - ~ gebruikelijke zorg (GZ) door de huisarts; juiste inhoud niet omschreven (n=109)
 - ~ telefonische cognitieve gedragstherapie (TCGT) door 4 therapeuten (uit Frankrijk, Canada, Ierland en Engeland) + GZ: initiële evaluatie, 7 wekelijkse sessies (30 tot 45 min.), nadien 1 sessie na 3 maanden en 1 sessie na 6 maanden, patiënten kregen een handleiding over CGT (n=112)
 - ~ conditietraining (CT) (aanbevolen duur van 20 tot 60 min., minstens 2 maal per week) + GZ; instructeurs gaven een initiële sessie en nadien 6 maandelijks vervolgssessies (n=109)
 - ~ gecombineerde interventie (TCGT + CT + GZ) (n=112)
- duur van de interventie: zes maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: 7-puntenschaal (van 'zich veel slechter' tot 'zich veel beter' voelen) door de patiënt in te vullen om

de verandering in gezondheidstoestand te meten; scores van 6 (beter) en 7 (veel beter) punten werden aanzien als een klinisch relevante verbetering

- secundaire uitkomstmaten: vragenlijsten voor de evaluatie van vermoeidheid (CPC), mobilisatie, copingstrategieën (VPMI), psychische klachten (GHQ), slaap (Sleep Scale), angst voor beweging (TSK), mentale en fysieke gezondheid (SF36), kwaliteit van leven
- resultaten bekomen via teruggestuurde ingevulde vragenlijsten of telefonisch door medewerkers blind voor de gevolgde behandeling, 6 maanden en 9 maanden na de randomisatie
- resultaten versus gebruikelijke zorg uitgedrukt als odds ratio met 95% BI en NNT
- correctie voor leeftijd, geslacht, studiecentrum, initiële mate van pijn en initiële resultaten op de GHQ
- registratie van negatieve effecten en kosten
- sterk gemodificeerde intention to treat analyse: inclusie van alleen de patiënten met volledige follow-up gegevens.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat na 6 en na 9 maanden: zie tabel
- secundaire uitkomstmaten versus gebruikelijke zorg: na correctie significante verbetering met TCGT voor slaap na 6 maanden en voor fysieke gezondheid na 9 maanden; significante verbetering met de combinatiebehandeling voor fysieke en mentale gezondheid, copingstrategieën en angst voor beweging
- QALY: geen significante verbetering voor de verschillende interventies na 6 en 9 maanden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat telefonische cognitieve gedragstherapie leidt tot een substantiële, statistisch significante en langdurige verbetering van de globale evaluatie van de patiënt.

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaat naargelang de interventiegroep (GZ, GZ + TCGT, GZ + CT, GZ + CT + TCGT) uitgedrukt in % en gecorrigeerde **odds ratio** (OR) met 95% BI en NNT versus GZ.

	GZ n=109		GZ + TCGT n=112		GZ + CT n=109		GZ + CT + TCGT n=112	
	6 maanden n=88	9 maanden n=98	6 maanden n=87	9 maanden n=91	6 maanden n=92	9 maanden n=99	6 maanden n=94	9 maanden n=102
Veel beter	8,1%	8,3%	29,9%	32,6%	34,8%	24,2%	37,2%	37,1%
Veel beter: gecorrigeerde OR (95% BI)			5,0 (2,0-12,5)	5,4 (2,3-12,8)	6,2 (2,5-15,1)	3,6 (1,5-8,5)	7,1 (2,9-17,2)	6,2 (2,7-14,4)
NNT			4	4	4	6	3	3

Methodologische beschouwingen

De auteurs gingen met deze studie een enorme uitdaging aan. De definitie, de selectie en de evaluatie van chronische diffuse pijn evenals de aanpak zijn immers niet eenvoudig. Bovendien zochten de auteurs in één studie het antwoord op meerdere vragen!

De studie is zeer gedetailleerd opgezet. De karakteristieken van de populatie en de interventies zijn goed omschreven. De randomisatie lijkt nauwkeurig uitgevoerd. De vier gerandomiseerde groepen waren relatief homogeen, maar men hield geen rekening met de gebruikelijke zorg als co-behandeling wat een risico van bias vormt. Deze studie dubbelblind uitvoeren was uiteraard niet mogelijk.

Enkele andere elementen verzwakken echter wel de studie. Slechts 33,2% van de gecontacteerde patiënten beantwoordde de oproep en van de 884 uitgenodigde patiënten namen 431 patiënten geen contact meer op, weigerden of gingen niet in op de afspraak (de auteurs vermelden anderzijds niet waarom ze zes personen die niet in aanmerking kwamen, toch uitnodigden voor deelname). Deze aspecten verzwakken de interne en externe validiteit van de studie. De auteurs voerden een logistische regressie-analyse uit en drukten de resultaten uit in OR, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, initiële scores op de CPG en de GHQ en voor studiecentrum.

Het risico van bias neemt nog toe door het feit dat de evaluatie op twee verschillende manieren gebeurde: de patiënt vulde zelf een vragenlijst in of antwoordde telefonisch op de vragen.

Het grootste probleem is echter de zogenaamde modified intention to treat analyse die alleen patiënten includeert waarvan de gegevens compleet zijn, wat in feite neerkomt op een per protocol analyse.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs presenteren hier nogal spectaculaire resultaten, waarbij we toch enkele nuanceringen willen aanbrengen. Het percentage uitval was relatief hoog (bijna 20% in de TCGT-groep). De gebruikelijke zorg door de huisarts is niet nader omschreven. De aan de patiënt voorgestelde interventies kunnen de aanpak en de follow-up van de behandelende artsen in alle groepen beïnvloeden hebben. Patiënten werden gerekruteerd in huisartspraktijken in Groot-Britannië. Het wekt verbazing dat 3 van de 4 therapeuten die de telefonische sessies uitvoerden, afkomstig waren uit Frankrijk, Canada en Ierland. Het gaat hier dus niet meer om eerstelijnszorg. In de vier onderzoeksgroepen kreeg iedereen de gebruikelijke zorg, en in drie van de vier groepen voegde men een andere behandeling toe. Op het terrein van chronische, diffuse, moeilijk te behandelen pijn, is het niet verwonderlijk dat een nieuwe behandeling meer effect heeft dan de oude behandeling; de verbetering was overigens gelijklopend in de drie groepen waar een interventie toegevoegd werd. De primaire uitkomstmaat was volledig subjectief (verbetering gerapporteerd door de patiënt). De evaluatie gebeurde na zes maanden (bij het einde van de interventie) en na negen maanden, wat relatief kort is voor een chronische pathologie waarbij vooral het effect op lange termijn belangrijk is. Voor de auteurs is de korte duur van de interventie echter één van de sterke punten van de studie.

Een gratis professionele behandeling (en soms door een specialist uit het buitenland) kan een positief effect hebben en zelfs leiden tot een gevoel van dankbaarheid bij sommige patiënten, wat het antwoord van de patiënten kan beïnvloeden hebben in het voordeel van de geboden interventies.

Zou telefonische cognitieve gedragstherapie ook aanvaardbaar zijn in een andere context of in andere culturen en is hiervoor financiering mogelijk?

Het aantal secundaire uitkomstmaten was zo groot dat er sowieso enkele resultaten statistisch significant waren. Zeer betrouwbaar is dat niet; om correct te zijn had men een lager niveau voor de p-waarde kunnen vooropstellen.

En tot slot vragen we ons af of het niet eenvoudiger was geweest om het effect van telefonische cognitieve gedragstherapie te vergelijken met face-to-face cognitieve gedragstherapie.

Andere studies

Minerva besprak in 2003 een studie waaruit bleek dat een geïndividualiseerd, progressief oefenprogramma, type uithoudingstraining, een waardevolle behandelingsmethode kan zijn voor patiënten met fibromyalgie^{2,3}. Over het algemeen geven systematische reviews aan dat de verschillende behandelingen van fibromyalgie hoogstens een gedeeltelijk en uiteenlopend effect hebben. In verschillende meta-analyses is er een statistisch voordeel aangetoond van sommige medicamenteuze behandelingen (duloxetine⁴, gabapentine⁵, pregabalin⁶), maar de klinische relevantie van het effect blijft voor discussie vatbaar. In andere meta-analyses is aangetoond dat aërobe oefeningen een gunstig effect hebben op de fysieke capaciteiten en op sommige symptomen (maar geen significant effect op pijn)⁷ en dat sommige psychologische behandelingen waaronder CGT een positief effect hebben op pijn, functionele status, slaap en andere symptomen⁸. In nog een andere meta-analyse⁹ kon men geen significant voordeel aantonen van CGT op pijn, vermoeidheid, slaap en kwaliteit van leven.

Besluit Minerva

Deze RCT van beperkte methodologische kwaliteit toont aan dat bij patiënten met chronische, diffuse pijn in het kader van fibromyalgie, het toevoegen van telefonische cognitieve gedragstherapie, conditietraining of beide interventies samen aan de gebruikelijke zorg, na zes en negen maanden een gunstig effect heeft op de subjectieve verbetering van de gezondheid, maar niet op andere criteria zoals Quality Adjusted Life Years (QALY).

Voor de praktijk

In een systematisch overzicht van op evidentie gebaseerde aanbevelingen voor de aanpak van fibromyalgie¹ vonden Häuser et al. drie richtlijnen. In de eerste twee richtlijnen (American Pain Society (APS) en Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF)) krijgen aërobe oefeningen, cognitieve gedragstherapie, amitriptyline en multidimensionele behandelingen het hoogste niveau van aanbeveling. De derde richtlijn (European League Against Rheumatism - EULAR) kent de meeste bewijskracht toe aan een farmacologische behandeling. Het onderscheid tussen niveau van bewijskracht en niveau van aanbeveling is niet duidelijk. De discrepanties tussen deze richtlijnen illustreren de verschillen op het vlak van inclusie van studies, de weging van de resultaten en de samenstelling van het expertencomité. De hier besproken RCT brengt geen valide elementen aan om de richtlijnen in vraag te stellen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie: Arthritis Research UK, Chesterfield, Engeland

Belangenconflicten: geen vermeld