



Minerva

10

december 2014 | volume 13

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

Medicatie en zwangerschap:
een wetenschappelijke en emotionele uitdaging 118
Marc Lemiengre

MINERVA

Vermindert ginseng kankergerelateerde
vermoeidheid? 119
Gert Laekeman

Effect van cognitieve training op de cognitieve
mogelijkheden en het dagelijkse functioneren
bij ouderen 121
Bram Vermeulen

Is het effect van prostaatkankerscreening
afhankelijk van de PSA-waarde
op de leeftijd van 60 jaar? 123
Thomas Van den Broeck, Michaël Laurent, Steven Joniau

Patiënten met onvoldoende gecontroleerde type
2-diabetes: starten met een bifasisch insuline-
analoog of een langwerkend insuline-analoog? 125
Frank Nobels, Tom Poelman

Antivirale therapie voor de preventie van
postherpetische neuralgie 127
Lut De Deken

EBM-BEGRIPPEN

Wat is er zo speciaal aan pragmatische
klinische studies? 129
Barbara Michiels

VERKLARENDE WOORDENLIJST 130



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org



Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Redactie

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Catherine De Monie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

Medewerkers aan dit nummer

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

Belangenconflicten

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat:
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~
09 332 24 55 ~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF:

CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles
~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Electronisch abonnement

Maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website www.minerva-ebm.be

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

HDD Graphics, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Marc Lemiengre,
Vakgroep Huisarts-
geneeskunde en
Eerstelijnsgezond-
heidszorg, UGent

Referenties:
zie website

Het blijft een wetenschappelijke uitdaging om de effecten van medicatie op de groei en de ontwikkeling van de foetus tijdens de zwangerschap in te schatten. Vroeggeboorte of spontaan miskraam zijn voor de hand liggende uitkomsten. Congenitale malformaties en ontwikkelingsstoornissen zijn uitkomsten die voor onderzoek moeilijker toegankelijk zijn omwille van de verscheidenheid in presentatie en de lange periode van opvolging.

In ontwikkelde landen schat men het gebruik van medicatie, vitamines en mineralen tijdens de zwangerschap tussen de 44,2 en de 93%¹. Toch is de beschikbare informatie over het risico voor de foetus beperkt. Van de 172 geneesmiddelen die tussen 2000 en 2010 waren goedgekeurd door de FDA, was voor 97,7% het teratogene effect onbekend en voor 73,3% waren er geen risico's bekend over het gebruik tijdens de zwangerschap². Deze cijfers zijn niet zo onverwacht aangezien (potentieel) zwangere vrouwen omwille van ethische redenen in alle gecontroleerde studies uitgesloten worden. Enerzijds kan onderzoek op proefdieren bepaalde risico's aan het licht brengen, anderzijds levert de afwezigheid van afwijkingen bij proefdieren geen enkele garantie voor een veilig humaan gebruik. De meeste informatie is trouwens afkomstig van vrouwen die bepaalde geneesmiddelen gewild of per ongeluk gebruikt hebben. Vooral de periode rond de conceptie is risicovol, omdat de vrouw op dat ogenblik nog geen weet heeft van een eventuele zwangerschap. Tijdens de zwangerschap is het gebruik van medicatie soms noodzakelijk omwille van een ziekte bij de moeder die ook een bedreiging kan zijn voor de gezondheid van de foetus. Een toevallige observatie van een spontaan miskraam, vroeggeboorte of congenitale afwijking in verband brengen met een eventueel gebruik van medicatie lijkt een voor de hand liggende verklaring. Klinisch epidemiologisch bewijs is er echter alleen wanneer de observatie frequenter voorkomt bij een groep gebruikers in vergelijking met een groep niet-gebruikers. Prospectief cohortonderzoek is wellicht onmogelijk in deze context waardoor men moet terugvallen op retrospectief cohortonderzoek dat nog moeilijker tot robuuste resultaten kan komen.

Een Deense cohortonderzoek onderzocht het verband tussen het gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap en het risico van een spontane abortus of een vroeggeboorte³. Deze onderzoeksvraag is niet onbelangrijk aangezien het FAGG (Federaal Agentschap Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten) voor carbamazepine, valproïnezuur en clonazepam (de producten die in deze studie het frequentst gebruikt worden) uitgebreid waarschuwt voor ongewenste effecten tijdens gebruik in de zwangerschap. Via het Deense rijksregisternummer konden de auteurs de link leggen tussen verschillende databanken die gegevens verzamelen over spontane of uitgelokte miskramen, vroeggeboorten en medicatiegebruik door de moeder tijdens de zwangerschap. Op die manier konden ze de gegevens verzamelen van 4700 zwangerschappen. Bij zwangere vrouwen die anti-epileptica omwille van epilepsie gebruikten, is geen verhoogd risico van een spontane abortus vastgesteld. Er waren echter te weinig vroeggeboortes om hierover

uitspraken te kunnen doen. Behandelingen met hoge doses (carbamazepine, valproïnezuur en clonazepam) verhoogden wel het risico van een spontane abortus. Het is wel eigenaardig dat het risico van een spontane abortus statistisch significant toenam wanneer men de gegevens van vrouwen met of zonder epilepsie bij elkaar optelde (gecorrigeerde risk ratio van 1,13%; 95% BI van 1,04 tot 1,24). Deze uitkomst zou te maken kunnen hebben met de achillespees van elk cohortonderzoek, namelijk het niet kennen van alle confounders die onderliggend bijdragen tot het verschil. Vrouwen die anti-epileptica gebruikten waren frequenter alleenstaand, hadden een lager inkomen en een lagere opleiding dan niet-gebruikers. Vrouwen met een psychiatrische voorgeschiedenis, middelenmisbruik, hoger gebruik van neuroleptica en antidepressiva hadden procentueel meer uitgelokte abortussen. De studie gaf ook geen gegevens over congenitale misvormingen en ontwikkelingsstoornissen bij de geboren kinderen terwijl de officiële bijsluiters dit net als risico vermelden. Vermoedelijk zal ook dat te maken hebben met de beperkte incidentie van deze aandoeningen.

Dit Deense onderzoek illustreert de methode die men kan gebruiken om gegevens over het effect van noodzakelijke medicatie op het verloop van een zwangerschap in te schatten. De onderzoekers hebben systematisch de beschikbare landelijk geregistreerde informatie over alle geboorten, vroeggeboorten en geplande en spontane abortussen gelinkt aan databanken die beschikken over gegevens in verband met de gezondheid, de sociale context en het medicatiegebruik bij zwangeren. Op die manier konden ze gegevens van niet-gebruikers vergelijken met gegevens van gebruikers. Wanneer men er dan in zou slagen de invloeden van belangrijke confounders te neutraliseren, zou het mogelijk zijn om robuustere uitspraken te doen over de risico's van het gebruik van bepaalde geneesmiddelen op het verloop van een zwangerschap. De gegevensbanken die men hiervoor gebruikt zijn niet ontworpen met het oog op dergelijk onderzoek. Dat maakt het verzamelen en het interpreteren van de gegevens niet gemakkelijker, maar het is wellicht de enige manier om kennis te verzamelen die is gebaseerd op observeerbare feiten. Momenteel gebruikt men meestal een pathofysiologische verklaring of observaties tijdens onderzoek bij proefdieren om het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap af te raden.

Besluit

Verdere uitbouw van een degelijke farmacovigilantie, liefst binnen een Europese context, is voor deze materie een prioriteit. Om het reële risico te kunnen inschatten zou men toevallige observaties van afwijkingen best afwegen tegenover het aantal zwangerschappen waarbij het gebruik van het geneesmiddel veilig bleek.

Twee betrouwbare bronnen met informatie over medicatiegebruik en zwangerschap:

<http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>

<https://pharm.kuleuven.be/apps/cybele/CybeleN/intron/>

Vermindert ginseng kankergerelateerde vermoeidheid?

Achtergrond

Vermoeidheid door kanker wordt omschreven als het subjectieve gevoel van overheersende en blijvende moeheid die niet verdwijnt door te slapen of te rusten en die een negatief effect kan hebben op het emotionele, fysieke en mentale welzijn¹. Voor weinig middelen is momenteel een bewezen positief effect op deze vorm van vermoeidheid aangetoond². Uit een systematische review is gebleken dat het significante effect van methylfenidaat versus placebo klinisch eerder beperkt is en dat erythropoëetine omwille van mogelijke ongewenste effecten niet meer kan aanbevolen worden bij kankerpatiënten met anemie³. Twee pilootstudies toonden een positief effect aan van ginseng op vermoeidheid bij kankerpatiënten tijdens of na de behandeling^{4,5}.

Klinische vraag

Wat is het effect en wat zijn de ongewenste effecten van ginseng versus placebo op vermoeidheid gerelateerd aan kanker?

Samenvatting

Duiding

Cert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie

Barton DB, Liu HL, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomised double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1230-8.

Bestudeerde populatie

- 364 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 55 (SD 12) jaar, waarvan $\geq 75\%$ vrouwen, gerekruteerd in 40 centra voor kankerbestrijding, die een curatieve behandeling ondergingen of ondergaan (49% nog in behandeling) voor kanker, gediagnosticeerd binnen de twee jaar vóór de start van de studie en gepaard ging met kankergerelateerde vermoeidheid sinds minstens één maand, waarvoor de score op een 11-puntenschaal voor vermoeidheid minstens 4 bedroeg (0=geen vermoeidheid; 10=meer vermoeid zijn is niet mogelijk)
- exclusiecriteria: lymfoom van de hersenen of het centrale zenuwstelsel, andere oorzaken van vermoeidheid, aanwezigheid van pijn of insomnia met een intensiteit van 4 of hoger op een 11-puntenschaal, gebruik van systemische corticosteroïden, opioïden, ginsengpreparaten of andere middelen tegen vermoeidheid, wijziging van de behandeling gepland binnen de 8 weken.

Onderzoekopzet

- multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 2 groepen:
 - ~ interventiegroep (n=183): kreeg tweemaal daags ('s morgens bij het ontbijt en 's middags bij de lunch) 1 000 mg poeder van de wortel van Wisconsin (Amerikaanse) Ginseng (*Panax quinquefolius* L.), bestaande uit 3% ginsengosiden
 - ~ controlegroep (n=181): kreeg tweemaal daags placebo
- follow-up: 8 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering na 4 en na 8 weken ten opzichte van de beginwaarde voor de **MFSI-SF** (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form), weergegeven op een 100-puntenschaal (hoe hoger, hoe minder vermoeid)
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering na 4 en na 8 weken ten opzichte van de beginwaarde voor de verschillende subschalen van de MFSI-SF, voor de **POMS** (Profile of Mood States) en de **BFI** (Brief Fatigue Inventory)

- ongewenste effecten en hun ernst werden zowel door de patiënten als door de artsen gescoord op een schaal van 0 tot 10
- subgroepanalyse voor lopende versus voltooide kankerbehandeling
- per protocol analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 64 patiënten, gelijk verdeeld tussen beide groepen
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in verbetering van MFSI-SF na 4 weken tussen beide groepen; na 8 weken was er wel significant meer verbetering in de ginseng- ten opzichte van de placebogroep: resp. 20 (SD 27) versus 10,3 (SD 26,1) eenheden op een schaal van 0 tot 100 ($p < 0,003$); alleen patiënten met een lopende behandeling hadden een significant voordeel en dit zowel na 4 als na 8 weken (resp. $p = 0,02$ en $p = 0,01$)
- secundaire uitkomstmaten: significant meer effect met ginseng versus placebo voor fysieke moeheid ($p = 0,004$) en totale score op MFSI-SF (fysieke moeheid, mentale moeheid, emotionele moeheid, krachteloosheid) ($p = 0,02$) en voor moeheid op POMS ($p = 0,008$)
- geen verschil in ongewenste effecten tussen de ginseng- en de placebogroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten de winst na 8 weken aantonen van 2 000 mg Amerikaanse ginseng per dag op kankergerelateerde vermoeidheid. De behandeling ging niet gepaard met noemenswaardige toxische effecten. Er is nood aan studies om meer te weten te komen over de rol van ginseng voor de verbetering van kankergerelateerde vermoeidheid.

Financiering van de studie: de North Central Cancer Treatment Group en de Mayo Clinic voerden samen de studie uit. De studie werd gesponsord via fondsen van de Public Health Service en de Breast Cancer Research Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs: niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

Dit is een goed opgezette multicenter RCT. De in- en exclusiecriteria zijn goed beschreven. De auteurs stuurden de randomisatie bij om tussen de groepen een gebalanceerde verdeling te bekomen voor mate van vermoeidheid, nieuwe ziekte versus herval, behandeling met bestraling of met chemotherapie, hematologische versus solide tumoren en aantal maanden kankerbehandeling. Uit de tabel met patiëntkarakteristieken blijkt dat beide groepen niet significant verschilden in demografische kenmerken, noch in mate van vermoeidheid. Ook waren de karakteristieken van patiënten die na randomisatie uitvielen niet verschillend van patiënten die effectief met de behandeling startten. Bij de powerberekening hielden de auteurs ook rekening met de vooraf in het protocol opgenomen subgroepanalyse (patiënten met lopende versus voltooide behandeling). In beide groepen waren er voldoende ($n > 150$) patiënten opgenomen om met een power van 90% een klein tot matig effect te kunnen aantonen. Het gebruikte ginsengpreparaat is door de auteurs gedetailleerd beschreven. De opvolging bleef beperkt tot 8 weken.

De onderzoekers voerden een per protocol analyse uit. Hoewel we dit niet kunnen nagaan had imputatie van ontbrekende gegevens geen invloed op de resultaten. De auteurs drukken de primaire uitkomstmaat ook uit in het percentage patiënten met 10% en 30% verbetering. Jammer genoeg krijgt de lezer deze resultaten alleen in grafische vorm te zien, zonder statistische verwerking.

Interpretatie van de resultaten

Het resultaat van deze studie bevestigt de resultaten van twee pilootstudies^{4,5}. Na 8 weken was het relatieve effect op de primaire uitkomstmaat voor vermoeidheid 10% groter met ginseng dan met placebo. Uit de subgroepanalyse blijkt dat de significante verbetering beperkt is tot patiënten onder behandeling. Hoewel statistisch significant, is de klinische relevantie van dit effect niet duidelijk. Uit een figuur blijkt wel dat ongeveer 25% en 10% meer patiënten in de ginseng- versus de placebogroep respectievelijk minstens 10% en 30% beter schap vertoonden. Door gebrek aan statistische analyse (zie hoger) is het echter moeilijk om deze gegevens correct te interpreteren. Uit de figuur is wel duidelijk op te maken dat er een belangrijk placebo-effect bestaat. Het mogelijke werkingsmechanisme van ginseng is nog niet duidelijk.

Referenties

1. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al. Fatigue and psychological distress - exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1689-95.
2. Mitchell SA, Beck SL, Hood LE, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:99-113.
3. Chevalier P. Geneesmiddelen voor de behandeling van kankergerelateerde vermoeidheid (vervolg). *Minerva online* 28/02/2011.
4. Younus J, Collins A, Wang X, et al. A double blind placebo controlled pilot study to evaluate the effects of ginseng on fatigue and quality of life in adult chemo-naïve cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;22:733.
5. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trialN-03CA. *Support Care Cancer* 2010;18:179-87.
6. Chevalier P. Oefeningen bij kankergerelateerde vermoeidheid. *Minerva* 2009;8(3):40.
7. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. Ginseng radix in: ESCOP Monographs. Published by ESCOP Exeter, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003 pp. 211-222.
8. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider C. Panax in: Hagers handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, Berlin pp. 12-34.
9. European Medicines Agency. Panax ginseng, in: Herbal Monographs.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde RCT blijkt dat dagelijks gebruik van 2000 mg Amerikaanse ginseng in vergelijking met placebo op korte termijn (na 4 en 8 weken) de vermoeidheid vermindert bij kankerpatiënten onder actieve antitumorale behandeling. De klinische relevantie van het verschil is echter beperkt en de opvolging van de studie was te kort.

Voor de praktijk

Bij kankerpatiënten is voor verschillende vormen van lichamelijke beweging (wandelen, fietsen, zwemmen, weerstandsoefeningen of gecombineerde oefeningen meermaals per week) het positieve effect aangetoond op vermoeidheid tijdens en na de kankerbehandeling^{2,6}. Specifieke aanbevelingen over de meest aangewezen oefeningen (aërobe of weerstandsoefeningen) en de toepassing (frequentie, duur en intensiteit) zijn niet mogelijk, vermits precieze gegevens hierover ontbreken⁶. Screening en behandeling van potentieel etiologische factoren, begeleiding bij het plannen van activiteiten, educatie, maatregelen om de slaapkwaliteit te verbeteren, relaxatietherapie en massage worden aanbevolen maar de evidentie hiervan is beperkt². Voor de behandeling van anemie met een $Hb < 10g/dl$ moet het voordeel worden afgewogen tegen de nadelen (toename van trombo-embolie en hypertensie, stimuleren van tumorgroei)^{2,3}. Voor methyلفenidaat is er in verschillende kleine studies een beperkt effect aangetoond^{2,3}. Voor het gebruik van andere middelen bestaat er onvoldoende evidentie². De huidige RCT toont een beperkt klinisch effect aan van Amerikaanse ginseng op kankergerelateerde vermoeidheid. Er is in België geen enkel geneesmiddel geregistreerd op basis van de wortel van Panax quinquefolius L. Men moet een duidelijk onderscheid maken tussen deze ginsengsoort en de echte ginseng, Panax ginseng C.A. Meyer, afkomstig uit Zuidoost Azië. Onderscheid in werking tussen beide ginsengsoorten vertaalt zich momenteel echter nog niet duidelijk in klinische studies⁷⁻⁹.

Effect van cognitieve training op de cognitieve mogelijkheden en het dagelijkse functioneren bij ouderen

Achtergrond

Cognitieve achteruitgang bij ouderen gaat gepaard met een afname van de zelfredzaamheid voor instrumentele activiteiten van het dagelijkse leven (IADL). Cognitieve training zou deze cognitieve achteruitgang tijdens het normale verouderingsproces kunnen afremmen¹. In de ACTIVE-studie (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) is aangetoond dat cognitieve training bij ouderen na 5 jaar de cognitieve vaardigheden verbeterde². Het is echter nog onvoldoende aangetoond of deze training ook moeilijkheden in het dagelijkse functioneren kan vertragen³.

Samenvatting

Duiding

Bram Vermeulen,
Lucas - Centrum voor
Zorgonderzoek en
consultancy, KU Leuven

Referentie

Rebok CW, Ball K, Guey LT, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:16-24.

Bestudeerde populatie

- 2832 thuiswonende 65-plussers met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar; 76% vrouwen; 26% Afro-Amerikanen; gemiddeld 13 jaar onderwijs gehad; als vrijwilliger gerekruteerd in zes Amerikaanse metropolen via verschillende registratiekanalen (rijbewijs, lid van kerkgemeenschap, lid van seniorenbond,...)
- exclusiecriteria: **MMSE-score** <23; functionele beperking; zelfgerapporteerde ziekte van Alzheimer, CVA in het afgelopen jaar, kanker, chemo- of radiotherapie, gezichts-, gehoors-, of communicatieve beperkingen die interfereren met de interventie of de uitkomstmeting.

Onderzoekopzet

- multicenter, enkelblinde RCT met drie interventiegroepen en één controlegroep (n=698)
- in de interventiegroepen gaf men aan kleine groepjes over een periode van 5 tot 6 weken specifieke cognitieve training gedurende 10 sessies van 60-75 minuten:
 - ~ ofwel geheugentraining (n=703) met focus op het verbaal episodisch geheugen (aanleren van mnemotechnische strategieën om bijvoorbeeld boodschappenlijstjes te onthouden)
 - ~ ofwel training in redeneren (n=699) met focus op probleemoplossend vermogen (aanleren van strategieën om patronen in het dagelijkse functioneren zoals bijvoorbeeld een reisschema te identificeren)
 - ~ ofwel training in snelheid van informatieverwerking (n=702) met focus op het verwerken van complexere informatie (uitvoeren van steeds complexer wordende visuele taken op een computer)
- een ad random geselecteerde groep van 39% van de deelnemers in elke interventiegroep kreeg op 11 en op 35 maanden 4 sessies boostertraining
- follow-up na 1, 2, 3, 5 en 10 jaar.

Uitkomstmeting

- **effectgrootte** van elke interventiegroep versus de controlegroep voor samengestelde cognitieve uitkomstmaten voor geheugen (3 testen), redeneren (3 testen) en snelheid van informatieverwerking (3 taken)
- effectgrootte van elke interventiegroep versus de controlegroep op zelfgerapporteerde **IADL difficulty subscore van de MDS-HC** en op twee pres-

Klinische vraag

Wat is bij ouderen na 10 jaar het effect van verschillende vormen van cognitieve training in vergelijking met gewone opvolging op de cognitieve mogelijkheden en het dagelijkse functioneren?

tatiegebaseerde samengestelde uitkomstmaten voor dagelijks functioneren ('dagelijks probleemoplossend vermogen' en 'dagelijkse snelheid')

- intention to treat analyse.

Resultaten

- studie-uitval van 56% na 10 jaar follow-up; geen verschil tussen de studiegroepen
- training in geheugen had na 10 jaar geen statistisch significant effect op geheugen
- training in redeneren had na 10 jaar nog steeds een positief statistisch significant effect op redeneren (effectgrootte =0,23 met 99% BI van 0,09 tot 0,38)
- training in snelheid van informatieverwerking had na 10 jaar nog steeds een positief statistisch significant effect op snelheid van informatieverwerking (effectgrootte =0,66 met 99% BI van 0,43 tot 0,88)
- versus de controlegroep was er in alle interventiegroepen na 10 jaar een statistisch significant effect op de zelfgerapporteerde IADL difficulty subscore van de MDS-HC: effectgrootte =0,48 (99% BI van 0,12 tot 0,84) voor geheugen; effectgrootte =0,38 (99% BI van 0,02 tot 0,74) voor redeneren; effectgrootte =0,36 (99% BI van 0,01 tot 0,72) voor snelheid van informatieverwerking
- geen effect van de verschillende interventies versus de controlegroep op de prestatiegebaseerde uitkomstmaten voor dagelijks functioneren.

Besluit van de auteurs

De auteurs van de ACTIVE-studie besluiten dat elke vorm van cognitieve training de zelfgerapporteerde IADL minder snel doet afnemen in vergelijking met de controlegroep. Trainingsoefeningen voor redeneren en voor snelheid van informatieverwerking, maar niet voor geheugen, verbeteren na 10 jaar de getrainde cognitieve vaardigheid.

Financiering van de studie National Institute on Aging, National Institute of Nursing Research, Indiana University School of Medicine, Johns Hopkins University, New England Research Institute, Pennsylvania State University, University of Alabama at Birmingham, University of Florida. De eerste 2 sponsors waren direct betrokken bij de studieopzet, de interpretatie van de gegevens, de voorbereiding, de review en de goedkeuring van de publicatie. Ze waren tevens betrokken bij de opvolging van het studieverloop, de verzameling, verwerking en analyse van de gegevens.

Belangenconflicten van de auteurs zes van de 11 auteurs kregen financiële of andere tegemoetkomingen van stichtingen, onderzoeksinstituten, verenigingen of nationale instellingen.

Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch correct uitgevoerde RCT. De rekrutering, de in- en exclusiecriteria, en de toegepaste interventies zijn nauwkeurig beschreven in de huidige en ook in eerdere publicaties van de studie^{4,5}. De studie-uitval van 56% (40% door overlijden) na 10 jaar is vergelijkbaar met deze in observationele studies met een vergelijkbare studiepopulatie en follow-up⁶. Bovendien is er geen verschil in uitval tussen de groepen. De robuustheid van de resultaten wordt bevestigd door een sensitiviteitsanalyse die postuleert dat de ontbrekende scores laag zijn en door een analyse met imputatie van ontbrekende gegevens. Het effect van de interventies op de verschillende domeinen van het geheugen en op het dagelijkse functioneren is gemeten met verschillende gevalideerde schalen. Het effect van de boosterssessies konden de auteurs niet evalueren door een te groot verschil tussen de groep die de boosterssessies kreeg (minstens 80% van de voorbije sessies doorlopen) en de groep die de boosterssessies niet kreeg (slechts 20% van de voorbije sessies doorlopen).

Interpretatie van de resultaten

De ACTIVE-studie is de eerste grootschalige RCT die bij ouderen het effect na 10 jaar van een weinig intensieve vorm van cognitieve training onderzocht. Het gaat inderdaad slechts om 10 sessies van een uurtje, gespreid over een periode van 5 tot 6 weken. Op cognitief vlak bleef het voordeel van elke training beperkt tot de specifieke getrainde vaardigheid. Na 10 jaar was het effect van cognitieve training met focus op het verbaal episodisch geheugen weggeëbd. Hier zijn meerderde verklaringen voor: misschien sloten de andere vormen van cognitieve training meer aan bij activiteiten van het dagelijkse leven, misschien moet de geheugentraining met meer oefeningen ondersteund worden omdat structurele veranderingen in de mediotemporale cortex het effect van geheugentraining bij ouderen zouden kunnen beperken⁷.

Dit is ook de eerste studie die een duurzame transfer vaststelt van het effect van cognitieve training op cognitieve vaardigheden naar zelfgerapporteerd dagelijks

functioneren. Op de IADL difficulty subscore van de MDS-HC scoren alle onderzoeksgroepen na randomisatie ongeveer 1 punt op maximum 38 punten. Na 10 jaar gaan de respectievelijke interventiegroepen er met 3,1, 2,7 en 2,3 punten op achteruit ten opzichte van 3,6 punten in de controlegroep. Het is niet duidelijk in welke mate dit statistisch significante verschil ook klinisch relevant is, bijvoorbeeld of ouderen langer zelfstandig thuis kunnen wonen. Bovendien is er geen effect op de samengestelde prestatiegebaseerde IADL-uitkomstmaten. De gebruikte testen voor 'dagelijks probleemoplossend vermogen' en 'dagelijkse snelheid' scoren echter niet voldoende het uitvoeren van IADL-taken, maar zijn mogelijk deels meervoudige cognitieve vaardigheidstesten (bv. snelheid waarmee men telefoonnummer kan opzoeken), die het gezamenlijke trainen van meerdere cognitieve vaardigheden eisen.

Deze resultaten gaan in se over primaire preventie van cognitieve achteruitgang, aangezien alleen gezonde ouderen zijn geïncludeerd met een MMSE van gemiddeld 27,3 (SD 2,1). Het opbouwen van cognitieve reserves zou echter ook effectief kunnen zijn bij ouderen met beginnende of milde cognitieve problemen, al kunnen de huidige studies geen effect van geheugentraining bij dementie vaststellen^{8,9}. In de ACTIVE-studie gaat het ook om goed opgeleide ouderen. We kunnen ons afvragen in hoeverre de resultaten beter of slechter zullen zijn bij ouderen uit een lagere sociale klasse.

Referenties

1. Hertzog C, Kramer A, Wilson R, et al. Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychol Sci* 2008;9:1-65.
2. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M et al; ACTIVE Study Group. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006;296:2805-14.
3. Pappa KV, Walsh SJ, Snyder PJ. Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions. *Alzheimers Dement* 2009;5:50-60.
4. Ball K, Berch DB, Helmers KF, et al; Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study Group. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2271-81.
5. Jobe JB, Smith DM, Ball K, et al. ACTIVE: a cognitive intervention trial to promote independence in older adults. *Control Clin Trials* 2001;22:453-79.
6. Carlson MC, Xue QL, Zhou J, Fried LP. Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:110-7.
7. Singer T, Lindenberger U, Baltes PB. Plasticity of memory for new learning in very old age: a story of major loss? *Psychol Aging* 2003;18:306-17.
8. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6.
9. Reijnders J, Van Heugten C, Van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment; a systematic review. *Ageing Res Rev* 2012;12:263-75.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde studie toont aan dat bij gezonde ouderen cognitieve training van redeneren en snelheid van informatieverwerking, maar niet van geheugen, de achteruitgang van de specifiek getrainde cognitieve vaardigheid na 10 jaar statistisch significant vermindert in vergelijking met gestructureerde opvolging alleen. Bij elke vorm van cognitieve training neemt de zelfgerapporteerde, maar niet de prestatiegebaseerde IADL over 10 jaar minder snel af in vergelijking met de controlegroep.

Voor de praktijk

Op basis van de resultaten van deze studie lijkt het gezamenlijke trainen van meerdere cognitieve vaardigheden een aangewezen strategie te zijn om de vermindering van de cognitieve mogelijkheden en het dagelijkse functioneren over 10 jaar bij gezonde ouderen te beperken. Geheugentraining alleen lijkt hierbij niet zinvol te zijn. In afwachting van verder onderzoek en uitgewerkte richtlijnen kan het voor de klinische praktijk dus nuttig zijn om ook gezonde ouderen aan te sporen hun cognitieve vaardigheden te trainen. Verder onderzoek naar de modaliteiten van cognitieve training is nodig om te bepalen welke cognitieve vaardigheden gezamenlijk getraind moeten worden, in welke fase van het normale verouderingsproces, en met welke intensiteit.

Is het effect van prostaatkankerscreening afhankelijk van de PSA-waarde op de leeftijd van 60 jaar?

Klinische vraag

Achtergrond

Prostaatkankerscreening op basis van een serumbepaling van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) blijft controversieel omwille van de belangrijke overdiagnose tegenover de geringe daling van prostaatkanker gerelateerde mortaliteit¹. Bovendien was er na de introductie van de PSA-screening midden de jaren '90 een enorme stijging van de incidentie van vooral gelokaliseerde laaggradige tumoren, waarvoor onmiddellijke radicale prostatectomie geen meerwaarde oplevert^{2,3}. Overdiagnose en overbehandeling zouden beperkt kunnen worden door prostaatkankerscreening te focussen op het opsporen van prostaatkanker met hoog risico van overlijden. Zo zou de waarde van PSA op de leeftijd van 60 jaar gecorreleerd zijn met het risico van prostaatkanker en met de klinische uitkomst van de patiënten⁴.

Bepaalt de hoogte van de PSA-waarde bij patiënten van 60 jaar het effect van verdere prostaatkankerscreening met PSA-bepaling om gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankergerelateerde mortaliteit te voorkomen?

Samenvatting

Duiding

Thomas Van den Broeck^{1,2}, Michaël Laurent^{2,3}, Steven Joniau¹

¹ Dienst Urologie, UZ Leuven

² Laboratorium voor Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven

³ Gerontologie en Geriatrie, KU Leuven

Referentie

Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296.

Bestudeerde populatie

- cohorte van 1 756 mannen die in 1995-96 op de leeftijd van 57,5 tot 62,5 jaar voor het eerst werden gescreend met een PSA-test; ze maakten deel uit van een RCT die 20 000 Zweedse mannen met een leeftijd tussen 50 en 64 jaar uit de stad Gothenburg vanaf 1994 randomiseerde in een groep die tot de leeftijd van 70 jaar om de 2 jaar werd uitgenodigd voor PSA-screening (n=10 000) versus een controlegroep (n=10 000)⁵
- cohorte van 1 162 mannen die in 1981-82 (ongeveer 15 jaar vóór de introductie van de PSA-test) een bloedstaal hadden afgeleverd in het kader van een case-control onderzoek waarbij 22 444 Zweedse mannen geboren in 1921 en wonende in de stad Malmö, tussen 1974 en 1984 een uitnodiging aanvaardden voor deelname aan een studie over cardiovasculair risico⁴.

Onderzoekopzet

- retrospectief cohortonderzoek met vergelijking van 2 cohorten uit 2 verschillende studies.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: cumulatieve incidentie na 15 jaar van prostaatkanker, gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankergerelateerde sterfte bij de gescreende en de niet-gescreende personen; **hazard ratio's** voor het effect van screening op de diagnose van prostaatkanker, metastasering van prostaatkanker en overlijden door prostaatkanker
- secundaire uitkomstmaat: **number needed to screen** (NNS) en **number needed to be diagnosed** (NND) om bij één man gemetastaseerde prostaatkanker of prostaatkankergerelateerde sterfte te voorkomen.

Resultaten

- na 15 jaar was de cumulatieve incidentie voor prostaatkanker 19,6% (81% ontdekt door screening) in de gescreende cohorte (uit de Gothenburg-studie) versus 6,4% in de niet-gescreende cohorte (uit de Malmö-studie); dit kwam neer op een hazard ratio van 3,67 (95% BI van 2,79 tot 4,89)
- voor gemetastaseerde prostaatkanker en voor prostaatkankergerelateerde sterfte was er geen statistisch significant verschil in cumulatieve incidentie tussen beide cohorten (respectievelijk 1,5% versus 2% en 0,9% versus 1,7%)

- bij 60-jarige mannen

- ~ met een PSA-beginwaarde van <2 ng/ml (71,7% van de totale bestudeerde populatie met gekende PSA-waarde) was er per 10 000 gescreende mannen een statistisch significante toename van 767 (95% BI van 565 tot 970) diagnoses van prostaatkanker en ook van 49 (95% BI van 5 tot 74) overlijdens door prostaatkanker
- ~ met een PSA-beginwaarde tussen 1 en 2 ng/ml was er per 10 000 gescreende mannen een statistisch significante toename van 1 462 (95% BI van 1 101 tot 1 822) diagnoses van prostaatkanker en ook van 85 (95% BI van 2 tot 138) overlijdens door prostaatkanker
- ~ met een PSA-beginwaarde van <1 ng/ml was er geen statistisch significante toename van het aantal diagnoses van prostaatkanker
- ~ met een PSA-beginwaarde van ≥2 ng/ml was er een statistisch significante reductie van de prostaatkankergerelateerde mortaliteit met een NNS van 23 en een NND van 6
- ~ met een PSA-beginwaarde van ≥3 ng/ml was er een statistisch significante reductie van de prostaatkankergerelateerde mortaliteit met een NNS van 17 en een NND van 5
- ~ met een PSA-beginwaarde van 2 tot 2,99 ng/ml was er geen statistisch significante reductie van de prostaatkankergerelateerde mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de balans tussen voor- en nadelen van PSA-screening opmerkelijk varieert naargelang de PSA-waarde op de leeftijd van 60 jaar. Bij mannen met een PSA-waarde <1 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar is verdere screening niet aanbevolen. Verderzetten van de PSA-screening bij patiënten met een PSA-waarde van ≥2 ng/ml op 60-jarige leeftijd is voordelig met een extreem gunstige number needed to screen and treat. Verdere screening bij patiënten met een PSA-waarde tussen 1 en 2 ng/ml op 60-jarige leeftijd is een individuele beslissing gebaseerd op overleg tussen patiënt en arts.

Financiering van de studie verschillende nationale en internationale fondsen, betrokken bij het onderzoek naar prostaatkanker, die in geen enkele fase van de studie zijn tussen gekomen.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur is eigenaar van patenten voor 'vrij prostaat specifiek antigeen', 'kallikreïne gerelateerd peptidase 2' en 'intacte PSA analyse'; een andere auteur is als mede-uitvinder genoteerd op een patent voor intact/nicked PSA analyses en voor een statistische methode die de uitkomst van prostaatspunctie biopsies voorspelt; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een retrospectief cohortonderzoek dat 2 historisch verschillende cohorten uit 2 verschillende studies met elkaar vergelijkt. De keuze van 60 jaar als leeftijd om de PSA-beginswaarde te bepalen is onvoldoende onderbouwd. De mortaliteit door prostaatkanker in de Malmö-studie was gelijk aan deze in de niet-gescreende controlegroep van de Gothenburg-studie. Het is niet duidelijk of er andere relevante verschillen (zoals BMI) tussen beide cohorten bestaan en evenmin of hiervoor gecorrigeerd werd. De uitkomstmaten zijn voor beide cohorten goed beschreven. In de Gothenburg-studie was er een link tussen de screeningsdatabase en het Zweeds nationaal kankerregister. Een onafhankelijk comité bepaalde op basis van de overlijdensakte de aanwezigheid van prostaatkankergerelateerd overlijden. In de Malmö-studie baseerde men zich uitsluitend op de medische dossiers van de deelnemers. Voor 80% van de mannen met de diagnose van prostaatkanker en voor 83% van de mannen die stierven na een diagnose van prostaatkanker was er een dossier voorhanden. De doodsoorzaak werd onafhankelijk van de PSA-waarde bepaald.

Gezien het trage verloop van prostaatkanker is de keuze van een opvolgperiode van 15 jaar misschien te kort. Voor de Gothenburg-cohorte gebruikte men de intentie om te screen gegevens. Omdat in de Malmö-studie één case werd gematcht met 3 controles was er bij sommige deelnemers geen bloed afgenomen en moest men meer dan de helft van de PSA-waarden imputeren. Enerzijds kon men zo een verlies van statistische power voorkomen, anderzijds kan dit de resultaten vertekend hebben.

Interpretatie van de resultaten

Uit een recente update van de ERSPC-studie⁶ blijkt dat, om één overlijden door prostaatkanker na 13 jaar opvolging te voorkomen, 781 (95% BI van 490 tot 1929) mannen met een PSA-testdiagnose gescreend te worden⁴. Bovendien gaat dit gepaard met een belangrijke overdiagnose van minder agressieve tumoren. Hieruit kunnen we dus nogmaals besluiten dat de kosten van

PSA-screening onverdedigbaar hoog liggen in vergelijking met de baten¹. We spreken hier niet alleen over de kosten van PSA-analyses (die tegenwoordig niet meer worden terugbetaald in België), maar over alle gevolgen van een gestegen PSA-waarde voor de patiënt, die hierdoor verschillende onderzoeken dient te ondergaan en vaak verzeild raakt in actieve opvolging, wat een belangrijke mentale druk op de patiënt kan uitoefenen⁷. Veel mannen zullen ook onnodig behandeld worden met risico van impotentie, incontinentie en andere ongewenste effecten⁸.

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat tweejaarlijkse prostaatkankerscreening tot een sterke reductie van de prostaatkankerspecifieke mortaliteit leidt bij mannen met een PSA-waarde ≥ 2 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar en dat er hiervoor relatief weinig mannen moeten gescreend worden. De betrouwbaarheidsintervallen van de NNS en de NND waren echter wel zeer breed. Bij mannen met een PSA-waarde < 1 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar bleek het risico van gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar te laag om verdere prostaatkankerscreening te verdedigen. Mannen met een PSA-waarde tussen 1 en 2 ng/ml bevinden zich in een grijze zone, maar verderzetten van screening bij mannen met een PSA-waarde tussen 1 en 2 ng/ml zal waarschijnlijk leiden tot overdiagnose met weinig effect op het vermijden van gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankerspecifieke mortaliteit. Hoewel op het eerste gezicht nuttig, dienen we toch voorzichtig te zijn met het implementeren van deze resultaten. Vooreerst ligt de cumulatieve incidentie van prostaatkanker en prostaatkankergerelateerd overlijden in de Gothenburg-studie hoger dan in andere Europese centra die deelnamen aan de 'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer' (ERSPC)-studie^{1,6}. De resultaten kunnen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de rest van de Westerse populatie. Bovendien gaat het om 2 cohorten die historisch ver uit elkaar liggen en post-hoc met elkaar vergeleken zijn. De resultaten kunnen dus alleen als hypothesevormend beschouwd worden.

Referenties

1. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
2. Laurent M, Claessens F, Joniau S, Van Poppel H. Radicale prostatectomie versus een afwachtend beleid bij gelokaliseerde door PSA-screening gedetecteerde prostaatkanker. *Minerva online* 28/04/2013.
3. Wilt TJ, Braver MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
4. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521.
5. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; for the ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014. Available online 6 August 2014.
7. van Leeuwen PJ, Conolly D, Tammela TL, et al. Balancing the harms and benefits of early detection of prostate cancer. *Cancer* 2010;116:4857-65.
8. Laurent M, Claessens F, Van Poppel H, Haustermans K. Gelokaliseerde prostaatkanker: lange termijn ongewenste effecten van prostatectomie en externe radiotherapie. *Minerva online* 28/06/2013.
9. Prostaatkanker. Duodecim Medical Publications Ltd. 2/12/2010.
10. Mambourg F, Kohn L, Robays J, et al. Een beslissing bij de vraag naar prostaatkankeropsporing met de PSA test – Synthese. *Good Clinical Practice (CCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 224As. D/2014/10.273/42.
11. Beslissinghulp voor mannen met vragen over vroegtijdige opsporing van prostaatkanker 2014. <http://www.dekeuzemaken.be/>

Besluit van Minerva

Deze retrospectieve cohortstudie bestaande uit twee historisch verschillende cohorten uit twee verschillende studies suggereert dat het effect van prostaatkankerscreening met PSA-bepaling afhankelijk is van de PSA-waarde op de leeftijd van 60 jaar. Omwille van de methodologische beperkingen is verder onderzoek nodig alvorens deze resultaten te implementeren. Verder is het hoopvol uitkijken naar gevalideerde moleculaire merkers die meer specifiek zijn voor hoog-risico prostaatkanker.

Voor de praktijk

Tot op heden is er onvoldoende evidentie om prostaatkankerscreening met PSA-bepaling uit te voeren⁹, gezien het grote probleem van overdiagnose, overbehandeling en de majeure socio-economische impact. De hier besproken studie voegt hier geen bruikbare evidentie aan toe. Indien mannen zelf vragende partij zijn voor PSA-screening kan dit eventueel gebeuren nadat men met hen de implicaties van een verhoogde PSA-waarde heeft besproken. De belangrijkste rol van de arts is de patiënt goed en correct te informeren. Hiervoor werden recent door het federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) en door de Vlaamse Liga tegen Kanker (VLK) wetenschappelijk onderbouwde informatiebrochures en een website ontwikkeld met de bedoeling artsen en patiënten te begeleiden in de beslissing om al dan niet over te gaan tot het vroegtijdig opsporen van prostaatkanker^{10,11}.

Patiënten met onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes: starten met een bifasisch of met een langwerkend insuline-analoog?

Achtergrond

De huidige richtlijnen over type 2-diabetes bevelen aan om te starten met één injectie van een intermediair werkend humaan insuline vóór het slapengaan wanneer orale antidiabetica de glykemie onvoldoende onder controle houden^{1,2}. Langwerkende insuline-analogen (insuline glargine en insuline detemir) werken langer dan intermediair werkende humane insulines waardoor ze de kans op nachtelijke hypoglykemie verkleinen³⁻⁵. Als alternatief zouden bifasische insuline-analogen zoals insuline aspart 30 E + insuline aspart protamine 70 E (BIAsp 30) met een prandiale en basale component gebruikt kunnen worden.

Samenvatting

Duiding

Frank Nobels, Dienst Endocrinologie-Diabetologie, Onze-Lieve-Vrouw-ziekenhuis Aalst; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, et al. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68:304-13.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL
- registers van klinische studies en meetingabstracts van de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de American Diabetes Association (ADA)
- referentielijsten van gevonden studies
- tot maart 2013.

Geselecteerde studies

- 5 RCT's die bij patiënten met type 2-diabetes onder behandeling met één of meerdere orale antidiabetica (metformine, glicemipiride, glitazonen, incretinemimetica; mocht tussen beide studiegroepen verschillend zijn) het effect van één of twee injecties insuline aspart 30 E + insuline aspart protamine 70 E (BIAsp 30) vergeleken met één injectie insuline glargine (IClar); gemiddelde follow-up van 24 tot 28 weken
- exclusie van studies die BIAsp 30 vergeleken met IClar bij patiënten die reeds prandiale insuline gebruikten.

Bestudeerde populatie

- 1 758 patiënten (233 tot 521 per studie) met een gemiddelde leeftijd tussen 51,9 en 61,5 jaar; waarvan 41 tot 59% mannen; met type 2-diabetes en een gemiddelde HbA1c vóór randomisatie tussen 8,2 en 9,7%.

Uitkomstmeting

- **gewogen gemiddeld verschil (WMD)** met 95% BI tussen de BIAsp- en de IClar-groep in verandering ten opzichte van de beginwaarde van HbA1c, nuchtere glykemie en postprandiale glykemie
- odds ratio (OR) met 95% BI tussen beide groepen in incidentie van hypoglykemie, ongewenste effecten en studie-uitval
- WMD met 95% BI tussen beide groepen in gewichtstoename.

Resultaten

- HbA1c was 0,21% (95% BI van -0,35 tot -0,08) meer gedaald met BIAsp30 dan met IClar (N=5 studies; I²=54%); twee injecties BIAsp 30 deden HbA1c meer dalen dan één injectie BIAsp 30

Klinische vraag

Wat is het effect van één of twee injecties bifasisch insuline aspart in vergelijking met één injectie insuline glargine bij patiënten met type 2-diabetes waarvan de HbA1c onvoldoende onder controle is met orale antidiabetica?

($p=0,006$); geen statistisch significant verschil in daling van nuchtere glykemie (N=3; I²=85%); 14,70 mg/dl (95% BI van -20,09 tot -9,31) minder postprandiale glykemiestijging met BIAsp30 dan met IClar (N=3; I²=0%)

- geen statistisch significant verschil in incidentie van ernstige hypoglykemie (N=4) tussen BIAsp 30 en IClar; tegenstrijdige resultaten voor het verschil in incidentie van hypoglykemie (N=2) en nachtelijke hypoglykemie (N=2)
- meer gewichtstoename met twee injecties BIAsp30 versus IClar wanneer beide studiegroepen metformine als oraal antidiabeticum kregen (N=2) (WMD 1,78 met 95% BI van 1,04 tot 2,52); geen gewichtstoename met één injectie BIAsp 30 versus IClar (N=1)
- meer ongewenste effecten met BIAsp 30 versus IClar (N=3) (OR 1,32 met 95% BI van 1,02 tot 1,71), geen verschil in ernstige ongewenste effecten (N=2), noch in studie-uitval (N=4).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat BIAsp 30 toegevoegd aan orale antidiabetica bij patiënten met type 2-diabetes leidt tot een betere controle van de glykemie in vergelijking met IClar. BIAsp 30 gaat gepaard met lichtjes meer gewichtstoename maar niet met meer risico van ernstige hypoglykemieën.

Financiering van de studie de studie is uitgevoerd door HTA Consulting Polen, dat hiervoor fondsen kreeg van Novo Nordisk Poland.

Belangenconflicten van de auteurs drie auteurs zijn werknemers van HTA Consulting en 2 van Novo Nordisk Polen; de overige auteur kreeg vergoedingen van Novo Nordisk voor lezingen en lidmaatschap van adviesraden.

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie en de in- en exclusiecriteria van deze systematische review zijn correct beschreven. Publicatiebias is echter niet opgespoord. Het is niet duidelijk of de uitkomstmaten van de systematische review en meta-analyse vooraf in het protocol zijn vastgelegd. Twee onderzoekers beoordeelden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies, zowel met de **Jadadscore** als met de criteria van de Cochrane Collaboration. Slechts 2 van de 5 studies haalden een Jadadscore van 3 op 5. De grootste studie met 30% van het totale aantal geïncludeerde patiënten is een open-label studie en alleen in abstractvorm gepubliceerd⁶. Door inclusie van studies met zowel één als twee injecties BIAsp 30 per dag en van studies met gebruik van verschillende orale antidiabetica in de BIAsp 30- en de IGlac-groep, is er een grote klinische heterogeniteit, die zich vertaalt in een hoge statistische heterogeniteit. Door respectievelijk te stratificeren en een sensitiviteitsanalyse uit te voeren trachtten de onderzoekers hiervoor te corrigeren.

Resultaten in perspectief

Tussen verschillende types van insuline-analogen en humane insulines is er geen verschil in glykemiecontrole aangetoond⁷. De vraag of er een verschil bestaat in glykemiecontrole tussen verschillende types van insuline-analogen onderling is momenteel dus klinisch weinig rele-

vant. Ten opzichte van één injectie met IGlac gaven één en twee injecties met BIAsp 30 een gemiddelde extra daling in HbA1c van respectievelijk 0,14% en 0,32%. Het klinische belang van een verschil in HbA1c-daling <0,4% is echter onduidelijk⁸. Bovendien was de gemiddelde follow-up van de geïncludeerde studies in deze systematische review beperkt tot een half jaar. Het verschil in effect en in ongewenste effecten tussen een bifasisch en een langwerkend insuline-analoog werd reeds eerder onderzocht in de Treat to Target in Type 2 Diabetes (4-T) studie⁹⁻¹¹. Deze 3 jaar lopende RCT randomiseerde 708 patiënten met type 2-diabetes en een HbA1c $\geq 7\%$ onder metformine en een sulfonyleureum, over 3 armen: één- of tweemaal daags basaal insuline detemir, tweemaal daags bifasisch insuline aspart en driemaal daags prandiaal insuline aspart. De auteurs vonden na 3 jaar geen verschil in HbA1c tussen de 3 groepen. Patiënten in de groep met basaal insuline detemir hadden wel vaker een tweede type insuline nodig om de streefwaarde van HbA1c $\leq 6,5\%$ te bereiken. In deze groep was er statistisch significant minder gewichtstoename en minder incidentie van hypoglykemie. De hier besproken systematische review die minder gevallen van hypoglykemie en minder gewichtstoename zag met IGlac versus twee injecties met BIAsp 30, bevestigt dit.

Referenties

1. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2009.
2. Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56:512-25.
3. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 4.
4. Chevalier P. Type 2-diabetes bij ouderen: NPH insuline of insuline glargine? Minerva online 28/08/2012.
5. Lee P, Chang A, Blaum C, et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. J Am Geriatr Soc 2012;60:51-9.
6. Yang W, Jinnouchi H. BIAsp 30 once daily is well tolerated and non-inferior to insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in Chinese and Japanese subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2012; 61 (Suppl.1):A622.
7. Gorter KJ, de Laar FA, Janssen PC, et al. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). Clinical Evidence 2012;10:609.
8. Van de Castele M. Snelwerkende insulineanalogen bij diabetes. Minerva 2007;6(2):24-5.
9. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Minerva 2008;7(5):72-3.
10. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Een vervolg... Minerva 2010;9(4):38-9.
11. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47.

Merkmamen

- insuline aspart 30 E + insuline aspart protamine 70 E (BIAsp 30)= NovoMix 30®
- insuline glargine=Lantus®
- insuline detemir= Levemir®

Besluit van Minerva

Deze systematische review van heterogene studies toont aan dat BIAsp30 in vergelijking met IGlac op korte termijn resulteert in een statistisch significante maar klinisch weinig relevante verbetering van HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle zijn met orale antidiabetica. Deze studie zegt niets over de plaats van insuline-analogen ten opzichte van humane insulines.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen raden aan om bij type 2-diabetes te starten met NPH-insuline tussen het avondeten en bedtijd wanneer de (nuchtere) glykemie onvoldoende onder controle is met orale antidiabetica^{1,2}. Bij nachtelijke hypoglykemieën kan NPH-insuline worden vervangen door een langwerkende insuline-analoog². Deze volgorde in behandeling vertaalt zich grotendeels in de huidige terugbetalingsmodaliteiten van het RIZIV voor langwerkende insuline-analogen. Het schema met één injectie basale insuline kan gemakkelijk worden opgestart in de eerste lijn: het bouwt voort op de bestaande therapie met orale antidiabetica, het optitreeschema is eenvoudig en de patiënt hoeft slechts eenmaal los van de maaltijd te spuiten. Bij onvoldoende effect van een avondlijke dosis langwerkende insuline kan men overstappen op een combinatiepreparaat met een snel- en een intermediair werkend humaan insuline vóór het ontbijt en vóór het avondmaal of kan men snelwerkende humane insulines voor één of meerdere maaltijden toevoegen². De meerwaarde van een combinatiepreparaat met een ultrasnelwerkende insuline-analoog boven een combinatiepreparaat met een snel- en een intermediair werkend humaan insuline is niet aangetoond⁷. Bij gebruik van een mengsel met een prandiale component moet de patiënt onmiddellijk na de injectie eten. Als de tijd tussen de injectie en de maaltijd te lang wordt (wanneer bijvoorbeeld wordt ingespoten door een thuisverpleegkundige) kan dit leiden tot hypoglykemie. Bovendien is het afstellen van de dagelijkse dosis moeilijker dan met een basaal insuline omdat men rekening moet houden met het werkingsprofiel van 4 componenten (snelwerkende en traagwerkende component van de ochtend- en de avondspuit).

Antivirale therapie voor de preventie van postherpetische neuralgie

Achtergrond

Postherpetische neuralgie (PHN) wordt gedefinieerd als een pijnlijke complicatie van een herpes zoster infectie die langer dan vier maanden blijft bestaan na het begin van de huiduitslag¹. Bij vijftig procent van de patiënten met langer dan één jaar bestaande PHN blijft de pijn na twee jaar aanhouden². De pathofysiologie van PHN is nog onduidelijk. Wel heeft men bij patiënten met PHN chronische ontstekingscellen teruggevonden in de dorsale ganglia³, alsook DNA en proteïnen van het varicella zoster virus in witte bloedcellen⁴. Vandaar dat het opstarten van antivirale geneesmiddelen op het ogenblik van de huiduitslag als mogelijke preventieve behandeling van PHN wordt voorgesteld^{5,6}.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit versus placebo van antivirale geneesmiddelen gestart binnen de 72 uur na het begin van een herpes zoster infectie voor de preventie van postherpetische neuralgie (PHN)?

Samenvatting

Duiding

Lut De Deken, huisarts, Werkgroep suïcidepreventie Domus Medica

Referentie

Chen N, Li Q, Yang J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 2.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, het Chinese Biomedical Retrieval System, Clinical Trials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- referentielijsten van gevonden studies
- auteurs en experts
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: zowel geblindeerde als niet-geblindeerde RCT's bij patiënten met herpes zoster die binnen de 72 uur na het begin van de huiduitslag een orale of intraveneuze antivirale behandeling versus geen behandeling of placebo kregen; zowel de interventie- als de controlegroep mocht eenzelfde adjuvante behandeling krijgen
- exclusiecriteria: andere toedieningsvormen (zoals topische) van een antivirale behandeling, vergelijking van antivirale middelen + corticosteroiden met dubbel placebo of geen behandeling
- uiteindelijke inclusie van 6 studies (5 met oraal aciclovir en 1 met oraal famciclovir).

Bestudeerde populatie

- 1 211 patiënten met herpes zoster (46 tot 419 per studie); 48% mannen; 69% was ouder dan 50 jaar
- patiënten met nog aanwezige korsten op de herpesletsels, immuungecompromiteerde patiënten, zwangere of zogende vrouwen, patiënten met nier- of leverdysfunctie, patiënten onder systemische corticosteroiden, antivirale middelen of immunosuppressieve therapie en patiënten met kanker waren in de meeste studies uitgesloten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aanwezigheid van postherpetische neuralgie 6 maanden na de aanvang van de herpetische huiduitslag; postherpetische neuralgie gedefinieerd als de aanwezigheid van persisterende of terugkerende pijn op de plaats van de huiduitslag minstens 4 maanden na het begin van de huiduitslag
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ ernst van de pijn na 3, 6 en 12 maanden, gemeten met een visuele analoge schaal (VAS) van 0 tot 10 cm
 - ~ levenskwaliteit gemeten met de **Short Form 36 Health Survey Questionnaire**

- ~ ongewenste effecten gedurende de behandeling of binnen de 2 weken na het stoppen van de behandeling
- analyse volgens het fixed effects model met de intention to treat gegevens van de oorspronkelijke studies
- subgroepanalyses: onmiddellijk (<24 u) versus later (>24 u) na de huiduitslag starten met medicatie; patiënten jonger versus ouder dan 50 jaar
- sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ geen statistisch significant verschil in aanwezigheid van postherpetische neuralgie na 6 maanden tussen aciclovir en placebo (N=2, n=476)
 - ~ geen statistisch significant verschil in aanwezigheid van postherpetische neuralgie na 5 maanden tussen famciclovir en placebo (N=1, n=420)
 - ~ geen verschil in effect tussen patiënten jonger en ouder dan 50 jaar
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ na 3 en 6 maanden was er significant minder pijn op een VAS met aciclovir versus placebo (resp. 0,6 vs 9,7 en 1,0 vs 9,3) (N=1, n=46)
 - ~ geen significant verschil in aantal ongewenste effecten tussen aciclovir en placebo (N=4) en tussen famciclovir en placebo (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bewijs van hoge kwaliteit bestaat dat oraal aciclovir de incidentie van postherpetische neuralgie niet significant vermindert. Er is daarnaast onvoldoende evidentie om te bepalen wat het effect is van andere antivirale behandelingen. Daarom zijn er goed opgezette RCT's nodig die het effect van famciclovir en andere nieuwe antivirale middelen onderzoeken voor de preventie van PHN. Volgende studies zouden meer aandacht moeten besteden aan de ernst van de pijn en de levenskwaliteit van de deelnemers en zouden moeten worden uitgevoerd met verschillende subgroepen zoals immuungecompromiteerde personen.

Financiering van de studie Department of Neurology, West China Hospital, China

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten gekend.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is gebaseerd op een protocol van de Cochrane Collaboration met uitgebreide zoektocht in de literatuur en systematische opsporing van verschillende vormen van bias. De zoektocht in de literatuur gebeurde zonder taalrestrictie en de onderzoekers deden bovendien een poging om niet-gerepubliceerde studies op te sporen. Omwille van het kleine aantal studies was het echter onmogelijk om met een funnel plot publicatiebias op te sporen. De auteurs includeerden slechts 6 van de 21 potentieel in aanmerking komende studies. Vijftien studies werden uitgesloten omwille van: te korte of onregelmatige follow up; geen vergelijking met een controlegroep die placebo of geen behandeling kreeg; behandeling pas gestart >72 u na het begin van de huiduitslag; gebruik van topische antivirale medicatie; geen RCT of quasi-RCT; onvoldoende rapportering van gegevens; onduidelijke definitie van de aandoening. De extractie van de gegevens en de evaluatie van de kwaliteit van de studies gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar volgens het protocol van de Cochrane Collaboration. Het risico van bias was globaal laag in de verschillende studies. Een sensitiviteitsanalyse die studies met een hoog of onduidelijk risico van bias wegcijferde, wijzigde het resultaat van de meta-analyse niet. Relevante subgroepenanalyses waren vooraf in het protocol opgenomen. Bij de analyse maakten de auteurs alleen gebruik van de intention to treat gegevens van de oorspronkelijke studies. Wanneer er hiervoor te weinig gegevens voorhanden waren, contacteerden ze de oorspronkelijke auteurs om gemiste gegevens op te vragen.

Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met een vorige versie van deze Cochrane review⁷ konden de auteurs geen nieuwe studies includeren. Een antivirale behandeling bleek in vergelijking met placebo de incidentie van postherpetische neuralgie na 6 maanden niet te verminderen. Dit resultaat was onafhankelijk van de leeftijd van de patiënten. Door een tekort aan gegevens weten we niet of het tijdstip waarop men de medicatie startte de resultaten beïnvloed heeft.

Een meta-analyse met 3 studies (niet in het protocol opgenomen) kon met aciclovir versus placebo evenmin 4 maanden na de huiduitslag een significante daling in het voorkomen van postherpetische neuralgie aantonen. Een andere meta-analyse met 4 studies (evenmin in

het protocol opgenomen) toonde wel aan dat er na één maand statistisch significant minder patiënten zenuwpijn hadden met aciclovir dan met placebo (RR 0,83; 95% BI van 0,71 tot 0,96; $p=0,01$). Ook in de enige studie met famciclovir⁸ was er versus placebo geen statistisch significante daling in de incidentie van PHN (in deze studie gedefinieerd als pijn na heling van de huiduitslag). Wel bleek de duur van de pijn tijdens een opvolgperiode van 5 maanden tijd bijna tweemaal korter te zijn met famciclovir 500 mg (HR 1,7 met 95% BI van 1,1 tot 2,7) en met famciclovir 750 mg (HR 1,9 met 95% BI van 1,2 tot 2,9). Deze studie kwam eerder reeds aan bod in Minerva tijdens de bespreking van een systematische review over het effect van famciclovir voor de behandeling van zona^{8,9}.

Op basis van deze resultaten kunnen we voorspellen dat er wellicht geen nieuwe placebo-gecontroleerde studies zullen volgen over het effect van aciclovir voor de preventie van PHN. Goed opgezette RCT's met famciclovir en andere nieuwe antivirale middelen voor de preventie van PHN zouden wel nog nuttig kunnen zijn. Deze studies zullen ook meer aandacht moeten besteden aan de evolutie van de acute pijn en de levenskwaliteit van de deelnemers na het doormaken van de acute infectie. Ook daarover zijn er momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar. Ook het effect in specifieke subgroepen, zoals bij immungecompromiteerde patiënten, is nog onvoldoende onderzocht.

Referenties

1. Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994;343:1648.
2. Watson CP, Watt VR, Chipman M, et al. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain* 1991;46:195-9.
3. Smith FP. Pathological studies of spinal nerve ganglia in relation to intractable intercostal pain. *Surgical Neurology* 1978;10(1):50-3.
4. Vafai A, Wellish M, Gilden DH. Expression of varicella zoster virus in blood mononuclear cells of patients with postherpetic neuralgia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988;85:2767-70.
5. Watson P. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence*. December 2009.
6. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000;49:255-64.
7. Li Q, He L, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.
8. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995;123:89-96.
9. Lemiengre M, De Deken L. Behandeling van zona met famciclovir. *Minerva* 1998;27(2):274-5.
10. HPV-infectie. Duodecim Medical Publications Ltd. 23/9/2010.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde meta-analyse kon geen statistisch significant effect aantonen van aciclovir versus placebo voor de preventie van postherpetische neuralgie na het doormaken van een herpes zoster infectie. Het effect van andere antivirale behandelingen is onvoldoende onderzocht.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse bevestigt dat het starten van antivirale medicatie tijdens de acute fase van een herpes zoster infectie niet nuttig is om postherpetische neuralgie te voorkomen¹⁰. Ook het nut van andere middelen zoals gabapentine, opioïden, tricyclische antidepressiva is momenteel niet gekend⁵. Corticosteroiden zijn waarschijnlijk niet effectief en zelfs schadelijk voor deze indicatie⁵. Deze studie kan echter geen uitspraak doen over het nut van antivirale middelen om tijdens de acute fase complicaties te voorkomen bij patiënten met zona ophtalmica of bij immungecompromiteerde patiënten¹⁰.

Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Gerandomiseerde klinische studies (RCT's) worden sinds enkele decennia beschouwd als de hoeksteen voor het opbouwen van betrouwbare evidentie over medische interventies. Veelal worden de omstandigheden voor een RCT echter geoptimaliseerd om de interne validiteit te verhogen, waardoor de externe validiteit in het gedrang komt. We spreken hierbij over selectieve patiëntenpopulatie, vergelijking ten opzichte van een placebo terwijl dit geen optie is in de praktijk, onderzoek in de tweede/derde lijn dat niet extrapoleerbaar is naar een eerstelijns-setting^{1,2}. De meeste RCT's hebben de intentie om de werking van nieuwe behandelingen aan te tonen. Ze worden verklarende RCT's genoemd die een vooraf gedefinieerde hypothese verwerpen of bevestigen. Een voorbeeld hiervan is het effect van aciclovir op post-herpetische pijn. In de duiding van een systematische review haalden we aan dat de verschillende geïncludeerde RCT's een te korte follow-up (minder dan 6 maanden) hebben, alleen vergelijken met placebo en immuungecompromiteerde en ouderen uitsluiten^{3,4}.

Wanneer twee therapieën als behandeling van een bepaalde aandoening aangewezen zijn en hun meerwaarde ten opzichte van elkaar is niet aangetoond, dan is er nood aan een klinische studie met een head-to-head vergelijking. Daarnaast zijn er sommige (complexe) interventies die eerder mikken op een verbetering van zorg in de plaats van een behandeling en daarom een vergelijking met de gewone zorg vereisen. Bovendien is het noodzakelijk dat dergelijke studies dicht aanleunen bij de dagdagelijkse praktijk om bruikbare en valide resultaten te bekomen. Ze hebben als hoger doel de bestaande aanbevelingen beter te onderbouwen. Hiervoor kunnen pragmatische, gerandomiseerde studies opgezet worden die op grote schaal verschillende deelnemende centra includeren⁵. Let op! Pragmatische studies blijven wel RCT's, waarbij randomisatie essentieel en ethisch verantwoord is. Blinding is vaak moeilijker, maar moet toch worden nagestreefd (bijvoorbeeld door de blinding van de effectbeoordelaars). Er moet wel meer zorg besteed worden aan het opsporen van factoren die het effect kunnen beïnvloeden (bias). Ook langdurige follow-up met tussentijdse evaluaties en subgroepanalyses zijn mogelijk. Dergelijke studies kunnen wel als nadeel hebben dat het effect van individuele componenten van een complexe interventie niet meer afzonderlijk beoordeeld kunnen worden.

Als voorbeeld van een pragmatische studie bespreken we in dit nummer (*"Kan een minimale interventie door de apotheker het gebruik van benzodiazepines bij ouderen verminderen?"*, zie laatste pagina) de resultaten van een onderzoek dat via routinematig elektronisch geregistreerde data in de apotheek het effect meet van een minimale interventie van de apotheker op het gebruik van benzodiazepines na 6 maanden. De auteurs vergelijken met een groep gebruikers die pas 6 maanden later de interventie zal krijgen. De studie vindt plaats in verschillende apotheken zodat de resultaten onmiddellijk in de dagelijkse praktijk toegepast kunnen worden^{6,7}.

Hoewel geen enkele studie puur verklarend of pragmatisch is (men spreekt eerder van een continuüm²), kunnen de voornaamste verschillen tussen deze RCT's samengevat worden zoals in de tabel hiernaast¹.

Speciaal om deze pragmatische RCT's volgens de regels van de kunst op te zetten of te classificeren werd de PRECIS of 'pragmatic-explanatory continuum indicator summary' tool ontworpen².

Als richtlijn om dergelijke studies te rapporteren werden tevens de CONSORT-richtlijnen aangepast⁸.

Met de beste intenties nemen artsen dagelijks behandelingsbeslissingen die niet altijd op sterke evidentie berusten of niet altijd gevalideerd zijn in hun eigen specifieke setting. Bovendien doen we als arts moeite (meer en meer op een uniforme manier) om ons medisch handelen elektronisch te registreren. Pragmatische RCT's zouden daarom bijna in elke huisartsenpraktijk mogelijk moeten zijn. Ze moeten wel aan een aantal voorwaarden voldoen en praktisch uitvoerbaar zijn zonder de dagdagelijkse praktijk te verstoren. Follow-up- en meetinstrumenten zouden eigenlijk nu al routine moeten zijn. Dat vraagt echter nog een mentaliteitsverandering van arts, apotheker en patiënt, maar is zeker een opportuniteit voor de toekomst^{9,10}.

Tabel. Belangrijkste verschillen tussen verklarende en pragmatische RCT's.

	Verklarende RCT	Pragmatische RCT
Onderzoeksvraag	Werkzaamheid: werkt de interventie?	Doeltreffendheid: werkt de interventie in de normale praktijk?
Setting	Ideale setting, meestal expertisecentra zoals universitaire hospitalen.	De normale (eerstelijns) praktijk.
Deelnemers	Sterk voorgeselecteerd met veel exclusiecriteria, met als doel een groep over te houden die maximaal een effect zal tonen en minimaal ongewenste effecten zal ondervinden.	Weinig voorselectie buiten de klinische indicatie voor de interventie, dus bijv. inclusief ouderen met co-morbiditeit en polyfarmacie.
Interventie en comparator	Interventie is strikt gedicteerd en nauwgezet opgevolgd inclusief therapietrouw. De comparator is dikwijls een placebo en zelden de standaardbehandeling.	Flexibele interventie die rekening houdt met de normale praktijkvoering. De normale zorgverlening wordt dikwijls als comparator gebruikt.
Uitkomst en follow-up	Dikwijls korte termijn, surrogaat- en intermediaire uitkomsten. Ook frequentere meetmomenten en gebruik van specifieke meetinstrumenten.	Direct relevante uitkomsten voor deelnemers, gezondheidswerkers, beleidsmakers en maatschappij. De opvolging en de meetinstrumenten passen in de dagelijkse praktijkvoering.
Analyse	Intention to treat analyse, maar ook per protocol analyse of analyse van alleen diegenen die 100% therapietrouw waren.	Alleen intention to treat analyse zonder rekening te houden met therapietrouw.
Relevantie voor de praktijk	Indirect relevant: meestal geen goede overeenkomst met de praktijknoden; niet direct extrapoleerbaar naar alle patiënten uit de eerste lijn.	Direct relevant: onmiddellijk extrapoleerbaar en toepasbaar in de setting waar de studie loopt.

Referenties: zie website

Brief Fatigue Inventory - BFI

Dit instrument evalueert op een snelle manier de ernst en de impact van kankergerelateerde vermoeidheid.

Effectgrootte

Eng: Effect size

Deze effectmaat wordt gebruikt bij het poolen van de resultaten van verschillende studies in een meta-analyse. Studies gebruiken vaak verschillende schalen en instrumenten om een zelfde variabele te meten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men dan een standaardisatietechniek.

Gewogen gemiddelde verschil

Eng: Weighted mean difference - WMD

Bij het poolen van de individuele resultaten in een meta-analyse, kan aan de resultaten van de geïncludeerde studies een statistisch gewicht toegekend worden. Door deze wegingsfactor toe te kennen, is het mogelijk om in de analyse meer gewicht te geven aan de studies met een groter aantal patiënten of met een betere methodologische kwaliteit. Het gewogen gemiddelde verschil is het resultaat van een meta-analyse van de gepoolde en gewogen resultaten van studies met continue uitkomsten (met vermelding van gemiddeldes en standaarddeviaties).

Hazard Ratio - HR

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel, dat toelaat een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van de hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

IADL difficulty subscore van de MDS Home Care

De Minimum Data Set assessment instrument for Home Care (MDS-HC) wordt gebruikt om cognitieve en functionele beperkingen bij gezonde ouderen op te sporen. De IADL difficulty subscore gaat na hoeveel hulp er de voorbije 7 dagen nodig was om 19 taken uit te voeren, waaronder: eten bereiden, huishoudelijk werk doen, financiën beheren, gezondheidszorg, telefoneren, winkelen, reizen, zich kleden, persoonlijke hygiëne en baden. Voor elke component kan men scoren van 0=geen probleem tot 1=wat hulp nodig of het uitvoeren verloopt traag en moeizaam of 2=grote moeilijkheid. De totaalscore varieert dus van 0 tot 38. Hoe hoger de score, hoe meer afhankelijkheid.

Jadadscore

De Jadad-score is een indicatie voor de methodologische kwaliteit van RCT's. De score heeft betrekking op drie criteria: de randomisatie, het dubbelblinde karakter en het vermelden

van drop-out (studie-uitval) en withdrawal (stopzetten van de behandeling). Voor elk aanwezig criterium wordt 1 punt toegekend. Er wordt telkens 1 punt toegevoegd of afgetrokken naargelang de randomisatie en de dubbelblindering correct of niet correct werden uitgevoerd. De score bedraagt maximaal 5. Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit.

Mini Mental State Examination - MMSE

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen of vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form - MFSI-SF

Deze schaal bestaat uit 6 items die gescoord worden op een 5-puntenschaal (0=niet aanwezig tot 4=extreem aanwezig). De zes items drukken uit hoe men de moeheid de voorbije week subjectief ervaren heeft: "pooped, worn out, fatigued, sluggish, run down, tired" (uitgeput, afgemat, vermoeid, loom, verzwakt, moe).

Number Needed to be Diagnosed - NND

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden gediagnosticeerd om één fataal geval van de ziekte te voorkomen. $NND = 1/ARR(\%) * 100$

Number Needed to Screen - NNS

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden gescreend om één extra geval van een bepaalde ziekte op te sporen. $NNS = 1/ARR(\%) * 100$

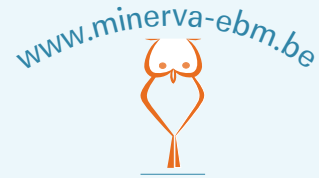
Profile of Mood States - POMS

Deze psychologische schaal evalueert de aanwezigheid van zes transiënte gemoedstoestanden: spanning, depressie, angst, levenskracht, moeheid en verwardheid.

Short Form 36 Health Survey Questionnaire

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysieke gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 aspecten van de kwaliteit van leven (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index berekend van 0 (minder goed) tot 100 (beste).

NIEUWE KORTE BESPREKINGEN OP DE WEBSITE



Wat is de waarde van MRI na een behandeling voor ischias?

Referentie

el Barzouhi A, Vleggeert-Lankamp CL, et al for the Leiden–The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Magnetic Resonance Imaging in follow-up assessment of sciatica. *N Engl J Med* 2013;368:999-1007.

Duiding

Kristof de Geeter, Orthopedie, A.Z. Halle

Besluit

Deze studie toont aan dat men één jaar na een heelkundige of conservatieve behandeling voor ischias, met controle-MRI geen onderscheid kan maken tussen patiënten met een gunstige versus een ongunstige klinische evolutie. Een controle-MRI voor persisterende of recidiverende symptomen van ischias na behandeling zal het verdere behandelingsplan dus niet beïnvloeden.

Voorkomt suppletie met Lactobacillus Reuteri voedingsproblemen bij gezonde zuigelingen?

Referentie

Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:288-33.

Duiding

Myriam Van Winckel, UGent - UZGent, Kindermaag-darm- en leverziekten.

Besluit

De resultaten van deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met Lactobacillus Reuteri suggereren een positief effect op de preventie van functionele gastro-intestinale klachten bij gezonde zuigelingen. Omwille van de methodologische tekortkomingen en de keuze van eindpunten met onzekere klinische relevantie kan men op basis van deze studie het routinematige gebruik van Lactobacillus Reuteri niet aanbevelen.

Kan een minimale interventie door de apotheker het gebruik van benzodiazepines bij ouderen verminderen?

Referentie

Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:890-8.

Duiding

Hilde Habraken, Farmaka vzw

Besluit

Uit deze studie blijkt dat de apotheker vier ouderen met chronisch benzodiazepinegebruik een informatieboekje met afbouwschema per post moet opsturen opdat

na zes maanden één oudere zijn gebruik van benzodiazepines zou stopzetten. Bij ruim 10% van de ouderen werd het benzodiazepine wel vervangen door een antidepressivum.

Het effect van pre-operatieve rookstopinterventies

Referentie

Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3.

Duiding

Hedwig Boudrez, Psycholoog-tabakoloog, Hartcentrum, Anti-rookconsultaties, Universitair Ziekenhuis Gent

Besluit

Deze Cochrane review toont aan dat intensieve gedragsmatige rookstopinterventies aangevuld met nicotinesubstitutie, rookstop op korte termijn bevorderen en resulteren in een afname van postoperatieve complicaties.

Wat is het antidepressieve effect van agomelatine?

Referentie

Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014;348:g1888.

Duiding

Hilde Habraken, Farmaka vzw

Besluit

Deze systematische review met meta-analyses van zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies toont aan dat bij patiënten met matige tot ernstige majeure depressie agomelatine statistisch significant beter werkt dan placebo. De effectgrootte is echter klein en waarschijnlijk klinisch niet relevant. Bovendien blijkt uit gegevens over farmacovigilantie dat agomelatine gepaard gaat met belangrijke levertoxiciteit. De plaats van agomelatine bij de medicamenteuze behandeling van patiënten met depressie, is dus zeer onzeker.