



Inhoud maart 2017 volume 16 nummer 2

Editoriaal

Preventie door screening?

Barbara Michiels

29

Minerva

- Ovariumkankerscreening?
Guido Van Hal 31
- Verdund appelsap in plaats van orale rehydratie-oplossing voor milde acute gastro-enteritis bij kinderen?
Myriam Van Winckel 35
- Doelgerichte behandelingsstrategie van reumatoïde artritis
René Westhovens 39
- Zelfregulatiestrategieën ter preventie van gewichtstoename en obesitas bij jongvolwassenen
Rozemarijn Jeannin 43
- Zijn varenicline en bupropion veilig en werkzaam voor rokers met een psychiatrische aandoening?
Hedwig Boudrez 48

EBM-begrippen

Hoe onderzoeken we een screeningsprogramma?

Barbara Michiels

52



Preventie door screening?

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

Het wel of niet opstarten van een screeningsprogramma voor de opsporing van ovariumkanker is een pertinente vraag. De aandoening is ernstig, wordt vaak laattijdig ontdekt en heeft daardoor een slechte prognose. Zoals we in dit nummer van *Minerva* bespreken, leidt een CA125-bepaling met gepaste vervolgonderzoeken bij vrouwen tussen 50 en 74 jaar tot een gunstig resultaat op vlak van sterfte door ovariumkanker na uitsluiting van prevalentie gevallen bij de start van de screeningsperiode (1,2). Is dit resultaat voldoende overtuigend om met een screeningsprogramma van start te gaan? In 1968 hebben Wilson en Jungner criteria gedefinieerd waaraan een screeningsprogramma moet voldoen (3). Later zijn deze criteria door de WHO verfijnd, maar de oorspronkelijke criteria blijven in essentie de belangrijkste (4).

Voor ovariumkankerscreening zijn sommige van deze criteria vervuld zoals: de ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn op individueel en maatschappelijk vlak; de opsporing moet continu en niet eenmalig gebeuren. De hier besproken studie van Jacobs kan als leidraad dienen voor het criterium dat er een eenduidig protocol voor vervolgonderzoek of verdere behandeling afgesproken moet zijn. Op het criterium dat er een aanvaardbare behandeling of een nuttige interventie moet bestaan voor patiënten met ovariumkanker, kan geen eenduidig antwoord gegeven worden. De behandeling van ovariumkanker is ingrijpend met zeker een (tijdelijk) negatief effect op de kwaliteit van leven (5). Meer studies bij patiënten zijn nodig om de aanvaardbaarheid van de behandeling te beoordelen. Als uitstel van sterfte gepaard gaat met een verminderde kwaliteit van leven gedurende een langere periode van ziekte, is de balans voor de patiënte eerder als negatief te beoordelen. De voorwaarde dat de diagnostische procedure en de behandeling gemakkelijk toegankelijk moeten zijn, hangt af van de organisatie van de screening binnen de bestaande gezondheidszorg. De opvolging van een positieve CA125-bepaling door herhaalde metingen en/of echografie moet binnen het vooropgestelde tijds kader uitgevoerd kunnen worden. Dit vraagt een zeer nauwkeurige opvolging van positieve testen waaraan een gepast gevolg gegeven moet worden. De voorwaarden dat het natuurlijke verloop van de aandoening en de latente periode tussen ontstaan en klinisch manifesteren van de ziekte voldoende in kaart moeten zijn gebracht, alsook dat een detecteerbare latente of vroeg-symptomatische fase aanwezig moet zijn, lijken vervuld. Ovariumkanker verloopt immers silenteus en de klinische manifestatie is vaak laattijdig. Toch kan bij zeer agressieve tumoren deze latentiefase zeer kort zijn, waardoor er een fractie snelgroeïende tumoren gemist zal worden bij een jaarlijkse screening (11% in de studie van Jacobs) (1). Verhoogde aandacht voor ovariumkankerscreening kan case-finding in de hand werken waardoor de screening zelf aan nut inboet. Ook het criterium dat een passende valide test of diagnose mogelijk moet zijn, is discutabel. De sensitiviteit van de CA125-bepaling met opvolging is niet hoog (59% in de studie van Jacobs) (1). De gevoeligheid neemt toe naarmate in verdere stadia de prognose overeenkomstig verslechtert. De voorwaarde dat de test acceptabel moet zijn voor de bevolking, dient ook verder onderzocht te worden. De verhouding tussen de terecht positieven en de vals-positieven moet verdedigbaar zijn. Uit de studiegegevens krijgen we geen zicht op de juiste specificiteit van de screeningstest en dus evenmin op het aantal te verwachten vals-positieven. Op zich lijkt een bloedtest aanvaardbaar. Maar, aangezien die test jaarlijks moet gebeuren, kan de noodzakelijke opvolging met extra bloedafnames en eventueel echografie belastend zijn. Temeer omdat er tegelijk nog andere screeningsprogramma's lopen in de beoogde leeftijdsgroep (50-74 jaar). De kosten van opsporing (inclusief diagnose en behandeling) moeten economisch in evenwicht zijn met de totale uitgaven voor de medische zorg in de gemeenschap. Een doorgedreven kosten-batenanalyse ontbreekt momenteel.

Belangrijke criteria blijken dus onvoldoende beantwoord te zijn en vragen verder onderzoek alvorens ovariumkankerscreening voor alle postmenopauzale vrouwen uitgerold kan worden, hoewel implementatie ervan net een deel van de vragen zou kunnen beantwoorden (6).

Kunnen we dan helemaal geen zinvol preventief beleid voeren tegen ovariumkanker? Toch wel! In schril contrast met de ijver die betoond wordt en de kosten die men geoorloofd vindt om vroegtijdig kanker op te sporen, zijn er de schaarse middelen die voorhanden zijn en de beperkte initiatieven die ondersteund worden om aan primaire preventie te doen met de focus op levensstijlveranderingen. Deze aanpak zou op verschillende gezondheidsproblemen tegelijkertijd effect kunnen hebben (7). Meer specifiek voor ovariumkanker blijken het niet geven van borstvoeding (17,6%), roken (2,6%), postmenopauzale hormoonvervangende therapie (0,7%) en werkgerelateerde carcinogenen (0,5%) mogelijke oorzakelijke factoren te zijn (8). Zelfs als deze factoren niet allemaal te vermijden zouden zijn, kan er toch worden opgelet dat risicofactoren niet accumuleren. Tevens kunnen ze dienen om subgroepen te definiëren waar bij voorkeur screening wordt toegepast. Ook dat is nog onvoldoende onderzocht.

Besluit

Screening promoten lijkt ‘politiek correct’ medisch handelen omdat ‘voorkomen beter is dan genezen’. De last van de screening komt echter op de schouders van de hele populatie terecht. Men zal voldoende middelen en mensen moeten vrijmaken waardoor andere gezondheidsdoelen misschien niet meer gerealiseerd kunnen worden. Screening onderbouwt men bijgevolg niet alleen met wetenschappelijk epidemiologisch onderzoek maar ook met gezondheidseconomische argumenten.

Criteria van Wilson en Jungner (*vrije vertaling*)

1. De ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn op individueel en maatschappelijk vlak.
2. Er moet een aanvaardbare behandeling of nuttige interventie bestaan voor patiënten met de ziekte.
3. Diagnose en behandeling moeten gemakkelijk toegankelijk zijn.
4. Er moet een detecteerbare latente of vroeg symptomatische fase aanwezig zijn.
5. Er moet een passende valide test of diagnose mogelijk zijn.
6. De test moet acceptabel zijn voor de bevolking.
7. Het natuurlijke verloop van de aandoening, inclusief een inschatting van de latente periode tussen ontstaan en klinisch manifesteren van de ziekte, moet voldoende in kaart gebracht zijn.
8. Er moet een eenduidig protocol afgesproken zijn voor verder onderzoek of behandeling.
9. De kosten van opsporing (inclusief diagnose en behandeling) moeten economisch in balans zijn met de totale uitgaven voor de medische zorg in de gemeenschap.
10. Opsporing moet een continu proces zijn en niet eenmalig.

Referenties

1. Van Hal G. Ovariumkankerscreening? *Minerva* 2017;16(2):31-4.
2. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6
3. Wilson JM, Jungner F. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, No 34. Geneva: WHO, 1968.
4. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86:317-9. DOI: 10.2471/BLT.07.050112
5. Pickard AS, Jiang R, Lin HW, et al. Using patient-reported outcomes to compare relative burdens of cancer: EQ-5D and functional assessment of cancer therapy-general in eleven types of cancer. *Clin Ther* 2016;38:769-77. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.009
6. Michiels B. Hoe onderzoeken we een screeningsprogramma? *Minerva* 2017;16(2):52-3.
7. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014;383:549-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62224-2
8. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105 Suppl2:S77-81. DOI: 10.1038/bjc.2011.489

Ovariumkankerscreening?

Referentie

Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6

Duiding

Guido Van Hal, Universiteit Antwerpen, Centrum voor Kankeropsporing

Klinische vraag

Wat is bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 74 jaar zonder voorgeschiedenis van of verhoogd risico op ovariumkanker het effect van een jaarlijkse multimodale screening met bepaling van CA125 in serum of van een jaarlijkse screening met transvaginale echografie in vergelijking met geen screening op sterfte door ovariumkanker?

Achtergrond

In Westerse landen is ovariumkanker de tweede meest voorkomende gynaecologische kanker en de zesde meest frequente doodsoorzaak bij vrouwen (1,2). In België wordt de ziekte jaarlijks bij ongeveer 900 vrouwen vastgesteld (1,3). Ovariumkanker heeft een slechte prognose met een vijfjaarsoverleving van ongeveer slechts 45%. Dat komt omdat ovariumkanker meestal in een gevorderd stadium (65% stadium III of IV) ontdekt wordt (1,3). De incidentie van ovariumkanker neemt toe vanaf de leeftijd van 65 jaar (4). Een serumbepaling van CA125 wordt aanbevolen als initiële diagnostische test bij vrouwen met symptomen die suggestief zijn voor ovariumkanker (5). Een pilootonderzoek kon aantonen dat multimodale screening met CA125 en transvaginale echografie de mortaliteit reduceert (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 202 638 postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 74 jaar (mediane leeftijd 60,5 (IQR 56-66 jaar)), gerekruteerd uit 27 huisartspraktijken in Engeland, Wales en Noord-Ierland
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van bilaterale ovariëctomie, verhoogd familiaal risico op ovariumkanker, actieve niet-ovariumkanker.

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met geblindeerde effectbeoordeling

- drie groepen (verhouding 1:1:2):
 - jaarlijkse multimodale screening (n=50 640): bepaling van CA125 in serum gevolgd door berekening van het risico op ovariumkanker met ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm) dat rekening houdt met de leeftijd en voorafgaande serumbepalingen; het screeningsresultaat beschouwde men als normaal (verder jaarlijkse screening) of wijzend op een matig (herhaling van CA125-bepaling na 3 maanden) of toegenomen risico (herhaling van CA125-bepaling + transvaginale echografie na 6 weken)
 - jaarlijkse screening met transvaginale echografie (n=50 639); het screeningsresultaat beschouwde men als normaal (verder jaarlijkse screening), onbepaald (herhaling na 3 maanden) of abnormaal (herhaling door ervaren echografist na 6 weken)
 - geen screening (n=101 359)
- vrouwen in beide screeningsgroepen met blijvende afwijkingen werden klinisch onderzocht en ondergingen bijkomende onderzoeken; vrouwen die vervolgens een biopsie of chirurgie

ondergingen omwille van vermoeden van ovariumkanker beschouwde men als positieve screeningsresultaten

- opvolging gebeurde via de koppeling van de NHS-nummers met verschillende nationale kankergegevensbanken, via twee per post verzonden vragenlijsten en via directe communicatie met deelnemers, hun families en artsen
- mediane follow-up van 11,1 (IQR 10,0 tot 12,0) jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: sterfte als gevolg van ovariumkanker
- secundaire uitkomstmaten: sterfte als gevolg van ovariumkanker en primaire peritoneale kanker, participatietrouw, complicaties verbonden aan screening en vals-positieve resultaten (vaststelling van normale adnexeën of benigne pathologie bij chirurgie), performantie van beide screeningsstrategieën, psychologische effecten, financiële implicaties van screening
- **Cox proportional hazards model.**

Resultaten

- van de 3 110 vrouwen met vermoeden van ovariumkanker hadden er 1 282 (41%) ovariumkanker (0,6% van alle geïncludeerde vrouwen): 338 (0,7%) in de multimodale screeningsgroep, 314 (0,6%) in de transvaginale echografiegroep en 630 (0,6%) in de controlegroep zonder screening
- 649 vrouwen stierven als gevolg van ovariumkanker (0,32% van alle geïncludeerde vrouwen): 148 (0,29%) in de multimodale screeningsgroep, 154 (0,30%) in de transvaginale echografiegroep en 347 (0,34%) in de controlegroep zonder screening
- ten opzichte van de controlegroep zonder screening kon men noch in de multimodale screeningsgroep, noch in de vaginale echografiegroep een ovariumkanker-specifieke mortaliteitsreductie vaststellen
- ten opzichte van de controlegroep zonder screening was er in de multimodale screeningsgroep wel een statistisch significante daling van ovariumkanker-specifieke mortaliteit van 23% (95% BI van 1 tot 46) tussen het 7^{de} en het 14^{de} screeningsjaar
- na exclusie van 63 prevalentie ovariumkankers (ontdekt na de eerste screeningsronde) in de multimodale screeningsgroep en 116 prevalentie ovariumkankers in de controlegroep kon men een statistisch significante daling van ovariumkanker-specifieke mortaliteit van 20% (95% BI van -2 tot 40; $p=0,021$) vaststellen; ook hier was de winst groter tussen het 7^{de} en het 14^{de} screeningsjaar
- 30 vrouwen (<1%) in de multimodale screeningsgroep en 61 vrouwen (<1%) in de transvaginale screeningsgroep ondervonden complicaties van de screening; tijdens een ingreep na een positief screeningsresultaat ontdekte men bij 1% vrouwen in de multimodale screeningsgroep en bij 3,2% vrouwen in de transvaginale screeningsgroep normale adnexeën of benigne pathologie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de oorzaaksspecifieke mortaliteitsreductie in de primaire analyse statistisch niet significant was, maar dat een statistisch significante mortaliteitsreductie wel kon vastgesteld worden in de multimodale screeningsgroep na exclusie van prevalentie gevallen van ovariumkanker. Ze noteerden bemoedigend bewijs van mortaliteitsreductie tussen 7 en 14 jaar screening, maar verdere follow-up is nodig om meer eenduidige conclusies over de efficaciteit en de kosten-effectiviteit van screening naar ovariumkanker te kunnen trekken.

Financiering van de studie

Medical Research Council, Cancer Research UK, Department of Health, The Eve Appeal. De sponsors van de studie hadden geen inspraak in studieopzet, dataverzameling, data-analyse, data-interpretatie en het schrijven van het rapport.

Belangenconflicten van de auteurs

9 van de 46 auteurs geven belangenconflicten aan, zoals het hebben van een patent op de 'Risk of Ovarian Cancer algorithm', het hebben ontvangen van fondsen van de Medical Research Council, het hebben ontvangen van fondsen van Cancer Research UK en Eve Appeal, het hebben van een patent op het 'ultrasound simulation training system' MedaPhor, betrokkenheid bij een privaat screeningsprogramma voor ovariumkanker, het ontvangen van persoonlijke vergoedingen van farmaceutische bedrijven, zoals Roche, Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline, Amgen, AstraZeneca, Pfizer, Teva, Bristol-Myers Squibb voor onder andere voordrachten of het zetelen in een panel of adviesraad.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit grootschalig multicenter screeningsonderzoek is goed opgezet met een centraal gestuurde screening en een nauwkeurige opvolging. De opvolging gebeurde onder andere via enkele nationale kankergegevensbanken in het VK. Deze registers zijn zeer uitgebreid en bieden bijzondere mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. De commissie die de uitkomst moest bevestigen, bestond uit twee pathologen en twee gynaecologisch-oncologen die niet wisten tot welke van de drie groepen de vrouwen behoorden.

De participatiegraad aan het screeningsprogramma was hoog. In de multimodale screeningsgroep benutten de deelnemers 80,8% en in de vaginale echografiegroep 78,0% van de aangeboden screeningsepisodes. Het artikel vermeldt echter niet welk percentage vrouwen deelnam. Aangezien we uit ervaring weten dat mensen die zich eenmaal laten screenen, meestal trouw blijven deelnemen aan volgende screeningsrondes, kunnen we verwachten dat in werkelijkheid het percentage deelnemers lager zal zijn dan het percentage bijgewoonde screeningsepisodes.

Van de 38 238 vrouwen uit de controlegroep die de vragenlijst invulden (37,7% respons), lieten er 1 660 (4,3%) toch een ovariumkankerscreening uitvoeren. De contaminatie lijkt dus gering, maar het reële belang ervan kunnen we moeilijk inschatten aangezien we niet weten of vrouwen die de vragenlijst niet invulden, vergeleken met diegenen die wel antwoordden, een ander profiel hadden wat betreft deelname aan ovariumkankerscreening.

Behalve het belang van de participatiegraad is ook de kwaliteit van de screeningstest van cruciaal belang om de potentiële waarde van een screeningsprogramma in te schatten. Over de hele studieperiode zou de sensitiviteit 59% (199 positieve screeningsresultaten en 338 bevestigde kankers) voor de multimodale screening en 51% (161 positieve screeningsresultaten en 314 bevestigde kankers) voor de vaginale echografie bedragen. De auteurs berekenen echter de sensitiviteit op basis van het aantal gediagnosticeerde kankers binnen het eerste jaar screening. Zo komen ze op een sensitiviteit van 84% voor multimodale screening (237 bevestigde kankers) en 73% voor vaginale echografie (221 bevestigde kankers). Door deze cijfers te gebruiken kiezen de auteurs eigenlijk voor een per protocolanalyse en krijgen we een vertekend beeld van de werkelijke accuraatheid van de screeningsmethodes.

Interpretatie van de resultaten

Pas vanaf 7 jaar zag men een statistisch significante daling in oorzaakspecifieke mortaliteit in de groep die werd uitgenodigd voor multimodale screening. Ook was er in deze groep een winst in mortaliteitsreductie wanneer men prevalentie ovariumkankers excludeerde. Uit één van de figuren kunnen we afleiden dat de hazard ratio's voor mortaliteit in de controlegroep blijven stijgen terwijl ze in de multimodale screeningsgroep na 7 jaar en in de vaginale echografiegroep na 9 jaar afvlakken. Op basis van deze bevindingen zouden we kunnen stellen dat het verschil tussen de interventiegroepen en de controlegroep na een langere follow-up waarschijnlijk zal toenemen. En daar ligt het kalf meteen gebonden, wat ook door de auteurs wordt vermeld. Ze geven zelf aan dat bij de power van de studie niet werd geanticipeerd op het uitgestelde effect van screening op ziektespecifieke mortaliteit. Studies met een langere follow-up-periode zullen dus hierover uitsluitel moeten geven.

Op basis van deze studie berekenden de auteurs een NNS van 641 (95% BI van 375 tot 1 934) om één overlijden ten gevolge van ovariumkanker te voorkomen, maar het is niet duidelijk op welke cijfers dit gebaseerd is. Interessant is wel dat uit het onderzoek blijkt dat er proportioneel meer vroege stadia van ovariumkanker (stadium I, II en IIIa) worden ontdekt door multimodale screening in vergelijking met de controlegroep (40% vs 26%; $p < 0.0001$ voor het verschil). Waarschijnlijk zal een vroegere ontdekking ook tot een betere prognose leiden, maar ook deze hypothese moet verder onderzocht worden. Hierbij zal ook de evaluatie van de levenskwaliteit van de patiënt een belangrijke plaats moeten krijgen.

De ongewenste effecten van screening waren beperkt. Voor iedere ontdekte ovariumkanker door screening ondergingen 2 vrouwen een vals-positieve chirurgie in de multimodale screeningsgroep en 10 in de vaginale echografiegroep.

In het editoriaal van dit nummer confronteren we de resultaten van deze studie systematisch met de **criteria van Wilson en Jungner (7)**.

Besluit van Minerva

Deze grootschalige gerandomiseerde gecontroleerde studie kon voor geen enkel screeningsprogramma voor ovariumkanker een winst in kankerspecifieke mortaliteit aantonen. Alleen in het screeningsinterval van 7 tot 14 jaar of alleen na exclusie van prevalentie ovariumkankers was er met een multimodale screening met bepaling van CA125 in serum ten opzichte van een controlegroep zonder screening een kleine winst aantoonbaar. Verder onderzoek op langere termijn is nodig om deze tendens te bevestigen.

Voor de praktijk

In de huidige richtlijnen over de aanpak van ovariumkanker komt systematische screening niet aan bod (1,4). NICE beveelt wel aan om vrouwen met symptomen of tekens van ovariumkanker (vrouw, zeker indien ouder dan 50 jaar, met persisterende of frequente (meer dan 12 keer per maand) klachten van opgeblazen gevoel in de buik, snel voldaan gevoel of verminderde eetlust, abdominale of pelvische pijn, toegenomen plasfrequentie of urgency; of vrouwen ouder dan 50 jaar met sinds 12 maanden last van spastisch colon) een CA 125-bepaling te doen en bij een waarde >35 IU/ml een echo van abdomen en bekken uit te voeren. Op basis van de resultaten van deze studie kunnen we naast deze case-finding geen systematische screening voor ovariumkanker met CA125-bepaling in serum of met vaginale echografie aanbevelen.

Referenties

1. Vergote I, Vlayen J, Heus P, et al. Ovarian cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 268. D/2016/10.273/49.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86. DOI: 10.1002/ijc.29210
3. Belgian Cancer Registry. Cancer survival in Belgium. Brussels: 2008. Available from: <http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/CancerSurvivalinBelgium.pdf>
4. National Institute for Health and Care Excellence. Ovarian cancer: recognition and initial management. NICE Clinical guideline 122. Published: 27 April 2011.
5. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71(2 Suppl):517-23. DOI: 10.1002/cncr.2820710205
6. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10261-1
7. Michiels B. Preventie door screening? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(2):29-30.

Verdund appelsap in plaats van orale rehydratie-oplossing voor milde acute gastro-enteritis bij kinderen?

Referentie

Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of dilute apple juice and preferred fluids vs electrolyte maintenance solution on treatment failure among children with mild gastroenteritis: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1966-74. DOI: 10.1001/jama.2016.5352

Duiding

Myriam Van Winckel, kindergastroenterologie, UZ Gent

Klinische vraag

Leidt het gebruik van verdund appelsap gevolgd door voorkeursdrank bij kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar met acute gastro-enteritis en minimale dehydratie tot meer ernstige dehydratie met nood aan intraveneuze rehydratie en hospitalisatie dan het gebruik van een orale rehydratie-oplossing?

Achtergrond

Orale rehydratie-oplossingen zijn aangewezen om kinderen met acute gastro-enteritis en matige dehydratie te behandelen (1). Ook worden ze als preventieve behandeling aanbevolen bij kinderen met een hoog risico op dehydratie (1). De evidentie voor deze aanpak komt hoofdzakelijk, maar niet uitsluitend, van studies die zijn uitgevoerd in landen met een laag of matig inkomen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 647 kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 28,3 maanden (SD 15,9)), 51,1% jongens, met een gewicht van minstens 8 kg (gemiddeld 15 kg (SD 12)), die in de voorbije 24 uur minstens drie episodes van braken en/of diarree hadden, waarbij de symptomen minder dan 96 uur aanwezig waren, die weinig tekens van dehydratie vertoonden (score <5 op de **Clinical Dehydration Scale** en capillaire refill <2 sec) (68,2% had geen tekens van dehydratie); rekrutering op de spoedgevallendienst van een universitair kinderziekenhuis in Toronto
- exclusiecriteria: chronische gastro-intestinale (zoals inflammatoir darmlijden, coeliakie,...) of andere (zoals diabetes mellitus, ...) aandoeningen, postnatale leeftijd <30 weken na prematuriteit, galbraken, bloedbraken, rood anaal bloedverlies, klinische tekens van acuut abdomen, nood aan onmiddellijke, intraveneuze rehydratie.

Onderzoeksopzet

Enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie

- twee onderzoeksgroepen:
 - verdund appelsap (1/1 verdund met water) tot 2 liter, gevolgd door voorkeursdrank (melk, fruitsap, frisdrank, sportdrank,...) (n=323)
 - orale rehydratie-oplossing (ORO) (met dezelfde kleur als appelsap en gezoet met sucralose) tot 2 liter, gevolgd door het advies om dranken met een hypertone concentratie van glucose en elektrolyten te vermijden (n=324)
- op de spoedgevallendienst kregen alle kinderen om de 2 tot 5 minuten 5 ml van het toegewezen vocht toegediend; aan kinderen die braakten, gaf men oraal ondansetron; na

klinisch onderzoek besliste de spoedarts of dezelfde of een alternatieve orale rehydratie voortgezet kon worden en of een intraveneuze rehydratie nodig was

- de ouders kregen na ontslag de opdracht om 10 ml/kg voor elke episode van diarree en 2 ml/kg voor elke episode van braken vocht toe te dienen
- follow-up: via dagelijkse, telefonische opvolging tot 24 uur symptoomvrij; via brief na 5 onbeantwoorde telefoonoproepen; via een dagboek met registratie van bezoeken aan een arts en frequentie van braken en diarree; via 2 provinciale gegevensbanken voor informatie over bezoeken op spoedgevallen, hospitalisaties, ongewenste effecten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: therapiefalen, een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit 1) beslissing van de spoedarts om naar een andere vorm van rehydratie over te schakelen; het binnen de 7 dagen voorkomen van 2) $\geq 3\%$ gewichtsverlies of een score ≥ 5 op de Clinical Dehydration Scale, 3) hospitalisatie of intraveneuze rehydratie, 4) onvoorzien bezoek aan een arts; 5) aanhoudende symptomen van braken of diarree ($\geq 3x$ binnen de 24 uur) meer dan 7 dagen na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: intraveneuze rehydratie op de spoedgevallen en tijdens een volgend bezoek binnen de 7 dagen, hospitalisatie op de spoedgevallen en na een volgend bezoek binnen de 7 dagen, frequentie van diarree en braken, percentage gewichtsverandering na 72-84 uur, de afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaat
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - minder therapiefalen met verdund appelsap dan met ORO: 54/323 (16,7%) versus 81/324 (25%); verschil van -8,3% (97,5% BI van $-\infty$ tot -2,0%; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit en $p = 0,006$ voor superioriteit)
- secundaire uitkomstmaten:
 - minder intraveneuze rehydratie binnen de 7 dagen in de groep met verdund appelsap (2,5%) versus de groep met ORO (9%); verschil van -6,5% (99% BI van -11,6 tot -1,8%)
 - minder intraveneuze rehydratie op spoedgevallen in de groep met verdund appelsap (0,9%) versus de groep met ORO (6,8%); verschil van -5,9% (99% BI van -10,5% tot -2%)
 - geen verschil in frequentie van braken en diarree, noch in gewichtsverandering tussen de onderzoeksgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat bij kinderen met milde gastro-enteritis en minimale dehydratie, een initiële orale hydratatie met verdund appelsap gevolgd door voorkeursdrank resulteert in minder therapiefalen dan hydratatie met een orale rehydratie-oplossing. In veel hogelinkomenslanden kan het gebruik van verdund appelsap en voorkeursdrank een aanvaardbaar alternatief zijn voor orale rehydratie-oplossing bij kinderen met milde gastro-enteritis en minimale dehydratie.

Financiering van de studie

Physician Services Incorporated Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie wordt uitgebreid beschreven. Van de 3 668 gerekruteerde kinderen zijn er 3 021 geëxcludeerd. Opvallend is dat de afwezigheid van onderzoekspersoneel op het moment van de consultatie op de spoedgevallendienst de belangrijkste reden voor exclusie was (1 297/3 021). Selectiebias is dus niet uitgesloten want men heeft niet nagekeken of er een verschil in basiskarakteristieken bestond tussen de populatie die uitgesloten en de populatie die geïnccludeerd werd. De randomisatie gebeurde computergestuurd in blokken van 8 patiënten en met **concealment of allocation**. Het feit dat de basiskarakteristieken niet verschilden tussen de interventie- en de controlegroep bewijst dat de randomisatie correct is uitgevoerd. Ook de blinding van het behandelend personeel van de spoedgevallendienst is goed beschreven. De beide oplossingen (verdund appelsap en orale rehydratie-oplossing) hadden een identieke kleur en daarnaast werd het advies om na ontslag wel of niet gesuikerde dranken te mijden in een aparte gesloten envelop aan de ouders meegegeven. Door de verschillende smaak van de oplossingen en door het verschil in advies aan de ouders konden de kinderen en hun ouders niet geblindeerd worden. Ondanks deze uitgebreide beschrijving van de methodologie missen we duidelijke criteria om intraveneuze rehydratie op de spoedgevallendienst op te starten.

De onderzoekers deden grote inspanningen om de follow-up zo optimaal mogelijk te laten verlopen. De studie-uitval is beperkt. Slechts 3 patiënten konden niet in de intention to treat analyse opgenomen worden. De onderzoekers wilden in de eerste plaats de non-inferioriteit van verdund appelsap ten opzichte van een orale rehydratie-oplossing aantonen. Aangezien het effect van een orale rehydratie-oplossing in deze patiëntenpopulatie niet duidelijk is aangetoond, kon de waarde van de arbitrair gekozen non-inferioriteitsdrempel in twijfel getrokken worden. Evenmin is bij de omschakeling naar een superioriteitsprotocol de p-waarde aangepast (2).

Resultaten in perspectief

Deze unicenter studie bij zuigelingen en jonge kinderen met een acute gastro-enteritis en geen of slechts minimale tekens van dehydratie toont aan dat de kans op therapiefalen groter is met een orale rehydratie-oplossing dan met verdund appelsap en voorkeursdrank. In een **post-hoc analyse** zag men dat voor verschillende leeftijdsintervallen de non-inferioriteit niet aangetoond kon worden en ook dat een statistisch significant voordeel voor de groep met verdund appelsap pas optrad vanaf de leeftijd van 4,5 jaar. Na verdere analyse van de samengestelde uitkomstmaat zag men dat alleen intraveneuze rehydratie statistisch significant minder voorkwam in de groep met verdund appelsap. Bovendien toonde een andere secundaire uitkomstmaat aan dat er alleen voor intraveneuze rehydratie op de spoedgevallendienst een statistisch significant verschil bestond. Dit doet vermoeden dat waarschijnlijk oudere kinderen met meer smaakervaring het appelsap vlotter dronken dan een orale rehydratie-oplossing en dus minder snel in aanmerking kwamen voor intraveneuze rehydratie.

De studie kon geen verschil in hospitalisaties en onvoorziene bezoeken aan de arts aantonen. Een oudere, niet-geblindeerde RCT (3) kon met een preventief gebruik van orale rehydratie-oplossingen wel een daling van het aantal ongeplande vervolggconsultaties aantonen (NNT 16 met 95% BI van 8 tot 508), maar vond geen verschil in hospitalisaties.

Tussen beide groepen was er evenmin een verschil in stoelgangsfrequentie. Dit gaat in tegen de aanbeveling om hyperosmolare dranken zoals appelsap, fruitsap en frisdrank te vermijden wegens de verhoogde kans op osmotische diarree (1). Eerder onderzoek kon aantonen dat het gebruik van fruitsap alleen meer diarree gaf tijdens de eerste dag (4). We moeten wel opmerken dat men in de initiële fase van de huidige studie verdund appelsap en dus geen hyperosmolare drank gebruikte.

Tot slot moeten we er nog op wijzen dat dit onderzoek uitgevoerd werd op de spoedgevallendienst van een tertiair ziekenhuis en het dus niet zeker is of deze resultaten naar onze eerste lijn geëxtrapoleerd kunnen worden. Ook zijn kinderen met ernstige dehydratie uitgesloten wat bijvoorbeeld de kans op waterintoxicatie met hypo-osmolare vloeistoffen beperkt.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie kunnen we besluiten dat er geen reden is om een orale rehydratie-oplossing preventief te adviseren bij gezonde kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar met een lichaamsgewicht van meer dan 8 kg die zich op een spoedgevallendienst presenteren met een acute gastro-enteritis zonder of met lichte tekens van dehydratie. Het promoten van voldoende vochtinname met verdund appelsap en drank naar keuze was niet inferieur aan een orale rehydratie-oplossing om intraveneuze rehydratie te voorkomen.

Voor de praktijk

Orale rehydratie-oplossingen zijn aangewezen om kinderen met acute gastro-enteritis en matige dehydratie te behandelen. Hierbij wordt de toediening van 50 tot 75 ml/kg ORO over 4 tot 6 uur in frequente en kleine hoeveelheden aangeboden (GRADE 1B). De huidige studie toont aan dat het niet nodig is om bij gezonde kinderen tussen 6 maanden en 5 jaar met een acute gastro-enteritis zonder of met lichte tekens van dehydratie orale rehydratie-oplossingen te gebruiken. Het promoten van voldoende vochtinname met gewone dranken zoals verdund appelsap lijkt een goed alternatief. Deze studie doet geen uitspraak over het belang van een preventieve behandeling bij kinderen met een hoog risico op dehydratie. Zuigelingen jonger dan 6 maanden lopen bij het doormaken van een acute gastro-enteritis immers meer risico op dehydratie waardoor het in deze leeftijdsgroep waarschijnlijk belangrijker is om met een preventief gebruik van orale rehydratie-oplossing vochtverlies via diarree/braken te compenseren (1).

Referenties

1. Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G, et al. Acute gastro-enteritis. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2011;40:S118-36.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
3. Duggan C, Lasche J, McCarty, et al. Oral rehydration solution for acute diarrhea prevents subsequent unscheduled follow-up visits. *Pediatrics* 1999;104:e29.
4. Valois S, Costa-Ribeiro H Jr, Mattos A, et al. Controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the impact of fruit juice consumption on the evolution of infants with acute diarrhea. *Nutr J* 2005;4:23. DOI: 10.1186/1475-2891-4-23

Doelgerichte behandelingsstrategie van reumatoïde artritis

Referentie

Markusse IM, Akdemir G, Dirven L et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:523-31. DOI: 10.7326/M15-0919

Duiding

René Westhovens, Dienst Reumatologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

Klinische vraag

Wat is na 10 jaar het effect van 4 doelgerichte behandelingsstrategieën op functioneren en radiologische gewrichtsschade bij patiënten met beginnende reumatoïde artritis (RA)?

Achtergrond

De BeSt (Behandel Strategieën in RA)-studie toonde aan dat een initiële combinatietherapie met prednison of met infliximab na 1 jaar resulteerde in meer functionele verbetering en minder radiologische gewrichtsschade dan een sequentiële of step-upcombinatietherapie (1). De onderzochte behandelingsstrategieën verliepen gecontroleerd en doelgericht. Hierbij werd de initiële (combinatie)-therapie op basis van frequente metingen van de ziekteactiviteit aangepast om vooropgestelde doelstellingen te bereiken. Deze publicatie rapporteert de resultaten van deze aanpak na 10 jaar follow-up.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 508 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 54 (SD 13) jaar), ongeveer 70% vrouwen, met sinds minder dan 2 jaar (mediaan 23 weken) symptomen van actieve reumatoïde artritis (RA) volgens de **criteria van de American College of Rheumatology**; een gemiddelde **Disease Activity Score (DAS)-score** 4,4 en een functiebeperking met gemiddelde **Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score** 1,4 bij inclusie; rekrutering in 2 universitaire en 18 niet-universitaire ziekenhuizen in Nederland
- exclusiecriteria: voorafgaande behandeling met Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's), maligniteiten in de laatste 5 jaar, beenmerghypoplasie, zwangerschap en zwangerschapswens, ongecontroleerde diabetes mellitus, lever- en nierfunctiestoornissen, alcohol- en drugsmisbruik.

Onderzoeksopzet

Open label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

- met 4 onderzoeksarmen:
 - sequentiële monotherapie, startend met methotrexaat (MTX)
 - step-upcombinatietherapie, startend met MTX
 - initiële combinatietherapie met MTX, sulfasalazine en prednison
 - initiële combinatietherapie met MTX en infliximab
- voor elke strategie voorzag het protocol aanpassingen van de therapie op basis van de ziekteactiviteit, gemeten tijdens driemaandelijke raadplegingen: bij een DAS >2,4 werd de medicatie gewijzigd of werd de dosis opgedreven; bij een DAS ≤2,4 gedurende ≥6 maanden werd de medicatie afgebouwd en bij een DAS ≤1,6 gedurende ≥6 maanden werd de medicatie gestopt
- follow-up: 10 jaar met driemaandelijke bezoeken om de functionele status na te gaan, laboratoriumtesten uit te voeren en ongewenste effecten te registreren; jaarlijkse radiografie van handen en voeten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in fysiek functioneren gemeten met de HAQ-score tijdens 10 jaar follow-up; verschil in toename ten opzichte van de beginwaarde van radiologische gewrichtsschade van handen en voeten gemeten met de gemodificeerde **Sharp-Van der Heijde (SHS)-score** na 10 jaar follow-up
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot respons (DAS $\leq 2,4$), incidentie van ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten (zoals levensbedreigende aandoening, overlijden, maligniteit, hospitalisatie, congenitale afwijking), gestandaardiseerde mortaliteitsratio ten opzichte van de globale populatie
- zowel intention to treat als per protocolanalyse.

Resultaten

- studie-uitval bedroeg 38%
- gedurende een follow-up van 10 jaar was er geen verschil in HAQ-score tussen de 4 behandelingsstrategieën ($p < 0,12$); na een daling in het eerste jaar (1) bleef de HAQ-score stabiel tijdens de verdere follow-up
- na een follow-up van 10 jaar was er geen verschil in radiologische schade tussen de 4 behandelingsstrategieën ($p = 0,085$; $p = 0,061$; $p > 0,10$ voor de verschillende vergelijkingen); tijdens de follow-up van 10 jaar nam de SHS-score mediaan toe met 1,5 (IQR 0,0 tot 6,0) tot 3 (IQR 0,3 tot 11,13)
- alleen tijdens het eerste jaar was er in de groepen met initiële combinatietherapie meer respons (DAS $< 2,4$) (1); na 10 jaar had respectievelijk 84%, 77%, 83% en 84% een DAS $\leq 2,4$ ($p = 0,72$ voor het verschil) en respectievelijk 51%, 49%, 53% en 53% een DAS $\leq 1,6$ ($p = 0,94$ voor het verschil)
- gedurende een follow-up van 10 jaar was er geen verschil in ongewenste effecten ($p = 0,159$), noch in ernstige ongewenste effecten ($p = 0,47$) tussen de 4 behandelingsstrategieën
- tussen de behandelingsstrategieën was er geen verschil ($p = 0,81$) in mortaliteitsratio ten opzichte van de globale populatie (1,16 met 95% BI van 0,92 tot 1,46).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met recent ontstane reumatoïde artritis een initiële (tijdelijke) combinatietherapie resulteert in een vluggere klinische verbetering en dat een doelgerichte behandeling bepalend is voor de resultaten op lange termijn. Medicatievrije remissie met preventie van functionele achteruitgang en van klinisch relevante radiologische gewrichtsschade, alsook het bereiken van een normale overleving zijn realistische uitkomsten.

Financiering van de studie

Nederlands College van Zorgverzekeraars, Schering-Plough en Janssen.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors waren niet betrokken bij de studie-opzet, de follow-up, de gegevensverzameling en -analyse en de publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie wou men bij zoveel mogelijk patiënten een goede inflammatoire ziektecontrole bekomen. Men vergeleek verschillende behandelingsstrategieën die tijdens de follow-up aangepast konden worden. Die opzet is voor de dagelijkse praktijk veel relevanter dan een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie waarbij men 2 therapieën vergelijkt zonder aanpassingen van de therapie bij follow-up toe te laten. Functionaliteit en radiologische gewrichtsschade zijn gemeten met gevalideerde meetinstrumenten. De specifiek opgeleide onderzoeksverpleegkundigen die instonden voor de follow-up, waren blind voor de toewijzing. Ook de radiografieën zijn op een geblindeerde manier door 2 radiologen onafhankelijk

van elkaar beoordeeld. De **interobservercoëfficiënt** tussen die twee was 0,96 (95% BI tussen 0,95 en 0,97). Voor de analyse van de HAQ-score maakte men terecht gebruik van een lineair mixed model (2). De studie-uitval bedroeg 38%. Patiënten die uitvielen, waren ouder en hadden hogere HAQ-scores wat tot een overschatting van het behandel-effect geleid kan hebben. Bovendien was de uitval lager voor de initiële combinatietherapie met MTX en infliximab ($p < 0,031$) en ook dit onevenwicht kan de resultaten vertekend hebben.

Interpretatie van de resultaten

Deze publicatie van de BeSt-studie toont aan dat het toepassen van een doelgerichte behandelingsstrategie met driemaandelijke aanpassing van de therapie om de ziekteactiviteit onder een afgesproken niveau te houden, na 10 jaar resulteert in een duurzame onderdrukking van de ziekteactiviteit (ongeveer 50% remissie en 80% lagere ziekteactiviteit), alsook in het vrijwaren van radiologische gewrichtsschade en functieverlies. Het succes van een dergelijke benadering werd reeds eerder gerapporteerd in de TICORA (Tight Control for Rheumatoïd Arthritis)-studie (3). In deze studie bleek de behandeling met als doel een DAS $\leq 2,4$ superieur te zijn ten opzichte van de routinebehandeling die geen rekening hield met ziekteactiviteit. De tot op heden als onvermijdbaar beschouwde evolutie naar gewrichtsdestructie, beperking en handicap bij reumatoïde artritis zou dus met dergelijke aanpak vermeden kunnen worden. Dit kan bovendien gebeuren zonder toename van (ernstige) ongewenste effecten. Ook de overleving van reumapatiënten zou met deze strategie kunnen normaliseren. Naar analogie hiermee toonden de NEO-RACo- (4) en de CAMERA-studie (5) aan dat het bekomen van een lage ziekteactiviteit een haalbare uitkomstmaat is.

Uit een vergelijking tussen de groepen blijkt ook dat biologische therapieën zoals TNF-blokkers in het initiële stadium van de ziekte weinig meerwaarde bieden. Deze vaststelling wordt bevestigd door een recente meta-analyse (6). Om de ziekteactiviteit initieel onder controle te krijgen bleek een combinatietherapie van methotrexaat en 'klassieke' DMARD's statistisch niet significant te verschillen van een combinatietherapie van methotrexaat en 'biologische' DMARD's. Wanneer of bij welke individuele patiënten in een vroeg stadium toch een biologische therapie ingeschakeld dient te worden, moet echter verder onderzocht worden. Momenteel zijn de klassieke prognostische merkers zoals reumafactor, CCP-antistoffen, genetica... hiervoor niet bruikbaar in de dagelijkse praktijk (7). De Vlaamse CareRA studie (8) toonde aan dat een initiële combinatiebehandeling van methotrexaat en tijdelijk (snel werkende) orale glucocorticoïden (30 mg prednison per dag, over 5 weken te verlagen naar 5 mg per dag en na 28 weken te stoppen) 70% klinische remissie gaf na 1 jaar met weinig functieverlies en nauwelijks radiologische schade. Dit resultaat gold zowel voor patiënten met goede als voor patiënten met slechte 'klassieke' prognostische merkers.

Besluit van Minerva

Deze open label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat een doelgerichte behandeling bij patiënten met recente reumatoïde artritis na 10 jaar leidt tot een daling van ziekteactiviteit en het vermijden van functieverlies en radiologische gewrichtsschade. Dit resultaat is onafhankelijk van de initieel gestarte (combinatie-)therapie.

Voor de praktijk

Het stellen van de diagnose en het starten van een behandeling bij reumatoïde artritis gebeurt door de huisarts en de reumatoloog samen (9,10). Hierbij moet ook het overleg met de patiënt centraal staan (10). Het doel van de behandeling is de ziekteactiviteit te verlagen en eventueel remissie te bekomen (9,10). De recente Europese richtlijn beveelt aan om in de initiële fase van de ziekte methotrexaat in combinatie met glucocorticoïden (gedurende minder dan 6 maanden) op te starten (10). Het belang van glucocorticoïden werd vroeger reeds aangetoond in meerdere studies (11-13). Bij onvoldoende resultaat kunnen andere klassieke of biologische DMARD's aan de behandeling toegevoegd worden (10). Als de patiënt asymptomatisch blijft, is het mogelijk om de dosis van een bepaald geneesmiddel of het aantal geneesmiddelen bij combinatietherapie te verlagen, terwijl men de ziekteactiviteit verder monitort. De hoger besproken studie onderbouwt het belang van deze doelgerichte behandelingsstrategie. Een snelle diagnose en therapiestart blijft hierbij een belangrijke uitdaging (14).

De toepassing van dergelijke strategie is zeker nog niet uniform, maar de te nemen horden zijn geïdentificeerd wat een verbetertraject mogelijk maakt (15). Daarenboven is het beter begrijpen van de patiënt in de initiële stadia van de ziekte cruciaal voor een optimaal succes van een dergelijke strategie (16).

Productnamen

- Infliximab = Inflectra[®], Remicade[®], Remsima[®]

Referenties

1. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90. DOI: 10.1002/art.21405
2. Poelman T, Michiels B. Herhaalde metingen, hoe analyseren? *Minerva* 2016;15(6):155-7.
3. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2
4. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis* 2013;72:851-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365
5. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9. DOI: 10.1136/ard.2007.071092
6. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777. DOI: 10.1136/bmj.i1777
7. De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, et al. The performance of matrices in daily clinical practice to predict rapid radiologic progression in patients with early RA. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:627-31. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.004
8. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511-2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
9. Reumatoïde artritis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 11/03/2014. Laatste contextuele review: 11/03/2014.
10. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017 (in press March 2017).
11. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)01300-7
12. Westhovens R. Lage dosis prednisolone toegevoegd aan behandeling van reumatoïde artritis. *Minerva* 2006;5(8):126-8.
13. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70. DOI: 10.1002/art.21298
14. De Cock D, Meyfroidt S, Joly, et al. A detailed analysis of treatment delay from the onset of symptoms in early rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2014;43:1-8. DOI: 10.3109/03009742.2013.805242
15. Meyfroidt S, van Hulst L, De Cock D, et al. Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014;43(4):265-72. DOI: 10.3109/03009742.2013.863382
16. Van der Elst K, Meyfroidt S, De Cock D, et al. Unraveling patient-preferred health and treatment outcomes in early rheumatoid arthritis: a longitudinal qualitative study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1278-87. DOI: 10.1002/acr.22824

Zelfregulatiestrategieën ter preventie van gewichtstoename en obesitas bij jongvolwassenen

Referentie

Wing RR, Tate DF, Espeland MA, et al; Study of Novel Approaches to Weight Gain Prevention (SNAP) Research Group (2016). Innovative self-regulation strategies to reduce weight gain in young adults: the Study of Novel Approaches to weight gain Prevention (SNAP) randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176:755-62. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1236

Duiding

Rozemarijn Jeannin, Kenniscentrum Eetexpert

Klinische vraag

Wat is na drie jaar het effect van zelfregulatiestrategieën met grote of kleine leefstijlaanpassingen versus een controlegroep met minimale interventie op de preventie van gewichtstoename en obesitas bij jongvolwassenen?

Achtergrond

Observationele studies hebben aangetoond dat, in vergelijking met andere leeftijdsgroepen, bij jongvolwassenen tussen 18 en 35 jaar het gewicht sneller toeneemt (1) en gepaard gaat met een hogere mortaliteit (2). Het effect van preventieprogramma's om gewichtstoename in deze leeftijdsgroep te beperken is onvoldoende aangetoond (3). Het aantal beschikbare studies is beperkt en zeer heterogeen. Bovendien includeren ze vaak een klein aantal personen en hebben ze een korte follow-up.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 599 deelnemers tussen 18 en 35 jaar (gemiddeld 28,2 (SD 4,4) jaar), 78% vrouwen, met een BMI tussen 21 en 30,9 (gemiddeld 25,4 (SD 2,6)) kg/m²; rekrutering via e-mail van personen die bezorgd waren om op termijn in gewicht toe te nemen
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van eetstoornis, niet in staat zijn om te wandelen.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie

- met drie onderzoeksgroepen:
 - controlegroep (n=202): 1 face-to-face-informatiesessie waarbij uitleg gegeven werd over de risico's van gewichtstoename, het concept van zelfregulatie en een overzicht van kleine en grote leefstijlaanpassingen om gewichtstoename te voorkomen
 - interventie 1 (n=200): zelfregulatie van gewichtstoename met kleine veranderingen in het dagelijkse leven op vlak van dieet (100 kcal/d minder inname) en fysieke activiteiten (100 kcal/d meer verbruik) door bijvoorbeeld reductie van frisdrank en fastfood, meer de trap nemen, enzovoort
 - interventie 2 (n=197): zelfregulatie van gewichtstoename met grote veranderingen in het dagelijkse leven op vlak van calorie-inname (500-1 000 kcal minder t.o.v. de basisinname) en fysieke activiteit (graduele toename van matig intense fysieke activiteiten tot 250 min/week); het doel was om in de eerste 8 weken een gewichtsverlies van 2,3 kg (indien BMI <25) tot 4,5 kg (indien BMI ≥25) te bekomen, om nadien vooral door fysieke activiteit en indien nodig ook via caloriereductie het bekomen gewichtsverlies te behouden

- beide interventiegroepen kregen 10 face-to-facegroepssessies gespreid over 4 maanden, gevolgd door een jaarlijkse online-‘opfriscampagne’
- om zelfregulatie te bevorderen moesten alle deelnemers dagelijks hun gewicht meten en online registreren; hierop kregen ze maandelijks online feedback en advies; alle deelnemers kregen per kwartaal een nieuwsbrief en een gepersonaliseerd feedbackrapport op hun meetgegevens
- follow-up op 4,12 en 24 maanden (alle deelnemers), 36 en 48 maanden (respectievelijk 80% en 20% van de deelnemers).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde gewichtsverandering gedurende 3 jaar follow-up
- secundaire uitkomstmaten: percentage deelnemers met een gewichtstoename na 3 jaar van minstens 0,45 kg, incidentie van obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²), verschil tussen startgewicht en gewicht na 2 jaar
- mixed effects model.

Resultaten

- gedurende 3 jaar was er statistisch significant meer gewichtsverlies in interventiegroep 2 (grote veranderingen) en interventiegroep 1 (kleine veranderingen) versus de controlegroep (resp. $p < 0,001$ en $p = 0,02$), alsook in interventiegroep 2 versus interventiegroep 1 ($p < 0,001$) (zie tabel); het gewicht was maximaal gedaald na 4 maanden (-3,5 kg in interventiegroep 2 en -1,5 kg in interventiegroep 1) om nadien opnieuw toe te nemen tot de beginwaarde (interventie 2) of 0,5 kg boven de beginwaarde (interventie 1)
- gedurende 3 jaar was het percentage personen met een gewichtstoename van $\geq 0,45$ kg statistisch significant lager in interventiegroep 2 versus de controlegroep ($p < 0,001$) en interventiegroep 1 ($p = 0,02$), ook was de incidentie van obesitas groter in de controlegroep versus interventiegroep 1 ($p = 0,002$) en interventiegroep 2 ($p = 0,02$), maar was er geen verschil tussen interventiegroep 1 en interventiegroep 2 ($p = 0,27$) (zie tabel).

Tabel.

	Controle	Interventie 1	Interventie 2
Primaire uitkomstmaten			
Gewichtsverandering (kg)***	0,26 (0,22) ^{a,b}	-0,56 (0,22) ^{a,c}	-2,37 (0,22) ^{b,c}
Secundaire uitkomstmaten			
Gewichtstoename $\geq 0,45$ kg na 3j (%)***	40,8 (4,4) ^b	32,5 (3,8) ^c	23,6 (2,8) ^{b,c}
Ontstaan obesitas** (%)	16,9 (2,7) ^{a,b}	7,9 (2,0) ^a	8,6 (2,0) ^b
Gewichtsverschil na 2j (kg)***	0,54 (0,33) ^{a,b}	-0,77 (0,33) ^a	-1,50 (0,34) ^b

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; ^a controle vs. interventie 1: $p < 0,05$, ^b controle vs. interventie 2: $p < 0,05$,

^c interventie 1 vs. interventie 2: $p < 0,05$.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zelfregulatie met kleine of grote veranderingen in eet- en beweeggedrag de gewichtstoename deed afnemen bij jongvolwassenen over een periode van 3 jaar in vergelijking met een controlegroep. De interventie met grote veranderingen was effectiever.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute.

Belangenconflicten van de auteurs

1 auteur is lid van de wetenschappelijke adviesraad van Weight Watchers International.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Tijdens de rekrutering richtte men zich expliciet op personen die bezorgd waren om in de toekomst in gewicht toe te nemen. Het gaat dus om een gemotiveerde steekproef waardoor **selectiebias** niet uitgesloten is. Men nam ook maatregelen om studie-uitval te beperken door bijvoorbeeld een vergoeding voor follow-upmetingen te voorzien. Ook dat zal de generaliseerbaarheid van de resultaten beperken. De randomisering verliep computergestuurd in blokken met stratificatie voor geslacht, etniciteit en onderzoekscentrum. De basiskennmerken waren niet verschillend tussen de onderzoeksgroepen. Men bereikte de vooropgestelde steekproefgrootte om met 90% power een gemiddeld verschil van 1,36 kg in gewichtsverandering tussen de onderzoeksgroepen te kunnen aantonen. De klinische relevantie van dit verschil is echter niet duidelijk. Ook de betekenis van de secundaire uitkomstmaat 'gewichtstoename van $\geq 0,45$ kg' kan in vraag gesteld worden, aangezien deze gewichtstoename ook verklaard kan worden door dagelijkse veranderingen in hormoon- en vochtthuishouding. De uitkomstmaten zijn op een geblindeerde manier gemeten en voor de analyse maakte men gebruik van het lineair mixed model (4). Deze complexe regressieanalyse laat toe om het behandel-effect te berekenen, rekening houdend met de variatie van metingen over de tijd bij 1 deelnemer en de mogelijke interactie tussen deze variatie en de effectgrootte. Bovendien houdt men met deze methode ook rekening met confounders.

Resultaten in perspectief

Deze studie focust enkel op gewicht en gaat voorbij aan het onderscheid tussen normaal en gezond gewicht. Bij een BMI tussen bepaalde grenzen (volgens de WHO tussen 18,5 en 25) spreken we over 'normaal gewicht'. Bij 'gezond gewicht' leggen we de nadruk op de manier waarop dit gewicht bereikt wordt en/of op het feit of de persoon kampt met gewichts-gerelateerde klachten (fysiek of psychosociaal) (5). Zo kan iemand met een normale BMI die maaltijden overslaat of purgeert, geen gezond gewicht hebben. Anderzijds kan iemand met overgewicht zonder co-morbiditeit die er voorts een gezonde leefstijl op nahoudt, wel een gezond gewicht hebben. Hoewel op populatieniveau de relatieve kans op metabole gezondheid afneemt naarmate de BMI stijgt, moeten gevolgtrekkingen op individueel niveau dus heel voorzichtig genomen worden (6).

Een van de inclusiecriteria van de hier besproken studie was een BMI ≥ 21 kg/m². Hiermee wilden de onderzoekers garanderen dat de beoogde gewichtsafname van 2,3 kg in de interventiegroep met grote veranderingen op een veilige manier kon gebeuren. Met welzijns- en gezondheidsfactoren werd hierbij echter onvoldoende rekening gehouden. Ook de exclusiecriteria in verband met risico van eetstoornissen (voormalige eetstoornis, ontstaan van eetstoornis tijdens de studie, te sterke gewichtsafname) waren beperkt. Men includeerde hoofdzakelijk jonge vrouwen die bezorgd waren over gewichtstoename, en dat is nu net de belangrijkste risicogroep voor het ontstaan van eetstoornissen (7).

De interventies in deze studie bevatten zinvolle elementen die stroken met preventie en aanpak van obesitas maar leggen de focus exclusief op gewichtsverlies en dat kan verschillende nadelige gevolgen hebben, zoals een verhoogd risico van verstoord eetgedrag (7), en zelfs sterkere gewichtstoename in de toekomst (8). Bovendien zou elke interventie die inzet op de preventie (of aanpak) van obesitas, rekening moeten houden met de preventie van eetstoornissen (5,9,10). We zien dat in deze studie dagelijks (!) wegen als zelfcontrolestrategie centraal wordt gesteld, dat beweging gekoppeld wordt aan het verbranden van calorieën, dat men in interventiegroep 2 calorie- en vetinname moet registreren en dat er bij gewichtstoename tijdens de opvolgperiode maaltijdvervangers bezorgd worden. Deze aanpak strookt niet met een gezonde leefstijl waarbij er een ontspannen houding bestaat tegenover eten en

bewegen. Deze strategieën kunnen daarom preoccupatie met eten en gewicht in de hand werken. Om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit op vlak van gezondheidswinst en over de veiligheid (vermijden van schadelijke effecten) van de interventies, ontbreken daarnaast verschillende gegevens, zoals een correcte inschatting en opvolging van het eetgedrag, het psychisch welzijn (bv. lichaamsontevredenheid, zorgen over gewicht) en het metabole welzijn van de deelnemers. In tegenstelling tot de controlegroep en interventiegroep 1 zien we initieel een sterker gewichtsverlies in interventiegroep 2. Tijdens de verdere follow-up nam het gewicht in deze groep echter snel opnieuw toe en na drie jaar was het verschil in gewicht tussen beide interventiegroepen nagenoeg verdwenen. Ook op de meeste secundaire gewichtsuitkomsten scoorde interventie 2 na 3 jaar niet beter dan interventie 1. Deze vaststelling is zeer suggestief voor een jojo-effect waarbij het lichaam bij een lagere energie-inname overschakelt op een lager energieverbruik. De conclusie van de auteurs dat interventie 2 met een initieel forse gewichtsafname effectiever is dan interventie 1, die meer aansluit bij een gezonde leefstijl, is dus voorbarig. Ook ander onderzoek kon aantonen dat adolescenten die extreme vermageringstechnieken gebruikten, na 10 jaar een hogere BMI hadden dan hun leeftijdsgenoten die niet lijdten (8). Langetermijnstudies zijn dus noodzakelijk om hierover een duidelijke uitspraak te doen.

Snelle gewichtsveranderingen kunnen ook eetbuien doen ontstaan vanuit fysiologische tekorten maar ook vanuit een gevoel van deprivatie. Alles-of-niets-denken, zwart-wit-denken rond ‘gezond’ en ‘on gezond’ voedsel, strenge diëetregels creëren gevoelens van deprivatie en vroeg of laat faalt hierdoor de zelfregulatie. Daartegenover staat een meer flexibele, gematigde houding waarbij bepaald voedsel in minder grote hoeveelheid gegeten wordt, zonder het van het menu te schrappen en waarbij realistische doelen gesteld worden. In onderzoek is aangetoond dat deze focus op gezonde leefstijl, eventueel gecombineerd met een energiebeperkt dieet, gepaard gaat met minder risico van eetbuien (11).

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch goed opgezette, gecontroleerde gerandomiseerde studie kunnen we besluiten dat een zelfregulatiestrategie gericht op snel gewichtsverlies op korte termijn effectiever is in de preventie van gewichtstoename en obesitas dan kleinere aanpassingen in leefstijl. De klinische relevantie van deze winst is echter onzeker en de werkzaamheid op lange termijn is onvoldoende aangetoond. Bovendien hebben we geen gegevens over het risico van eetstoornissen of andere psychische ongewenste effecten.

Voor de praktijk

De huidige Belgische richtlijnen geven geen informatie over de preventie van gewichtstoename en obesitas bij jongvolwassenen (12). Meerdere buitenlandse richtlijnen raden een snel gewichtsverlies af bij jongeren en volwassenen wegens het risico van eetstoornissen en hernieuwde gewichtstoename (5,9). De resultaten van de hier besproken studie zijn zeker niet overtuigend om zelfregulatiestrategieën gericht op initieel sterk gewichtsverlies te implementeren. De studie gaat bovendien voorbij aan het feit dat preventie van obesitas hand in hand moet gaan met de preventie van eetstoornissen. Als we ons te eenzijdig focussen op de risico's die een te hoge vetmassa met zich meebrengt en enkel inzetten op gewichtsverlies, lopen we het risico dat het probleem verschuift van obesitas naar een eetstoornis. De draaiboeken van Eetexpert bieden huisartsen en andere hulpverleners handvaten voor obesitaspreventie binnen een brede visie op gezondheid (13).

Referenties

1. Williamson DF, Kahn HS, Remington PL, Anda RF. The 10-year incidence of overweight and major weight gain in US adults. *Arch Intern Med* 1990;150:665-72. DOI: 10.1001/archinte.1990.00390150135026
2. Adams KF, Leitzmann MF, Ballard-Barbash R, et al. Body mass and weight change in adults in relation to mortality risk. *Am J Epidemiol* 2014;179:135-44. DOI: 10.1093/aje/kwt254
3. Hebden L, Chey T, Allman-Farinelli M. Lifestyle intervention for preventing weight gain in young adults: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Obes Rev* 2012;13:692-710. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2012.00990.x
4. Poelman T, Michiels B. Herhaalde metingen, hoe analyseren? *Minerva* 2016;15(6):155-7.
5. Northern Health. Position on health, weight and obesity. An integrated population health approach, 2012.
6. Tomiyama A, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012. *Int J Obes* 2016;40:883-6. DOI: 10.1038/ijo.2016.17
7. Pennesi JL, Wade TD. A systematic review of the existing models of disordered eating: Do they inform the development of effective interventions? *Clin Psychol Rev* 2016;43:175-92. DOI: 10.1016/j.cpr.2015.12.004
8. Neumark-Sztainer D, Wall M, Story M, Standish AR. Dieting and unhealthy weight control behaviors during adolescence: associations with 10-year changes in body mass index. *J Adolesc Health* 2012;50:80-6. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2011.05.010
9. Academy for Eating Disorders. Guidelines for childhood obesity prevention programs, 2009.
10. Debray L, Vandeputte A; Eetexpert.be. Communiceren over gewicht en leefstijl. *Nutrinews* 2013;4:3-7.
11. Schaumberg K, Anderson D, Anderson L, et al. Dietary restraint: what's the harm? A review of the relationship between dietary restraint, weight trajectory and the development of eating pathology. *Clin Obes* 2016;6:89-100. DOI: 10.1111/cob.12134
12. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40.
13. URL: <http://www.eetexpert.be/>

Zijn varenicline en bupropion veilig en werkzaam voor rokers met een psychiatrische aandoening?

Referentie

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0

Duiding

Hedwig Boudrez, Psycholoog-tabacoloog, UGent

Klinische vraag

Wat is de veiligheid en de werkzaamheid van varenicline en bupropion ten opzichte van placebo en nicotinepleisters bij rokers mét versus zonder psychiatrische aandoening?

Achtergrond

Na commercialisering werd de veiligheid van varenicline in twijfel getrokken naar aanleiding van casuïstische mededelingen (1,2). Diverse observationele studies (3-5), gerandomiseerde (6-9) en systematische reviews en meta-analyses (10-12) konden echter niet bevestigen dat varenicline neuropsychiatrische symptomen uitlokt of een onderliggende psychiatrische aandoening verslechtert. Vóór de bekendmaking van deze resultaten had het **FDA** aan de producenten van varenicline en bupropion reeds de opdracht gegeven om met een voldoende grote RCT het mogelijke veiligheidsrisico van deze producten te onderzoeken. Ook onduidelijkheid over de werkzaamheid van varenicline en bupropion, zowel t.o.v. elkaar als t.o.v. nicotinesubstitutie therapie (NST) (12) bij rokers met een psychiatrische aandoening vroeg om verder onderzoek.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 8 144 rokers, tussen 18 en 75 jaar oud (gemiddelde leeftijd 46,5 jaar), 44% mannen, die in het voorbije jaar ≥ 10 sigaretten per dag rookten (gemiddeld 21 sigaretten per dag), een CO-concentratie van ≥ 10 ppm (parts per million) in de uitgeademde lucht hadden en gemotiveerd waren om te stoppen met roken (verplicht stopdatum vast te leggen bij de start van de studie); rekrutering gebeurde via polikliniek, via advertenties in dagbladen, op radio en televisie, via folders en posters
- exclusiecriteria: o.a. cognitieve stoornis (dementie), alcohol- of drugsmisbruik, suïciderisico, ernstige COPD, cardiovasculaire ziekte in de voorbije 2 maanden
- stratificatie van de deelnemers in een groep met (n=4 116) en een groep zonder (n= 4 028) psychiatrische aandoening volgens de **DSM-IV-TR-criteria**: stemmingsstoornis (majeure depressie en bipolaire stoornis), angststoornis (paniekstoornis, post-traumatische stressstoornis, obsessief-compulsieve stoornis, sociale fobie en gegeneraliseerde angststoornis), psychotische aandoening (schizofrenie en schizo-affectieve stoornis), borderline persoonlijkheidsstoornis; zonder exacerbatie in de afgelopen 6 maanden, zonder wijziging van de behandeling in de voorbije 3 maanden en zonder verwachte wijziging van de behandeling tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, zowel placebo- als actief- gecontroleerde triple dummy studie

- per stratum naargelang de aan-of afwezigheid van een psychiatrische aandoening randomiseerde men de deelnemers in vier behandelgroepen: varenicline 1 mg tweemaal per dag, bupropion 150 mg tweemaal per dag, nicotinepleister 21 mg per dag of placebo gedurende 12 weken
- follow-up: 24 weken met 15 face-to-facecontacten (met counseling en opvolging van therapietrouw, nicotinegebruik, CO-bepaling in uitgeademde lucht, ongewenste effecten) en 11 telefoongesprekken (opvolging nicotinegebruik).

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: incidentie van minstens één van de 16 vooraf gedefinieerde neuropsychiatrische symptomen die het functioneren van de patiënt in mindere of ergere mate beïnvloeden
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: continue abstinentie van week 9 tot week 12, door de deelnemers zelf gerapporteerd en bevestigd met een CO-concentratie ≤ 10 ppm in uitgeademde lucht
- secundaire uitkomstmaten: score op een zelfmoordlijst (C-SSRS of Columbia-Suicide Severity Rating Scale), op een angst- en depressielijst (HADS of Hospital Anxiety and Depression Scale), zelfgerapporteerde ongewenste effecten, met CO-bevestigde continue abstinentie tussen week 9 en week 24.

Resultaten

- in beide strata bedroeg de studie-uitval 22%
- de incidentie van neuropsychiatrische symptomen was hoger in het stratum met dan in het stratum zonder psychiatrische patiënten ($p < 0,0001$); in het stratum zonder psychiatrische patiënten was het risico van neuropsychiatrische symptomen statistisch significant lager in de varenicline- versus de placebogroep (risicoverschil -1,28 met 95% BI van -2,40 tot -0,15), alsook in de varenicline- versus de bupropiongroep (risicoverschil -1,19 met 95% BI van -2,30 tot -0,09); in het stratum met psychiatrische patiënten was er geen significant verschil in het risico van neuropsychiatrische symptomen tussen de verschillende interventiegroepen (*zie tabel*)
- er was geen statistisch significant verschil in continue abstinentie van week 9 tot 12 tussen het stratum met en het stratum zonder psychiatrische patiënten; de continue abstinentie van week 9 tot 12 was hoger met varenicline versus placebo (OR 3,61 met 95% BI van 3,07 tot 4,24), bupropion (OR 1,75 met 95% BI van 1,52 tot 2,01) en nicotinepleister (OR 1,68 met 95% BI van 1,46 tot 1,93); was niet verschillend tussen bupropion en nicotinepleister; was hoger met zowel bupropion als nicotinepleister versus placebo (resp. OR 2,07 met 95% BI van 1,75 tot 2,45 en OR 2,15 met 95% BI van 1,82 tot 2,54) (*zie tabel*)
- er was meer suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag bij de psychiatrische patiënten dan bij de niet-psychiatrische patiënten, maar per stratum was er geen verschil in incidentie tussen de behandelingsgroepen
- de meest frequente ongewenste effecten waren nausea (25% in de vareniclinegroep), insomnia (12% in de bupropiongroep) en nachtmerries (12% in de nicotinepleistergroep)

Tabel. Incidentie van neuropsychiatrische symptomen en het bereiken van continue abstinentie van week 9 tot week 12 in de varenicline (VAR)-, de bupropion (BUP)-, de nicotinesubstitutie (NIC)-, en de placebo (PL)-groep in het stratum van rokers zonder en in het stratum van rokers met een psychiatrische aandoening.

	Niet-psychiatrisch stratum				Psychiatrisch stratum			
	VAR	BUP	NIC	PL	VAR	BUP	NIC	PL
Neuropsychiatrische symptomen	1,3%	2,2%	2,5%	2,4%	6,5%	6,7%	5,2%	4,9%
Continue abstinentie week 9-12	38%	26,1%	26,4%	13,7%	29,2%	19,3%	20,4%	11,4%

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze studie geen significante toename van neuropsychiatrische ongewenste effecten met varenicline of bupropion versus nicotinepleister of placebo aantoonde. Varenicline was effectiever dan placebo, nicotinepleister en bupropion om abstinentie bij rokers te bereiken. Bupropion en nicotinepleister waren effectiever dan placebo.

Financiering van de studie

De producenten van de gebruikte farmaca financierden de studie, m.n. Pfizer en GlaxoSmithKline.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs ontvingen financiële steun voor diverse opdrachten en deelname aan verschillende activiteiten van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder de beide sponsors van deze studie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie kunnen we baanbrekend noemen. Ten eerste slaagden de onderzoekers erin om een grote groep rokers te rekruteren waardoor een stratificatie in een groep met en een groep zonder psychiatrische stoornis mogelijk was. Voor deze verdeling maakten ze gebruik van de gevalideerde DSM-IV-TR-criteria. Ten tweede is dit de eerste head-to-head RCT die met voldoende power het effect op rookstop van varenicline en bupropion kon vergelijken met nicotinepleister en placebo, in zowel een groep met als een groep zonder psychiatrische aandoening. De auteurs geven echter zelf aan dat de steekproefgrootte waarschijnlijk te klein was om een verschil in klinisch relevante uitkomstmaten zoals zeldzame maar ernstige neuropsychiatrische symptomen of geslaagde suïcides aan te tonen. Om de studie dubbelblind te laten verlopen maakten de onderzoekers gebruik van een triple dummy placebo. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid is niet gevalideerd en samengesteld uit 16 neuropsychiatrische symptomen die frequent voorkwamen in postmarketing-rapporten. De opsporing van deze symptomen gebeurde zowel via zelfrapportage van de deelnemers als via observatie door de onderzoekers. Voor een eerder korte onderzoeksperiode was de studie-uitval vrij hoog, maar deze was niet verschillend tussen de behandelingsgroepen. Voor sommige uitkomstmaten zoals de evolutie van de HADS-score of het voorkomen van ongewenste effecten ontbreekt een statistische analyse.

Resultaten in perspectief

In de psychiatrische groep traden tijdens de studie meer neuropsychiatrische ongewenste effecten op dan in de niet-psychiatrische groep. In beide groepen zag men echter dat noch varenicline, noch bupropion tot meer neuropsychiatrische ongewenste effecten leidde dan een nicotinepleister of placebo. Opmerkelijk zag men bij de niet-psychiatrische patiënten statistisch significant minder neuropsychiatrische ongewenste effecten met varenicline dan met placebo. Het is niet duidelijk hoe we dit moeten interpreteren. De onderzoekers vonden evenmin een verschil in incidentie van suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie tussen de medicamenteuze behandelingscondities van beide strata. Wat andere (niet-psychiatrische) ongewenste effecten betreft bracht deze studie niets nieuws aan het licht. Als medicamenteuze ondersteuning van rookstop zijn varenicline en bupropion dus even veilig als een nicotinepleister, zowel bij rokers met als bij rokers zonder psychiatrische aandoening. Belangrijk is wel om te benadrukken dat het gaat om rokers met een gestabiliseerde psychiatrische aandoening. Er was een beperkt aantal patiënten met een psychotische stoornis ($\leq 10\%$) of een persoonlijkheidsstoornis ($\leq 1\%$). Patiënten met middelenmisbruik of patiënten met verhoogd suïciderisico werden bovendien geëxcludeerd. Door deze mogelijke selectiebias mogen de resultaten dus niet geëxtrapoleerd worden naar personen met een onbehandelde of ongecontroleerde psychiatrische stoornis. De patiënten werden bovendien zeer goed opgevolgd en kregen intensieve coaching wat de uitkomsten in beide groepen gunstig kan beïnvloeden.

De globaal hogere abstinenteratio's bij rokers zonder psychiatrische aandoening in vergelijking met rokers met psychiatrische aandoening waren statistisch niet significant. Met varenicline was er wel een superieure abstinentie versus bupropion en nicotinepleister, zowel na 12 weken als na 24 weken en zowel bij de psychiatrische patiënten als bij de niet-psychiatrische patiënten. Uit deze gegevens kunnen we dus besluiten dat rokers met een gestabiliseerde en behandelde psychiatrische stoornis even goed in staat zijn om te stoppen met roken dan rokers zonder psychiatrische stoornis en dat de slaagkansen met varenicline hoger zijn dan met andere vormen van medicamenteuze ondersteuning. Dit laatste werd reeds aangetoond in een recente meta-analyse (12). Maar, let wel dat uit ander onderzoek ook is gebleken dat een combinatietherapie van varenicline en een nicotinepleister tot een hogere abstinenteraag kan leiden dan een rookstopbehandeling met alleen varenicline (13,14).

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde, dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie met een groot aantal gemotiveerde rokers blijkt dat het gebruik van varenicline of bupropion niet leidt tot een groter risico van matige tot ernstige neuropsychiatrische symptomen in vergelijking met placebo of een nicotinepleister. Deze studie kon ook aantonen dat dit zowel geldt voor rokers met als voor rokers zonder gestabiliseerde psychiatrische stoornis. In beide groepen bleek bovendien dat de abstinenteraag hoger was met varenicline dan met bupropion of nicotinepleister.

Voor de praktijk

De resultaten van deze studie ondersteunen de meest recente richtlijn van Domus Medica waarin de grotere werkzaamheid van varenicline onderstreept wordt (15). De huidige studie voegt hieraan ook de neuropsychiatrische veiligheid van zowel varenicline als bupropion toe en dit zowel voor rokers met als voor rokers zonder psychiatrische stoornis. Varenicline kan dus algemeen als eerstekeuze-product voor de medicamenteuze ondersteuning van rookstop beschouwd worden.

Referenties zie website



Hoe onderzoeken we een screeningsprogramma?

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

In dit nummer van Minerva werd een RCT over ovariumkankerscreening kritisch besproken (1,2). Niettegenstaande men in de multimodale screeningsgroep (CA125-bepaling met gepaste opvolging) een gunstig resultaat vond op vlak van ziekte-specifieke mortaliteit na exclusie van prevalentie gevallen, blijven er te veel vragen onbeantwoord om tot een systematische screening over te gaan. Meer studies met langere follow-up zijn noodzakelijk.

Hier schuilt echter een dilemma: het feit dat men het nut van screening alleen kan onderzoeken op grote schaal en gedurende een lange periode, impliceert dat screening al geïmplementeerd moet zijn in het gezondheidszorgsysteem. Bovendien zijn screening en dus ook de onderzoeksresultaten zeer afhankelijk van de graad (het percentage) van deelname. Zo blijkt dat de rond 1960 gestarte cervixkankerscreening met de PAP-test nooit grondig werd onderzocht en dat prostaatcankerscreening pas achteraf wat nader werd bekeken met alle bias en controverse van dien (3-9).

Controverse bestaat er ook over het te gebruiken design om screening te onderzoeken. Omdat grote gerandomiseerde studies veel geld en logistiek vragen, wordt veelal geopteerd voor cohortstudies of case-control studies. Dergelijke observationele onderzoeksdesigns zijn echter onderhevig aan bias met soms tegengestelde resultaten als gevolg. De bivalente onderzoeksresultaten voeden vervolgens twee kampen: believers en non-believers. De huidige discussies over de voor- en nadelen van borstkankerscreening zijn hier een voorbeeld van (10-16).

In theorie gaat de voorkeur uit naar een gerandomiseerde studie, zeker wanneer er nog antwoorden moeten komen op vragen zoals het bepalen van het juiste screeningsinterval of het afkappunt van de gebruikte test. Zoals de interventiegroep moet ook de controlegroep binnen dezelfde gezondheidszorgstructuur en onderzoeksperiode ad random, eventueel in clusters, geselecteerd worden. Elk nieuw screeningsprogramma moet zo opgezet worden dat er van bij de start verschillende opties met elkaar vergeleken, gemonitord en bijgestuurd worden. We noemen dit 'comparative effectiveness research projects' of adaptieve vergelijkende effectiviteitstudies. De Noren hebben dit soort onderzoek opgezet om hun colonkankerscreeningsprogramma te optimaliseren. Alle personen tussen 50 en 74 jaar oud uit twee Noorse regio's werden gerandomiseerd in twee groepen: ofwel tweejaarlijkse iFOB-test ofwel eenmalige sigmoidoscopie. De sterfte door colonkanker werd gedurende 10 jaar opgevolgd. Binnen elke groep zette men kleinere RCT's op om specifieke vragen gerelateerd aan het screenen zelf te beantwoorden: angst en levensstijlveranderingen als gevolg van de screening, optimaliseren van de darmreiniging, enzovoort. Ook nieuwe testprocedures kunnen in de toekomst als nieuwe onderzoeksarm aan de lopende studie toegevoegd worden. Parallel met de RCT is er ook plaats voor observationele onderzoeksmethodes om bijvoorbeeld de endoscopische performantie te observeren en de kwaliteit van de uitvoering van het screeningsprogramma te beoordelen (3).

Bij screening opteert men meestal voor een specifieke test (met een laag aantal vals-positieven) maar dit gaat doorgaans ten koste van de sensitiviteit (met een hoger aantal vals-negatieven) (17-18). Er moet dikwijls gezocht worden naar de juiste test of opeenvolging van testen en naar het optimale afkappunt. Het probleem van vals-positieve en vals-negatieve onderzoeksresultaten moet dus nauwkeurig in kaart gebracht worden. Hun absolute aantallen zijn sterk afhankelijk van de prevalentie van de onderzochte aandoening. Vaak moeten veel gezonde mensen extra onderzoeken ondergaan terwijl slechts een kleine fractie uiteindelijk de gescreende ziekte zal hebben. Zelfs met een hoge specificiteit kan het aantal vals-positieven het aantal echt-positieven overstijgen.

Ook in een gerandomiseerde studie kunnen versturende factoren het gemeten effect vergroten of verkleinen. De voornaamste uitkomst bij screening is ziekte-specifieke en totale mortaliteit. Zo kunnen contaminatie van de controlegroep (opportunistische screening) of prevalentie gevallen bij de opstart

van de screening het gemeten effect verkleinen. 'Lead time bias', waarbij geen rekening wordt gehouden met een vroegtijdige diagnose die leidt tot een artificieel langere overleving, kan het gemeten effect overschatten (19). Factoren zoals 'length time bias', dat afhankelijk is van het interval tussen twee screeningsrondes en de groeisnelheid van de tumor (19), en misclassificatie van de doodsoorzaak kunnen het gemeten effect in beide richtingen beïnvloeden.

Als gevolg van de lange opvolgtijd zijn er tal van factoren die mee gemonitord dienen te worden zoals levensstijlveranderingen, vergrote aandacht voor de aandoening, verbetering van diagnose en behandeling. Zo is gebleken dat de toegenomen aandacht voor borstkanker door de introductie van borstkankerscreening, de verbetering van de resolutie van de mammografie, de betere therapie, en niet de screening op zich, de daling in sterfte door borstkanker verklaren (10-16). Het is dankzij de Noren die hun borstkankerscreeningsprogramma als studie hebben opgezet, dat we over deze gegevens beschikken (20).

Besluit

Als aan de essentiële basisvoorwaarden, de criteria van Wilson en Jungner (21), grotendeels voldaan is, moet er een screeningsprogramma opgestart kunnen worden waarbij een gerandomiseerd vergelijkend onderzoek mogelijk is. Gaandeweg zullen de resultaten het screeningsprogramma dan moeten bijsturen. In geval van ovariumkanker is er nog aan te weinig essentiële criteria voldaan om reeds met de implementatie van start te gaan (22).

Referenties

1. Van Hal G. Ovariumkankerscreening? *Minerva* 2017;16(2):30-3.
2. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6
3. Bretthauer M, Hoff G. Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. *BMJ* 2012;344:e2864. DOI: 10.1136/bmj.e2864
4. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomised European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084
6. Weyler J. Screening naar prostaatkanker. *Minerva* 2003;2(7):106-9.
7. Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol* 2002;167:2427-34.
8. Weyler J. Prostaatkanker: kan screening de mortaliteit reduceren? *Minerva* 2001;30(3):127-31.
9. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1998 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38:83-91.
10. Garmyn B. Effect van screeningsmammografie op lange termijn (29 jaar)? *Minerva* 2012;11(3):30-1.
11. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63. DOI: 10.1148/radiol.11110469
12. Lemiengre M. Nut van borstkankerscreening: toenemende onzekerheid. *Minerva bondig* 15/07/2014.
13. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366. DOI: 10.1136/bmj.g366
14. Poelman T. Heeft het huidige borstkankerscreeningsprogramma nog een toekomst? [Editoriaal] *Minerva* 2014;13(6):66.
15. Michiels B. Screening naar borstkanker met mammografie. *Minerva bondig* 15/03/2014.
16. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858
17. Henrard G. Geneeskunde en statistiek: een haat-liefde verhouding. Vals-positieve testresultaten beoordelen. *Minerva* 2015;14(1):12-3.
18. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med* 2014;174:954-61. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.981
19. Lemiengre M. 'Lead time bias' en 'length time bias' - Bias bij kankerscreening. *Minerva* 2012;11(7):90.
20. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1000727
21. Wilson JM, Jungner F. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers*, No 34. Geneva, WHO 1968.
22. Michiels B. Preventie door screening? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(2):29-30