



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud september 2020 volume 19 nummer 7

Duiding

- Screening met een thoracale lage-dosis-CT-scan vermindert de sterfte na 10 jaar door longkanker bij mannelijke actieve of ex-rokers
Jean-Paul Sculier 76
- Is een plantaardig dieet geassocieerd met een lager risico van type 2-diabetes?
Gaëlle Crombez, Michel De Jonghe 81

Bondig

- Hoe effectief is een lokale corticosteroïdeninfiltratie in vergelijking met het gebruik van een nachtsplak bij de behandeling van het carpaletunnelsyndroom?
Pierre-Emmanuel Berthet, Michel De Jonghe 85

Screening met een thoracale lage-dosis-CT-scan vermindert de sterfte na 10 jaar door longkanker bij mannelijke actieve of ex-rokers

Referentie

de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med 2020;382:503-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Leidt screening met een thoracale lage-dosis-CT-scan in vergelijking met geen screening tot een afname van de 10-jarige longkankerspecifieke mortaliteit bij mannelijke actieve of ex-rokers?

Achtergrond

Longkanker is de belangrijkste oorzaak van kankersterfte en is voor een groot deel te wijten aan roken. Rokers zouden dus voordeel kunnen halen uit longkankerscreening, een onderwerp dat al lange tijd omstreden is. De Amerikaanse studie NLST ('National Lung Screening Trial'), waarvan de eerste resultaten in 2011 werden gepubliceerd, toonde een vermindering van 20% in longkankersterfte met screening door middel van thoracale computertomografie (CT) in vergelijking met een eenvoudige thoraxradiografie (1). De resultaten op langere termijn toonden aan dat 303 mensen moesten worden gescreend om één overlijden door longkanker te voorkomen (2). Deze resultaten, die ook werden besproken in Minerva, stimuleerden longkankerscreening door middel van thoracale CT in de medische praktijk in de Verenigde Staten (3-5). Tien jaar later bevestigde de NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek) studie, de eerste grote Europese gerandomiseerde studie over dit onderwerp, het belang van thoracale computertomografie voor de opsporing van longkanker.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: huidige rokers (die in de voorbije 2 weken sigaretten hebben gerookt) of ex-rokers die >15 sigaretten per dag hebben gerookt gedurende >25 jaar of >10 sigaretten per dag gedurende >30 jaar; een ex-roker definieerde men als iemand die minstens 10 jaar gestopt is met roken
- exclusiecriteria: matige tot ernstige gezondheidsproblemen en niet in staat zijn om twee trappen te doen; lichaamsgewicht van meer dan 140 kg; voorgeschiedenis van melanoom, nier- of borstkanker; diagnose van longkanker of een behandeling voor longkanker in de voorbije 5 jaar; een thorax-CT-scan in het voorbije jaar
- rekrutering van de proefpersonen in 2003 en 2005 door middel van een vragenlijst die werd verstuurd naar 606 409 personen in de leeftijdsklasse van 50 tot 74 jaar, geselecteerd uit de bevolkingsregisters in 4 regio's in Nederland en België
- in totaal kwamen 30 959 van de 150 920 personen die de vragenlijsten terugstuurd in aanmerking en werden ze allemaal uitgenodigd om deel te nemen; 15 822 personen (51,1%) gaven schriftelijk hun geïnformeerde toestemming en ondergingen een eerste (1:1) randomisatie van december 2003 tot juli 2006; 30 deelnemers stierven na het geven van hun geïnformeerde toestemming en vóór de datum van de randomisatie; in totaal namen dus 15 792 mensen deel aan de studie (13 195 mannen, 2 594 vrouwen en 3 deelnemers van wie het geslacht onbekend was)

- men randomiseerde 13 195 mannen, 6 583 naar de screeningsgroep en 6 612 naar de controlegroep; de basiskenmerken verschilden niet significant tussen beide groepen; bij randomisatie was in elke groep de mediane leeftijd van de deelnemers 58 jaar en de mediane rookgeschiedenis 38,0 pakjaren; in totaal was 44,9% van de deelnemers ex-roker.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen die

- een screening met CT-scan ondergingen of niet gescreend werden (de controlegroep); deelnemers in de screeningsgroep werden uitgenodigd om op vier tijdstippen (bij de randomisatie en vervolgens op 1 jaar, 3 jaar en 5,5 jaar) een screening met een lage-dosis-CT-scan te ondergaan in vier verschillende centra; naast lokale protocollering werden alle beelden centraal geanalyseerd met behulp van halfautomatische software; op basis van het volume en de volumeverdubbelingstijd was het resultaat van de screening negatief, onbepaald of positief; de ontdekte nodules werden volgens hetzelfde behandelprotocol behandeld (6)
- na ongeveer 5, 7 en 10-11 jaar van volledige follow-up extraheerde men de follow-upgegevens uit de nationale registers; voor 18 personen (13 mannen en 5 vrouwen) was dat niet mogelijk omdat het digitale toestemmingsformulier niet kon worden opgehaald; voor de 3 Nederlandse centra verkreeg men de gegevens van het protocol, de diagnose en het stadium van kanker, de behandeling, de vitale toestand en de doodsoorzaak via het Centrum voor Genealogische en Heraldische Studie, het Centraal Bureau voor de Statistiek en het Kankerregister; voor het Belgisch centrum (Leuven) waren er bevolkingsgegevens beschikbaar over de datum van randomisatie, het geslacht, de datum van diagnose van longkanker, de datum van overlijden en de doodsoorzaak
- opgemerkt moet worden dat het onderzoek zich richtte op mannen want bij de start (2000-2004) kwam slechts een klein aantal vrouwen in aanmerking voor deelname; vanwege het belang om ook vrouwen te includeren werd een steekproef van vrouwen met een hoog risico gevraagd om deel te nemen (in het artikel "subanalyse" genoemd)
- stratificatie van de randomisatie naargelang de blootstelling aan asbest, zoals oorspronkelijk gepland, bleek niet realiseerbaar bij gebrek aan adequate informatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vergelijking van de longkankerspecifieke mortaliteit tussen de screenings- en de controlegroepen (bij mannen; subanalyse bij vrouwen) op basis van het intention-to-screen-principe
- secundaire uitkomstmaten: vergelijking van de mortaliteit door alle oorzaken en van de incidentie van de eerste geregistreerde diagnose van longkanker tussen beide groepen.

Resultaten

- na een follow-up van 10 jaar waren respectievelijk 156 en 206 mannen met een gekende datum van diagnose overleden aan longkanker in de screenings- en in de controlegroep (respectievelijk 2,50 en 3,30 sterfgevallen per 1 000 persoonsjaren), wat een cumulatief sterftecijfer voor longkanker oplevert van 0,76 (met een 95% BI van 0,61 tot 0,94; $p=0,01$); de mortaliteit door alle oorzaken na 10 jaar follow-up was 13,93 en 13,76 sterfgevallen per 1 000 persoonsjaren respectievelijk in de screenings- en de controlegroep (rate ratio 1,01 met 95% BI 0,92 tot 1,11)
- subanalyse van de kleine steekproef van vrouwen (met een gekende datum van longkankerdiagnose) toonde een niet-significant resultaat met een longkankersterftecijfer van 0,67 (95% BI 0,38 tot 1,14) na 10 jaar follow-up
- na 10 jaar follow-up bedroeg de cumulatieve incidentie van longkanker 5,58 en 4,91 gevallen per 1 000 persoonsjaren voor mannelijke deelnemers respectievelijk in de screeningsgroep (341 kankers) en de controlegroep (304 kankers) (rate ratio van 1,14 met 95% BI van 0,97 tot 1,33)
- 59,0% (203 van de 344) van alle longkankers in de screeningsgroep werden bij de screening ontdekt en 12,8% (44 van de 344) waren intervalekankers; longkanker die men door screening ontdekte, werd veel vaker gediagnosticeerd in stadium IA of IB (58,6%), terwijl slechts 14,2%

(screeninggroep) en 13,5% (controlegroep) van de deelnemers met de diagnose van longkanker buiten de screening zich in stadium IA of IB bevond; van de gediagnosticeerde longkankers was bijna de helft stadium IV terwijl dat dit aandeel slechts 9,4% bedroeg bij de door screening opgespoorde kankers

- een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd voor longkankersterfte, meer bepaald voor de 50% van de deelnemers die voldeden aan de inclusiecriteria van de NLST (The U.S.-based National Lung Screening Trial); bij mannen die in aanmerking kwamen voor inclusie in de NLST bedroeg na 10 jaar follow-up de rate ratio voor overlijden door longkanker 0,82 (met 95% BI van 0,64 tot 1,05); indien men rekening zou houden met alle sterfgevallen door longkanker, dus ook met de gevallen zonder bekende datum van diagnose, zou de rate ratio 0,76 (95% BI 0,62 tot 0,94) bedragen bij alle mannen in de NELSON-studie en 0,81 (95% BI 0,63 tot 1,04) bij alle mannen die voor de NLST in aanmerking komen
- in totaal werden 22 600 CT-scans uitgevoerd in de screeningsgroep; de deelname aan de verschillende screeningsmomenten bedroeg gemiddeld 90,0% (met 95% BI van 76,9 tot 95,8); bij 9,2% van de CT-scans (2 069 van 22 600) was wegens een ‘onbepaald’ resultaat een herhaling van de CT-scan nodig om de verdubbelingstijd van het volume van een verdachte nodule te kunnen berekenen; tijdens de screening bij randomisatie was het percentage ‘onbepaalde’ tests het hoogst (19,7%), waarna het in de jaren 1 tot 5 daalde tot een percentage tussen 1,9% en 6,7%; tijdens de follow-up verdween 55% van de nieuwe nodules; ten slotte waren 467 van de 22 600 CT-scans (2,1%) positief en moesten verder onderzocht worden, wat leidde tot 203 longkankers die door screening waren ontdekt; de totale positieve voorspellende waarde van een positieve screeningstest bedroeg 43,5%; dit betekent dat 264 van de 22 600 geselecteerde deelnemers (1,2%) over alle screeningsmomenten heen een vals-positief resultaat hadden
- er zijn geen ongewenste gebeurtenissen gemeld.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij personen met een hoog risico de mortaliteit door longkanker significant lager is bij degenen die gescreend worden met een volumetrische CT in vergelijking met degenen die niet gescreend worden.

Financiering van de studie

De Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en -ontwikkeling, het KWF Kankerbestrijding, de Stichting Innovatiefonds Zorgverzekeraars, de G.Ph. Verhagen Stichting, de Rotterdamse Oncologic Thoracic Study Group, het Erasmus Trust Fund, Stichting tegen Kanker, Vlaamse Liga tegen Kanker, Lokaal Gezondheidsoverleg (LOGO) Leuven. Siemens Duitsland leverde vier werkstations en software voor volumemetingen.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige van de onderzoekers hebben honoraria ontvangen of hebben contracten met fabrikanten, waaronder Siemens.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De populatie van rokers is duidelijk gedefinieerd. De definities komen echter niet overeen met die van de Amerikaanse NLST-studie. Slechts 50 procent van de Europese patiënten zou daarvoor in aanmerking gekomen zijn. Het voordeel van de NELSON-studie is dan men een echte controlearm zonder screening voorzag, terwijl men in de NLST-studie een röntgenonderzoek van de borstkas als controlearm nam.

Randomisering gebeurde centraal door een externe operator. Het oorspronkelijke protocol werd herzien en gewijzigd in 2006, toen de werving van de deelnemers was afgerond.

In eerste instantie was voorzien om alleen mannen te rekruteren, gezien het lage percentage vrouwen dat rookte in die tijd. Vrouwen werden intussen echter wel geïncludeerd en in een aparte analyse opgenomen.

De keuze van de primaire en de secundaire uitkomstmaten is correct en duidelijk gedefinieerd en geanalyseerd. De analyse gebeurde volgens intention to screen. Het artikel vermeldt niet hoeveel proefpersonen gescreend moeten worden om één overlijden door longkanker te voorkomen. Na een eigen berekening komen we op een NNS van ongeveer 130 uit.

De studie omvatte centra uit twee landen, Nederland en België. De gegevensextractie van de deelnemers, met inbegrip van de doodsoorzaak, gebeurde door het raadplegen van de nationale registers. De procedure wordt in het artikel duidelijk gerapporteerd voor de Nederlandse centra in tegenstelling tot de Belgische instellingen.

De steekproefgrootte berekende men op basis van een geschatte power van 90% en er werd tweezijdig getest. Het protocol werd nauwkeurig opgevolgd met een geringe uitval van patiënten. De auteurs melden geen ongewenste effecten. Zij hadden echter geen toegang tot de gegevens van de verslagen en de behandelingen. Hoewel dit in het protocol is opgenomen, wordt in het artikel geen melding gemaakt van de gevolgen van screening (of het ontbreken daarvan) voor de levenskwaliteit. De impact van deelname aan het onderzoek op het verder roken van de gerandomiseerde proefpersonen blijft ook onbekend. De auteurs baseren de screening op basis van de meting van het volume van de nodules en niet, zoals vaak het geval is, op een unidimensionale of bidimensionale meting (6). Ze gebruikten radiologische software om deze volumes te berekenen. Bij de zogenaamde ‘onbepaalde’ gevallen maakten herhaalde CT-scans het mogelijk om nodules al dan niet als verdacht te classificeren.

Interpretatie van de resultaten

De primaire (longkankermortaliteit) en secundaire (mortaliteit door alle oorzaken en incidentie van de eerste geregistreerde diagnose van longkanker) uitkomstmaten worden nauwkeurig geanalyseerd en zijn bij mannen in het voordeel van screening. De apart gerapporteerde analyse voor vrouwen heeft te weinig power om conclusief te zijn, ook al is de tendens in het voordeel van screening. Idealiter zou de studie op een adequate statistische manier herhaald moeten worden bij vrouwen.

Deze resultaten komen overeen met die van de Amerikaanse NLST-studie. Er is echter een groot verschil tussen de twee studies met betrekking tot de controlearm: geen screening in de Europese en screening door middel van een RX-thorax in de Amerikaanse studie.

Een van de problemen bij studies over screening zijn de vals-positieven. De methode van volumetrische detectie van nodules, herhaald onderzoek in geval van een onbepaalde diagnose (9,2%), maakte het mogelijk om het percentage patiënten met een vals-positieve test te verminderen ten opzichte van de Amerikaanse studie: 2,1% (NELSON) tegenover 24% (NLST). In het geval van een positieve test waren de positieve voorspellende waarden voor longkanker respectievelijk 43,5% en 3,8%. De aanvankelijke overdetectie als gevolg van onbepaalde resultaten heeft een tijdelijk negatief effect op de levenskwaliteit van de deelnemers, zoals blijkt uit een studie met een steekproef van 733 patiënten (7).

Men moet er echter rekening mee houden dat volumetrie in veel centra nog niet is ingeburgerd. In de studie leidde dit tot een algoritme voor de oppuntstelling van gedetecteerde nodules (6). Als men de NELSON-studie wil extrapoleren naar de eigen praktijk is het daarom zeer belangrijk om dezelfde methodologie te gebruiken en de radiologen te overtuigen de gepaste software aan te kopen.

De werving van deelnemers gebeurde niet op klinische basis (ontmoeting arts-patiënt) maar door middel van een brief die men verstuurde naar doelpersonen die in de bevolkingsregisters werden geïdentificeerd. Patiënten die gerandomiseerd werden voor een CT-scan werden naar de universitaire radiologieafdelingen van de deelnemende instellingen gestuurd. In het geval van een positieve test werd de patiënt doorverwezen naar zijn of haar behandelend arts voor de diagnostische oppuntstelling en de behandeling van eventueel geconstateerde kanker. De klinische gegevens extraheerde men eveneens uit de registers. Daarom is er geen sprake van een klinische follow-up van de deelnemers. Dit is een van de zwakke punten van de NELSON-studie, maar ook van de NLST-studie.

Om deze reden was het niet mogelijk om het effect van de screening op het verder roken van de deelnemers te evalueren. De onderzoekers die zich bewust zijn van deze potentiële bias vroegen daarom aan een steekproef van Nederlandse deelnemers om een vragenlijst in te vullen (8). Zij constateerden in

beide armen een grotere tendens om te stoppen met roken dan in de algemene bevolking. In de niet gescreende groep was de kans om te stoppen met roken groter dan in de gescreende groep.

De studie voorziet een economische evaluatie, maar deze wordt niet vermeld in het artikel. Een economische evaluatie zal overigens niet eenvoudig zijn zonder nauwkeurige klinische gegevens. Ze mag immers niet beperkt blijven tot de radiologische onderzoeken, maar moet ook de diagnostische oppuntstellingen en de toegediende behandelingen in overweging nemen, met inbegrip van deze die onnodig waren in het geval van vals-positieven. Hetzelfde geldt voor de beoordeling van de ongewenste effecten.

Tot slot is er geen effect van de screening op de globale mortaliteit waargenomen. Dit was een secundaire doelstelling van de studie maar er was onvoldoende power om hiervoor een significant verschil aan te tonen. Ook de NLST-studie toonde geen effect op de globale mortaliteit.

Besluit van Minerva

De Nelson-studie toont aan dat de sterfte aan longkanker bij risicovolle rokers aanzienlijk lager is bij degenen die een lage-dosis-CT-scan met volumetrische beoordeling van nodules hebben ondergaan die zijn ontdekt bij de randomisatie en vervolgens op 1 jaar, 3 jaar en 5,5 jaar, dan bij degenen die niet zijn gescreend. Er was geen significant effect op de globale mortaliteit. Volgens het onderzoeksprotocol was 2,1% van de uitgevoerde CT-scans positief met een positieve voorspellende waarde van 43,5% voor longkanker. De NNS kan worden berekend op ongeveer 130 gescreende personen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Naar aanleiding van de NLST-studie is voor Amerikanen longscreening tot de standaardpraktijk gaan behoren, zoals aanbevolen door het NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (9) en het CHEST (American College of Chest Physicians) (10). In Europa wilden de wetenschappelijke verenigingen, de European Society of Radiology (ESR) en de European Respiratory Society (ERS) (11), de Oncologiegroep van de Société de Pneumologie de langue française (SPLF) (12) of de European Society of Medical Oncology (ESMO) (13) geen sterke aanbevelingen doen op basis van de Amerikaanse studie alleen.

De Europese richtlijnen zullen hoogstwaarschijnlijk evolueren naar een positieve aanbeveling voor de screening van longkanker door middel van een CT-scan bij risicopersonen. Echter mag men niet uit het oog verliezen dat deze opsporing uitgevoerd zal moeten worden volgens het protocol van de NELSON-studie, zijnde een CT-scan met lage dosis volgens een algoritme dat gebaseerd is op het volume van de gedetecteerde nodules. De berekening van de kosteneffectiviteit zal op basis van deze studie echter zeer moeilijk zijn.

Referenties zie website

Is een plantaardig dieet geassocieerd met een lager risico van type 2-diabetes?

Referentie

Qian F, Liu G, Hu FB, et al. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2-diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2019;179:1335-44. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2195

Duiding

Gaëlle Crombez, assistante en médecine générale UCLouvain en Michel De Jonghe, Minerva; Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain

Klinische vraag

Wat zijn de voordelen van een plantaardig dieet met betrekking tot het risico op de ontwikkeling van type 2-diabetes bij volwassenen boven 18 jaar?

Achtergrond

Type 2-diabetes is een metabole aandoening met wereldwijd een hoge prevalentie. De comorbiditeiten zijn niet te onderschatten (1). Op dit moment weten we dat gewichtsverlies, een vetarm dieet, het herstellen van de voedingsbalans en de consumptie van groenten en fruit een gunstige invloed hebben op type 2-diabetes en de tijd tot de start van een medicamenteuze behandeling (2,3). We analyseerden onlangs in Minerva (4) de studie van Lean et al (5) en concludeerden dat de waargenomen resultaten de huidige aanbevelingen versterkten. Men toonde een remissie van type 2-diabetes aan bij meer dan een derde van de obese patiënten met type 2-diabetes (BMI 27 tot 45 kg/m²) die minder dan 6 jaar eerder gediagnosticeerd waren en werden ingeschakeld in een intensief eerstelijns vermageringsprogramma met behulp van een strikt hypocalorisch dieet over een periode van 2 jaar. Enkele studies hebben de voordelen van plantaardige diëten op gewichtsverlies, glykemische controle en cardiovasculaire risicofactoren kunnen aantonen bij patiënten met type 2-diabetes (6,7). Op dit moment is nog niet duidelijk aangetoond dat plantaardige diëten een rol spelen bij de primaire preventie van type 2-diabetes. De hier geanalyseerde systematische review met meta-analyse van Qian et al. probeert deze vraag te beantwoorden.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Medline, Embase en Web of Science; zoekopdrachten uitgevoerd tot 15 februari 2019
- referentielijsten van eerder uitgevoerde systematische reviews en relevante originele artikels
- alle beschikbare gegevens werden gebruikt en indien nodig werd contact opgenomen met de auteurs van de studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve observationele studies bij volwassenen ouder dan 18 jaar die de associatie onderzoeken van een plantaardig dieet met een lage consumptie of uitsluiting van voedsel van dierlijke oorsprong en de incidentie van type 2-diabetes
- exclusiecriteria: niet-Engelstalige artikels, cross-sectionele studies en studies die zich uitsluitend richten op type 1 of zwangerschapsdiabetes; eveneens geëxcludeerd zijn studies met een hoog risico van bias
- van de 1 200 gevonden artikels werden er 7 behouden, waarbij het ging om 9 cohortstudies met een gemiddelde duur van 2 tot 28 jaar.

Bestudeerde populatie

- 307 099 deelnemers van 18 jaar of ouder

- 23 544 gevallen van type 2-diabetes
- gemiddelde leeftijd tussen 36 en 64,6 jaar; gemiddelde BMI tussen 23 en 26,7
- alle studies maakten gebruik van vragenlijsten over de frequentie van het gebruik van voedingsmiddelen en definieerden een plantaardig dieet met behulp van voedingsindexen (N=5), vooraf bepaalde definities (vegetarisch/veganistisch/geen vegetarisch dieet) (N=3) of met een factoranalyse (N=1)
- al dan niet roken en familiale voorgeschiedenis van diabetes werden geregistreerd
- subgroepanalyses werden uitgevoerd volgens geslacht, leeftijd, herkomst en definitie van plantaardige voedingspatronen
- stratificatie naargelang leeftijd, geslacht, BMI en duur van follow-up.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: kwantificeren van het verband tussen het volgen van een plantaardig dieet en de incidentie van type 2-diabetes
- heterogeniteit tussen studies geëvalueerd met de Cochran Q-test en de I^2 -test van Higgins
- wanneer men statistische heterogeniteit tussen de studies aantoonde, werden de resultaten geanalyseerd met het random effects model.

Resultaten

- een significante omgekeerde associatie werd waargenomen tussen een grotere afhankelijkheid in vergelijking met een lagere afhankelijkheid aan een plantaardig dieet en het risico van type 2-diabetes (RR van 0,77 met 95% BI van 0,71 tot 0,84); de waargenomen heterogeniteit tussen de studies was matig ($I^2=44,5\%$; $p=0,07$ voor heterogeniteit)
- vergelijkbare resultaten werden verkregen bij het gebruik van het fixed effects model: RR van 0,80 met 95% BI van 0,75 tot 0,84
- consistente associaties werden waargenomen in de vooraf gedefinieerde subgroepen; de associatie werd versterkt door gezonde plantaardige voedingsmiddelen zoals fruit, groenten, volle granen, peulvruchten en noten op te nemen in de definitie van de plantaardige modellen: RR van 0,70 met 95% BI van 0,62 tot 0,79
- de meeste studies werden beoordeeld als van goede kwaliteit zijnde op het gebied van voedingsevaluatie, ziekteprogressie en statistische correctie voor confounders
- met **restricted cubic spline regression** werd een significante omgekeerde lineaire dosis-responsassociatie gevonden tussen plantaardige voedingsindexen en het risico van type 2-diabetes
- een verkennende analyse van 6 studies toonde de invloed aan van de correctie voor BMI op de associatie tussen plantaardige diëten en het risico van type 2-diabetes: RR van 0,53 met 95% BI van 0,49 tot 0,58 zonder BMI-correctie maar RR van 0,79 met 95% CI van 0,74 tot 0,85 na correctie voor BMI.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun bevindingen suggereren dat een plantaardig dieet het risico van het ontwikkelen van type 2-diabetes vermindert, zelfs na correctie voor BMI. Vanwege het feit dat het niet haalbaar is om gerandomiseerde klinische studies op te zetten die rechtstreeks het effect van plantaardige diëten op de preventie van type 2-diabetes onderzoeken, stellen zij dat hun studie belangrijk bewijs levert om samen met intermediaire eindpunten van gerandomiseerde klinische studies een mogelijke beschermende rol van deze diëten tegen de ontwikkeling van type 2-diabetes te suggereren. Meer experimenteel bewijs zou kunnen helpen om kennis te verwerven over nieuwe mechanismen die een rol kunnen spelen bij de winst van een plantaardig dieet op de ontwikkeling van type 2-diabetes.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door NIH, 'National Institutes of Health' ; en een van de auteurs wordt gefinancierd door NIDDKD, 'National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases'.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs meldde dat hij een onderzoekssubsidie kreeg van de California Walnut Commission, een presentatievergoeding van Metagenics en Standard Process, en een honorarium van Diet Quality Photo Navigation buiten het bestek van het werk; een tweede auteur meldt dat hij advieskosten ontving van Emavant Solutions GmbH buiten het kader van dit onderzoek.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse op basis van observationele studies volgt de methodologie van de MOOSE-groep (8). De auteurs zochten uitgebreid in 3 databanken. De zoektermen omvatten ‘plantaardig dieet’, ‘veganistisch’ en ‘type 2-diabetes’. Er werden echter alleen Engelstalige studies geselecteerd.

Bibliografische referenties uit eerdere systematische reviews of relevante originele onderzoeksartikelen werden ook doorzocht om studies te identificeren die niet waren gevonden in de oorspronkelijke zoekactie. Men identificeerde geen ongepubliceerde studies of abstracts die aan de inclusiecriteria voldoen. Indien nodig werd ook contact opgenomen met de auteurs van de originele studies.

Alle gegevens van de geselecteerde studies werden door twee auteurs onafhankelijk van elkaar geëxtraheerd en eventuele afwijkingen werden door een derde auteur geanalyseerd en in groep besproken.

Gezien de beperkte gegevens als gevolg van de moeilijkheid om gerandomiseerde studies over dit onderwerp uit te voeren, werden slechts 9 studies van goede methodologische kwaliteit geanalyseerd. De kwaliteit van de studies werd beoordeeld met behulp van het ‘Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies’ om een score van maximaal 14 toe te kennen aan elk onderzoek (waarbij nul aangeeft dat het onderzoek aan geen enkel kwaliteitscriterium voldeed) op basis van mogelijke bias zoals de duur van de follow-up, de beoordeling van de blootstelling en de resultaten, en studieuitval tijdens de follow-up. Studies met een score lager dan 10 beschouwde men als studies met een hoog risico van bias en werden geëxcludeerd.

Publicatiebias kon niet worden uitgesloten en een trim-and-fill-methode werd gebruikt in een poging om dit effect te corrigeren zonder de geobserveerde resultaten in belangrijke mate te wijzigen. Zwakke punten waren het ontbreken van een berekening van de power of de steekproefgrootte, waarbij slechts één studie deze berekening uitvoerde. De belangrijkste zwakte was echter dat de blootstelling aan een dieet werd vastgesteld door middel van een eenvoudige persoonlijke verklaring via vragenlijsten over de voedingsgewoonten. Het gebrek aan herhaalde evaluaties van het dieet tijdens de follow-up - slechts 4 studies voerden herhaalde evaluaties op een niet-gestandaardiseerde manier uit - maakt duidelijk hoe moeilijk het is om rekening te houden met confounders die betrekking hebben op de soorten dieet die daadwerkelijk zijn gevolgd in de observationele studies, wat niet het geval is in een RCT. De klinische heterogeniteit in de onderzochte groepen is laag. Omdat alle geïncludeerde studies observationeel zijn, denken de auteurs dat ze niet alle mogelijke bronnen van heterogeniteit hebben kunnen analyseren. Confounders zijn daarom veel minder goed geïdentificeerd.

Ondanks deze methodologische tekortkomingen is deze systematische review interessant.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review benadrukt de voordelen van een plantaardig dieet bij de preventie van type 2-diabetes. Deze associatie werd versterkt door gezonde plantaardige voedingsmiddelen zoals fruit, groenten, volle granen, peulvruchten en noten op te nemen in de definitie van plantaardige diëten. Aan de andere kant waren in 3 studies ongezonde plantaardige diëten, gedefinieerd door een verhoogde consumptie van geraffineerde granen, zetmeel en suikers, consequent geassocieerd met een verhoogd risico van type 2-diabetes. De analyse van de resultaten van studies met een laag risico van methodologische bias is robuust. In de vooraf gedefinieerde subgroepen werden consistente associaties waargenomen.

Een dosis-respons-meta-analyse werd uitgevoerd op basis van 5 studies die de afhankelijkheid aan het dieet evalueerden op basis van gelijke voedingsindexen. Deze 5 studies omvatten meer dan 80%

van de geïncludeerde studiepopulatie en meer dan 90% van de gediagnosticeerde diabetici. De resultaten laten een significant omgekeerd verband zien tussen voedingsindexen van plantaardige oorsprong en het risico van type 2-diabetes, zonder enige suggestie van mogelijke niet-lineariteit. Er worden ook weinig verschillen waargenomen tussen de resultaten die geanalyseerd worden volgens het fixed effects model en het random effects model dat wordt toegepast in geval van matige heterogeniteit. Deze vaststelling versterkt de gevonden resultaten.

De BMI is een belangrijke parameter om rekening mee te houden gezien de invloed van de correctie voor deze parameter op de waargenomen resultaten. Deze vaststelling wordt door de auteurs verder besproken. Zij merken op dat meerdere interventie- en observationele studies hebben aangetoond dat een verhoogde consumptie van plantaardige levensmiddelen kan leiden tot gewichtsverlies op korte termijn of tot het voorkomen van gewichtstoename op lange termijn. Een aanzienlijk aandeel van de beschermende associatie van het gebruik van plantaardige diëten en het risico van type 2-diabetes kan waarschijnlijk toegeschreven worden aan deze gewichtscontrole. Tegelijkertijd wijzen zij erop dat kleinschalige interventiestudies hebben aangetoond dat plantaardige diëten een positieve invloed hebben op de maatregelen die de glykemie onder controle moeten houden, ongeacht het lichaamsgewicht, bij mensen met en zonder type 2-diabetes. Dat suggereert dat de voordelen voor de gezondheid verder gaan dan gewichtscontrole (9).

Er moet ook worden opgemerkt dat dit soort dieet de consumptie van onverwerkt (vers of bevroren) of verwerkt (met natrium of andere conserveringsmiddelen) rood vlees afremt, waarvan is aangetoond, in het bijzonder voor verwerkt rood vlees, dat het een negatief effect heeft op het risico van type 2-diabetes en zwangerschapsdiabetes (10). In alle studies die voor deze systematische review zijn onderzocht, bleek dat de groepen die het meest vasthielden aan een plantaardig dieet, niettemin dierlijke producten bleven consumeren. De vraag of een verdere afname van levensmiddelen van dierlijke oorsprong in een plantaardig dieet extra gezondheidsvoordelen oplevert, verdient nader onderzoek. De verkregen resultaten komen ook overeen met die van een gerandomiseerde klinische studie bij populaties die een mediterraan dieet volgen met blijvende consumptie van vlees, waarbij een significante vermindering van het risico op type 2-diabetes werd aangetoond in vergelijking met populaties die een vetarm dieet volgen (3).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse en een correct onderzoeksprotocol, waarvan de zwakke punten inherent zijn aan het design van de geïncludeerde observationele studies, laat toe om te besluiten dat er een verband bestaat tussen een plantaardig dieet en een verminderd risico van type 2-diabetes. Toch is het belangrijk om op te merken dat niet alle voedingsmiddelen op basis van planten dezelfde voordelen opleveren. De resultaten tonen aan dat diëten op basis van ‘gezond’ plantaardig voedsel (fruit, groenten, zaden, peulvruchten, noten) meer voordelen bieden bij het voorkomen van type 2-diabetes dan diëten met zogenaamd ‘on gezond’ plantaardig voedsel (zoals geraffineerde granen, suiker en zetmeelrijke voedingsmiddelen).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De tendens van de huidige richtlijnen voor de klinische praktijk is om gewichtsverlies aan te moedigen door middel van een vetarm dieet en de voedingsbalans te herstellen (1).

De Hoge Gezondheidsraad (11) beveelt aan om ten minste 125 g volkorenproducten per dag te consumeren en zo vaak mogelijk geraffineerde producten te vervangen door volkorenproducten; elke dag 250 g fruit te eten, waarbij de voorkeur wordt gegeven aan vers fruit; 300 g groenten (vers of bereid) per dag te eten en te kiezen in functie van het seizoensaanbod; elke week peulvruchten te eten en ten minste eenmaal per week vlees te vervangen door peulvruchten; elke dag 15 tot 25 g noten of zaden te eten zonder zout of suikerlaag en ten slotte de zoutconsumptie te beperken. De hier geanalyseerde systematische review met meta-analyse versterkt deze aanbevelingen.

Referenties zie website



Hoe effectief is een lokale corticosteroideninfiltratie in vergelijking met het gebruik van een nachtsplank bij de behandeling van het carpaletunnelsyndroom?

Referentie

Chesterton L, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:1423-33. DOI:10.1186/s12891-016-1264-8

Duiding

Pierre-Emmanuel Berthet, assistant UCLouvain en Michel De Jonghe, Minerva; Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain

In 2008 analyseerden we in Minerva een systematische review met meta-analyses van de Cochrane Collaboration die de effectiviteit van een lokale corticosteroideninjectie versus placebo evalueerde voor de behandeling van het carpaletunnelsyndroom (1,2). Hieruit bleek dat een infiltratie met een corticosteroid na 1 maand resulteerde in een toegenomen subjectieve verbetering van de klachten in vergelijking met een placebo-injectie, zonder dat er sprake was van een klinische verbetering na meer dan een maand.

In 2012 bleek uit een systematische review met meta-analyses, tevens van de Cochrane Collaboration, dat het gebruik van een nachtsplank effectiever was dan placebo voor de kortdurende behandeling van het carpaletunnelsyndroom (slechts één studie van lage kwaliteit; laag niveau van bewijskracht volgens GRADE) maar dat er veel vragen onbeantwoord bleven (soort splank, aanbevelingen voor splankgebruik; effectiviteit versus andere niet-chirurgische benaderingen) (3). Bovendien hebben tot op heden geen studies de werkzaamheid van corticosteroideninfiltraties vergeleken met nachtelijke splanken.

Een nieuwe RCT (4) pakt dit hiaat aan en evalueert de klinische effectiviteit en de kosten-batenverhouding van een corticosteroideninjectie versus een nachtelijke splank bij de behandeling van het carpaletunnelsyndroom in de eerstelijnszorg.

Het gaat om een pragmatische, gerandomiseerde, open-labelstudie met parallele groepen bij volwassenen ouder dan 18 jaar met een mild tot matig carpaletunnelsyndroom dat minstens 6 weken aanhoudt. De patiënten werden willekeurig gerandomiseerd over twee onderzoeksgroepen. In een groep werd een infiltratie met 20 mg methylprednisolon-acetaat uitgevoerd door een huisarts of fysiotherapeut. De andere groep moest 6 weken lang een nachtsplank dragen. Veranderingen werden beoordeeld met behulp van de gemiddelde score op de Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) na 6 weken en 6 maanden. De resultaten werden berekend volgens intention to treat. Men includeerde 234 patiënten (118 in de nachtsplankgroep, 116 in de injectiegroep), waarvan er 212 de BCTQ na 6 weken invulden. Deelnemers met een ernstig carpaletunnelsyndroom met constante pijn in de pols en de hand (vooral de handpalm, wijs- of middelvinger of de duim), gevoelloosheid of sensoriële uitval in de pols en de hand (vooral de handpalm, wijs- of middelvinger of de duim) of atrofie van de duimspieren werden geëxcludeerd. Een corticosteroideninjectie of een nachtsplank voor het carpaletunnelsyndroom in de voorbije 6 maanden, een operatie aan de getroffen pols, een trauma aan de getroffen hand die een operatie of immobilisatie in de voorbije 12 maanden vereiste, werden ook als exclusiecriteria gedefinieerd. Ook zwangere of zogende vrouwen en patiënten met een medische contra-indicatie voor de injectie werden geëxcludeerd.

Na 6 weken zag men een significant grotere verbetering van de BCTQ-score in de corticosteroideninjectiegroep dan in de nachtsplankgroep (gecorrigeerd gemiddeld verschil van -0,32 punten met 95% BI van -0,48 tot -0,16 punten; $p=0,0001$). Na 6 maanden behield de corticosteroideninjectiegroep de score die op 6 weken was bereikt, terwijl de BCTQ-score van de nachtsplankgroep verbeterde tot een niveau dat overeenkomt met de corticosteroideninjectiegroep (gecorrigeerd gemiddeld verschil van 0,06 punten met 95% BI van -0,11 tot 0,23 punten; $p=0,499$).

Bovendien werden in geen van beide groepen ernstige of onverwachte ongewenste effecten gemeld. In de corticosteroïdeninjectiegroep konden verdunning, verbleking of verduistering van de huid op de injectieplaats, alsook flushes of pijn in de hand of de pols worden waargenomen, terwijl sommige patiënten (6%) de spalk niet konden dragen omdat ze hem oncomfortabel vonden.

De auteurs van deze nieuwe RCT besluiten dat een enkele injectie met corticosteroïden, in vergelijking met een nachtpalk, klinisch effectiever is op 6 weken maar niet op 6 maanden. Dat maakt dat het de voorkeursbehandeling zou moeten zijn voor een snel en duurzaam antwoord op milde tot matige symptomen van het carpaletunnelsyndroom in de huisartsenpraktijk.

In termen van kosteneffectiviteit wordt na 6 maanden een corticosteroïdeninjectie als efficiënter beschouwd dan een nachtpalk.

Volgens de auteurs is deze pragmatische studie belangrijk, zowel wat betreft het aantal geïncludeerde patiënten (het zou de grootste tot nu toe zijn) als wat betreft de uitvoering ervan in de eerstelijnszorg over een voldoende lange periode. Als de klinische werkzaamheid tussen de 2 bestudeerde aanpakken gelijk is op 6 maanden, is een corticosteroïdeninjectie als eerste keuze te rechtvaardigen omdat het de beste resultaten heeft op 6 weken, wat belangrijk is vanuit een economisch perspectief omwille van de snellere werkhervatting.

Deze studie heeft enkele beperkingen. Enerzijds kan men de afwezigheid van een controlegroep zonder behandeling betreuren, anderzijds kan men ook vanuit pragmatisch oogpunt de afwezigheid van een groep die beide interventies krijgt, betreuren. De auteurs rechtvaardigden dit met het argument dat het voor hen belangrijk was om alle deelnemers een behandeling aan te bieden en dat een extra groep de steekproefgrootte had vergroot en de haalbaarheid van het onderzoek in de algemene praktijk in gevaar zou hebben gebracht. Er moet worden gewezen op de vele exclusiecriteria; aanvullende studies met ernstiger getroffen deelnemers zouden voor klinici interessant zijn. Het beoordelen van de klinische relevantie van het kleine verschil dat op de BCTQ wordt waargenomen, is cruciaal: de auteurs doen een poging daartoe, maar we moeten erkennen dat de verklaringen enigszins raken aan het manipuleren van resultaten.

Besluit

Deze pragmatische studie, uitgevoerd in de eerstelijnsgezondheidszorg, waarbij een infiltratie met 20 mg methylprednisolon-acetaat werd vergeleken met het dragen van een nachtpalk bij patiënten met een mild tot matig carpaletunnelsyndroom in een goed gedefinieerde populatie, toont een grotere werkzaamheid na 6 weken met infiltratie en vergelijkbare klinische resultaten na 6 maanden. De klinische relevantie van dit verschil is echter onduidelijk. Een corticosteroïdeninjectie is de eerste keuze vanuit economisch perspectief omwille van een snellere werkhervatting. Dat moet door verdere studies bevestigd worden, maar zou met de patiënten nu reeds besproken kunnen worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een NICE-richtlijn (5) beveelt voor de behandeling van een matig carpaletunnelsyndroom als eerstelijnsbehandeling conservatieve therapie aan. Het falen van één vorm van conservatieve therapie is voorspellend voor het falen van andere vormen van conservatieve therapie. Daarom mogen niet meer dan twee soorten behandeling worden geprobeerd om onnodige vertraging van een operatie te voorkomen. De twee aanbevolen behandelingen zijn het gebruik van een nachtpalk en een enkele injectie met corticosteroïden. Patiënten moeten binnen de 6 weken een verbetering ervaren. Niet-conventionele conservatieve behandelingen zoals laserbehandeling of acupunctuur worden niet aanbevolen.

Referenties

1. Poelman T. Zijn corticosteroïdinfusies effectief bij carpaletunnelsyndroom? *Minerva* 2007;6(10):158-9.
2. Marshall SC, Tardif G, Ashworth NL. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD001554.pub2
3. Page MJ, Massy-Westropp N, O'Connor D, Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD010003
4. Chesterton L, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:1423-33. DOI: 10.1186/s12891-016-1264-8
5. British Orthopaedic Association. Commissioning Guide : Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. NICE 2017. Url: <https://www.boa.ac.uk/standards-guidance/commissioning-guides.html>