



## Inhoud september 2024 volume 23 nummer 7

### Duiding

- Welke geneesmiddelen zijn effectief tegen akathisie veroorzaakt door antipsychotica?  
Jean-Paul Sculier 157
- Kan vitamine D diabetes voorkomen bij personen met prediabetes?  
Michel Vanhaeverbeek 161
- Effect van prostaatkankerscreening met een eenmalige PSA-test op mortaliteit na 15 jaar opvolging  
Jean-Paul Sculier 164
- Keuzehulpen voor patiënten?  
Gilles Henrard 167
- Langetermijneffect van veranderingen in koolhydraatname op gewicht: een prospectief onderzoek over 28 jaar  
Mohamed Ismail Saubry 172

# Welke geneesmiddelen zijn effectief tegen akathisie veroorzaakt door antipsychotica?

## Referentie

Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, et al. Drug Efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open 2024;7:e241527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1527

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; LabMeF, Université Libre de Bruxelles. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn bij volwassenen behandeld met antipsychotica de voor- en nadelen van geneesmiddelen tegen akathisie ten opzichte van een placebo of een andere behandeling?

## Achtergrond

Akathisie wordt gedefinieerd als klachten van ongeduld en agitatie, vaak gepaard gaand met objectief overdreven bewegingen (zoals aanhoudend bewegen van de benen, van de ene voet op de andere wippen, snel stappen of het onvermogen om (stil) te blijven zitten). Akathisie wordt voornamelijk veroorzaakt door neuroleptica. Naargelang de studies varieert de prevalentie van 14% tot 35% en gaat de aandoening ook gepaard met een verhoogd risico van zelfdoding en slechte therapietrouw. Er zijn wel behandelingen tegen akathisie beschreven maar een systematische review over hun werkzaamheid ontbreekt nog. Een Franse groep publiceerde de eerste systematische review met netwerkmeta-analyse over dit onderwerp (1).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE
- Web of Science
- Google Scholar
- referenties van geselecteerde artikels en raadpleging van deskundigen
- tot 18 juni 2023
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gecontroleerde gerandomiseerde studies
  - die een adjuvant geneesmiddel tegen akathisie vergelijken met placebo of een andere adjuvante behandeling bij patiënten onder behandeling met antipsychotica die voldoen aan de criteria voor akathisie
  - steekproef van ten minste 10 patiënten
  - geen enkel ander geneesmiddel toegediend tijdens de studie
  - gebruikmakend van een gevalideerde akathisiescore
- exclusie criterium:
  - studies met ontbrekende gegevens voor de primaire uitkomstmaat (akathisiescore bij de laatste meting)

- in totaal includeerde men 15 dubbelblinde RCT's, waarvan 10 met twee parallelle groepen, 3 crossover studies en 3 studies met meerdere onderzoekarmen (1 studie met de laatste 2 samen); in 80% van de studies vergeleek men met placebo terwijl men in 20% van de studies een actieve behandeling als comparator gebruikte.

#### *Bestudeerde populatie*

- 492 patiënten in behandeling met antipsychotica die voldoen aan de criteria voor akathisie; 324 (65,1%) kregen een actieve behandeling en 168 (34,1%) placebo.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: afname van de gemiddelde akathisiescore bij de laatste meting op basis van een algemene, subjectieve en/of objectieve akathisieschaal
  - er werden 5 scores gebruikt: de Barnes Akathisia Rating Scale, de Akathisia Rating Scale, de Slaimpson Angus Scale, en 2 scores die gebaseerd waren op de DSM-5-criteria voor akathisie
- secundaire uitkomstmaten:
  - tolerantie gedefinieerd als het totale aantal ongewenste gebeurtenissen en het totale aantal ernstige ongewenste gebeurtenissen gemeld op het einde van de studie
  - aanvaardbaarheid, gedefinieerd als het aantal stopzettingen van de behandeling na randomisatie wegens tolerantieproblemen (als er geen reden voor de stopzetting werd gegeven gebruikte men het totale aantal stopzettingen)
- schatting van de gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) en hun respectievelijke standaardafwijkingen voor de continue variabelen
- behandelingen werden ingedeeld volgens de surface under the cumulative ranking-curve (SUCRA).

#### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat:
  - netwerkmeta-analyse versus placebo:
    - mirtazapine (15 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen): SMD 1,20 met 95% BI van -1,83 tot 0,58
    - biperideen (6 mg/d gedurende  $\geq 14$  dagen): SMD 1,01 met 95% BI van -1,69 tot 0,34
    - vitamine B6 (600-1 200 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen): SMD 0,92 met 95% BI van -1,57 tot 0,26
    - trazodon (50 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen): SMD 0,84 met 95% BI van -1,54 tot 0,14
    - mianserine (15 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen): SMD 0,81 met 95% BI van -1,44 tot 0,19
    - propranolol (20 mg/d gedurende  $\geq 6$  dagen): SMD 0,78 met 95% BI van -1,35 tot 0,22
    - geen significante effecten voor cyproheptadine, clonazepam, zolmitriptan en valproaat
  - directe vergelijkingen van de werkzaamheid van 10 geselecteerde behandelingen en van placebo: geen enkel significant verschil in werkzaamheid tussen propranolol en zolmitriptan, cyproheptadine en propranolol, mirtazapine en propranolol, of vitamine B6 en mianserine; alleen biperideen vertoonde een grotere werkzaamheid dan valproaat (SMD -0,99 met 95% BI van -1,93 tot -0,04)
  - de 5 best presterende geneesmiddelen voor de behandeling van akathisie als gevolg van neuroleptica waren in afnemende volgorde: mirtazapine, biperideen, vitamine B6, cyproheptadine en trazodon; mirtazapine was met een kans van 33,4% de best geklasseerde molecule, voor propranolol was de kans 16,4% om op de zevende plaats terecht te komen

- secundaire uitkomstmaten: ten opzichte van de placebogroep waren er significant meer ongewenste gebeurtenissen van slaperigheid en sufheid met trazodon en mirtazapine, speekselvloed en depressie met valproaat, droge mond en sedatie met biperideen en valproaat, hypotensie met propranolol en voorbijgaande sedatie met mianserine.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat mirtazapine, biperideen en vitamine B6 het meest werkzaam zijn tegen akathisie, en dat vitamine B6 het beste werkzaamheids- en tolerantieprofiel vertoont. Trazodon, mianserine en propranolol bleken doeltreffende alternatieven met een iets minder gunstig werkzaamheids- en tolerantieprofiel. Deze resultaten zouden voorschrijvende artsen moeten helpen bij het selecteren van een geschikt geneesmiddel tegen akathisie.

### **Financiering van de studie**

Geen bron gemeld.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen gemeld.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De auteurs volgden de aanbevelingen van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) voor systematische reviews en registreerden hun protocol in PROSPERO. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de geïncludeerde studies en een derde auteur werd erbij betrokken wanneer men geen consensus bereikte. Hetzelfde geldt voor de extractie van de gegevens uit de geselecteerde studies. Voor de inschatting van het risico van bias gebruikte men de tools van het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Acht studies hadden een laag risico van bias, twee vertoonden een matig risico en voor vijf was het risico van bias hoog. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij de interpretatie van de subgroepanalyse van studies met laag risico van bias omdat de statistische power zwak is als gevolg van de selectie van slechts 8 studies.

Voor de netwerkmeta-analyse werd een studie uitgesloten bij gebrek aan een vergelijking van diazepam of difenhydramine versus andere behandelingen of placebo. Hierdoor bleven er 14 studies over in het netwerk. De statistische heterogeniteit van het model werd geëvalueerd met de  $I^2$ - en  $\tau^2$ -tests: deze was laag tot matig ( $I^2=34,6\%$  met 95% BI van 0,0% tot 71,1%).

### **Bespreking van de resultaten**

De resultaten komen van een netwerkmeta-analyse van 15 gerandomiseerde studies met een totaal van 462 patiënten. Het gaat om een indirecte evaluatie met mathematische kunstgrepen die vergelijkingen tussen de geneesmiddelen mogelijk maakt maar tegelijk ook een minder hoog bewijsniveau oplevert. Rekening houdend met de risico-batenverhouding (de evaluatie van het risico werd als online supplement gepubliceerd bij het artikel), bevelen de auteurs vitamine B6 aan als beste behandelingsoptie tegen akathisie. Deze molecuule zou het verstoorde dopaminerge evenwicht corrigeren en vrije radicalen neutraliseren.

De originele studies - 9 uit Israël, 3 uit de Verenigde Staten, 1 Deense, 1 Franse, 1 Turkse - werden gepubliceerd tussen 1978 en 2020 (6 vóór 2000 en slechts 2 na 2010). De review houdt geen rekening met het type neurolepticum dat de akathisie deed ontstaan. Dit ongewenste effect varieert echter sterk tussen de verschillende antipsychotica en naargelang de voorgeschreven doses (2). Er zijn minder vaak ongewenste effecten met de zogenaamde atypische neuroleptica of neuroleptica van de tweede generatie die zijn goedgekeurd sinds de jaren 1990, terwijl de neuroleptica van de eerste generatie reeds in gebruik waren sinds de jaren 1950 (3).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De richtlijnen voor de klinische praktijk van de Amerikaanse en Japanse verenigingen voor psychiatrie halen het probleem van akathisie aan bij de behandeling van schizofrenie. De eerste stelt de volgende opties voor aan patiënten met akathisie als gevolg van een behandeling met antipsychotica: een verlaging van de dosis van het antipsychoticum, overstappen naar een ander antipsychoticum, een benzodiazepine of een bètablokker toevoegen (4). De tweede beveelt aan om de doses van het orale antipsychoticum te verlagen na voldoende overleg met de patiënt bij lichte akathisie en over te stappen naar antipsychotica van de 2<sup>e</sup> generatie wanneer antipsychotica van de 1<sup>e</sup> generatie met een hoge dosering voorgeschreven worden (5). Bovendien is het gebruik van deze laatste aan een matige of lage dosis wenselijk als het niet mogelijk is om over te stappen naar antipsychotica van de 2<sup>e</sup> generatie. Voor deze richtlijnontwikkelaar is gelijktijdig gebruik van anticholinergica, bètablokkers (propranolol), clonazepam, mianserine, mirtazapine, trazodon, cyproheptadine en vitamine B6 niet wenselijk. De Japanse auteurs publiceerden een andere systematische review met netwerkmeta-analysen over de werkzaamheid en aanvaardbaarheid van behandelingsstrategieën voor akathisie als gevolg van antipsychotica (6). Ze includeerden hierbij studies met volwassenen met schizofrenie of andere psychiatrische aandoeningen behandeld met antipsychotica (19 studies met 661 gerandomiseerde deelnemers). Het besluit was dat mianserine, mirtazapine, trazodon, bètablokkers en, met lagere zekerheid, benzodiazepines en vitamine B6 akathisie zouden kunnen verbeteren, maar volgens de auteurs zijn deze conclusies nog zeer voorbarig en is er meer onderzoek nodig.

## **Besluit van Minerva**

Uit deze systematische review met netwerkmeta-analyse bleek dat mirtazapine (15 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen), biperideen (12 mg/d gedurende  $\geq 14$  dagen) en vitamine B6 (600 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen) gecorreleerd zijn met de grootste werkzaamheid voor de medicamenteuze behandeling van akathisie als gevolg van neuroleptica. Voor de behandeling van akathisie heeft vitamine B6 het beste werkzaamheids- en tolerantieprofiel. Het aantal beschikbare RCT's is laag en de steekproefgroottes zijn beperkt, waardoor voorzichtigheid geboden is. Trazodon (100 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen), mianserine (15 mg/d gedurende  $\geq 5$  dagen) en propranolol (50 mg/d gedurende  $\geq 8$  dagen) kunnen doeltreffende alternatieven zijn met minder gunstige werkzaamheids- en tolerantieprofielen.

### **Referenties**

1. Gerolymos C, Barazer R, Yon DK, et al. Drug Efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e241527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1527
2. Wu H, Siafis S, Wang D, et al. Antipsychotic-induced akathisia in adults with acute schizophrenia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol. Eur Neuropsychopharmacol* 2023;72:40-9. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.03.015
3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
4. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2020;18:493-7. DOI: 10.1176/appi.focus.18402
5. Japanese Society of Neuropsychopharmacology. Japanese Society of Neuropsychopharmacology: « Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia ». *Neuropsychopharmacol Rep* 2021;41:266-324. DOI: 10.1002/npr2.12193
6. Furukawa Y, Imai K, Takahashi Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of treatment strategies for antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. *Schizophr Bull* 2024;sbae098. DOI: 10.1093/schbul/sbae098

# Kan vitamine D diabetes voorkomen bij personen met prediabetes?

## Referentie

Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes. *Ann Intern Med* 2023;176:eL230202. DOI: 10.7326/L23-0202

## Duiding

Michel Vanhaeverbeek, LabMeF, Université Libre de Bruxelles.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Verlaagt een behandeling met vitamine D in vergelijking met placebo de incidentie van type 2-diabetes bij personen met prediabetes?

## Achtergrond

In 3 verschillende duidingen analyseerde Minerva reeds zeer nauwkeurig de verschillende preventiestrategieën voor type 2-diabetes: levensstijlaanpassingen (2016) (1,2), secretagogen (2017) (3,4) of screening en behandeling van prediabetes ('screen and treat') (2018) (5,6). Vitamine D, vooral in de vorm van colecalciferol of vitamine D3, wordt door klinici vaak voorgeschreven voor de preventie of de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met het fosforcalciummetabolisme (rachitis, osteomalacie, osteoporose) (7). Ook bestaat er een zekere belangstelling voor de extraskeletale effecten van vitamine D. De receptor van de actieve vorm van vitamine D en de noodzakelijke enzymen voor de aanmaak ervan zijn immers sterk aanwezig in tal van organen (8). Tot slot is vitamine D in verband gebracht met insulineresistentie, obesitas, type 2-diabetes en metabool syndroom (9). Toch konden 3 gerandomiseerde studies die het preventieve effect van vitamine D voor diabetes onderzochten geen significante resultaten opleveren (10-12).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse van individuele gegevens (13).

### Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase en ClinicalTrials.gov.

### Geselecteerde studies

- dubbelblinde gerandomiseerde studies
- interventie: vitamine D (oraal vitamine D in alle vormen of eldecalcitol - synthetisch analoog van calcitriol)
- comparator: placebo
- duur: minstens 2 jaar
- in totaal 3 studies geselecteerd (van de 4 105 geciteerde).

### Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar met prediabetes (volgens de standaard definitie)
- uitsluiting van zwangere vrouwen, ziekenhuispatiënten of patiënten met nierinsufficiëntie
- in totaal includeerden de studies 4 190 deelnemers, waarvan er 2 097 vitamine D kregen; 44% vrouwen; 51% Kaukasiërs, 33% Aziaten en 15% zwarten; bij de rekrutering was de gemiddelde leeftijd 61 jaar, de gemiddelde BMI 30 kg/m<sup>2</sup> en het gemiddelde serumgehalte aan vitamine D3 25 ng/ml.

## **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: het moment waarop diabetes zich manifesteert (bepaald volgens de internationale criteria)
- secundaire uitkomstmaat: regressie van de glucose-intolerantie, gemeten aan het einde van de opvolging
- ongewenste effecten waaronder nierstenen, hypercalciëmie en hypercalciurie; men harmoniseerde de meeteenheden van de individuele gegevens
- analyses volgens intention-to-treat
- subgroepanalyses volgens vooraf bepaalde criteria.

## **Resultaten**

- na een mediane opvolging van 3 jaar bedroeg de HR voor de incidentie van type 2-diabetes (*primaire uitkomstmaat*) in de groep met vitamine D versus placebo 0,85 (met een 95% BI van 0,75 tot 0,96) en dit na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI, etnische afkomst, HbA1c; het absolute risicoverschil was 3,3% (95% BI van 0,6 tot 3,0%) wat neerkomt op een NNT van 30
- een regressie van glucose-intolerantie (*secundaire uitkomstmaat*), gemeten bij het laatste bezoek, zag men bij 271/1 881 deelnemers in de groep met vitamine D tegenover 209/1 889 in de placebogroep (RR van 1,30 met 95% BI van 1,16 tot 1,41)
- de frequentie van de vooraf bepaalde ongewenste gebeurtenissen was laag en er was geen significant verschil tussen beide groepen.

## **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat vitamine D bij volwassenen met prediabetes de incidentie van diabetes verlaagt.

## **Financiering van de studie**

Het was geen directe financiering voor deze meta-analyse.

## **Belangenconflicten van de auteurs**

Meerdere auteurs (waarvan de eerste auteurs van de studies opgenomen in de meta-analyse) genoten meerdere vormen van financiering: overheidsgeld, industrie, mecenaat of privéfinanciering.

# **Bespreking**

## **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review met meta-analyse werd vooraf geregistreerd in de database PROSPERO, volgens de richtlijnen van PRISMA-IPD (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Individual Participant Data). Voor de bepaling van prediabetes en type 2-diabetes volgde men de internationale aanbevelingen. De systematische review is bovendien van een uitstekende methodologische kwaliteit: twee auteurs selecteerden de studies onafhankelijk van elkaar en includeerden uiteindelijk 3 studies van uitstekende kwaliteit, voor de meta-analyse gebruikte men individuele gegevens. Het risico van bias werd ingeschat door 2 onafhankelijke onderzoekers en bij onenigheid zocht men naar consensus onder impuls van een derde onderzoeker. Het risico van bias, ingeschat met de Cochrane-tool, was laag. De auteurs merken voor de twee studies met coledcalciferol een interactie op tussen de primaire uitkomstmaat en een BMI lager dan de mediaan. Deze interactie werd niet waargenomen voor eldecalcitol. Voor deelnemers die coledcalciferol kregen, was de HR van de primaire uitkomstmaat sterker verlaagd voor patiënten die een hoog serumgehalte bereikten voor 25-OH-vitamine D. Deze argumenten pleiten voor een hoog niveau van bewijs van de waargenomen resultaten.

## **Bespreking van de resultaten**

Ook al verschillen de bestudeerde populaties in etniciteit (een van de cohorten is Japans) en in BMI, zijn de waargenomen HR's verbazingwekkend vergelijkbaar. De classificatie van de deelnemers is perfect en de gebruikte doses van vitamine D zijn gebruikelijk (eldecalcitol is niet beschikbaar in



België). We merken echter wel op dat de werking van vitamine D niet werd vergeleken met interventies die bekend staan als zeer doeltreffend voor de preventie van type 2-diabetes (3-7,14). Deze interventies werden in de 3 geselecteerde studies trouwens niet expliciet geactiveerd. Bovendien is de omvang van het waargenomen effect zeer zwak: de ondergrens van het BI van de absolute risicodaling bedroeg 0,6%, waardoor de NNT zou kunnen oplopen tot 167, wat sterk afwijkt van de gepubliceerde NNT van 30. Bovendien gaat het dan nog om de meest gunstige context waarin een effect van vitamine D kan worden aangetoond. We merken hierbij op dat de resultaten alleen gelden voor patiënten met prediabetes en niet veralgemeend kunnen worden naar de algemene populatie.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Noch NICE, noch de American Diabetes Association, noch de Haute Autorité de Santé hebben aanbevelingen gepubliceerd over vitamine D ter preventie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes.

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyses van goede kwaliteit toont aan dat de incidentie van type 2-diabetes bij patiënten met prediabetes afneemt door toevoeging van vitamine D. Er bestaat echter nog onzekerheid over de werkelijke omvang van het effect en ook de klinische omstandigheden van de bestudeerde patiënten is nog onvoldoende duidelijk.

### **Referenties**

1. Wens J. Effect na 15 jaar van leefstijlaanpassingen of metformine op de ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus? Minerva Duiding 18/05/2016.
2. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
3. Richard T. Nut van insulinesecretagogen bij personen met verhoogd risico van type 2-diabetes? Minerva Duiding 15/11/2017.
4. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012151.pub2
5. Vanhaeverbeek M. Is opsporing en behandeling van prediabetes effectief voor de preventie van type 2-diabetes? Minerva Duiding 1/04/2018.
6. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538. DOI: 10.1136/bmj.i6538
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
8. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
9. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:177-89. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017
10. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1900906
11. Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, et al. Vitamin D 20,000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1647-55. DOI: 10.1210/jc.2015-4013
12. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ* 2022;377:e066222. DOI: 10.1136/bmj-2021-066222
13. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes. *Ann Intern Med* 2023;176:eL230202. DOI: 10.7326/L23-0202
14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512



# Effect van prostaatkankerscreening met een eenmalige PSA-test op mortaliteit na 15 jaar opvolging

## Referentie

Martin RM, Turner EL, Young GJ, et al. Prostate-specific antigen screening and 15-year prostate cancer mortality: a secondary analysis of the CAP randomized clinical trial. JAMA 2024;331:1460-70. DOI: 10.1001/jama.2024.4011

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; LabMeF, Université Libre de Bruxelles. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van een eenmalige uitnodiging voor PSA-screening op de prostaatkankerspecifieke mortaliteit na een mediane follow-up van 15 jaar in vergelijking met geen uitnodiging voor prostaatkankerscreening?

## Achtergrond

Er is onvoldoende bewijs dat prostaatkankerscreening met een prostaatspecifieke antigeentest (PSA) effect heeft op prostaatkankerspecifieke mortaliteit. In 2009 besprak Minerva een studie die aantoonde dat prostaatkankerscreening bij mannen tussen 55 en 69 jaar de prostaatkankerspecifieke mortaliteit aanzienlijk deed dalen (1,2). Systematische screening kon op basis van deze studie echter niet aanbevolen worden omdat de resultaten intermediair waren en we over onvoldoende gegevens beschikten om het exacte voordeel uitgedrukt in QALY's en kosten te bepalen. Prostaatkankerscreening blijft daarom een individuele keuze voor patiënten die goed geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen. De Britse ProtecT-studie vergeleek actieve opvolging, chirurgie en radiotherapie bij gelokaliseerde prostaatkanker met een laag tot gemiddeld risico, geïdentificeerd naar aanleiding van een PSA-waarde tussen 3 en 20 µg/l bij mannen jonger dan 70 jaar. De resultaten na 10 jaar toonden geen verschil in prostaatkankerspecifieke of globale mortaliteit. De negatieve impact op de urinaire, seksuele en intestinale functie was statistisch significant minder in de groep met actieve opvolging. De resultaten na een follow-up van 15 jaar waarbij men een lage prostaatkankerspecifieke mortaliteit vaststelde ongeacht de toegewezen behandeling, veranderden nauwelijks de conclusies (3,4). Een Britse studie onderzocht het effect van screening met een eenmalige PSA-test: de CAP of Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate (5). Deze studie toonde geen daling van de prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 10 jaar follow-up. De auteurs publiceerden nadien ook de resultaten van een secundaire analyse met een follow-up van 15 jaar (6). Op te merken valt dat de patiënten die in deze studie gescreend werden, de mogelijkheid kregen om deel te nemen aan de ProtecT-studie.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen, allen tussen 50 en 69 jaar in de geselecteerde eerstelijnspraktijken
- exclusiecriteria:
  - voorgeschiedenis van prostaatkanker op of voor de datum van randomisatie
  - patiënt tijdelijk of met spoed ingeschreven in de praktijk
- in totaal 573 eerstelijnspraktijken met 415 357 mannen in de leeftijdsgroep van 50 tot 69 jaar.

### Onderzoeksopzet

#### Clustergerandomiseerde studie

- interventiegroep (271 praktijken; 195 912 mannen): eenmalige uitnodiging voor een PSA-screeningstest gevolgd door diagnostisch onderzoek in geval van een PSA-waarde van  $\geq 3,0$  ng/ml

- controlegroep (302 praktijken; 219 445 mannen): usual care zonder uitnodiging.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (niet het onderwerp van deze publicatie): prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 10 jaar
- secundaire uitkomstmaten (onderwerp van deze publicatie):
  - bevestigde of mogelijke prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up
  - mortaliteit door alle oorzaken na 15 jaar follow-up
  - graad en stadium van de kanker na 15 jaar follow-up.

### Resultaten

- bevestigde of mogelijke prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up: 1 199 mannen in de interventiegroep (0,69% met 95% BI van 0,65% tot 0,73%) versus 1 451 mannen in de controlegroep (0,78% met 95% BI van 0,73% tot 0,82%) overleden aan prostaatkanker; RR 0,92 met 95% BI van 0,85 tot 0,99; p=0,03
- kankergraad en -stadium na 15 jaar follow-up: PSA-screening verhoogde de detectie van laaggradige (**Gleasonscore** (GS)  $\leq 6$ : 2,2% versus 1,6%; p<0,001) en gelokaliseerde (T1/T2: 3,6% versus 3,1%; p<0,001) prostaatkanker maar niet van intermediaire (GS 7), hooggradige (GS  $\geq 8$ ), lokaal gevorderde (T3) of uitgezaaide (T4/N1/M1) tumoren
- mortaliteit door alle oorzaken na 15 jaar follow-up: 45 084 sterfgevallen in de interventiegroep (23,2% met 95% BI van 23,0% tot 23,4%) versus 50 336 sterfgevallen in de controlegroep (23,3% met 95% BI van 23,1% tot 23,5%); RR 0,97 met 95% BI van 0,94 tot 1,01; p=0,11
- ongewenste letale effecten na 15 jaar: 8 van de sterfgevallen in de interventiegroep (0,7%) versus 7 in de controlegroep (0,5%) waren gerelateerd aan een diagnostische biopsie of behandeling voor prostaatkanker.

### Besluit van de auteurs

In deze secundaire analyse van een gerandomiseerde klinische studie verminderde een eenmalige uitnodiging voor PSA-screening in vergelijking met de standaardpraktijk zonder systematische screening het aantal sterfgevallen door prostaatkanker na een mediane follow-up van 15 jaar. De reductie van de globale mortaliteit was echter klein.

### Financiering van de studie

Het Cancer Research UK en het UK Department of Health (NIHR staat voor National Institute for Health and Care Research).

### Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs rapporteren belangenverstremeling met de industrie.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

De hier besproken studie richt zich op secundaire uitkomstmaten. Als initiële primaire uitkomstmaat kozen de onderzoekers prostaatkankerspecifieke mortaliteit na een mediane follow-up van 10 jaar (5). De resultaten toonden geen verschil: 549/75 707 patiënten (0,30 per 1 000 persoonjaren) stierven aan prostaatkanker in de interventiegroep versus 647/67 313 (0,31 per 1 000 persoonjaren) in de controlegroep (verschil van -0,013 per 1 000 persoonjaren (met 95% BI van -0,047 tot 0,022), wat neerkwam op een rate ratio (RR) van 0,96 met 95% BI van 0,85 tot 1,08). Hoewel de onderzochte secundaire uitkomstmaten in het oorspronkelijke studieprotocol voorzien waren, moeten we de resultaten in de huidige publicatie als verkennend beschouwen en ermee rekening dat het hier eigenlijk gaat om een 'studie binnen een studie'. Patiënten met een positieve prostaatkankerscreening kregen namelijk de kans om deel te nemen aan de ProtecT-studie die actieve follow-up, chirurgie en radiotherapie vergeleek bij gelokaliseerde prostaatkanker met een laag tot gemiddeld risico en geïdentificeerd op basis van een PSA-waarde tussen 3 en 20  $\mu\text{g/l}$  bij mannen jonger dan 70 jaar (7).

In deze studie was de prostaatankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up laag, ongeacht de toegekende behandeling (8). Alhoewel dit resultaat de huidige studie dus niet zou mogen beïnvloeden, maakt deze overlap het wel moeilijk om de ongewenste effecten te interpreteren. Men verzamelde alleen de letale ongewenste effecten. De follow-up van gerandomiseerde patiënten gebeurde bovendien niet in een klinische setting en de belangrijkste informatie werd verkregen via het raadplegen van registers. Zo werd prostaatankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up geïdentificeerd op basis van de overlijdenscertificaten van het NHS England's Office for National Statistics. Een onafhankelijke commissie moest de doodsoorzaak bepalen met behulp van klinische informatie uit de medische dossiers van ziekenhuizen volgens een gestandaardiseerd protocol. Informatie over het ziektestadium en de Gleasons score van prostaatanker werd verkregen van de National Disease Registration Service van NHS England en Public Health Wales.

### **Beoordeling van de resultaten**

Dit is een clustergerandomiseerde studie. De proefpersonen werden niet individueel gerandomiseerd, maar wel de eerstelijnspraktijken waarin ze ingeschreven waren. We moeten hierbij opmerken dat toestemming werd verkregen van de huisartsenpraktijken en niet van de patiënten. Daarom zou een dergelijke studie in België waarschijnlijk onmogelijk zijn. Er was slechts één uitnodiging voor een PSA-screeningstest, wat afwijkt van de praktijk die men onderzocht in andere studies zoals de European Randomized Study of Prostate Cancer Screening (ERSPC). Op deze laatste zijn trouwens ook de aanbevelingen van het KCE gebaseerd (9), namelijk het aanbieden van een PSA-test om de 2 tot 4 jaar. Opvallend is dat de auteurs schatten dat 10 tot 15% van de proefpersonen in de controlearmen toch een PSA-test kreeg in de eerste 10 jaar, zonder de reden hiervoor aan te geven. De effectgrootte na 15 jaar was klein. Er was bovendien geen effect op de globale overleving. Behalve letale ongewenste effecten waren er geen andere gegevens, over bijvoorbeeld urinaire-, seksuele of intestinale stoornissen beschikbaar.

Een recente meta-analyse (10) bevestigt de afwezigheid van enig voordeel voor de globale overleving. Prostaatankerscreening met een PSA-test zou geassocieerd zijn met een niet-significante overlevingswinst van 37 dagen (met een 95% BI van -37 tot 73 dagen).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Volgens de aanbevelingen van de US Preventive Services Task Force moet de keuze voor prostaatankerscreening met een PSA-test individueel genomen worden na bespreking van de mogelijke voor- en nadelen met de arts (11). Volgens de European Association of Urology moet de implementatie van PSA-screening worden overwogen op bevolkingsniveau (12). Mannen met een risico van prostaatanker zouden dan een PSA-test moeten ondergaan (bijvoorbeeld op 45-jarige leeftijd). Het resultaat van deze test kan dan, in combinatie met de familiale voorgeschiedenis, etniciteit en andere factoren, worden gebruikt om de verdere opvolging te bepalen. In België beveelt het KCE eveneens een individuele aanpak aan die vergelijkbaar is met die van de US Preventive Services Task Force (7). Daarbij wordt systematische screening voorbehouden voor mannen met een verhoogd risico (familiale voorgeschiedenis van prostaatanker, Afrikaanse origine).

## **Besluit van Minerva**

Deze secundaire analyse van een clustergerandomiseerde klinische studie met methodologische beperkingen, waarvan de resultaten als verkennend beschouwd moeten worden, toont aan dat een eenmalige uitnodiging voor prostaatankerscreening met een PSA-test in vergelijking met usual care zonder systematische screening, het aantal prostaatankerspecifieke sterfgevallen na een mediane follow-up van 15 jaar vermindert. De absolute reductie van de prostaatankerspecifieke mortaliteit was echter klein en er was geen afname van de globale mortaliteit. Deze gegevens veranderen niets aan de huidige richtlijnen waarbij systematische screening bij mannen niet wordt aanbevolen.

**Referenties:** zie website

# Keuzehulpen voor patiënten?

## Referentie

Stacey D, Lewis KB, Smith M, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub6

## Duiding

Gilles Henrard, médecin généraliste, ULiège. Belangenvermenging met het onderwerp: wetenschappelijk adviseur (vrijwilliger) voor de website Infosanté.be, kort vermeld in de bespreking.

## Klinische vraag

Zijn beslissingen aangaande screening of behandeling van volwassen patiënten meer in overeenstemming met hun waarden, kennis, risicoperceptie, het gevoel geïnformeerd te zijn en aan de besluitvorming te hebben deelgenomen, wanneer ze keuzehulpen gebruiken in vergelijking met standaardzorg?

## Achtergrond

Patiënten informeren is een wettelijke verplichting<sup>1</sup>. Fundamenteeler nog: patiënten aanmoedigen tot gedeelde besluitvorming is een ethische verplichting en tevens een hefboom voor kwaliteitsvolle zorg (1). Gedeelde besluitvorming kan worden geïmplementeerd via aangepaste modellen van therapeutische relatie en in sommige gevallen door het gebruik van hulpmiddelen (2). Minerva besprak nooit eerder een artikel over het gebruik van keuzehulpen voor patiënten. Volgens de IPDAS Collaboration<sup>2</sup> moeten deze hulpmiddelen op zijn minst de te nemen beslissing expliciteren, informatie verschaffen op basis van het beste beschikbare bewijs (doelstellingen, verwachte werkzaamheid en mogelijke ongewenste effecten) en patiënten helpen bij het bepalen wat voor hen het belangrijkste is. De hier besproken systematische review is de laatste update van een Cochrane systematische review die voor het eerst werd gepubliceerd in 2003 en bijgewerkt in 2017 (3,4).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

### Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, EBSCO en de grijze literatuur van 2015 (datum van de laatste update) tot maart 2022
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria :
  - RCT's die keuzehulpen voor patiënten vergelijken met standaardzorg, placebo of geen interventie
    - keuzehulpen voor patiënten moeten voldoen aan de definitie van complexe interventies, rekening houdend met de kenmerken van hun inhoud en met de manier waarop deze inhoud gepresenteerd wordt; volgens de International Collaboration on Patient Decision Aid Standards (IPDAS) (5) bevatten keuzehulpen voor patiënten ten minste volgende elementen:

<sup>1</sup> Cf. Wet van 22 augustus 2002 inzake patiëntenrechten.

<sup>2</sup> Voor de « International Patient Decision Aid Standards », zie <http://ipdas.ohri.ca/>

1. ze vermelden expliciet de beslissing die overwogen moet worden voor de doelgroep
  2. ze geven evenwichtige, wetenschappelijk onderbouwde informatie over een gezondheidsprobleem, de beschikbare opties en de bijbehorende voor- en nadelen
  3. ze helpen patiënten om impliciet of expliciet in te zien welke waarde ze hechten aan de voor- en nadelen van elke optie (fysieke, emotionele en sociale effecten)
- standaardzorg wordt gedefinieerd als algemene informatie, risicobeoordeling, samenvattingen van klinische praktijkrichtlijnen voor patiënten; onder placebo-interventie verstaat men bijvoorbeeld informatie geven over een ander onderwerp
- exclusiecriteria:
    - studies over interventies met betrekking tot:
      - beslissingen over veranderingen in levensstijl, sociale zorg, deelname aan een klinische studie of algemene richtlijnen voor vroegtijdige zorgplanning (bijvoorbeeld niet reanimeren)
      - educatieprogramma's die niet gericht zijn op een specifieke beslissing
      - interventies gericht op het bevorderen van therapietrouw of het verkrijgen van geïnformeerde toestemming voor een aanbevolen optie
    - studies die de relevante keuzehulpen voor de patiënt niet adequaat beschreven of waarvan de relevante keuzehulpen niet beschikbaar waren voor de auteurs (waardoor de kenmerken van de keuzehulpen niet duidelijk waren en men niet kon nagaan en hoeverre ze wel of niet voldeden aan de minimumcriteria om als keuzehulp voor de patiënt te worden beschouwd)
    - studies die verschillende formaten of methoden voor de verspreiding van keuzehulpen onder patiënten vergeleken of die twee verschillende soorten keuzehulpen voor patiënten onderling vergeleken (bijvoorbeeld eenvoudigere of ingewikkeldere tools)
  - in totaal voegde deze update 104 nieuwe studies toe op een totaal van 209; de keuzehulpen voor patiënten hadden betrekking op 71 verschillende beslissingen; de meest frequente hadden te maken met een behandeling voor een cardiovasculair probleem (N=22), kankerscreening (N=34), kankerbehandeling (N=36), behandeling met betrekking tot geestelijke gezondheid (N=10) en gewrichtsvervangende chirurgie (N=9); 89 keuzehulpen (43%) waren beschikbaar op papier, 70 (33%) elektronisch en 33 (16%) bevatten audio of video.

### *Bestudeerde populatie*

- inclusie van volwassenen van 18 jaar of ouder die beslissingen moesten nemen over screenings- of behandelingsopties voor zichzelf, een kind of een familielid waarvoor ze verantwoordelijk waren
- exclusie van studies waarin volwassenen hypothetische keuzes moesten maken
- in totaal waren er resultaten beschikbaar over 107 698 patiënten uit 19 landen: Verenigde Staten (N=106), Canada (N=23), Verenigd Koninkrijk (N=21), Australië (N=17), Nederland (N=10), Duitsland (N=8), China (N=7), Spanje (N=6), Denemarken (N=2), Finland (N=2), Frankrijk (N=2), Japan (N=2), Griekenland (N=1), Italië (N=1), Maleisië (N=1), Nieuw-Zeeland (N=1), Zweden (N=1), Zwitserland (N=1), Turkije (N=1); 4 studies werden in twee landen uitgevoerd.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten:
  - met betrekking tot de gemaakte keuze: concordantie tussen de gemaakte keuze en de waarden van de patiënt, gemeten aan de hand van het percentage deelnemers dat een beslissing nam in overeenstemming met wat ze het belangrijkste vonden, beoordeeld kort na het gebruik van de keuzehulp, met behulp van bijvoorbeeld het MMIC-instrument (« Multi-Dimensional Measure of Informed Choice ») (N=13)
  - met betrekking tot het proces van gedeelde besluitvorming:
    - kennis, gestandaardiseerd op een schaal van 0 (geen kennis) tot 100 (perfecte kennis) en beoordeeld kort na gebruik van de keuzehulp

- nauwkeurige risicoperceptie (percentage deelnemers die de waarschijnlijkheid van het optreden van een uitkomstmaat beoordeelden in overeenstemming met wetenschappelijke gegevens)
- deelname aan de besluitvorming (percentage deelnemers die aangaven een passieve rol in de besluitvorming te hebben gehad, beoordeeld kort na raadpleging met de clinicus)
- ongewenste gebeurtenissen (spijt van de beslissing op een schaal van 0 (geen spijt) tot 100 (grote spijt), beoordeeld weken of maanden nadat de beslissing was genomen)
- secundaire uitkomstmaten: de uiteindelijk gemaakte keuze, vertrouwen in het maken van beslissingen, vasthouden aan de gekozen optie, klinische uitkomstmaten en impact op het gezondheidssysteem (bijvoorbeeld duur van de consultatie).

## Resultaten

- de verschillen waren statistisch significant in het voordeel van de interventie voor alle primaire uitkomstmaten die te maken hadden met ‘doeltreffendheid’, maar niet significant voor de uitkomstmaat ‘veiligheid’ (spijt van de beslissing) (*zie tabel*); de kwaliteit van het bewijs was matig tot hoog; de meeste studies vertoonden geen hoog risico van bias, maar het niveau van bewijskracht voor de uitkomstmaat ‘concordantie van de keuze met de waarden van de patiënt’ werd verlaagd vanwege het risico van publicatiebias

**Tabel.** Resultaten voor de primaire uitkomstmaten.

Uitkomstmaten	Voordeel standaardzorg versus interventie	Relatief risico (95% BI) en aantal studies	Kwaliteit van bewijs
<b>Concordantie van de gemaakte keuze met de waarden van de patiënt</b>	29,5% versus 48,1%	1,75 (1,44 tot 2,13) (21 studies)	<b>matig</b>
<b>Kennis</b>	58,6% versus 70,3%	/ (107 studies)	<b>hoog</b>
<b>Nauwkeurige risicoperceptie</b>	28,1% versus 53,2%	1,94 (1,61 tot 2,34) (21 studies)	<b>hoog</b>
<b>Niet-deelname aan de besluitvorming</b>	25,7 versus 18,8%	0,72 (0,59 tot 0,88) (21 studies)	<b>hoog</b>
<b>Spijt van de beslissing</b>	15,6% versus 14,47% <i>Niet-significant verschil</i>	/ (2 studies)	<b>hoog</b>

- m.b.t. de secundaire uitkomstmaten:
  - wat betreft het effect op de keuze van patiënten: met keuzehulpen kozen patiënten minder voor een niet-dringende majeure electieve ingreep (meer patiënten kozen voor conservatieve opties), screening naar colorectale kanker nam toe en screening naar prostaatkanker nam af; andere beslissingen werden niet of wisselend beïnvloed
  - het vertrouwen in het nemen van beslissingen nam toe
  - van de 25 studies die het effect op therapietrouw aan de gekozen optie nagingen, toonden er 20 geen significant effect en 5 een positief effect
  - geen enkele studie heeft een effect op klinische uitkomstmaten gemeten
  - consultaties duurden niet langer wanneer men keuzehulpen gebruikte om de consultatie voor te bereiden, en consultaties duurden slechts 1,5 minuut langer wanneer men ze gebruikte tijdens de consultatie.



### **Besluit van de auteurs**

In vergelijking met standaardzorg zijn volwassen patiënten waarschijnlijk meer geholpen met keuzehulpen om geïnformeerde keuzes te maken in overeenstemming met hun waarden. Keuzehulpen stelden hen in staat hun kennis aanzienlijk te vergroten, hun perceptie van de risico's te verbeteren en een actieve rol te spelen in de besluitvorming. Deze geüpdatete systematische review toonde ook dat patiënten dankzij keuzehulpen zich beter geïnformeerd voelen en meer inzicht krijgen in hun persoonlijke waarden. Er was geen verschil wat betreft spijt van de beslissing. Verdere studies zijn nodig om de impact op therapietrouw, kosten en gebruik van middelen te beoordelen.

### **Financiering van de studie**

Beurs van het « Canadian Institute for Health Research ».

### **Belangenvermenging van de auteurs**

Verscheidende onderzoekers ontwikkelden keuzehulpen voor patiënten, maar geen van hen nam in deze geüpdate review beslissingen over hun inclusie, de extractie van gegevens, de beoordeling van het risico van basis of evaluatie van de globale zekerheid van bewijs volgens GRADE.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze uitgebreide systematische review met meta-analyses volgt nauwgezet de Cochrane-methodiek. Het meest opvallend aan deze systematische review is het grote aantal gebruikte uitkomstmaten en de aanzienlijke heterogeniteit, zowel wat betreft de populaties (eerste lijn, tweede lijn, enzovoort) als de interventies (op papier of elektronisch, meer of minder complex, enzovoort). De auteurs anticiperen hier duidelijk op door expliciet meer belang te hechten aan de richting van effecten dan aan de effectgroottes.

### **Beoordeling van de resultaten**

Deze update versterkt de conclusies van eerdere systematische reviews over dit onderwerp. Het onderzoeksdomein is vrij actief want sinds 2017 konden er 104 extra klinische studies worden geïncludeerd. De resultaten zijn instructief, niet alleen wat betreft de waargenomen effecten, die klinisch soms zeer relevant lijken, maar ook wat betreft de gegevens in verband met de standaardzorg. Zo kiest minder dan een derde van de patiënten een optie die in lijn ligt met zijn waarden, zegt een kwart van de patiënten niet betrokken te zijn geweest bij de beslissing en heeft slechts minder dan een derde van de patiënten een nauwkeurige perceptie van de risico's. Dat ligt trouwens in lijn met de literatuur over dit onderwerp: patiënten hebben doorgaans de neiging om de voordelen van medische ingrepen te overschatten en de risico's te onderschatten (6).

De vraag is hoe deze keuzehulpen in de praktijk gebruikt kunnen worden. In België zijn de meeste niet beschikbaar in het veld. Om de gedeelde besluitvorming met patiënten te ondersteunen, zijn in België via de Evidence linker in de elektronische medische dossiers (EMD) van artsen de vereenvoudigde samenvattingen van richtlijnen van Gezondheid en Wetenschap<sup>3</sup> beschikbaar. Strikt genomen zijn dat echter geen keuzehulpen, vooral omdat ze niet expliciet focussen op de te maken keuzes. Dankzij de recente toegang tot de topics van 'BMJ Best Practices'<sup>4</sup>, die ook via de Evidence linker beschikbaar zijn, kunnen artsen vanuit hun EMD's toegang krijgen tot een hele reeks risicocalculators. Dat kan bepaalde fases in de gedeelde besluitvorming vereenvoudigen. Ook het KCE heeft keuzehulpen ontwikkeld, bijvoorbeeld inzake het voorschrijven van statines. In de vorm van infografieken per '1000 personen'<sup>5</sup> wordt gericht aangegeven welke beslissing men kan nemen. Deze infografieken helpen de patiënt op zijn minst impliciet om zijn waarden te verhelderen. Blijft

---

<sup>3</sup> Zie <https://www.gezondheidenwetenschap.be/>

<sup>4</sup> Zie <https://ebpnet.be/nl/nieuws/u-heeft-toegang-tot-bmj-best-practice>

<sup>5</sup> Zie <https://www.statines.kce.be/nl/>

de vraag of de keuzehulpen moeten worden aangepast aan patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden (7). Maar dat mag evenwel geen belemmering zijn om ze oordeelkundig te blijven gebruiken. In de huidige systematische review beschouwt men keuzehulpen als hulpmiddelen voor de consultatie met een zorgprofessional, zowel ervoor als tijdens. Hieruit is mogelijk ook een zinvol onderzoeksdomein met betrekking tot de taakverdeling tussen zorgberoepen af te leiden. Bij gebruik van een keuzehulp tijdens de consultatie, duurde de consultatie langer, maar dat is mogelijk te wijten aan een noodzakelijke leercurve. Het zou ook interessant zijn, vooral met de opkomst van artificiële intelligentie en de talrijke vrij beschikbare tools, om de impact van keuzehulpen buiten een therapeutische relatie met een professional te onderzoeken.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Er bestaat volgens ons geen specifieke Belgische richtlijn over het gebruik van keuzehulpen voor patiënten. Wat betreft de integratie van het concept van gedeelde besluitvorming in klinische richtlijnen in het algemeen kan de plaats die aan gedeelde besluitvorming wordt gegeven variëren naargelang het onderwerp en de onzekerheid die erover bestaat (8). We moeten echter vaststellen dat meer dan de helft van de klinische praktijkrichtlijnen (zoals darmkankerscreening bijvoorbeeld) helemaal niet verwijzen naar keuzehulpen (9).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met meta-analyses van zeer goede methodologische kwaliteit toont aan dat de beslissing van patiënten met betrekking tot een screeningsonderzoek of een behandeling meer overeenstemt met de waarden, de kennis, de risicoperceptie en het participeren aan de besluitvorming wanneer keuzehulpen worden gebruikt in vergelijking met standaardzorg.

### **Referenties**

1. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: Patients' preferences matter. *BMJ* 2012;345:e6572. DOI: 10.1136/bmj.e6572.
2. Elwyn G, Durand MA, Song J, et al. A three-talk model for shared decision making: multistage consultation process. *BMJ* 2017;359:j4891. DOI: 10.1136/bmj.j4891
3. Stacey D, Lewis KB, Smith M, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub6
4. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub5
5. International Patient Decision Aid Standards Collaboration. IPDAS Voting Document - 2nd Round. 2005. URL: [ipdas.ohri.ca/IPDAS\\_Second\\_Round.pdf](http://ipdas.ohri.ca/IPDAS_Second_Round.pdf) (accessed 29/10/2013).
6. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;175:274-86. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6016
7. Richter R, Jansen J, Bongaerts I, et al. Communication of benefits and harms in shared decision making with patients with limited health literacy: a systematic review of risk communication strategies. *Patient Educ Couns* 2023;116:107944. DOI: 10.1016/j.pec.2023.107944
8. Berger ZD, Brito JP, Ospina NS, et al. Patient centred diagnosis: sharing diagnostic decisions with patients in clinical practice. *BMJ* 2017;359:j4218. DOI: 10.1136/bmj.j4218
9. Maes-Carballo M, García-García M, Gómez-Fandiño Y, et al. Systematic review of shared decision-making in guidelines about colorectal cancer screening. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2022;31:e13738. DOI: 10.1111/ecc.13738

# Langetermijneffect van veranderingen in koolhydraatinname op gewicht: een prospectief onderzoek over 28 jaar

## Referentie

Wan Y, Tobias DK, Dennis KK, et al. (2023). Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study. *BMJ* 2023;382:e073939. DOI: 10.1136/bmj-2022-073939

## Duiding

Mohamed Ismail Saubry, médecin généraliste, UCLouvain.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

In welke mate beïnvloeden verschillen in koolhydraatinname gewichtstoename op lange termijn in een algemene populatie?

## Achtergrond

Ondanks decennia aan onderzoek staat de precieze rol van koolhydraten in de voeding op gewichtstoename nog steeds ter discussie. Koolhydraten maken een belangrijk deel uit van de energienname in heel wat diëten. Verschillende duidingen van Minerva analyseerden reeds het effect van specifieke diëten op mortaliteit (1,2), morbiditeit (3,4) en gewichtstoename (5-8) in een gezonde populatie zonder diabetes. De hier besproken studie onderzoekt specifiek de rol van koolhydraatinname in een groot cohort van zorgprofessionals (9). We brengen in herinnering dat de glykemische index een maat is die wordt gebruikt om voedingsmiddelen te categoriseren op basis van hun vermogen om de glykemie te verhogen. De glykemische belasting houdt rekening met de glykemische index en met de hoeveelheid koolhydraten in een portie voeding.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering van 136 432 deelnemers uit de Verenigde Staten jonger dan 65 jaar:
  - 46 722 vrouwen uit de Nurse Health Study I (NHS I)
  - 67 186 vrouwen uit de Nurse Health Study II (NHS II)
  - 22 524 mannen uit de Health Professionals Follow-up Study (HPFS)
- de gemiddelde leeftijd was 50,2 jaar en de gemiddelde body mass index (BMI) bedroeg 25,7 kg/m<sup>2</sup>
- exclusiecriteria: diabetes, kanker, cardiovasculaire aandoeningen, respiratoire aandoeningen, neurodegeneratieve aandoeningen, maagaandoeningen, chronische nieraandoeningen, systemische lupus erythematosus, ontbrekende gegevens over dieet en gewicht; deelnemers die aberrante gegevens rapporteerden (<600 of >3 500 kcal/dag voor vrouwen en <800 of >4 200 kcal/dag voor mannen) werden eveneens geëxcludeerd.

### Onderzoeksopzet

Prospectieve cohortstudie met een follow-up tussen 24 en 28 jaar

- beoordeling van het dieet om de 2 tot 4 jaar met behulp van een gevalideerde en reproduceerbare semi-kwantitatieve door de deelnemer zelf ingevulde voedingsvragenlijst met >130 items, gevolgd door een schatting van de koolhydraatinname (in g/dag), alsook van de verschillende koolhydraatbronnen
- bijkomend verzamelde men informatie over medische voorgeschiedenis, fysieke activiteit, rookstatus, slaapduur, uren tv-kijken en andere variabelen.

## Uitkomstmeting

- de verandering in koolhydraatinname en het gewicht werden gemeten gedurende elk interval van de follow-up
- statistische analyse met behulp van multivariate gegeneraliseerde lineaire regressiemodellen met een ongestructureerde correlatiematrix en robuuste variantieschatting, en met gewichtsverandering als afhankelijke variabele
- men paste het multivariabel model aan voor leeftijd, BMI bij het begin van elke periode van 4 jaar, slaapduur, verandering in fysieke activiteit of tijd besteed aan tv-kijken, verandering in rookgedrag, alcoholgebruik, totale vet- en eiwitinname en verhouding tussen meervoudig onverzadigde en verzadigde vetzuren.

## Resultaten

- tijdens de studie bedroeg de gemiddelde gewichtstoename 1,5 kg over 4 jaar, met een gemiddelde toename van 8,8 kg over 24 jaar
- bij aanvang van de studieperiode bedroeg de gemiddelde dagelijkse koolhydraatinname 226,40 g/dag
- onderstaande tabel toont de verandering in gewichtstoename ten opzichte van de gewichtstoename in het algemene cohort tijdens de studie; een toenemend verbruik resulteerde meestal in een grotere gewichtstoename in vergelijking met het algemene cohort.

**Tabel.** Impact van toename in koolhydraatinname op veranderingen in gewichtstoename.

Type koolhydraten	Toename verbruik	Veranderingen in gewichtstoename (kg/4 jaar)
Glykemische index	+10 eenheden/dag	+1,2 kg
Glykemische belasting	+100 eenheden/dag	+0,7 kg (0,6 tot 0,7)
Glucose-equivalent	+100 g/dag	+1,5 kg (1,4 tot 1,5)
Fructose-equivalent	+100 g/dag	-0,2 kg (-0,4 tot -0,1)
Zetmeel	+100 g/dag	+1,5 kg (1,4 tot 1,5)
Toegevoegde suikers	+100 g/dag	+0,9 kg (0,8 tot 1,0)
Natuurlijke suikers	+100 g/dag	-0,1 kg (0,2 tot 0,0)
Geraffineerde granen	+100 g/dag	+0,8 kg (0,7 tot 0,9)
Volle granen	+100 g/dag	-0,4 kg (0,5 tot 0,3)
Zetmeelrijke groenten	+100 g/dag	+2,6 kg (2,4 tot 2,8)
Niet-zetmeelrijke groenten	+100 g/dag	-3,0 kg (-3,3 tot -2,7)
Fruit	+100 g/dag	-1,6 kg (-1,7 tot -1,5)

## Besluit van de auteurs

Een toename van de glykemische index, de glykemische belasting en de hoeveelheden zetmeel, toegevoegde suikers, geraffineerde granen en zetmeelrijke groenten in de voeding is geassocieerd met een grotere gewichtstoename vanaf de leeftijd van 50 jaar. Een toename van de hoeveelheden vezels, volle granen, fruit en niet-zetmeelrijke groenten is geassocieerd met minder gewichtstoename. Deze bevindingen ondersteunen het mogelijke belang van de kwaliteit en de bron van koolhydraten in de voeding om op lange termijn het gewicht onder controle te houden.

### **Financiering van de studie**

National Institutes of Health. Friends of FACES/Kids Connect ; de financiers waren niet betrokken bij de opzet, de uitvoering, de analyse of het uitschrijven van de studie.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

De auteurs melden geen belangenconflicten.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze prospectieve cohortstudie omvat een grote steekproef van 136 432 deelnemers die regelmatig werden opgevolgd over een periode van 24 tot 28 jaar. Deze langdurige follow-up van een groot cohort laat een robuuste statistische analyse toe, wat zich meteen laat merken in de zeer smalle betrouwbaarheidsintervallen bij de uitkomstmeting. De voeding werd beoordeeld met behulp van een vragenlijst, waarvan de reproduceerbaarheid is gevalideerd in andere cohorten. Alle formules die men gebruikte om de totale koolhydraatconsumptie uit de vragenlijst af te leiden zijn zeer goed beschreven. Voorzichtigheid is echter geboden met betrekking tot de zelfrapportage van gegevens, zoals van het gewicht, wat een risico tot over- of onderschatting met zich meebrengt. De auteurs verwijzen echter naar een studie uit 1983 waarin zelfgerapporteerd gewicht een Spearman-correlatiecoëfficiënt van 0,96 had (10).

### **Beoordeling van de resultaten**

De resultaten geven duidelijk aan dat zowel de hoeveelheid als de kwaliteit van koolhydraten in het dieet bepalende factoren zijn voor het gewicht. Over de ganse follow-upperiode kwamen de deelnemers gemiddeld 8,8 kg bij in gewicht. De gewichtstoename was meer uitgesproken bij vrouwen in de cohorten NHS I en NHS II dan bij mannen in het HPFS-cohort. Het zou interessant geweest zijn om na te gaan of ook de menopauzale status de gewichtstoename beïnvloed heeft. Voorts leek het effect van een wijziging in voedingspatroon op het gewicht meer uitgesproken bij deelnemers jonger dan 50 jaar. De onderzoekers observeerden dit effect ook bij deelnemers die volgens de mediaan het minst aan lichaamsbeweging deden en geen alcohol dronken. Deze studie onderzocht niet alleen de hoeveelheid koolhydraten, maar ook hun kwaliteit: de soort koolhydraten, de glykemische belasting en de glykemische index. Uit de resultaten blijkt dat zetmeelrijke groenten, zoals aardappelen, geassocieerd zijn met een grotere gewichtstoename. Een analyse van voedingsveranderingen toonde hierbij aan dat het vervangen van gebakken aardappelen door andere voedingsmiddelen gepaard ging met een significant gewichtsverlies op lange termijn. Sommige resultaten zijn evenwel verrassend. Zo wordt een toename in de inname van natuurlijke suikers (fruit, vruchtensap, zuivelproducten) geassocieerd met minder gewichtstoename dan een ongewijzigde inname van natuurlijke suikers. Vanuit metabool oogpunt lijkt het onderscheid tussen natuurlijke suikers en toegevoegde suikers echter ongegrond. Deze vaststelling zou dus kunnen wijzen op een 'argumentum ad naturam' of de tendens om aan natuurlijke suikers positieve effecten toe te schrijven louter vanwege hun oorsprong. Alhoewel andere studies suggereren dat fructose gewichtstoename, viscerale adipositas en insulineresistentie in de hand kan werken (11,12) lichten de auteurs dit punt niet verder toe. Het blijft dan ook moeilijk te begrijpen waarom een toename van enkelvoudige suikers met gewichtsverlies gepaard zou zijn. Factoren zoals caloriedichtheid, vezelinname of andere variabelen kunnen deze bevinding mogelijk wel verklaren, maar dat moet verder onderzocht worden. Het is belangrijk om te vermelden dat 83,5% van de deelnemers vrouw was en dat alle deelnemers zorgprofessionals waren, hetgeen de representativiteit van de steekproef en de veralgemening van de resultaten naar de algemene bevolking kan beperken. Een ander interessant punt is nog de waargenomen correlatie tussen een hoge koolhydraatinname en een hoge totale energie-inname bij deelnemers. Dat zou de resultaten beïnvloed kunnen hebben, aangezien een algemene toename in energie-inname geassocieerd is met een gewichtstoename, ongeacht of deze toename veroorzaakt is door koolhydraten of andere energiebronnen (13).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) publiceerde in 2019 een rapport met voedingsaanbevelingen die overeenkomen met de resultaten van de hier besproken studie (14). Het rapport beveelt de inname aan van 125 gram graanproducten voor volwassenen, met een voorkeur voor volle granen boven geraffineerde granen. Het rapport beveelt bovendien 250 gram vers fruit aan, hetgeen overeenkomt met de categorie ‘natuurlijke suikers’ in de studie. De auteurs van het rapport weren echter vruchtensappen uit deze categorie vanwege hun lage vezelgehalte en hoge suikergehalte. Met uitzondering van het onderscheid dat wordt gemaakt tussen zetmeelrijke en niet-zetmeelrijke groenten, bevat het rapport geen specifieke aanbevelingen voor de consumptie van zetmeelrijke groenten.

## **Besluit van Minerva**

Deze methodologisch goed uitgevoerde studie van een groot cohort van zorgprofessionals toont een statistisch significant verband tussen de koolhydraatconsumptie en een aanhoudende gewichtstoename vanaf de leeftijd van 50 jaar. Deze gewichtstoename varieert echter naargelang de koolhydraatbron en de hoeveelheid koolhydraten. Extra studies zijn nodig om deze conclusies te valideren in andere populaties.

### **Referenties**

1. Michiels B. Het verband tussen gezonde voedingspatronen en globale en oorzaaksspecifieke mortaliteit. *Minerva* 2023;22(4):67-70.
2. Shan Z, Wang F, Li Y, et al. Healthy eating patterns and risk of total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2023;183:142-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6117
3. Mullie P, De Cort P. Meer gewichtsvermindering op lange termijn met een vetarm dieet? *Minerva* 2016;15(4):94-7.
4. Tobias DK, Chen M, Manson JE, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:968-79. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00367-8
5. Matthys C. Extra cardiometabool voordeel met het ‘groene’ mediterraan dieet? *Minerva Duiding* 27/07/2021.
6. Tsaban G, Yaskolka Meir A, Rinott E, et al. The effect of green Mediterranean diet on cardiometabolic risk; a randomised controlled trial. *Heart* 2020;heartjnl-2020-317802. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317802
7. Mullie P. Voedingspatronen met lage glycemische index hebben geen invloed op cardiovasculaire risicofactoren. *Minerva Duiding* 15/05/2018.
8. Clar C, Al-Khudairy L, Loveman E, et al. Low glycaemic index diets for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD004467.pub3
9. Wan Y, Tobias DK, Dennis KK, et al. (2023). Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study. *BMJ* 2023;382:e073939. DOI: 10.1136/bmj-2022-073939
10. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651-8. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113598
11. Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metab* 2021;33:2329-54. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.010
12. Jung S, Bae H, Song WS, Jang C. Dietary fructose and fructose-induced pathologies. *Annu Rev Nutr* 2022;42:45-66. DOI: 10.1146/annurev-nutr-062220-025831
13. Howell S, Kones R. "Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017;313:E608-E612. DOI: 10.1152/ajpendo.00156.2017
14. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor de Belgische volwassen bevolking met een focus op voedingsmiddelen - 2019. HGR, 2019. Advies nr. 9284.