

# VA RIO



**1<sup>e</sup> jaargang nummer 8**

# NTVG

## **Geen vroeg effect van antidepressiva? Houd hoop!, C3993**

Als depressieve patiënten 2 weken na het starten van antidepressiva nog geen positief effect hiervan ondervinden, is de kans op respons na 12 weken nog steeds aanzienlijk. Ymkje Anna de Vries en haar collega's van het UMCG concludeerden dit op basis van hun meta-analyse naar de voorspellende waarde van een vroege verbetering op medicatie, op de effecten na 6 en 12 weken (Br J Psychiatry. 2018; online 28 juni).

Ze gebruikten hiervoor gegevens van ruim 8000 individuele patiënten uit 30 dubbelblinde placebogecontroleerde trials, die het effect van tweedegeneratie-antidepressiva evalueerden na 2, 6 en 12 weken. In alle studies was de 'Hamilton rating scale for depression' (HRSD), bestaande uit 17 items, het meetinstrument voor het vastleggen van de depressieve symptomen. Respons op medicatie definieerden de onderzoekers als een  $\geq 50\%$  reductie in de HRSD-score ten opzichte van de aanvangsscore; ze spraken van remissie bij een score  $\leq 7$ . De onderzoekers bekeken de voorspellende waarde van vroege verbetering aan de hand van 2 modellen. In het eerste model definieerden ze 'vroege verbetering' als een verbetering van 20% in de totale HRSD-score in de eerste 2 weken, in het tweede model was de definitie van vroege verbetering een verbetering van 20% in elk van de 17 individuele items in dezelfde periode.

Het individuele-itemmodel presteerde net iets beter dan het totale-scoremodel, met een 'area under the curve' (AUC) van respectievelijk 0,77 en 0,73. Van de niet-responders die door het individuele-itemmodel waren voorspeld, bleek 29% na 6 weken tóch een respons te laten zien. Na 12 weken was vroege verbetering als voorspellende waarde nog wat onbetrouwbaarder geworden: de verwachte niet-responders hadden op dit moment 43% kans alsnog te reageren op de medicatie.

Op basis van vroege verbetering na het starten van antidepressiva is het dus moeilijk te voorspellen wat het effect van de medicatie na 12 weken zal zijn. De auteurs benadrukken daarom dat het vroegtijdig aanpassen van antidepressiva niet gerechtvaardigd lijkt, ook gezien het beperkte bewijs voor de effectiviteit van een vroege medicatieswitch of een dosisescalatie.

## **Combinatie looptraining en dotteren geeft slechts kortdurend voordeel, D2759**

### Waarom dit onderzoek?

De behandeling van claudicatio intermittens op basis van perifeer arterieel vaatlijden is erop gericht de loopafstand van patiënten te vergroten, hun kwaliteit van leven te verbeteren, en het cardiovasculaire risico te verminderen door secundaire preventie. De Nederlandse richtlijn voor perifeer arterieel vaatlijden adviseert gesuperviseerde looptraining (GLT) als eerstekeus behandeling. Patiënten hebben tijdens GLT echter vaak pijn, wat demotiverend kan werken. Een dotterbehandeling (PTA) geeft direct klachtenverlichting. Mogelijk is GLT ná PTA effectiever en resulteert dit in een grotere maximale loopafstand.

### Onderzoeksvraag

Is er een toegevoegd effect van GLT na PTA op de loopafstand en kwaliteit van leven vergeleken met alleen GLT of alleen PTA?

### Hoe werd dit onderzocht?

De onderzoekers voerden een systematische review uit van RCT's waarin de combinatie van GLT en PTA werd vergeleken met GLT of PTA alleen. Verschillen in de uitkomstmaten maximale en pijnvrije loopafstand werden uitgedrukt in een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Hierbij is de vuistregel dat een SMD  $< 0,8$  wordt beschouwd als een matig verschil en een SMD  $< 0,5$  als een klein verschil.

### Belangrijkste resultaten

Er werden 5 RCT's met in totaal 637 patiënten geïncludeerd. De combinatie van GLT en PTA gaf na 6 maanden een grotere toename in maximale loopafstand dan GLT alleen (SMD: 0,41; 95%-BI: 0,17-0,77); dit voordeel verdween echter na 12 maanden (SMD: 0,52; -0,17-1,20). De pijnvrije loopafstand na 6 en 12 maanden verschilde niet tussen de combinatiebehandeling en GLT alleen. De combinatie GLT en PTA gaf na 6 maanden een grotere toename in maximale loopafstand dan PTA alleen (SMD: 0,86; 0,15-1,57), maar ook dit verschil verdween na 12 maanden (SMD: 0,96; -

0,44-2,37). De pijnvrije loopafstand was voor zowel 6 (SMD; 0,47; 0,05-0,99) als 12 maanden (SMD: 0,73; 0,01-1,45) meer toegenomen bij de combinatiebehandeling dan bij PTA alleen. Verschillen in kwaliteit van leven waren klein of afwezig.

#### Consequenties voor de praktijk

De combinatie GLT en PTA biedt na 6 maanden een voordeel ten opzichte van monotherapie, maar na een jaar is dit voordeel weer verdwenen. De combinatiebehandeling heeft dus slechts een kortdurend voordeel ten opzichte van alleen GLT, maar stelt patiënten wel bloot aan de risico's van een invasieve behandeling. Deze analyse ondersteunt dan ook het advies in de Nederlandse richtlijn dat GLT eerste keus is bij patiënten met claudicatio intermittens door perifere arterieel vaatlijden.

Besproken artikel: Klaphake S, et al. Combination of endovascular revascularization and supervised exercise therapy for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Surg (Torino). 2018;59:150-7.

### **Borderline-eigenschappen hinderen werkprestaties, C3983**

Werknemers met symptomen van een borderline-persoonlijkheidsstoornis functioneren vaak slechter doordat zij zich frequenter ziekmelden of juist door 'presenteïsme' (aanwezig zijn op het werk maar minder presteren door klachten). Waarschijnlijk is dit deels te wijten aan ongunstige werkomstandigheden die voortkomen uit borderlinesymptomen, zoals problemen in relaties met anderen, moeite met plannen en verminderde impulscontrole. Dat blijkt uit een analyse van gegevens uit NEMESIS-2, een cohortonderzoek naar psychiatrische klachten onder een representatieve groep Nederlanders ( BMC Psychiatry. 2018; 18:202). Trees Juurlink en collega's van onder meer het VUmc beschikten over interviews met 3672 Nederlanders met betaald werk. Borderlinesymptomen werden in kaart gebracht met de 'International personality disorder examination', evenals werkomstandigheden, ziekmelding en presenteïsme. 23,8% van de deelnemers had 1-2 borderlinesymptomen, 2,7% had 3-4 symptomen en 0,7% 5 of meer symptomen – in een klinische setting zijn >5 symptomen genoeg voor de diagnose borderline-persoonlijkheidsstoornis. Hoe meer symptomen, des te groter het risico op slechtere werkomstandigheden en verminderde prestaties. De gecorrigeerde relatieve risicoratio (RRR) voor kortdurend verzuim tot 5 dagen in de afgelopen maand was bij deelnemers met ten minste 1 borderlinesymptoom ten opzichte van deelnemers zonder borderlinesymptomen 1,14 (95%-BI: 1,00-1,28). Voor langduriger verzuim was de RRR 1,16 (95%-BI: 1,02-1,33). De onderzoekers concluderen dat er een verband is tussen de aanwezigheid van borderlinesymptomen en slechtere werkprestaties door ziekteverzuim. Gezien de onderzoeksopzet kunnen ze echter geen conclusies trekken over causaliteit: hebben mensen met borderlinesymptomen slechtere werkomstandigheden door die symptomen of krijgen ze symptomen door hun werk? Nieuw onderzoek naar het effect van interventies die gericht zijn op het verminderen van borderlinesymptomen is volgens de onderzoekers een logische vervolgstap.

### **Elastische brace voor knie helpt, C3982**

Patiënten met gonartrose en klachten van instabiliteit van de knie hebben bij het dragen van een elastische brace objectief minder instabiliteit van de knie, zo concluderen Tomasz Cudejko en collega's van het Amsterdam Universitair Medisch Centrum (Rheumatology. 2018; online 20 juni ). In de periode augustus 2015-april 2016 includeerden de onderzoekers 38 patiënten (24 vrouwen; gemiddelde leeftijd: 66 jaar) met gonartrose en subjectieve klachten van instabiliteit van de knie, zoals slotverschijnselen en een onzeker gevoel,. Patiënten met patellofemorale artrose werden geëxcludeerd.

Deelnemers liepen eerst zonder brace op een loopband in een virtuele omgeving, waarbij ze willekeurig mediale en laterale oneffenheden tegenkwamen. Vervolgens herhaalden zij deze procedure met een elastische strakke brace (maat die de fabrikant adviseert zodat de brace nauw sluit om de kuit en het bovenbeen) en met een niet-strakke brace (1 maat groter dan de fabrikant adviseert).

Om de instabiliteit van de knie te objectiveren keken de onderzoekers naar de deviatie van de gemiddelde varus-valgushoek na een oneffenheid. Lineaire regressie-analyse toonde aan dat deze

deviatie minder was als deelnemers een brace droegen dan wanneer zij geen brace droegen; er was geen significant verschil in deviatie tussen het dragen van een strakke en een niet-strakke brace.

De resultaten ondersteunen een eerdere studie waarin de onderzoekers aantoonde dat het dragen van een elastische brace leidt tot subjectieve verbetering van de klachten van instabiliteit van de knie.

Het is goed om te vermelden dat de huidige studie niet gesponsord werd door de fabrikant van de elastische brace.

### **Hoe behandelen artsen SOLK, C3986**

Omdat uit eerder onderzoek bleek dat huisartsen het lastig vinden om voor SOLK-patiënten een behandelstrategie te bepalen, verscheen in 2013 de NHG-standaard 'SOLK'. Kate Sitnikova (Amsterdam UMC) en collega's onderzochten de diagnostische en therapeutische strategieën die huisartsen tijdens consulten van patiënten met persisterende SOLK hanteerden in de periode 2011-2017 (BMC Fam Pract. 2018;19:88). Ze gebruikten hiervoor epd-gegevens van patiënten uit de controle-arm van de CIPRUS-studie: een RCT onder SOLK-patiënten waarin het effect van 'mental health nurse practitioners' werd vergeleken met gebruikelijke zorg. De 77 deelnemers (80,5% vrouw) aan de CIPRUS-studie die gebruikelijke zorg ontvingen kwamen in totaal 1035 maal bij de huisarts op consult voor SOLK. Rugpijn (17,5%) en vermoeidheid (12,8%) waren de meest voorkomende klachten.

Tijdens 24,5% van de consulten verrichtte de arts lichamelijk onderzoek en tijdens 14,6% van de consulten vroeg hij of zij aanvullend onderzoek aan. Symptoomexploratie gebeurde tijdens 3,5% van de consulten, bij 40% van de huisartsen. De complete dimensies – somatisch, cognitief, emotioneel, gedragsmatig en sociaal – werden maar door 1 arts uitgevraagd. Als behandeling schreven artsen tijdens 24,6% van de consulten medicatie voor, kregen patiënten uitleg tijdens 11,2% en advies tijdens 10,8%. Verwijzingen naar een psycholoog of psychiater waren zeldzaam, tijdens respectievelijk 0,5 en 0,1% van de consulten. Ook betrokken de artsen hun patiënten weinig bij het diagnostisch en therapeutisch proces; tijdens 0,4% van de consulten was er sprake van een gezamenlijke probleemdefinitie.

De SOLK-richtlijn wordt door veel artsen deels gevolgd, maar er is nog weinig aandacht voor strategieën als klachtexploratie en het gezamenlijk opstellen van een probleemdefinitie. Mogelijk noteren artsen echter niet alle gesprekselementen in het dossier en zijn de resultaten daarom een onderschatting van de werkelijkheid. Bovendien merken de auteurs op dat zij, door alle consulten apart te analyseren, geen inzicht kregen in de complete behandelstrategie per patiënt.

### **Gedragstherapie helpt tegen vermoeidheid, C3999**

Bij patiënten met myotone dystrofie type 1 helpt cognitieve gedragstherapie vermoeidheidsklachten te verminderen. Dat concluderen Kees Okkersen (Radboudumc) en collega's uit hun onderzoek dat recentelijk in The Lancet verscheen (online 19 juni).

Myotone dystrofie is een autosomaal dominante aandoening die kan leiden tot een veelvoud aan invaliderende klachten, waaronder extreme vermoeidheid. Om te onderzoeken of cognitieve gedragstherapie een effectieve behandelstrategie tegen vermoeidheidsklachten is, voerden Okkersen et al. een gerandomiseerde trial uit in 4 centra in Parijs, München, Nijmegen en Newcastle. Ze includeerden 255 patiënten van 18 jaar of ouder met genetisch bevestigde myotone dystrofie type 1 en ernstige vermoeidheid en randomiseerden hen tussen standaardbehandeling en standaardbehandeling gecombineerd met cognitieve gedragstherapie (CGT). De CGT besloeg 10-14 sessies en vond plaats gedurende 10 maanden. Als uitkomstmaat namen de onderzoekers de veranderingen op de DM1-Activ-c-schaal; dat is een schaal van 0-100 waarop patiënten hun capaciteit tot deelname aan sociale activiteiten kunnen invullen. Een van de secundaire uitkomstmaten was de loopafstand die deelnemers in 6 minuten konden afleggen.

Na 10 maanden was er bij de interventiegroep een toename van 1,53 punten (95%-BI: -0,14-3,20) op de DM1-Activ-c-schaal. Bij de groep die de standaardbehandeling had gekregen was er juist sprake van een afname met gemiddeld 2,02 punten (95%-BI: -4,02- -1,01). Het verschil tussen beide groepen bedroeg 3,27 punten (95%-BI: 0,93 – 5,62). Na 10 maanden was er ook een

opvallend groot verschil te zien in de 6-minuten-loopafstand: de interventiegroep liep gemiddeld 26,5 m verder dan de controlegroep (95%-BI: 11,1-41,8).

De positieve uitkomsten van dit onderzoek bieden perspectief voor patiënten met aandoeningen waarvan de oorzaak onbekend is of ter discussie staat, zoals het chronische-vermoeidheidssyndroom. Het inzetten van CGT als behandeling van vermoeidheid blijkt ook bij patiënten met een evident somatische oorzaak voor de klachten een effectieve behandelstrategie te zijn.

## **Geen intensieve controle nodig na borstkankertherapie, D2456**

### Waarom dit onderzoek?

De sterfte aan borstkanker neemt af, met als gevolg een groeiend aantal vrouwen dat na behandeling onder langdurige controle blijft. Er bestaat twijfel of intensieve controles de overlevingskansen vergroten, terwijl de werkbelasting toeneemt. Bovendien weten we niet of de mate van intensiviteit de tevredenheid van vrouwen beïnvloedt. In deze studie werd een intensieve follow-up vergeleken met een minder intensieve follow-up op gezondheidsuitkomsten en op kosten.

### Onderzoeksvraag

Moet intensieve follow-up aangeboden worden aan vrouwen die curatief behandeld zijn voor borstkanker?

### Hoe werd dit onderzocht?

De onderzoekers voerden drie aparte zoekstrategieën uit. De eerste betrof een systematische review in onder andere The Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, Embase en PDQ naar de gezondheidsuitkomsten, de tweede naar de tevredenheid van vrouwen en de derde naar de kosteneffectiviteit; in alle onderzoeken was steeds intensieve follow-up vergeleken met geen intensieve follow-up. Voor de beoordeling van de kwantitatieve studies werden de GRADE-criteria gebruikt en voor de kwalitatieve studies de 'Confidence in the evidence from reviews of qualitative research'(CerQUAL)-aanpak. Uitkomstmaten waren de 5- en 10-jaarsmortaliteit en het aantal vrouwen met een recidief, de tevredenheid van vrouwen met de controles (mate van geruststelling en gebruikersgemak), en de kosten.

### Belangrijkste resultaten

Voor de evaluatie van gezondheidsuitkomsten werden 6 RCT's (n = 3534) ingesloten, voor tevredenheid van patiënten 3 studies (n = 1228) en voor kosteneffectiviteit 4 studies (n = 10.822). Intensieve follow-up met meer diagnostisch onderzoek en meer consulten beïnvloedde het recidiefrisico en de mortaliteit na 5 en 10 jaar niet, vergeleken met een minder intensieve follow-up. Er waren geen uitspraken mogelijk over de tevredenheid (geruststelling en gebruikersgemak) vanwege de lage studiekwaliteit en tegenstrijdige uitkomsten. De kosten waren uiteraard lager bij minder intensiteit en gelijkblijvende gezondheid. De definitie van intensieve follow-up verschilde echter aanzienlijk tussen de studies, evenals het tijdstip en het aantal uitkomstmaten. Niet-intensieve follow-up betekende in alle studies een jaarlijkse controle en mammografie.

### Consequenties voor de praktijk

Intensieve controles leiden niet tot betere overlevingskansen of minder recidieven en de kosteneffectiviteit is niet beter dan die van jaarlijkse controle en mammografie. De CBO-richtlijn en NHG-standaard behoeven daarom geen aanpassing. Of vrouwen zich meer gerustgesteld voelen bij intensievere controles vraagt om beter onderzoek. Goede afstemming op de behoeften van de vrouw blijft dus gewenst.

Besproken artikel: Lafranconi A, et al. Intensive follow-up for women with breast cancer: review of clinical, economic and patient's preference domains through evidence to decision framework. Health Qual Life Outcomes. 2017;15:206.