

Bloktoets : **5EVB Evidence Based practice**
Datum : 23 maart 2015
Aanvang : 10.00 uur

**Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen
Het ANDERE deel ingevuld inleveren bij uw surveillant(e)**

Bij de eerste 12 vragen hoort een wetenschappelijk artikel uit het NTVG getiteld "Therapietrouw bij TNF-alfablokkers valt tegen".

Bij vraag 13 wordt een nieuwe screeningscasus geschetst. Vergeet deze vraag niet, want daarvoor kunt u maar liefst 10 punten behalen.

Het is toegestaan om een rekenmachine van het type casio fx-82MS te gebruiken.

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

- Dit tentamen bestaat uit **13** open vragen.
- De beschikbare tijd is **3** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig alvorens uw antwoord te formuleren.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk; vermijd onnodige uitweidingen.
- Voor beantwoording van de vragen eventueel de achterkant van het formulier gebruiken.
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen, het gebruik van een potlood is ongewenst.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.
- Het gebruik van alle audiovisuele en technische hulpmiddelen is niet toegestaan, tenzij expliciet vermeld elders op dit voorblad. Mocht u dergelijke apparatuur toch gebruiken, dan zal dit als fraude worden aangemerkt. Op uw tafel mogen uw studenten- en registratiekaart en los schrijfmateriaal liggen. Etui's moeten van tafel.
- **Lever na afloop het antwoordformulier in. Er is GEEN digitaal commentaarformulier beschikbaar voor deze toets. Indien u commentaar heeft op de toetsvragen, noteert u dat op het analoge commentaarformulier (laatste bladzijde van de antwoordset) en levert u dat na afloop van het tentamen in, tezamen met uw antwoordformulier.**

VEEL SUCCES!

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!

Vraag 6: (6 punten)

Wat is de vraagstelling van het onderzoek van beide kennisgebieden?

Kennisgebied 1:

Kennisgebied 2:

Vraag 7: (6 punten)

Beschrijf de onderzoeksopzet(ten) van de 6 studies die in de literatuurstudie worden samengevat.

Vraag 8: (10 punten)

Tumornecrosefactor (TNF)-alpha is een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij het initiëren en onderhouden van ontstekingsreacties. Het werkingsmechanisme van TNF-ablokkers staat op pagina 2 van het artikel. Op grond van het werkingsmechanisme van anti-TNF-alpha, kan je ook bijwerkingen verwachten.

a) Welke twee bijwerkingen zijn het meest voor de hand liggend bij langdurig gebruik van anti-TNF-alpha als je kijkt naar het werkingsmechanisme? Verklaar uw antwoord in maximaal 10 regels. (4 punten)

In onderzoek naar medicijnen wordt een onderscheid gemaakt tussen: veel voorkomende bijwerkingen die in de regel snel na start van de behandeling optreden en relatief onschuldig zijn en zeldzame bijwerkingen die relatief ernstig zijn en in de regel pas na langere blootstelling optreden.

b) Welk onderzoeksdesign past het best bij vergelijkend onderzoek naar zeldzame relatief ernstige bijwerkingen die optreden na langere blootstellingsduur? Noem de twee belangrijkste voordelen en de twee belangrijkste nadelen van dit design. (6 punten)

Vraag 9 (11 punten)

- a. In figuur 1 van het artikel worden de voor de analyse gebruikte zoektermen genoemd. Beargumenteer in hoeverre dit een goede zoekstrategie is; denk daarbij aan de in het blok behandelde PRESS criteria. (5 punten)
- b. Welke stappen in het EBM-proces mist u in dit artikel? (6 punten)

Vraag 10 (5 punten)

In de 'Richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals (geautoriseerde versie januari 2011)' opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor reumatologie en het Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Lever artsen staat geen aanbeveling over therapietrouw.

Wat zou uw conclusie en uw aanbeveling zijn ten aanzien van therapietrouw van patiënten die behandeld worden met anti-TNF-alpha?

Geef hierbij stapsgewijs aan hoe we de factoren die therapietrouw beïnvloeden zouden kunnen onderzoeken door de volgende zaken te beschrijven

- Het domein (2 punten)
- Het design (2 punten)
- De te onderzoeken determinant(en) (2 punten)
- De belangrijkste uitkomstmaten (associatiematen) (2 punten)
- En beschrijf hoe u uiteindelijk zou kunnen concluderen welke factoren mogelijk een rol spelen. (2 punten)

Vraag 13 (10 punten)

Er zijn verscheidene gerandomiseerde studies uitgevoerd naar het effect van PSA-screening op de prostaatkankersterfte. Een van die studies is de European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC-trial), waarin ook een Nederlandse studiepopulatie is opgenomen. In 2014 werd in een van de meest vooraanstaande medische tijdschriften, The Lancet, een update van deze trial gepubliceerd (Schröder et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet 2014;384:2027-35.)

In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde werd in november 2014 het volgende commentaar geplaatst door Marco H. Blanker en M.A. (Arjen) Noordzij:

“Recent werd een update van de ‘European randomised study of screening for prostate cancer’ (ERSPC) gepubliceerd die – volgens de auteurs – bevestigt dat het testen op prostaatspecifiek antigeen (PSA) de prostaatkanker-specifieke sterfte substantieel verlaagt. Screening op prostaatkanker levert na 13 jaar follow up substantieel meer op dan na 9 en 11 jaar. Op voorwaarde dat de nadelen worden teruggedrongen houden de auteurs de deur naar de invoering van screening van de algemene populatie open. Wat ons betreft kan die deur echter nu wel dicht.”

Hieronder vindt u tabel 2 en 3 uit het artikel van Schröder:

	Intervention group			Control group			Rate ratio* (95% CI)	Rate difference per 1000 person-years* (95% CI)	Rate difference per 1000 men*
	Prostate cancer (n)	Person-years	Rate per 1000 person-years	Prostate cancer (n)	Person-years	Rate per 1000 person-years			
Years 1-9 including France	7902	835 353	9.46	5726	984 993	5.81	1.64 (1.58-1.69)	3.69 (3.42-3.95)	26.5
Years 1-9	6147	585 627	10.50	4127	736 688	5.60	1.91 (1.83-1.99)	5.00 (4.68-5.32)	39.0
Years 1-11	6797	692 186	9.82	5262	873 415	6.02	1.66 (1.60-1.73)	3.90 (3.61-4.20)	35.5
Years 1-13	7408	775 527	9.55	6107	980 474	6.21	1.57 (1.51-1.62)	3.44 (3.16-3.72)	34.8

* Control group for Finland weighted by 2.15

Table 2: Prostate cancer incidence in the intervention and control groups during three time periods truncated (all centres, core age group, France excluded except for years 1-9)

Therapietrouw bij TNF- α -blokkers valt tegen*

Maartje M.J. Singendonk, Mike van der Have, Bas Oldenburg, Martijn G.H. van Oijen en Herma H. Fidder

DOEL	De terapietrouw voor tumornecrosefactor(TNF)- α -blokkers onderzoeken van patiënten met de ziekte van Crohn of reumatoïde artritis (RA).
OPZET	Systematische literatuurstudie.
METHODE	We voerden een gestructureerde zoekopdracht uit in PubMed in de periode januari 2001-mei 2011 naar studies die terapietrouw voor de TNF- α -blokkers adalimumab, infliximab en etanercept van patiënten met de ziekte van Crohn of RA beschreven. Cijfers over terapietrouw en mogelijke voorspellers van terapietrouw werden afgeleid voor alle geïncludeerde studies. Gezien de grote variatie in definities van terapietrouw, hebben wij in onze berekeningen de definities uit de betreffende studies gebruikt.
RESULTATEN	Er werden 3 studies over de ziekte van Crohn en 3 over RA geïncludeerd, met een totaal aantal patiënten van 8.147 (953 ziekte van Crohn en 7194 RA). De naar groeps grootte gewogen proportie voor terapietrouw aan TNF- α -blokkers was 70% (95%-BI: 67-73%) voor de ziekte van Crohn en 59% (95%-BI: 58-60%) voor RA. De terapietrouw voor infliximab onder patiënten met de ziekte van Crohn was hoger (72%) dan voor adalimumab (55%), met een relatief risico van 1,61 (95%-BI: 1,27-2,03). Bij patiënten met RA was de terapietrouw voor adalimumab (67%) hoger dan voor infliximab (48%) en etanercept (59%), met een relatief risico van respectievelijk 1,41 (95%-BI: 1,3-1,52) en 1,13 (95%-BI: 1,10-1,18). In vergelijkende studies in RA bleek de terapietrouw aan infliximab hoger dan die aan etanercept en was de terapietrouw van adalimumab het laagst. 3 studies beschreven vrouwelijk geslacht als een consistente factor geassocieerd met een lagere terapietrouw.
CONCLUSIE	Een derde van de patiënten met de ziekte van Crohn en RA blijkt hun therapie met TNF- α -blokkers niet volgens voorschrift te gebruiken. Vrouwelijk geslacht lijkt een negatieve voorspeller van terapietrouw te zijn.

IFMSA

Tumornecrosefactor(TNF)- α -blokkers zijn een doorbraak gebleken in de behandeling van zowel patiënten met de ziekte van Crohn als die met reumatoïde artritis (RA). Voor RA leidt behandeling met TNF- α -blokkers tot een snelle symptoomreductie, een vertraging van de radiografisch zichtbare ziekteprogressie en daarnaast tot een verbetering van sociaal-emotioneel functioneren.¹ Ook in de behandeling van de ziekte van Crohn zijn TNF- α -blokkers effectief, zowel voor inductie- als voor onderhoudstherapie.² Beide aandoeningen zijn chronische inflammatoire aandoeningen die worden gekenmerkt door afwisselende periodes van remissie en opvlammingen. Ze hebben een grote impact op het fysieke, sociale en emotionele welbevinden van patiënten.

TNF- α -blokkers remmen het ontstekingsproces (zie uitlegkader). De klinische effectiviteit van TNF- α -blokkers hangt nauw samen met adequate terapietrouw. Bij inflammatoire darmziekten (IBD) bijvoorbeeld hangt therapieontrouw voor TNF- α -blokkers samen met een hoger aantal ziekenhuisopnames en operaties, lagere remissiepercentages en hogere kans op opvlammingen.³⁻⁴ Voor RA is aangetoond dat therapieontrouw de effectiviteit van therapie verlaagt, de ziekteactiviteit, pijn en kraakbeenschade doet toenemen en bovendien samenhangt met een lagere kwaliteit van leven.⁵⁻⁷

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *World Journal of Gastroenterology* (2013;19:4344-50) met als titel 'Low rates of adherence for tumor-necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: Results of a systematic review'. Afgedrukt met toestemming.

UMC Utrecht, afd. Maag-, Darm- en Leverziekten, Utrecht.

M.M.J. Singendonk, BSc, student;

drs. M. van der Have, arts-onderzoeker;

dr. B. Oldenburg, MDL-arts;

dr. M.G.H. van Oijen, epidemioloog;

dr. H.H. Fidder, MDL-arts.

Contactpersoon: dr. H.H. Fidder (h.h.fidder@umcutrecht.nl).

hanteerden. Op basis hiervan hebben we de naar groeps-grootte gewogen proporties van patiënten die therapie-trouw waren berekend en deze cijfers werden voor de verschillende TNF- α -blokkers met elkaar vergeleken. Daarnaast hebben we binnen de geïncludeerde studies gezocht naar eventuele voorspellers van therapietrouw.

RESULTATEN

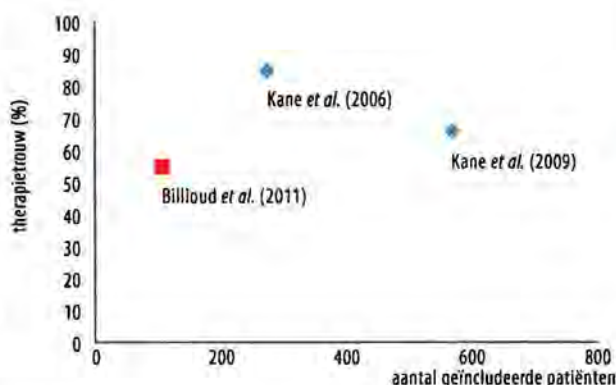
Er werden in totaal 6 artikelen geïncludeerd: 3 over onderzoek bij patiënten met de ziekte van Crohn en 3 over onderzoek bij patiënten met RA (figuur 1). In tabel 1 staan de studiekenmerken en gehanteerde definities van therapietrouw in de geïncludeerde studies.

ZIEKTE VAN CROHN

Van de 3 studies over de ziekte van Crohn beschreven er 3 therapietrouw voor infliximab en 1 voor adalimumab.^{3,14,15} Geen van de studies betrof een vergelijkende studie tussen de verschillende middelen. Alle 3 de studies hanteerden een verschillende definitie van therapie-trouw. De therapietrouw voor alle TNF- α -blokkers was 70% (95%-BI: 67-73%). De gerapporteerde therapietrouw voor individuele middelen is weergegeven in tabel 1. Therapie-trouw voor adalimumab (55%) was significant lager dan voor infliximab (72%), met een relatief risico van 0,76 (95%-BI: 0,64-0,91) (figuur 2).

REUMATOÏDE ARTRITIS

Alle geïncludeerde studies over RA waren vergelijkende studies tussen 2 TNF- α -blokkers: 2 studies evalueerden therapietrouw voor etanercept en infliximab en 1 studie vergeleek etanercept met adalimumab.¹⁶⁻¹⁸ Er werden 2 verschillende definities van therapietrouw gehanteerd: de 'medication possession ratio' (MPR) en de 'proportion



FIGUUR 2 Therapie-trouw voor TNF- α -blokkers van patiënten met de ziekte van Crohn ($n = 953$) in de 3 studies die onderdeel waren van een literatuurstudie. ◆ = infliximab, ■ = adalimumab.

of days covered' (PDC). De MPR was gedefinieerd als de som van het aantal dagen waarvoor medicatie is verstrekt, gedeeld door het tijdsinterval waarin de medicatie zou moeten worden gebruikt. De PDC wordt op een vergelijkbare manier berekend, maar is gebaseerd op het aantal dagen tussen de eerste medicatieverstrekking gedurende de studieperiode en het eind van de studieperiode. Door deze definitie te hanteren, worden patiënten die vroegtijdig hun medicatie stoppen ook als therapie-ontrouw beschouwd. Over het algemeen, en ook in deze 3 studies, worden patiënten therapietrouw beschouwd bij een PDC of MPR $\geq 0,8$.

Percentages over therapietrouw voor de afzonderlijke studies worden weergegeven in tabel 1. De therapietrouw voor de gehele groep was 59% (95%-BI: 58-60%). Binnen de individuele vergelijkende studies werd consistent een

TABEL Kenmerken van 6 studies naar therapietrouw voor TNF- α -blokkers onder patiënten met de ziekte van Crohn of reumatoïde artritis

eerste auteur, jaartal	aantal patiënten	TNF- α -blokker	definitie van therapietrouw	therapietrouw; %
ziekte van Crohn				
Kane, 2008 ³	571	infiximab	≥ 7 infusies in het eerste behandeljaar	66
Billioud, 2011 ¹⁴	108	adalimumab	geen verlate/gemiste infusie in 3mnd	55
Kane, 2006 ¹⁵	274	infiximab	geen 'no show' gedurende studieperiode	85
reumatoïde artritis				
Borah, 2009 ¹⁶	2537	etanercept	'medication possession ratio' $\geq 0,80$	71
	1292	adalimumab		67
Harley, 2003 ¹⁷	853	etanercept	'medication possession ratio' $\geq 0,80$	68
	141	infiximab		81
Li, 2010 ¹⁸	1359	etanercept	'proportion of days covered' $\geq 0,80$	32
	1012	infiximab		

voorspellers voor therapietrouw voor orale middelen in IBD, waarin vrouwelijk geslacht juist een positieve determinant bleek te zijn.³⁵ Het blijft speculeren naar redenen voor dit gegeven, maar mogelijk spelen aanvullende verplichtingen, balans tussen werk en gezinsleven en zwangerschap hierin een rol. Slecht 1 studie heeft specifiek gekeken naar zwangerschap als voorspeller van therapieontrouw en vond dat 1,5% van de patiënten therapieontrouw was in verband met een zwangerschap of zwangerschapswens.¹⁴

In het algemeen blijken klinische en demografische factoren echter onbetrouwbare voorspellers voor therapietrouw te zijn en lijken factoren als stress, het vertrouwen van een patiënt in de therapie en adequate arts-patiëntinteractie een veel belangrijkere rol te spelen.^{10,26,27} Een systematische review van 17 studies naar de therapietrouw voor orale medicatie voor inflammatoire darmziekten vond geen consistente associatie met demografische, klinische of therapie-gerelateerde factoren. Factoren die wel consistent naar voren kwamen waren psychosociale problemen, ontbreken van vertrouwen van de patiënt in de behandeling en een verstoorde arts-patientrelatie.¹⁰

Een recente studie onder patiënten in Groot-Brittannië en Australië heeft de rol van potentieel te beïnvloeden voorspellende factoren voor therapietrouw onderzocht. Patiënten met een groter gevoel van het belang van hun IBD-therapie en patiënten die lid waren van een patiëntenvereniging hadden een hogere therapietrouw, terwijl angst voor bijwerkingen een kleinere rol speelde.²⁸ Het is van groot belang dat de behandelend arts op de hoogte is van de mogelijke invloed van deze determinanten van therapietrouw voor TNF- α -blokkers. Een verbetering van therapietrouw zou dus mogelijk bereikt kunnen worden door een adequatere arts-patiëntcommunicatie en een persoonlijker benadering die tegemoetkomt aan individuele wensen en ideeën.²⁹ Een recente studie heeft het effect van een individuelere behandeling met infliximab voor de ziekte van Crohn via een online, interactief programma onder toezicht van een behandelend arts onderzocht. Deze studie liet zien dat een flexibeler toedieningsschema in plaats van het gebruikelijke 8-weekse schema geen effect had op ziekteactiviteit of op kwaliteit van leven. Deze studie onderstreept het belang van een persoonlijker behandelingsstrategie.³⁰

VERSCHILLENDE DEFINITIES

Er zijn verschillende termen in gebruik om therapietrouw te beschrijven: compliantie, persistentie en adherentie. Compliantie wordt gedefinieerd als 'de mate waarin een patiënt de aanbevelingen van een voorschrijver opvolgt', terwijl persistentie refereert naar 'in hoeverre een patiënt het geneesmiddelgebruik volhoudt'. Het begrip adheren-

- **TNF- α -blokkers zijn van groot belang bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn en reumatoïde artritis (RA).**
- **Therapietrouw is belangrijk voor een optimaal klinisch effect, maar welke mate van therapietrouw nodig is om dit te bereiken, is nog onduidelijk.**
- **Slechts twee derde van de patiënten met de ziekte van Crohn of RA gebruikt hun TNF- α -blokkers volgens voorschrift.**
- **Goed zicht op de therapietrouw voor TNF- α -blokkers ontbreekt omdat de definities van therapietrouw in verschillende studies sterk variëren.**

tie dekt deze beide aspecten van therapietrouw.³¹ Hoewel deze definities op het eerste gezicht duidelijk lijken, worden in de praktijk verschillende methodes gehanteerd om therapietrouw te meten. Op dit moment is niet duidelijk welke mate van therapietrouw noodzakelijk is voor een optimaal resultaat en of factoren als ziekteactiviteit en -locatie hierbij een rol spelen. De definities van therapietrouw in de hier geïncludeerde studies vertoonden een grote variëteit, wat het lastig maakt om de resultaten van de studies direct te vergelijken. Toekomstig onderzoek naar therapietrouw voor TNF- α -blokkers dient zich naar onze mening dan ook te richten op therapie-uitkomst, waarbij het hanteren van een uniforme definitie van therapietrouw van groot belang is.

CONCLUSIE

Uit dit systematische literatuuronderzoek blijkt dat slechts twee derde van de patiënten met de ziekte van Crohn of reumatoïde artritis hun therapie met TNF- α -blokkers volgens de aanbevelingen van de behandelend arts gebruikt. Hoewel vrouwelijk geslacht als een negatieve voorspeller voor therapietrouw werd geïdentificeerd, dient men zich er van bewust te zijn dat de factoren die therapietrouw beïnvloeden gecompliceerd zijn en dat psychosociale factoren mogelijk een grotere rol spelen dan ziekte- of therapie-gerelateerde factoren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A7180; klik op 'Belangenverstrengeling').

Aanvaard op 12 februari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7180

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK**