

Opportunistic targeted screening for type 2 diabetes in primary care

The Diabscreen study



Erwin P. Klein Woolthuis

Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op het opsporen van nog niet ontdekte diabetes type 2 in de huisartsenpraktijk (*primary care*) door middel van gerichte, opportunistische screening (*opportunistic targeted screening*). Hierbij worden mensen met een verhoogd risico op diabetes maar zonder diabetesklachten of -verschijnselen, tijdens een spreekuurbezoek vanwege een andere vraag of klacht, uitgenodigd voor een diabetestest, zoals een meting van de bloedsuiker (bloedglucose).

In *Hoofdstuk 1* worden de achtergrond en doelen van dit proefschrift beschreven. Diabetes mellitus ('suikerziekte'), kortweg diabetes genoemd, is een stofwisselingsziekte waarbij het lichaam de bloedglucose niet meer in evenwicht kan houden en deze te hoog wordt. Hierdoor kan in de loop van de jaren schade ontstaan aan de kleine bloedvaten, met als gevolg bijvoorbeeld uitval van de nieren (nefropathie) en slechtziendheid (retinopathie), maar ook schade aan de zenuwen (neuropathie) met vooral gevoelsstoornissen en risico op wonden aan de voeten. Dit worden microvasculaire complicaties genoemd. Daarnaast hebben mensen met diabetes een verhoogd risico op het krijgen van schade aan de grotere bloedvaten en het hart, met als gevolg zogenaamde macrovasculaire complicaties – hart- en vaatziekten zoals een hartinfarct of herseninfarct – of overlijden.

Er zijn verschillende typen diabetes, elk met een verschillende oorzaak en meestal ook met een eigen behandeling. Dit proefschrift is gericht op diabetes type 2. Negen van de tien mensen met diabetes hebben dit type, waarvan de meesten worden behandeld in de huisartsenpraktijk. Diabetes type 2 werd vroeger 'ouderdomssuiker' genoemd, maar tegenwoordig krijgen ook steeds meer jonge mensen het. Diabetes type 2 ontstaat doordat er te weinig van het hormoon insuline, nodig voor de opname van bloedglucose, in het lichaam aanwezig is. Bovendien is het lichaam vaak ongevoeliger voor insuline (insulineresistentie). Bij diabetes type 2 kan het jaren duren voordat mensen er klachten van krijgen (bijvoorbeeld dorst en vaak plassen). Intussen kunnen er al wel complicaties ontstaan. Diabetes type 2 komt steeds meer voor, vooral door vergrijzing en de toename van het aantal mensen met overgewicht en obesitas.

Diabetesrichtlijnen adviseren te screenen op onontdekte diabetes type 2 in hoogrisicogroepen, bijvoorbeeld mensen met obesitas (ernstig overgewicht) of hoge bloeddruk, omdat vroege behandeling mogelijk complicaties kan voorkomen. Hiervoor is echter nog geen bewijs geleverd. Ook is er geen standaard afspraak hoe te screenen. Gerichte, opportunistische screening aan de hand van het risicoprofiel in een elektronisch patiëntendossier zoals dat van de huisarts (H-EPD genoemd), kan een efficiënte manier zijn om nog niet ontdekte diabetes type 2 tijdens gewone spreekuurbezoeken op te sporen.

Om dit wetenschappelijk te onderzoeken, is van 2000 tot 2001 Diabscreen uitgevoerd. Deze studie onderzocht het opsporen van nog onontdekte diabetes type 2 onder 45- tot 75-jarige hoogrisicopatiënten door middel van opportunistische screening in Nederlandse huisartsenpraktijken verbonden aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen (Netwerk Academische Huisartspraktijken Nijmegen CMR NMP, kortweg NMP, van de afdeling Eerstelijns geneeskunde). Ook praktijken van het RegistratieNet Huisartspraktijken (RNH) van het Maastricht Universitair Medisch Centrum en enkele praktijken verbonden aan het VU medisch centrum Amsterdam deden mee.

Het eerste doel van dit proefschrift was om de uitvoerbaarheid (*feasibility*) en effectiviteit op basis van de opbrengst (*yield*) van opportunistische screening naar diabetes type 2, gericht op hoogrisicogroepen in de huisartsenpraktijk, te evalueren. Het tweede doel was om te onderzoeken of de manier van opsporen van diabetes type 2 – via screening of naar aanleiding van klachten – invloed heeft op de ideeën of gedachten over de ziekte bij zowel de patiënt als bij zijn/haar partner, ook wel ziektepercepties (*illness perceptions*) genoemd. Het derde en laatste doel was het vaststellen van de effectiviteit op lange termijn (*long-term effectiveness*) van opportunistische screening onder hoogrisicopatiënten, waarbij na de diagnose diabetes type 2 het ontstaan van microvasculaire en macrovasculaire complicaties in de screeningsgroep is vergeleken met het ontstaan daarvan in een groep patiënten met diabetes, ontdekt naar aanleiding van klachten.

In Hoofdstuk 2 worden de opzet en resultaten van de eerste stappen van Diabscreen beschreven. Op basis van in het H-EPD beschikbare informatie (diagnosen en medicatie) werd aan alle 45- tot 75-jarigen in de onderzoekspraktijken een risicolabel toegekend: hoog risico (één of meer risicofactoren) of laag risico. Geholpen door een geautomatiseerde signalering op het beeldscherm van de huisarts, werd gedurende een jaar tijdens gewone spreekuurcontacten dit risico door de huisarts gecontroleerd en zo nodig aangepast. Patiënten met een hoog risico werden uitgenodigd om via een capillaire meting (vingerprik) de nuchtere bloedglucose te laten bepalen.

Van de populatie 45- tot 75-jarigen zonder al bekende diabetes, had 28% één of meer risicofactoren voor onontdekte diabetes in het H-EPD (hoge bloeddruk, hart- of vaatziekte, verhoogd cholesterol en/of obesitas). Van de laagrisicopatiënten bleek bij navraag tijdens het spreekuur 51% alsnog risicofactoren te hebben, vooral diabetes in de familie (ouders, broer en/of zus; 51.2%) en obesitas (59%). De opkomst voor de nuchtere bloedglucosemeting was hoog: 90%.

Het H-EPD bleek goed bruikbaar bij het identificeren van patiënten met een hoog risico voor onontdekte diabetes. Als risicoprofielen goed worden bijgehouden en aangevuld – vooral bij diabetes in de familie en obesitas – kan met het H-EPD

screening naar diabetes tijdens gewone spreekuurcontacten snel en effectief in gang worden gezet en regelmatig worden herhaald.

In *Hoofdstuk 3* wordt het volledige stapsgewijze protocol voor bloedglucosemetingen in Diabscreen geëvalueerd. Dit bestond uit maximaal twee capillaire metingen met een draagbare bloedglucosemeter, zo nodig gevolgd door afname van veneus (aderlijk) bloed uit de arm van de patiënt voor een laboratoriummeting. De bloedglucosemeters waren, zoals inmiddels standaard bij alle bloedglucosemeters, veneus gekalibreerd (afgesteld), waardoor automatisch veneuze waarden werden weergegeven. Bij een eerste nuchtere bloedglucose hoger dan 6,0 mmol/l, werd de patiënt uitgenodigd voor een tweede nuchtere meting op een andere dag. Als de tweede bloedglucose ook hoger was dan 6,0 mmol/l én als ten minste één van de twee metingen hoger was dan 7,0 mmol/l, werd meteen veneus bloed afgenomen. Alle bloedafnamen en alle capillaire metingen werden bij patiënten uitgevoerd in de eigen huisartsenpraktijk door een van de eigen praktijkassistentes. Capillaire en veneuze bloedglucosewaarden kwamen goed overeen, waarbij de veneuze waarden systematisch iets hoger waren. Voor beide capillaire metingen was de opkomst hoog: ongeveer 90%. Met een positief voorspellende waarde van 81% (101 van de 125 patiënten met te hoge capillaire waarden hadden een veneuze bloedglucose van 7,0 mmol/l of hoger, overeenkomend met diabetes) bleek het protocol goed bruikbaar voor het opsporen van onontdekte diabetes.

In *Hoofdstuk 4* is de effectiviteit van Diabscreen vastgesteld op basis van het aantal gevonden nieuwe mensen met diabetes. Hiervoor werd als controlegroep een steekproef van laagrisicopatiënten uitgenodigd voor de bloedglucosemetingen.

Uiteindelijk had in de hoogrisicogroep 2,7% diabetes type 2 en in de laagrisicogroep slechts 0,4%. Om één nieuwe patiënt met diabetes te vinden, moesten slechts 37 hoogrisicopatiënten worden uitgenodigd voor screening, tegen 233 laagrisicopatiënten (*number needed to screen* 37 respectievelijk 233). Mensen met obesitas (BMI >27) hadden een drie keer grotere kans op het hebben van onontdekte diabetes type 2 dan mensen met een normaal gewicht (odds ratio 3,2), waarmee obesitas de beste voorspeller voor onontdekte diabetes type 2 bleek te zijn.

Opportunistische screening op basis van het risicoprofiel in het H-EPD bij 45-plussers is effectief bij hoogrisicopatiënten, vooral met overgewicht of obesitas, maar niet zinvol zonder aanvullende risicofactoren.

Hoofdstuk 5 bevat een commentaar op een recente studie die de kosteneffectiviteit van screening naar diabetes type 2 met theoretische modellen had berekend. De studie adviseerde opportunistisch te screenen in hoogrisicogroepen.

De resultaten van Diabscreen onderschrijven dit model en laten zien dat opportunistische screening in de huisartsenpraktijk goed uitvoerbaar is en dat dit effectief is onder 45-jarige en oudere hoogrisicopatiënten, zeker als ze obesitas hebben.

Hoofdstuk 6 richt zich op de partner van de patiënt met nieuw ontdekte diabetes. De partner heeft invloed op het omgaan met de ziekte door de patiënt en uiteindelijk ook op ziekte-uitkomsten. Onderzocht werd of de ziektepercepties (*illness perceptions*) van zowel patiënt als zijn/haar partner anders zijn na een diagnose door screening dan na een diagnose op basis van diabetesklachten.

Patiënten van 40 tot 75 jaar oud met maximaal 3 jaar bekende diabetes werd, net als hun partner, gevraagd een korte vragenlijst over ziektepercepties in te vullen (de Nederlandstalige versie van de *Brief Illness Perception Questionnaire*, IPQ-K(ort); www.uib.no/ipq of www.ziekteperceptie.nl). Medische gegevens werden bij hun huisarts opgevraagd.

Vooraf bij partners had de manier van opsporen van diabetes type 2 – via screening of naar aanleiding van klachten – invloed op de ziektepercepties. Partners van patiënten met diabetes ontdekt door screening hadden sterker het gevoel dat de diabetes invloed had op hun eigen leven, hadden vaker de opvatting dat hun partner met diabetes de ziekte goed onder controle had terwijl de patiënt dat zelf niet altijd vond, waren meer bezorgd over de diabetes van hun partner, en dachten meer dat hun partner klachten had van de diabetes, dan partners van patiënten met diabetes ontdekt door klachten.

Professionals in de diabeteszorg zouden zich meer bewust moeten zijn van deze verschillen. Ze zijn eenvoudig vast te stellen door gebruik te maken van een vragenlijst zoals de IPQ-K.

In *Hoofdstuk 7* wordt een vervolgstudie op Diabscreen beschreven, met gegevens tot gemiddeld ruim zeven jaar later. Er is onderzocht of de diagnose diabetes type 2 door gerichte, opportunistische screening onder hoogrisicopatiënten tot minder vaatcomplicaties heeft geleid dan na een diagnose diabetes type 2 bij patiënten met diabetesklachten.

Patiënten opgespoord bij screening bleken bij diagnose vaker al een hart- of vaatziekte te hebben dan patiënten uit de klachtengroep, vooral ischemische hartziekten (12,3% respectievelijk 3,9%). Maar desondanks was na gemiddeld 7,7 jaar het percentage opgetreden macrovasculaire complicaties (met name sterfte door een hart- of vaatziekte, niet-fataal hartinfarct of niet-fataal herseninfarct) in beide groepen gelijk (9,5% respectievelijk 10,2%). Ook het percentage nieuwe microvasculaire complicaties was vergelijkbaar.

Opportunistische screening naar diabetes type 2 onder hoogrisicogroepen gevolgd door cardiovasculair risicomanagement lijkt de vasculaire uitkomsten van diabetes type 2 na bijna acht jaar te hebben verbeterd, maar een duidelijk effect is mogelijk pas zichtbaar na een nog langer vervolg.

Hoofdstuk 8 vermeldt de reactie op een ingezonden commentaar op het vervolgonderzoek op Diabscreen.

De auteurs van het commentaar hadden recent gerapporteerd over een eigen onderzoek over dit onderwerp. In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial (RCT) was het percentage sterfgevallen na populatiescreening naar diabetes type 2 vergeleken met dat percentage na een diagnose op basis van klachten. Na tien jaar was er tussen de twee groepen geen significant verschil in totale sterfte of sterfte door hart- en vaatziekten. De auteurs menen dat een RCT de beste onderzoeksmethode is voor deze vergelijking, maar erkennen dat, zolang de kosteneffectiviteit van screening naar en vroege behandeling van diabetes nog onzeker is, het waarschijnlijk nog het meest efficiënt is om opportunistisch op diabetes te screenen onder hoogrisicogroepen op basis van al bekende risicofactoren.

Hoewel het vervolg op Diabscreen geen RCT was maar een pragmatische, observationele studie, zijn de langetermijnuitkomsten wel vergelijkbaar met de genoemde RCT en laten ze zien dat op basis van het cardiovasculaire risicoprofiel zoals bekend bij de huisarts, hoogrisicogroepen tijdens een toevallig spreekuurbezoek kunnen worden opgespoord en/of als onderdeel van cardiovasculair risicomanagement kunnen worden gescreend op onontdekte diabetes type 2.

Ten slotte worden in *Hoofdstuk 9* de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken. De belangrijkste methodologische beperkingen komen aan bod, en de voor- en tegenargumenten van diabetesscreening worden bediscussieerd. Na enkele aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk en voor nieuw onderzoek eindigt het hoofdstuk met een opsomming van de vijf kernboodschappen van dit proefschrift:

1. Opportunistische screening naar onontdekte diabetes type 2 is goed uitvoerbaar in de huisartsenpraktijk, waarbij het elektronisch patiëntendossier goed bruikbaar is voor het identificeren van hoogrisicogroepen, mits risicoprofielen worden bijgehouden en aangevuld.
2. Diabetesscreening behoort systematisch te zijn geïntegreerd binnen het cardiovasculair risicomanagement, terwijl opportunistische screening naar diabetes type 2 het meest effectief is bij 45-plussers met overgewicht of obesitas.

3. Professionals in de diabeteszorg zouden vaker moeten letten op de ziektepercepties van partners van patiënten met diabetes, zeker bij diabetes ontdekt door screening. Ziektepercepties zijn eenvoudig vast te stellen door gebruik te maken van een korte vragenlijst zoals de IPQ-K.
4. Opportunistische screening naar diabetes type 2 onder hoogrisicogroepen gevolgd door cardiovasculair risicomanagement lijkt de vasculaire uitkomsten op langere termijn te verbeteren, wat een belangrijk argument is voor screening.
5. Nieuwe studies zouden langetermijnuitkomsten van cardiovasculair risicomanagement met geïntegreerde diabetesscreening moeten onderzoeken.

