

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### EDITORIAAL

- Toepassen van innovatie? 1  
P. Chevalier

### MINERVA

- BNP-geleide medicatie-aanpassingen  
bij patiënten met chronisch hartfalen 2  
G. De Keulenaer

- Welke interventies kunnen het alcoholmisbruik  
beperken bij adolescenten? 4  
B. Aertgeerts

- Prognostische waarde van het inspanningselektrocardiogram  
bij vermoeden van angor 6  
E. Schröder

- HbA1c, diabetes en cardiovasculair risico  
bij volwassenen zonder diabetes 8  
P. Van Crombrugge

- Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum  
voor de behandeling van COPD? 10  
P. Chevalier

### EBM-BEGRIPPEN

- Immortal time bias 12  
P. Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 13

1

volume 10

Februari 2011

Maandblad - verschijnt niet in de maanden januari en augustus  
P 309115 - Afgiftekantoor Kortrijk

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)




### Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

### Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

### Medewerkers

- Redactiecomité  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)
- Vertaling: Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Belangenconflict

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

### Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



### Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be))

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

## Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste bladzijde. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be))

## Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschijnen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

## Expliciete en impliciete implementatie

Carlford et al. evalueerden in 2010 de belangrijkste factoren die ertoe leiden dat iemand een bepaalde vernieuwing zal accepteren in de eerstelijnsgezondheidszorg<sup>1</sup>. Hun studie vond plaats in zes Zweedse eerstelijnscentra (pluridisciplinaire teams), waar ze een computergestuurde test evalueerden over alcoholgebruik en fysieke activiteit. De patiënten konden de test zelf uitvoeren in een praktijkruimte van het centrum en ontvingen een gedrukte versie van hun resultaten met persoonlijke adviezen naargelang de antwoorden op de test. De auteurs wilden het succes nagaan van twee implementatiestrategieën om patiënten de test te doen gebruiken. Ze maakten hierbij onderscheid tussen expliciete en impliciete implementatie op het niveau van de stafleden. Bij de expliciete implementatie kregen de stafleden het bezoek van een onderzoeker die belast was met het voorbereiden, uitvoeren en evalueren van het veranderingsproces (de 'change agent'). Deze onderzoeker vroeg aan de stafleden zelf de test uit te voeren en in de daaropvolgende maand hun commentaar te geven. Hierop volgde een evaluatie met de teamleden om te kijken hoe zij de test in de praktijk konden invoeren en of de toepassing al of niet haalbaar was. Na een positief antwoord stelden de onderzoekers de test beschikbaar in de centra en de stafleden moedigden de patiënten aan om deze te gebruiken. Bij de impliciete strategie gaf dezelfde onderzoeker informatie aan de stafleden over de test en over de mogelijkheid om patiënten te verwijzen naar de test, zonder verdere communicatie en met de mogelijkheid voor de patiënt de test uit te voeren van zodra deze geïnstalleerd was in de praktijk.

## 'Verkondigen' van vernieuwing is niet voldoende

De belangrijkste vaststelling van dit onderzoek is het feit dat bij de impliciete strategie de patiënten de test duidelijk minder gebruikten: slechts één vierde van het aantal gebruikers in de expliciete implementatiegroep.

In hun kwalitatief onderzoek pasten de onderzoekers een theoretisch concept toe waarbij de evaluatie van vier domeinen zou toelaten om te bepalen waarom de implementatie niet leidde tot de voorgestelde verandering. Vier factoren leken bepalend te zijn voor het toepassen van vernieuwing: het evalueren van de verwachtingen van de stafleden, het evalueren van de perceptie van de stafleden over de noodzaak om vernieuwing door te voeren, de perceptie dat de test compatibel is met de courante praktijk en ten slotte het tegelijkertijd aanwezig zijn van belangrijke organisatorische veranderingen (bv. onvoldoende of afwezige medewerkers). Andere publicaties beschreven reeds zeer exact de verschillende noodzakelijke stappen voor het invoeren van innovatie bijvoorbeeld van klinische praktijkrichtlijnen<sup>2,3</sup>. Bovengenoemde studie heeft een meerwaarde omdat de onderzoekers aandacht besteedden aan de obstakels die eigen zijn aan implementatie in de eerstelijnszorg. Een grondige voorafgaande evaluatie van het implementatieproces is een stricte voorwaarde voor het succes van de strategie.

## Is er een parallel met het invoeren van 'nieuwe' geneesmiddelen?

Vinden we gelijkaardige of andere aspecten terug bij de aanpak van de farmaceutische firma's om een nieuw geneesmiddel in de pen te krijgen bij artsen? De farmaceutische industrie heeft duidelijk de weg gevonden om drempels voor verandering te overwinnen: in Frankrijk lagen de sedert minder dan één jaar gecommercialiseerde geneesmiddelen in 2003 aan de basis van 32% van de globale groei van de geneesmiddelenmarkt ten opzichte van

21% in 2002 (bron cijfers: La Revue Prescrire<sup>4</sup>). De farmaceutische firma's richten zich ondermeer op de verwachtingen van zowel patiënt als arts, waarbij ze deze verwachtingen niet alleen evalueren maar er bovenop nieuwe creëren. Minerva besteedde reeds aandacht aan deze strategie van de industrie om nieuwe pathologieën in het leven te roepen<sup>5</sup>. Dat gebeurt vooral op het niveau van de consument, die dan op zijn/haar beurt te rade gaat bij de arts voor een behandeling. Een andere techniek die men toepast bestaat erin aan te tonen dat een actuele behandeling voor een bepaalde pathologie in veel gevallen niet werkzaam is, en dat een nieuw geneesmiddel met een werkingsmechanisme dat verschilt van de oudere geneesmiddelen, het lang verwachte antwoord is om de betreffende klachten te behandelen. Agomelatine is hiervan een recent voorbeeld. De producent spreekt over 'therapeutische noden waaraan de behandeling van depressie niet tegemoet komt'. Deze noden zijn volgens de firma duidelijk onderbouwd in de nationale en internationale literatuur, met een beperkte werkzaamheid van antidepressiva en een vroegtijdig stopzetten van de behandeling omwille van onvoldoende therapietrouw en ongewenste effecten. De producent hamert op de noodzaak rekening te houden met deze gegevens om een betere aanpak te verzekeren voor patiënten met depressie door middel van nieuwe therapeutische middelen... zoals agomelatine. Deze 'wonderpil' zou een antwoord zijn op de (reële of gecreëerde) verwachtingen van artsen (en patiënten). De nieuwe behandeling gooit de gewoonten en de organisatie van de voorschrijver niet overhoop en zorgt overigens dat de arts niet verder moet nadenken over de werkelijke 'therapeutische noden waarvoor de behandeling van depressie tekortschiet'.

## De kern van de zaak

Onderzoeken welke strategieën het meest succesvol zijn om drempels weg te werken bij het toepassen van nieuwe zaken in de gezondheidszorg is interessant. Toch moeten we verder kijken naar een dieperliggende vraag: verbetert de patiëntenzorg en de gezondheid van de patiënt door deze verandering (met de nodige bewijskracht)? In het geval van agomelatine tonen de resultaten van een objectieve studie aan dat dit geneesmiddel geen bewezen nut heeft<sup>6</sup>. Wat is dan het voordeel van dit nieuwe geneesmiddel in vergelijking met de gevalideerde aanpak van depressie zoals de aanbevelingen voorstellen? 'Nieuw' betekent niet noodzakelijk vooruitgang, betere zorg of betere gezondheid. Strategieën voor het doorvoeren van veranderingen verbeteren, dat kan... maar alleen als er voldoende bewijs is voor het potentiële nut van de verandering. Minerva wil hier haar steentje toe bijdragen.

## Referenties

1. Carlford S, Lindberg M, Bendtsen P, et al. Key factors influencing adoption of an innovation in primary health care: a qualitative study based on implementation theory. *BMC Fam Pract* 2010;11:60.
2. Feightner J. Commentaire préliminaire sur les nouvelles stratégies de diffusion du groupe d'étude canadien. *Can Fam Physician* 2001;47:1444.
3. Frijling B. Op zoek naar een goed implementatiesysteem. *Huisarts Wet* 2004;47:192-3.
4. La promotion, facteur essentiel de prescription des médicaments récents. *Rev Prescr* 2005;25:623-4.
5. Chevalier P, Debauche M. Voorkomen of creëren van ziekte? [Editoriaal] *Minerva* 2008;7(6):81.
6. Agomélatine Valdoxan. Des risques, mais pas d'efficacité prouvée. *Rev Prescr* 2009;29:646-50.

# BNP-geleide medicatie-aanpassingen bij patiënten met chronisch hartfalen

**Duiding:** G. De Keulenaer, Dienst Cardiologie, AZ Middelheim; Laboratorium voor Fysiologie, Universiteit Antwerpen

**Referentie:** Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. Arch Intern Med 2010;170:507-14.

## Klinische vraag

Wat is het effect op mortaliteit en hospitalisatie van BNP- versus klinisch geleide medicatie-aanpassingen bij patiënten met chronisch hartfalen?

## Achtergrond

Het nut van plasmabepalingen van BNP (Brain Natriuretic Peptide) of NT-proBNP voor de diagnose van chronisch hartfalen is aangetoond<sup>1,2</sup>. Uit verschillende studies bleek dat plasmaconcentraties van BNP dalen tijdens een medicamenteuze behandeling van hartfalen<sup>3</sup>. Hieruit groeide de idee om BNP als parameter voor een werkzame medicamenteuze behandeling te gebruiken. De studies die het nut van BNP moesten onderzoeken hadden echter te weinig power om de impact van BNP-geleide therapie op mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in te schatten. Vandaar het nut van een meta-analyse.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database, the Clinical Trials.gov Website (tot december 2008)
- literatuurlijsten van gevonden studies, abstracts van wetenschappelijke congressen.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij ambulante patiënten met chronisch hartfalen
- exclusiecriteria: studies met minder dan twintig patiënten, studies met eindpunten die slechts in één studie voorkwamen
- 1 020 potentieel relevante artikels gevonden, 8 RCT's met in het totaal 1 726 patiënten geïncludeerd (41 tot 499 patiënten per studie).

### Bestudeerde populatie

- patiënten van 18 tot 85 jaar, hoofdzakelijk mannen, met hartfalen klasse NYHA II-IV en linkerventrieklejectiefactie <50%.

### Uitkomstmeting

- globale mortaliteit, hospitalisatie door eender welke oorzaak, overleving zonder hospitalisatie, mortaliteit bij patiënten ouder of jonger dan 75 jaar, aantal dagen zonder hospitalisatie, percentage patiënten dat medicatie voor hartfalen voorgeschreven kreeg en bij wie de streefdosis van ACE-inhibitoren en bèta-blokkers werd bereikt
- pooling met het fixed-effect model.

### Resultaten

- de gemiddelde follow-up bedroeg 17 maanden (3 tot 24 maanden)
- de globale mortaliteit was significant lager in de BNP- versus de klinisch geleide groep: RR 0,76; 95% BI van 0,63 tot 0,91;  $p = 0,003$  (N=8; geen significante **heterogeniteit**; weinig kans op **publicatiebias**); een subgroepanalyse (N=2) bevestigde dit resultaat bij patiënten jonger dan 75 jaar (RR 0,52; 95% BI van 0,33 tot 0,82,  $p = 0,005$ ) maar niet bij patiënten ouder dan 75 jaar
- hospitalisatie door eender welke oorzaak en overleving zonder hospitalisatie: geen significant verschil tussen beide groepen (resp. N=3 en N=2)
- meer medicatie-aanpassingen (N=2) voor diuretica, aldactone, ACE-inhibitoren, sartanen en bèta-blokkers in de BNP-geleide dan in de klinisch geleide groep; dubbel zoveel patiënten met de streefdosis van ACE-inhibitoren en bèta-blokkers in de BNP geleide versus de klinisch geleide groep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een BNP-geleide versus een klinisch geleide medicamenteuze behandeling, de globale mortaliteit van patiënten met chronisch hartfalen verlaagt, voornamelijk van patiënten jonger dan 75 jaar. Dat resultaat is mogelijk het gevolg van een intensiever gebruik van medicatie met een bewezen effect op mortaliteit bij hartfalen. Er bleek evenwel geen effect te zijn op hospitalisatie of overleving zonder hospitalisatie.

Financiering van de studie: geen vermeld

Belangenconflicten van de auteurs: niet vermeld

### Methodologische beschouwingen

De selectieprocedure van deze systematische review is correct beschreven volgens de **QUORUM**-richtlijnen (quality of reporting of meta-analyses). De auteurs includeerden echter vier RCT's waarvan de gegevens alleen via abstract of presentatie bekend waren. Anderzijds is het onduidelijk waarom twee relevante studies niet zijn behouden. Individuele patiëntgegevens ontbreken. Uit een funnel plot besluiten de auteurs dat de kans op publicatiebias klein is, maar door het kleine aantal geïncludeerde studies kunnen we publicatiebias eigenlijk niet uitsluiten. De methodologische kwaliteit van de verschillende studies is niet gecontroleerd. De auteurs evalueerden de statistische heterogeniteit met de  $\text{Chi}^2$ -test. Voor de uitkomstmaten globale mortaliteit en hospitalisatie voor eender welke oorzaak, voerden ze een sensitiviteitsanalyse uit om de impact van elke studie op het resultaat te evalueren.

### Resultaten in perspectief

Het onderwerp van deze studie is zeer relevant en actueel en past in een bredere vraagstelling naar het gebruik van biomarkers bij cardiovasculaire en andere aandoeningen<sup>4</sup>. De verdedigers van herhaaldelijke dosages van natriuretische peptiden gaan ervan uit dat deze dosages meer informatie bieden dan traditionele klinische parameters en een stimulans of hulp zijn bij de optimalisering van de medicamenteuze behandeling van patiënten met chronisch hartfalen<sup>5</sup>. Deze meta-analyse toont een daling aan van de globale mortaliteit met 25% wanneer de medicamenteuze behandeling van hartfalen begeleid werd door BNP-bepalingen in plaats van door de kliniek. In een subgroepanalyse bij patiënten jonger dan 75 jaar was deze daling zelfs 50%. Dat resultaat is alleen gebaseerd op twee studies. Uit de resultaten blijkt ook dat de medicamenteuze behandeling voor chronisch hartfalen frequenter werd opgetitreerd en dat dubbel zoveel patiënten de streefdosissen van ACE-inhibitoren en bèta-blokkers kregen wanneer de behandelende arts beschikte over de waarde van de BNP-plasmaconcentratie. Mogelijks werkt een verhoogd BNP dus 'sensibiliserend' of 'stimulerend' om medicatie met een beuzen gunstig effect op de prognose van hartfalen (ACE-inhibitoren en bèta-blokkers) op te titreren terwijl de klinische status minder aanspoort om dit te doen. Dat is slechts een hypothese en wordt niet rechtstreeks door deze meta-analyse bewezen.

Waarom vond men in de subgroep van patiënten ouder dan 75 jaar geen verschil in mortaliteit tussen een BNP- en een klinisch geleide behandeling? Dat kan te maken hebben met het feit dat bij ouderen de kliniek duidelijker is waardoor de meerwaarde van BNP kleiner wordt of dat ouderen met hartfalen vaker een bewaarde ejectiefraction hebben waarbij het effect van medicatie verkleint en optitratie van medicatie dus minder belangrijk wordt voor de prognose. Een effect van BNP-geleide behandeling op hospitalisatie door eender welke oorzaak kon niet aangetoond worden, misschien als gevolg van de co-morbiditeit die in beide groepen even groot was<sup>6</sup>.

Wat in deze meta-analyse evenzeer opvalt is de grote klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies. Drie studies gebruikten BNP en vijf studies NT-pro-BNP. Sommige studies hadden een 'streef-BNP-waarde' (of streef NT-pro-BNP-waarde), andere studies gebruikten een combinatie van klinische parameters samen met een streef-BNP of NT-pro-BNP-waarde. Er was ook een grote heterogeniteit in het protocol om medicatie op basis van BNP aan te passen. De vraag welk protocol gevolgd dient te worden in een BNP-geleide strategie blijft na deze meta-analyse dus onbeantwoord. Dient er een uniforme BNP-waarde

nagestreefd te worden, gelijk voor elke patient (wat is die waarde dan, BNP-waarden verschillen immers sterk per patient), of dient er een individuele streef-BNP-waarde bepaald te worden voor elke patiënt (en wat is de beste methode hiervoor)? Welke cut-off hanteren om een daling of stijging van de BNP-waarden te interpreteren (absolute versus relatieve veranderingen?). Wat dient er te gebeuren indien de BNP-informatie niet overeenkomt met informatie uit anamnese en klinisch onderzoek? Aan welke moet voorrang gegeven worden? Welke parameter is accurater, BNP of NT-pro-BNP?

### Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat het gebruik van BNP of NT-pro-BNP-serumconcentraties in de ambulante zorg van patiënten met chronisch hartfalen leidt tot een optimalere medicamenteuze behandeling en een verlaging van de mortaliteit, voornamelijk bij patiënten jonger dan 75 jaar. Het gaat echter om een beperkt aantal studies van onduidelijke methodologische kwaliteit. Bovendien waren de geïncludeerde studies klinisch te heterogeen om de plaats van BNP binnen de medicamenteuze behandeling van hartfalen af te lijnen.

### Voor de praktijk

In de recente NHG-Standaard beveelt men aan om zoveel mogelijk de maximale dosis na te streven van de medicatie die de prognose van chronisch hartfalen verbetert (ACE-inhibitoren en bèta-blokkers). Of de patiënt een bepaalde dosis verdraagt, zal bepalen of er verder kan opgetitreerd worden. Wanneer de patiënt ondanks adequate instelling op een ACE-remmer en een bèta-blokker ernstige klachten blijft behouden, voegt men K-sparende diuretica toe<sup>2</sup>. In deze context is het onduidelijk wat de meerwaarde is van een BNP-geleide behandelingsstrategie bij patiënten die zonder problemen op een maximale dosis ACE-I en bèta-blokkers (en K-sparende diuretica) geraken. BNP wordt overigens niet terugbetaald in België!

### Referenties

- Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207.
- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.
- van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1811-8.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-479.
- Richards AM. B-type natriuretic peptide-guided therapy for chronic heart failure reduces all-cause mortality compared with usual care but does not affect all-cause hospitalisation or survival free of hospitalisation. *Evid Based Med* 2010;15:137-8.

# Welke interventies kunnen het alcoholmisbruik beperken bij adolescenten?

**Duiding:** B. Aertgeerts, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven; CEBAM

**Referentie:** Tripodi SJ, Bender K, Litschge C, Vaughn MG. Interventions for reducing adolescent alcohol abuse: a meta-analytic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2010;164:85-91.

## Klinische vraag

Wat is het effect van individuele en familiale interventies voor de reductie van alcoholmisbruik bij adolescenten?

## Achtergrond

Alcoholgebruik en alcoholmisbruik bij adolescenten (12- tot 19-jarigen) blijft een voortdurend aandachtspunt. De helft van hen geeft aan ooit wel eens dronken te zijn geweest<sup>1</sup>. Een overmatig gebruik van alcohol op deze leeftijd is gerelateerd aan een verhoogd risico van alcoholmisbruik op volwassen leeftijd<sup>2</sup>. Interventies om het gebruik op deze leeftijd te beperken richten zich zowel op de adolescent zelf als op zijn/haar familie. Voor de individuele aanpak worden vooral gedragstherapie, cognitieve gedragstherapie en motiverende interviews gebruikt. De vier meest toegepaste familiale therapieën zijn: multisysteemtherapie, geïntegreerde familiale en cognitieve gedragstherapie, multi-dimensionele familietherapie en korte strategische familietherapie. Meerdere studies konden voor verschillende therapieën een effect aantonen. Een systematische review over het effect van deze interventies bij adolescenten is nog niet uitgevoerd. Evenmin beschikken we over een vergelijkende studie tussen verschillende therapieën.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PsycINFO, ERIC, Wilson Social Science Abstracts, Criminal Justice Abstracts, Social Work Abstracts, Social Science Citation Index, Dissertation Abstracts International, National Criminal Justice Research Service, Social Psychological Criminological Educational Trial Register, PsiTri database of randomized and controlled trials in mental health
- websites over alcohol- en drugsmisbruik, referentielijsten van studies, handboeken en overheidsrapporten
- van 1960 tot 2008.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: interventies gericht op het verminderen van alcoholgebruik bij adolescenten (van 12 tot 19 jaar) versus een vergelijkingsgroep met kwantitatieve meting van het alcoholgebruik, farmacologische studies werden enkel geïnccludeerd wanneer de gebruikte medicatie onderdeel was van een geïntegreerde aanpak
- inclusie van 16 studies op 64 gevonden publicaties, alle Amerikaanse studies, 40% gepubliceerd tussen 2006 en 2008 en 57% tussen 2000 en 2004
- 87,5% experimentele studies, 94% uitgevoerd in één centrum.

### Bestudeerde populatie

- adolescenten tussen 12 en 19 jaar.

### Uitkomstmeting

- daling van het alcoholgebruik (aantal 'drinkdagen' en aantal 'drinks')
- **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** met correctie voor studiegrootte (**Hedges' adjusted g**)
- pooling volgens het random effects model.

### Resultaten

- twee derde van de studies onderzocht individuele therapieën
- 94% van de interventies verliep gestandaardiseerd met een handleiding of via getraind onderzoekspersoneel
- 56% van de studies had een studieduur van zes tot elf maanden; slechts 38% van de studies had een studie-uitval van minder dan 15%
- alle interventies samen deden het alcoholgebruik dalen (Hedges'  $g = -0,61$ ; 95% BI van  $-0,83$  tot  $-0,40$ )
- de effectgrootte was groter bij individuele dan bij familiale interventies (Hedges'  $g = -0,46$ ; 95% BI van  $-0,66$  tot  $-0,26$ )
- de effectgrootte verminderde naarmate de studieduur toenam.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat interventies voor alcoholmisbruik bij adolescenten effectief blijken te zijn om het alcoholgebruik te reduceren. De effectgrootte van individuele interventies was groter dan deze van familiale interventies. De effectgrootte van een interventie nam af naarmate de studieduur toenam. Gedragsgeörienteerde interventies leken veelbelovend te zijn in het bereiken van lange termijneffecten.

**Financiering van de studie:** beurs van de Donald D.Hamill Foundation

**Belangenconflicten van de auteurs:** niet vermeld

### Methodologische beschouwingen

De vraagstelling van deze systematische review is scherp afgeleid en omvat alleen het effect van interventies om het alcoholgebruik bij adolescenten te reduceren. EMBASE was de enige relevante grote databank die ontbrak bij het zoeken naar literatuur. Er was verder ook veel aandacht voor 'alternatieve databanken'. De selectieprocedure is goed gedocumenteerd en weergegeven met een flowchart (volgens QUORUM). Om publicatiebias op te sporen voerden de auteurs een funnel plot uit. Volgens hen was er weinig kans op publicatiebias. De methodologische kwaliteitsbeoordeling van de verschillende studies gebeurde door twee auteurs, onafhankelijk van elkaar. Ze gebruikten hiervoor een aangepaste versie van de Methodological Quality Rating Scale, speciaal door Miller et al. ontwikkeld om studies over alcohol te interpreteren. Randomisatie en concealment of allocation evalueerden ze echter niet waardoor het niet mogelijk is om de methodologische kwaliteit van de verschillende studies volledig te beoordelen. Statistische heterogeniteit spoorden ze op met de I<sup>2</sup>-test en exploreerden ze verder met gestratificeerde analyses. Ze gebruikten de Hedges' adjusted g, een gestandaardiseerd gemiddeld verschil dat corrigeert voor de grootte van de studies. Ze corrigeerden extreme waarden met 'winsorizing'-technieken. Met de grote klinische heterogeniteit is geen rekening gehouden.

### Interpretatie van de resultaten

Het gepoolde resultaat van de gestandaardiseerde uitkomsten van de verschillende studies toonde een gunstig resultaat aan van interventies om het alcoholgebruik te verminderen bij adolescenten. Door de grote klinische heterogeniteit op het vlak van studie-opzet, controlegroepen en uitkomstmaten tussen de verschillende studies, is het echter moeilijk om de klinische betekenis van de Hedges' ratio te bepalen. Bovendien gaat het exclusief om Amerikaanse studies wat de extrapolatie naar de Belgische context bemoeilijkt. Er is een grote studie-uitval in de verschillende studies.

Uit de resultaten blijkt dat cognitieve gedragstherapie in 12 stappen, korte motivationele interviews en enkele korte interventies het meeste effect hadden. Een vorige systematische review over korte interventies spreekt dat tegen<sup>3</sup>. De huidige review bevat enkele nieuwe studies, maar niettemin is een verdere exploratie van deze korte interventies wenselijk. Een tweede opmerkelijke conclusie is dat een individuele aanpak effectiever was dan een familiale aanpak, wat opnieuw in tegenspraak is met vorige studies<sup>4</sup>. Gezien het geringe aantal geïncludeerde studies, moeten we voorzichtig zijn met deze conclusie. Ten slotte bleek ook dat het effect omgekeerd evenredig was met de duur van de interventie. Hierover bestaat in de literatuur wel eenduidigheid.

Ook specifiek binnen de huisartsgeneeskunde zijn er systematische reviews uitgevoerd over het effect van interventies om alcoholgebruik te verminderen, maar dan niet beperkt tot jongeren. Hieruit blijkt dat een korte interventie het gebruik van alcohol kan reduceren, vooral bij een mannelijke populatie<sup>5</sup>. De plaats van een korte interventie binnen het globale beleid van alcoholmisbruik in de huisartspraktijk, is echter niet helemaal duidelijk. In een eerdere bespreking van Minerva besloten we immers dat systematische screening van overmatig alcoholgebruik in de huisartspraktijk niet erg effectief is om patiënten te identificeren die in aanmerking komen voor een korte interventie<sup>6</sup>. Op dit ogenblik loopt er in Engeland een grote studie bij een huisartsenpopulatie om het effect van een korte interventie, na zorgvuldige screening,

op alcoholgebruik na te gaan. Het protocol is reeds gepubliceerd<sup>7</sup> en enkele preliminaire resultaten zijn bekendgemaakt, maar verdere gegevens moeten volgen. Men maakt gebruik van de FAST alcohol screeningstest<sup>8</sup> en bij een positief resultaat meet men de bereidheid tot gedragsverandering en stelt men een behandelplan op.

### Besluit Minerva

Deze studie met methodologische beperkingen toont aan dat interventies gericht op een verminderd alcoholgebruik effectief zijn bij adolescenten. Korte interventies blijven de meest haalbare interventies om als huisarts alcoholproblematiek aan te pakken. Hierover gebeurt momenteel verder onderzoek.

### Voor de praktijk

Volgens CKS bestaat er veel evidentie om korte interventies voor alcoholgebruik in de huisartspraktijk aan te bevelen<sup>9</sup>. Het gaat hierbij om sessies van ongeveer vijf tot vijftien minuten, waarbij de patiënt gewezen wordt op de mogelijke schade veroorzaakt door alcoholmisbruik en op de potentiële voordelen van minder alcoholgebruik. Er moet voldoende aandacht zijn voor weerstanden in verband met gedragsverandering bij de patiënt. Daarna worden samen met de patiënt strategieën bedacht om de alcoholconsumptie te verminderen (zoals risicosituaties vermijden, een drinkdagboek bijhouden). Een duidelijk doel moet afgesproken worden en een follow-up moet geregeld worden. Uitgebreidere sessies zijn nodig wanneer een korte interventie niet het verhoopte succes opleverde. Een uitgebreidere interventie kan alleen uitgevoerd worden door gezondheidswerkers met specifieke bekwaamheid in de aanpak van alcoholafhankelijkheid.

### Referenties

1. Faden VB, Fay MP. Trends in drinking among Americans age 18 and younger:1975-2002. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1388-95.
2. D'Amico EJ, Miles JV, Stern SA, Meredith LS. Brief motivational interviewing for teens at risk of substance use consequences: a randomized pilot study in a primary care clinic. *J Subst Abuse Treat* 2008;35:53-61.
3. Tait RJ, Hulse CK. A systematic review of the effectiveness of brief interventions with substance using adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2003;22:337-46.
4. Thatcher DL, Clark DB. Adolescent alcohol abuse and dependence: development, diagnosis, treatment and outcomes. *Curr Psychiatry Rev* 2006;2:159-77.
5. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: A systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301-23.
6. Aertgeerts B. Screenen en kort behandelen van overmatig alcoholgebruik. *Minerva* 2004;3(7):114-116.
7. Kaner E, Bland M, Cassidy P, et al. Screening and brief interventions for hazardous and harmful alcohol use in primary care: a cluster randomised controlled trial protocol. *BMC Public Health* 2009;9:287-99.
8. Hodgson R, Alwyn T, John B, et al. The FAST alcohol screening test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:61-6.
9. Alcohol - problem drinking – Management - Scenario: Hazardous/harmful drinking. NHS Clinical Knowledge Summaries.

# Prognostische waarde van het inspanningselectrocardiogram bij vermoeden van angor

**Duiding:** E. Schröder, Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne

**Referentie:** Sekhri N, Feder GS, Junghans C, et al. Incremental prognostic value of the exercise electrocardiogram in the initial assessment of patients with suspected angina: cohort study. *BMJ* 2008;337:a2240.

## Klinische vraag

Wat is de prognostische meerwaarde van het inspanningselectrocardiogram boven een zorgvuldige anamnese bij vermoeden van angor?

## Achtergrond

Bij de evaluatie van thoracale pijn voert men bij vermoeden van angor over het algemeen een rust-ECG en dikwijls ook een inspannings-ECG uit (bv. in de recente EURO Heart Survey bij drie vierde van de patiënten<sup>1</sup>). Inspanningstesten zijn uitgebreid onderzocht, vooral op het vlak van de haalbaarheid, de diagnostische performantie en de kosten<sup>2</sup>. Er bestaan weinig gegevens over de prognostische meerwaarde van een inspannings-ECG, behalve bij patiënten met coronair vaatlijden zonder symptomen.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 8 176 opeenvolgende patiënten doorverwezen naar zes ziekenhuizen (Engeland), die beschikken over een ambulante centrum waarbij patiënten met acute pijn op de borst een snelle diagnose krijgen ('chest pain clinic'); gemiddelde leeftijd 55 jaar (SD 13); 53% mannen
- rekrutering gedurende zeven jaar (1996 -2002)
- exclusiecriteria: patiënten zonder pijn op de borst, met gekend coronair lijden, met onvolledige gegevens voor de vooraf vastgelegde co-variabelen, patiënten die niet opgenomen zijn in het centrale register, met zwarte huidskleur of van niet-gespecificeerde etnische afkomst.

### Onderzoekopzet

- inspannings-ECG bij 4 873 patiënten (60% van het cohort); bij 4 848 patiënten een inspannings-ECG met samenvatting van de testresultaten (positief, negatief, twijfelachtig); bij 1 422 patiënten een inspannings-ECG met gedetailleerde testresultaten
- evaluatie van de primaire uitkomstmaat op 23/12/ 2003
- mediane opvolging van 2,5 jaar
- gegevens over mortaliteit van coronaire oorsprong en ziekenhuisverblijf voor acuut, niet-fataal coronair syndroom beschikbaar via officiële gegevensbanken
- de gegevens over patiënten die coronaire chirurgie (CABC of PCI) ondergingen, werden op het ogenblik van de revascularisatieprocedure gecensureerd.

### Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: coronaire sterfte en optreden van acuut, niet-fataal coronair syndroom
- analysetechniek:
  - ~ voor de primaire uitkomstmaten: **Cox proportional hazards model** met klinische factoren, resultaten van rust- en inspannings-ECG
  - ~ ontwikkeling van drie opeenvolgende modellen
    1. klinische basisevaluatie
    2. klinische basisevaluatie + rust-ECG
    3. klinische basisevaluatie + rust-ECG + inspannings-ECG
  - ~ **ROC-curve** en berekening van de **C-statistiek** voor alle patiënten en voor de patiënten met intermediaire probabilmiteit voor coronair lijden (20-80%).

### Resultaten

- identieke patiëntkenmerken in de drie verschillende groepen (volledige cohort, inspannings-ECG met samenvatting van de testresultaten en inspannings-ECG met gedetailleerde testresultaten)
- in het model dat de klinische gegevens, het rust-ECG en het inspannings-ECG samenbrengt, is het risico van een primaire uitkomst bepaald door de typische symptomen (pijn op de borst) en een afwijkend inspannings-ECG
- cumulatieve waarschijnlijkheid voor het optreden van de samengestelde primaire uitkomstmaat na zes jaar opvolging: zie tabel
- 47% van de gebeurtenissen doet zich voor bij patiënten met normaal inspannings-ECG.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij ambulante patiënten met vermoeden van angor de klinische beoordeling ongeveer dezelfde predictieve waarde heeft als een rust-ECG en voor een groot deel samenvalt met de predictieve waarde van een inspannings-ECG. De beperkte cumulatieve waarde van deze veel gebruikte testen maakte het noodzakelijk om te zoeken naar effectievere methoden voor risicostratificatie bij deze patiëntengroep.

Tabel. Percentage cumulatieve waarschijnlijkheid voor het optreden van de samengestelde primaire uitkomstmaat na zes jaar opvolging.

| Variabele                          |                | Probabiliteit (95% BI) |
|------------------------------------|----------------|------------------------|
| Pijn op de borst                   | niet-specifiek | 3 (2 tot 4)            |
|                                    | atypisch       | 5 (4 tot 5)            |
|                                    | typisch        | 16 (14 tot 18)         |
| Pijn op de borst + rust-ECG        | normaal        | 5 (5 tot 6)            |
|                                    | abnormaal      | 15 (13 tot 17)         |
| Pijn op de borst + inspannings-ECG | normaal        | 9 (6 tot 14)           |
|                                    | twijfelachtig  | 18 (12 tot 27)         |
|                                    | abnormaal      | 19 (16 tot 23)         |

**Financiering van de studie:** National Health Service (Engeland), die niet betrokken was bij de opzet of de analyse van de studie.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.



### Methodologische beschouwingen

De onderzoekers kozen een opeenvolgende reeks patiënten die door hun arts waren doorverwezen naar een ambulante centrum voor de oppuntstelling van recent ontstane verdachte pijn op de borst.

Van de 10 634 opeenvolgende patiënten excludeerden ze terecht en controleerbaar 2 458 patiënten. Ze vermelden niet waarom ze bij de helft van de patiënten geen inspannings-ECC uitvoerden. Het cohort met 8 176 patiënten, gerekruteerd over zeven jaar (1996-2002), kon gedurende een mediane periode van 2,5 jaar opgevolgd worden. De onderzoekers evalueerden op een exacte datum (23 december 2003) de mortaliteit op basis van gegevens van de 'Office for National Statistics' en de ziekenhuisopnames en -procedures op basis van de 'Secondary Uses Service', met een succesvolle matching in 99,5% van de gevallen (!). Op die manier was het mogelijk het volledige cohort op te volgen en hebben de onderzoekers waarschijnlijk geen enkele majeure cardiale gebeurtenis gemist (coronaire sterfte of hospitalisatie voor niet-fataal acuut coronaire syndroom).

Omwille van de grote variabiliteit in revascularisatietechnieken (coronaire angioplastiek of aorta-coronaire bypass) en de mogelijke invloed hiervan op de prognose, pasten de auteurs 'censuur' toe, wat betekent dat de opvolging stopte op het ogenblik van de revascularisatie.

De primaire uitkomstmaat (samengesteld eindpunt van sterfte en niet-fataal, acuut coronaire syndroom) bestaat dus uit 'harde' klinische gebeurtenissen en niet uit 'minder harde' gebeurtenissen zoals angor, coronarografie of revascularisatie, die meer gevoelig zijn voor confounding (interpretatie, lokale medische cultuur, enz...). In de groep met inspannings-ECC (bovenop de klinische anamnese en rust-ECC; n= 4 848 patiënten) ontwikkelden de auteurs drie opeenvolgende modellen waarmee ze correct de meerwaarde konden nagaan van een rust- en een eenvoudig inspannings-ECC. De studie is gebaseerd op een solide statistische methodologie. Als belangrijke beperking vermelden de auteurs dat ze niet beschikten over lipidenconcentraties en over de familiale voorgeschiedenis.

### Interpretatie van de resultaten

De resultaten van het inspannings-ECC (abnormaal versus normaal) voorspellen op een onafhankelijke manier het optreden van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. Het inspannings-ECC verbetert slechts matig (5,7%) de inschatting van het cardiovasculaire risico in vergelijking met een zorgvuldige klinische anamnese. Deze besluiten zijn slechts van toepassing voor het 'eenvoudige' inspannings-ECC, dus zonder andere beeldtechniek. De diagnostische performantie van het inspannings-ECC (het opsporen van een coronaire aandoening tijdens de inspanningstest) is echter maar matig omwille van de beperkte sensitiviteit (68%) en specificiteit (77%)<sup>3</sup> (aantonende kracht 2,9, ontkennende kracht 2,3). Het inspannings-ECC heeft als voordeel dat de test gemakkelijk realiseerbaar is en ook kan uitgevoerd worden in het kabinet van de cardioloog.

De besluiten van deze cohortstudie zijn niet van toepassing op nieuwe beeldvormingstechnieken tijdens de inspanning (myocardi-scintigrafie, echocardiografie) waarvan de sensitiviteit en de specificiteit dicht bij de 90% liggen<sup>4,5</sup>. Maar deze technieken vereisen investering in infrastructuur en degelijke ervaring bij de uitvoering en bij de interpretatie van de resultaten. Het zou dus zeer wenselijk zijn om de resultaten van deze cohortstudie te her-

halen met de nieuwere technieken. Op die manier kan men de meerwaarde van deze duurder technieken evalueren op het vlak van cardiovasculaire prognose.

Ten slotte willen we erop wijzen dat deze studie gaat over het voorspellen van het risico en niet over de diagnostische mogelijkheden (aan- of afwezigheid van coronaire lijden bij inspannings-ECC). Een patiënt met weinig typische klachten en een abnormaal inspannings-ECC gevolgd door coronarografie, is immers uit de opvolging verwijderd op het ogenblik van revascularisatie...

### Besluit Minerva

De resultaten van deze cohortstudie tonen aan dat rust- en inspannings-ECC slechts een zeer kleine prognostische meerwaarde hebben boven een zorgvuldige anamnese bij patiënten met pijn op de borst die door hun huisarts worden doorverwezen naar een cardiologisch centrum.

### Voor de praktijk

De anamnese en het klinische onderzoek blijven de pijlers bij de diagnose van coronaire lijden en zelfs bij de evaluatie van het cardiovasculaire risico. Een rust- en een inspannings-ECC hebben slechts een beperkte toegevoegde waarde bij het inschatten van de prognose. De meerwaarde van andere beeldvormingstechnieken tijdens inspanning voor de evaluatie van de prognose, moet men nog onderzoeken.

### Referenties

- Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al; Euro Heart Survey Investigators. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro heart survey of stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:996-1010.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-40.
- Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
- Marcus M, Schelbert H, Shorten D, Wolf C, eds. In: *Cardiac Imaging, a companion to Braunwald's Heart Disease*, W.B. Saunders Co. 1991; p. 1060.
- Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90.

# HbA1c, diabetes en cardiovasculair risico bij volwassenen zonder diabetes

**Duiding:** P. Van Crombrugge, Dienst Endocrino-diabetologie, O.L. Vrouwziekenhuis, Aalst

**Referentie:** Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassenen zonder diabetes de waarde van HbA1c versus nuchtere glykemie om het risico van diabetes, cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit te voorspellen?

## Achtergrond

Recent werd door een International Expert Committee voorgesteld om naast een nuchtere glykemie of een orale glucozetolerantietest, ook HbA1c te gebruiken als diagnostisch middel voor diabetes mellitus. Voortgaande op het epidemiologische verband tussen HbA1c en microvasculaire complicaties (vooral retinopathie) bepaalde men voor HbA1c een afkapwaarde van 6,5% als criterium voor diabetes<sup>1</sup>. De prognostische waarde van verschillende afkapwaarden voor HbA1c om het risico van macrovasculair lijden bij patiënten zonder diabetes te bepalen, is een interessante onderzoeksvraag die in grote databanken zoals de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-studie kan onderzocht worden.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 1987-89 van 15 792 personen (V.S.)
- exclusiecriteria tijdens het eerste opvolgbezoek (1990-92): andere huidskleur dan blank of zwart; zelfgerapporteerde diagnose van diabetes of gebruik van antidiabetica; voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte; niet-nuchtere bloedname; ontbrekende gegevens
- uiteindelijke studiepopulatie: 11 092 personen met gemiddelde leeftijd van 56,7 jaar (SD 5,7); 57,7% vrouwen; 77,6% blank; gemiddelde HbA1c 5,5% (SD 0,6) en nuchtere glykemie 104,7 mg/dl (SD 18,6); gemiddelde BMI 27,7 (SD 5,3); 22,7% familiale voorgeschiedenis van diabetes; 32% hypertensie; 21,9% roker en 37,3% ex-roker.

### Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek
- drie opvolgbezoeken met een interval van drie jaar
- bepaling van beginwaarde van HbA1c tijdens het eerste opvolgbezoek (1990-92)
- onderverdeling van de uiteindelijke studiepopulatie in vijf HbA1c-klassen: <5%, 5 tot <5,5%, 5,5 tot <6%, 6 tot <6,5% en ≥6,5%
- twee definities voor nieuw gediagnosticeerde diabetes: 1. gebaseerd op glykemiemeting, zelfgerapporteerde diagnose van diabetes of gebruik van diabetesmedicatie tijdens één van de opvolgbezoeken (tot zes jaar) of 2. gebaseerd op zelfgerapporteerde diagnose van diabetes of gebruik van diabetesmedicatie tijdens één van de opvolgbezoeken of tijdens een jaarlijks telefonisch interview (tot 15 jaar)
- definitie voor nieuw gediagnosticeerde coronaire hartziekte: doorgemaakt myocardinfarct, cardiovasculair overlijden, cardiale procedure (gerapporteerd tijdens interview of vastgesteld bij nazicht van ziekenhuisdossiers of bij uitvoering van ECG tijdens opvolgbezoek)
- **Cox proportional hazards model**, met 1. correctie voor leeftijd, geslacht en ras; 2. + correctie voor LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden, BMI, W/H ratio, hypertensie, familiale anamnese voor diabetes, educatieniveau, alcoholgebruik, fysieke activiteiten en rokersstatus; 3. + correctie voor nuchtere glykemie of HbA1c bij aanvang van de studie.

### Uitkomstmeting

- prognostische waarde van HbA1c voor de diagnose van diabetes en het optreden van coronaire hartziekte, ischemisch CVA en globale sterfte
- HbA1c 5 tot 5,5% en nuchtere glykemie 100 mg/dl werden als referentiewaarden gekozen.

### Resultaten

- gemiddelde follow-up van 14 jaar; >80% nam deel aan elk opvolgbezoek
- risico van diagnose van diabetes, van coronaire hartziekte en ischemisch CVA, en van sterfte nam toe met stijgende HbA1c-waarde, zelfs na correctie voor nuchtere glykemie (zie tabel)
- J-curve voor verband tussen HbA1c en globale mortaliteit (personen met een HbA1c <5% hadden een significant hoger risico voor globale mortaliteit dan personen met HbA1c 5 - 5,5%)
- een nuchtere glykemie van 100 tot 126 mg/dl en van >126 mg/dl waren significant geassocieerd met het risico van diabetes (HR 2,31; 95% BI van 2,06 tot 2,59); alleen een nuchtere glykemie >126 mg/dl was significant geassocieerd met het optreden van coronair hartlijden (HR 1,29; 95% BI van 1,04 tot 1,61), ischemisch CVA (HR 1,89; 95% BI van 1,33 tot 2,69) en globale mortaliteit (HR 1,31; 95% BI van 1,07 tot 1,61); deze resultaten bleven bestaan na correctie voor HbA1c.

### Besluit van de auteurs

De auteurs van deze algemene bevolkingsstudie bij volwassenen zonder diabetes besluiten dat HbA1c in vergelijking met nuchtere glykemie een vergelijkbare voorspeller was voor het risico van diabetes. HbA1c voorspelde wel beter het risico van cardiovasculaire ziekte en globale mortaliteit. Dit resultaat draagt bij tot de onderbouwing van het gebruik van HbA1c als diagnostische test voor type 2-diabetes.

**Financiering van de studie:** National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Heart, Lung and Blood Institute.

**Belangenconflicten van de auteurs:** geen vermeld

Referenties: zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

**Methodologische beschouwingen**

Net zoals de Framingham-studie bevat de Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-studie een groot cohort waarop men veel verschillende analyses kan uitvoeren. Voor de onderverdeling van de populatie gebruiken de auteurs HbA1c <6%, 6,0-6,4%, ≥6,5% en nuchtere glykemie <100 mg/dl, 100-125 mg/dl, ≥126 mg/dl als afkapwaarden voor prediabetes en diabetes<sup>1</sup>. In Europa worden doorgaans de WHO-criteria aangehouden: <110 mg/dl, 110-126 mg/dl, ≥126 mg/dl. Deze afkapwaarden zijn gebaseerd op het verband dat men vond tussen enerzijds HbA1c en nuchtere glykemie en anderzijds de aanwezigheid van retinopathie in drie cross-sectionele epidemiologische studies<sup>1</sup>. De verdienste van de auteurs van deze cohortstudie is dat ze niet alleen zochten naar het verband tussen HbA1c en het risico om diabetes te ontwikkelen, maar ook naar het verband tussen HbA1c en coronair hartlijden, ischemisch CVA en overlijden. Deze analyse laat bijgevolg toe om de gekozen afkapwaarden voor HbA1c (en nuchtere glykemie) te valideren als voorspellers van relevante verkwikkelingen van type 2-diabetes.

Eén van de belangrijkste beperkingen van deze studie is dat men niet op een systematische manier de incidentie van diabetes evalueerde. Tijdens de opvolging was het aantal metingen van nuchtere glykemie beperkt en de zelfrapportering van diabetes tijdens een interview gebeurde niet gecontroleerd. We kunnen ons dus terecht afvragen of alle diabetespatiënten tijdens de opvolging wel ontdekt zijn. Het is bovendien niet zeker of de auteurs alle relevante confounders in rekening brachten.

**Resultaten in perspectief**

Deze studie is opgezet om te onderzoeken of HbA1c een betere prognostische factor is dan nuchtere glykemie om het risico van diabetes en macrovasculaire gebeurtenissen te voorspellen. De drempelwaarde van nuchtere glykemie voor de diagnose van diabetes werd vroeger reeds bepaald op basis van haar verband met het ontstaan van diabetische retinopathie<sup>1</sup>. Uit een analyse van drie cross-sectionele studies blijkt echter dat een drempelwaarde van 126 mg/dl voor nuchtere glykemie een sensitiviteit heeft van 40% en een specificiteit van 80,8 tot 95,8 om retinopathie vast te stellen<sup>2</sup>. Men kan zich dus afvragen of de huidige drempelwaarden van nuchtere glykemie (en HbA1c) op basis van epidemiologische gegevens over retinopathie wel adequaat zijn. Uit deze studie blijkt nu dat HbA1c >5,5% veel gevoeliger is dan nuchtere glykemie tussen 110-126 mg/dl om op termijn macrovasculaire gebeurtenissen te voorspellen (hoe groter HbA1c, hoe groter het risico). Deze studie laat echter niet toe om een diagnostische drempel voor HbA1c te bepalen. Verder onderzoek hiernaar is zeker gewenst, want als diagnostisch middel voor diabetes stemmen een nuchtere glykemie, een 2u-OGTT en een HbA1c niet altijd met elkaar overeen. Ten opzichte van

nuchtere glykemie en oGTT heeft de bepaling van HbA1c als diagnostische test enkele theoretische voordelen: de test is beter gestandaardiseerd (DCCT/UKPDS-standaard), hij geeft een betere weerspiegeling van de algemene glucoseblootstelling en van het risico van complicaties, er is minder biologische variabiliteit, de test is minder gevoelig aan pre-analytische instabiliteit, men moet niet nuchter zijn, er is geen probleem van timingfouten en er is minder interferentie van stress of ziekte. HbA1c heeft echter ook enkele nadelen: de waarden kunnen verschillen volgens ras, personen met een hemoglobinoopathie (in onze streken niet onfrequent bij allochtonen) kunnen een vals gestoorde waarde hebben, en de parameter wordt beïnvloed door de RBC turnover (lagere waarden bij snelle RBC afbraak en vice versa).

**Andere studies**

Reeds vroeger waren er studies die een verband aantoonen (zowel in het diabetes- als in het niet-diabetesgebied) tussen nuchtere glykemie of HbA1c en het risico van cardiovasculaire problemen<sup>3-5</sup>. De huidige studie geeft een meer gedetailleerd zicht op de relatie tussen enerzijds nuchtere glykemie en HbA1c en anderzijds het risico van cardiovasculair ziekte. Inmiddels wordt eveneens onderzocht of HbA1c ook een voorspellende waarde heeft voor andere cardiovasculaire problemen zoals hartfalen<sup>6</sup>.

**Besluit Minerva**

Deze studie toont aan dat HbA1c >5,5% beter dan nuchtere glykemie van 110 tot 126 mg/dl het risico van coronaire hartziekte, CVA en globale mortaliteit kan voorspellen bij personen zonder type 2-diabetes bij inclusie. Deze studie zegt niets over de diagnostische waarde van HbA1c bij diabetes.

**Voor de praktijk**

In de Belgische aanbeveling Diabetes mellitus wordt nuchtere glykemie als diagnostische test voor diabetes mellitus type 2 aanbevolen. HbA1c komt niet aan bod als diagnostisch middel<sup>7</sup>. De resultaten van de hier besproken cohortstudie tonen aan dat HbA1c een betere voorspeller is van cardiovasculaire aandoeningen en globale mortaliteit dan een klassieke nuchtere glykemie van 100 tot 126 mg/dl bij patiënten zonder diabetes. Deze studie zegt echter niets over de plaats van HbA1c als diagnostische test voor diabetes. De resultaten nodigen wel uit om de diagnostische waarde van HbA1c ten opzichte van nuchtere glykemie en oGTT verder te onderzoeken. HbA1c is in België overigens niet terugbetaald als diagnostische test.

Tabel: Verband tussen HbA1c van <5%; 5%-5,5%; 5,5%-6%; 6%-6,5%, >6,5% en het risico van diabetes (volgens definitie 1), coronaire hartziekte, ischemisch CVA en globale mortaliteit (HR, 95% BI) versus HbA1c 5-5,5% en gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, ras, LDL-cholesterol, triglyceriden, BMI, W/H ratio, hypertensie, familiale anamnese voor diabetes, educatieniveau, alcoholgebruik, fysieke activiteiten en rokersstatus en nuchtere glykemie.

| HbA1c     | Diabetes            | Coronaire hartziekte | Ischemisch CVA   | Globale mortaliteit |
|-----------|---------------------|----------------------|------------------|---------------------|
| <5%       | 0,57 (0,31-1,03)    | 0,95 (0,73-1,22)     | 1,09 (0,68-1,77) | 1,48 (1,21-1,81)    |
| 5%-5,4%   | 1,00                | 1,00                 | 1,00             | 1,00                |
| 5,5%-5,9% | 1,77 (1,41-2,22)    | 1,25 (1,09-1,44)     | 1,16 (0,89-1,53) | 1,19 (1,05-1,35)    |
| 6%-6,4%   | 5,08 (3,93-6,56)    | 1,88 (1,55-2,28)     | 2,19 (1,58-3,05) | 1,61 (1,35-1,91)    |
| ≥6,5%     | 14,53 (10,53-20,04) | 2,46 (1,84-3,28)     | 2,96 (1,87-4,67) | 1,71 (1,30-2,25)    |

# Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

**Referentie:** Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9. (INVOLVE-studie)

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum, in vergelijking met placebo (en formoterol) voor de behandeling van COPD?

## Achtergrond

Op basis van een systematisch literatuuronderzoek naar de werkzaamheid stellen de GOLD-richtlijnen als symptomatische onderhoudsbehandeling van COPD verschillende gelijktijdige of stapsgewijze opties voor: langwerkende bèta-2-mimetica (LABA: formoterol en salmeterol), langwerkende anticholinergica (tiotropium) en inhalatiecorticosteroiden bij frequente exacerbaties<sup>1,2</sup>. In de literatuur vinden we geen verschil in voordeel tussen tiotropium, LABA of inhalatiecorticosteroiden die men voor deze indicatie afzonderlijk kan gebruiken<sup>2,3</sup>. Indacaterol is een nieuw LABA dat onderzocht en geregistreerd is voor COPD. Wat kan de plaats zijn van indacaterol bij de therapeutische aanpak van COPD?

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 1 732 veertigplussers (gemiddeld 64 jaar) met matige tot ernstige COPD (op basis van de GOLD-criteria) (ESW <80% en  $\geq 30\%$  van de voorspelde waarde en ESW/FVC <70%), voorgeschiedenis van tabagisme met  $\geq 20$  pakjaren, 77 tot 82% mannen
- exclusie: luchtweginfectie of hospitalisatie voor COPD in de zes voorafgaande weken, gebruik van orale corticosteroiden of verandering van soort inhalatiecorticosteroid tijdens de voorafgaande maand, astma in de anamnese.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde, multicenter, parallelgroepenstudie
- run-in periode van twee weken, gevolgd door dubbelblinde behandeling gedurende 52 weken
- interventie: indacaterol 300  $\mu\text{g}$  (n=437) of 600  $\mu\text{g}$  (n=428) eenmaal per dag versus formoterol (aërolizer 12  $\mu\text{g}$  tweemaal per dag, n=435) en versus placebo gematcht met indacaterol en formoterol (n=432) gedurende 52 weken
- inhalatiecorticosteroiden toegelaten (in monotherapie) met een stabiele dosis doorheen de studie; salbutamol toegelaten indien nodig (maar niet tijdens de zes uur vóór elk bezoek).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ESW-dalwaarde na twaalf weken behandeling voor indacaterol versus placebo
- secundaire uitkomstmaten: aantal dagen met onvoldoende COPD-controle (verhoogde score voor minstens twee symptomen/tekens waaronder hoest, wheezing, sputumproductie of -kleur en ademnood), totaalscore voor **SCRQ**, tijd tot eerste exacerbatie, andere spirometrische testen, **TDI-score** (transitio dyspnoea index) en aantal patiënten met positieve respons, frequentie van exacerbaties, **BODE-index** (body mass index, obstruction, dyspnoea, exercise), nood aan salbutamol

- evaluatie van de veiligheid: ongewenste effecten, kaliëmie- en glykemiewaarden, QTc-interval
- analyse volgens modified intention to treat.

### Resultaten

- studie-uitval: 23% met indacaterol 300  $\mu\text{g}$ , 24% met indacaterol 600  $\mu\text{g}$ , 32% in de placebogroep en 26% in de formoterolgroep
- primaire uitkomstmaat (ESW-dalwaarde): na twaalf weken in beide indacaterolgroepen verbeterd met 170 ml ten opzichte van placebo (95% BI van 0,13 tot 0,20;  $p < 0,001$  voor de verschillen); na 52 weken waren de verschillen nog steeds statistisch significant
- indacaterol versus formoterol: 100 ml verschil in het voordeel van indacaterol (betrouwbaarheidsinterval niet vermeld)
- symptomen verbeterd met de drie actieve behandelingen versus placebo met superioriteit voor indacaterol ten opzichte van formoterol op het vlak van TDI-score (na twaalf weken maar niet na de voorziene evaluatieperiode van 52 weken) en op het vlak van nood aan salbutamol, maar niet voor de andere uitkomstmaten waaronder exacerbaties
- ongewenste effecten: verschillen voor hoest binnen de vijf minuten na inhalatie van het geneesmiddel: 19,1% in beide indacaterolgroepen, 0,8% in de formoterolgroep en 1,8% in de placebogroep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dagelijkse eenmalige toediening van indacaterol, gedurende 24 uur een effectieve bronchodilatatie geeft die de symptomen en de gezondheidstoestand verbetert en een betere klinische verbetering geeft dan LABA tweemaal per dag om de twaalf uur, voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige COPD.

**Financiering van de studie:** Novartis Pharma, de producent van indacaterol, was verantwoordelijk voor het concept en het protocol van de studie en voor de analyse en de interpretatie van de resultaten.

**Belangenconflicten van de auteurs:** vijf auteurs zijn tewerkgesteld bij Novartis; vier auteurs kregen voor diverse redenen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's (o.a. van Novartis); één auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Het protocol en de verwezenlijking van de studie roepen verschillende vragen op. De initiële patiëntkenmerken verschillen onderling op sommige punten, zonder dat de auteurs dit statistisch toetsen en zonder in hun analyse te corrigeren voor deze verschillen. De gemodificeerde intention to treat analyse geeft aanleiding tot discussie: voor de evaluatie van de werkzaamheid excludeerden de auteurs de patiënten die niet behandeld werden volgens de principes van 'good clinical practice' (7,4%). Daaraan moeten we nog, naargelang de groepen, 23 tot 32% studie-uitval toevoegen, met een ongelijke verdeling tussen de onderzoeksgroepen. Voor indacaterol 300 µg versus placebo was een studiepower voorzien van 90% met een verschil in ESW van 120 ml (84% voor indacaterol 600 µg), terwijl de auteurs niets vermelden over formoterol. Op week 12 is tussen formoterol en placebo het vooropgestelde verschil van 120 ml bereikt. Na 52 weken werd voor indacaterol 600 µg het verschil van minstens 120 ml versus placebo niet gehaald (onderste grens van het 95% BI was 110 ml). Merkwaardig genoeg bevat het protocol geen enkel vergelijkingspunt tussen indacaterol en formoterol. Is het protocol veranderd in de loop van de studie? In het protocol van de studie was de primaire uitkomstmeting (ESW-dalwaarde) voorzien na twaalf weken, terwijl de evaluatie van de secundaire uitkomsten voorzien was na 52 weken. Voor de definitie van COPD-exacerbaties gebruikten de auteurs geen klassieke en ook geen gevalideerde criteria.

### Interpretatie van de resultaten

Indacaterol is statistisch gezien superieur aan placebo (en aan formoterol) voor de ESW-dalwaarde (primaire uitkomstmaat). Als het verschil versus placebo eventueel klinisch relevant zou zijn, lijkt dat niet het geval versus formoterol. De auteurs vermelden zelf dat het bronchusverwijdende effect van formoterol in deze studie kleiner is dan in andere studies. Op het vlak van exacerbaties is het verschil tussen indacaterol (beide doses) en placebo significant, maar het verschil tussen formoterol en indacaterol niet. Voor het aspect van werkzaamheid is er dus amper een voordeel van indacaterol ten opzichte van formoterol. In hun discussie wijzen de auteurs er op dat de power van de studie niet voldoende was om een verschil aan te tonen tussen indacaterol en formoterol. Er was geen duidelijk verschil tussen de onderzoeksgroepen op het vlak van ongewenste effecten, behalve voor hoestklachten binnen de vijf minuten na inhalatie van het geneesmiddel: 19,1% in beide indacaterolgroepen, 0,8% in de formoterolgroep en 1,8% in de placebogroep. Bij één patiënt in de indacaterolgroep en één patiënt in de formoterolgroep is een verlenging van het QT-interval vastgesteld (>60 ms); bij één patiënt in de indacaterolgroep 600 µg trad sinus tachycardie op. De huidige aanbevolen dosis indacaterol is 150 µg per dag, eventueel 300 µg (de maximale dosis).

### Resultaten in perspectief

Nog twee andere studies vergeleken de werkzaamheid van indacaterol met een andere bronchusverwijder of met placebo bij COPD en vermeldden buiten de spirometrische resultaten ook klinische uitkomsten. In de INHANCE-studie kregen de patiënten gedurende twaalf weken indacaterol 150 µg, indacaterol 300 µg per dag, tiotropium eenmaal per dag of placebo<sup>4</sup>. Met indacaterol was de ESW statistisch en klinisch gezien beter dan met placebo, zonder klinisch pertinent verschil met tiotropium voor het aantal patiënten zonder exacerbaties. Indacaterol verbeterde in vergelijking met placebo significant de SCRQ-scores, maar het

verschil tussen indacaterol en tiotropium was niet significant. In de INLIGHT-studie vergeleken de auteurs de werkzaamheid van indacaterol met deze van placebo over twaalf weken<sup>5</sup>. Het effect van indacaterol op de ESW en SCRQ-scores was statistisch significant en klinisch relevant, terwijl het effect op het aantal patiënten met exacerbaties niet statistisch significant was.

Net zoals de hier besproken INVOLVE-studie, voldoet geen van deze twee andere studies strikt genomen aan de voorwaarden van de EMA om de werkzaamheid aan te tonen voor de ESW als primaire uitkomstmaat en voor een gunstig effect op de symptomen, bv. de SCRQ-score. Het aantal patiënten met minstens één exacerbatie minder is een klinisch zeer belangrijke uitkomstmaat, die in de hier besproken studie niet vermeld is en dus nog geëvalueerd dient te worden voor indacaterol. De veiligheid van indacaterol moet nog nader onderzocht worden, zeker in functie van de onzekerheden die eerder aan het licht kwamen met LABA bij COPD<sup>6</sup>.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze door de producent beheerde RCT met zijn talrijke methodologische beperkingen, tonen aan dat het nieuwe langwerkende bèta-2-mimeticum indacaterol bij de behandeling van COPD over een periode van 52 weken een beter effect heeft op de ESW dan placebo.

### Voor de praktijk

De huidige aanbevelingen voor de praktijk (GOLD update 2009) raden een behandeling aan met langwerkende bronchodilatatie vanaf COPD-stadium II (ESW <80%). We beschikken momenteel over twee langwerkende bèta-2-mimetica (formoterol en salmeterol) en over één langwerkend anticholinergicum (tiotropium). Indacaterol is een ander langwerkend bèta-2-mimeticum waarbij slechts één toediening per dag nodig is. De werkzaamheid in termen van reële klinische winst vergeleken met de gekende geneesmiddelen, de veiligheid en de bruikbaarheid (hoest na toediening) moeten nog nader onderzocht worden.

### Referenties

1. The Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Workshop. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; April 2001, updated 2009.
2. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
3. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
4. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al; INHANCE Study Investigators.
5. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
6. Feldman C, Siler T, Prasad N, et al; INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 mcg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.
7. Chevalier P. Veiligheid van langwerkende β2-mimetica bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):23.



**BODE-index** (body mass index, airflow Obstruction, functional Dyspnoea, Exercise capacity)

Deze index duidt op de ernst van respiratoir falen en is gebaseerd op de BMI, een looptest, spirometrische waarden en een index voor dyspnoe. De score kan variëren van 0 tot 10 met toename van de ernst bij een hogere score.

**C statistiek**

Statistische analyse van de discriminerende waarde van een test, namelijk het vermogen van de test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen. De discriminatie van de score wordt grafisch weergegeven in een ROC-curve (Receiver Operating Characteristic). De C statistiek komt globaal overeen met de 'area under the curve' en bedraagt minimaal 0,5 (bij een curve van 45°) en maximaal 1 (verticale curve).

**Cox proportional hazards model** (Syn: Cox regression)

Dit is een statistische methode (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

**Gestandaardiseerd gemiddelde verschil** (Eng: standardised mean difference – SMD)

Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen.

**Hedges' adjusted g**

Bij het gemiddelde verschil in een meta-analyse is een standaarddeviatie aangegeven. Voor de berekening van de standaarddeviatie worden drie formules gebruikt. De Hedges' adjusted g corrigeert voor bias door kleine steekproeven. (Bron: Deeks J. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests; in Egger M et al. Systematic reviews in Health Care. BMJ Books 2007).

**Heterogeniteit** (Engl: heterogenicity)

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen wat betreft deze criteria.

**Publicatiebias**

Er is sprake van publicatiebias indien de publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. Men kan de aanwezigheid van publicatiebias onderzoeken door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncleudeerd.

**QUORUM** (Quality of Reporting of Meta-analysis)

Het doel van het QUORUM-statement is het standaardiseren van de wijze van rapporteren van meta-analyses. Hiertoe is een lijst ontwikkeld die vooral richtlijnen geeft voor het beschrijven van het abstract, de toegepaste methode, de resultaten en de discussie. Wanneer al deze onderdelen op een juiste en volledige wijze zijn beschreven kan de lezer op een gefundeerde wijze oordelen over de interne en externe validiteit van de meta-analyse in kwestie. Het MOOSE-statement geeft richtlijnen voor het rapporteren van meta-analyses van observationele studies. De QUORUM-checklist is te raadplegen via de website van CONSORT.URL: [www.consort-statement.org/](http://www.consort-statement.org/)

**ROC-curve** (Eng: Receiver Operating Characteristic - curve)

De ROC-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terechtpositieven) op de y-as uitgezet tegen de foutpositieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linker bovenhoek van de curve (hoge proportie terechtpositieven en lage proportie foutpositieven).

**SCRQ** - St George's Respiratory Questionnaire

Deze vragenlijst bestaat uit 76 vragen en is ingedeeld in drie categorieën: aanwezigheid van respiratoire symptomen, beperking van activiteiten door dyspnoe en impact op het dagelijkse leven van de ziekte. De score varieert van 0 tot 100.

**SD** - Standaarddeviatie (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.

**TDI** - Transition dyspnoea index

De TDI onderzoekt de verandering in ernst van dyspnoe op drie componenten: functionele beperking, mate van inspanning en taakomvang. De score varieert van -3 (ernstige verslechtering) tot +3 (maximale verbetering) met een totaalscore voor de drie componenten samen van -9 tot +9.

**Winsorizing**

Winsorizing is een techniek waarbij alle waarnemingen die buiten een bepaald betrouwbaarheidsinterval liggen, vervangen worden door dichtbij liggende pseudo-waarnemingen.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Effect van fibraten op cardiovasculaire uitkomsten** M. Lemiengre
  - ~ Bespreking van: Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
  - ~ Besluit van Minerva : de meta-analyse van Jun et al. zal wellicht vier decennia onderzoek definitief afsluiten. De resultaten van deze meta-analyse tonen een significant effect aan van fibraten op een samengesteld cardiovasculair eindpunt en op coronaire aandoeningen. De auteurs hadden vooral oog voor het verzamelen van alle studieresultaten in één meta-analyse. Hierdoor gebeurde er geen analyse met de resultaten van de kwalitatief goede studies wat hun argumentatie verzwakt. Het effect van statines in secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen is groter.
- **Informereren in plaats van voorschrijven?** G. Laekeman
  - ~ Bespreking van: Francis NA, Butler CC, Hood K, et al. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b2885.
  - ~ Besluit van Minerva: deze studie toont aan dat duidelijk instructief geschreven patiëntenmateriaal het aantal antibioticumvoorschriften kan halveren bij kinderen met vermoeden van een bovenste luchtweginfectie. Het gaat hierbij wel om een secundaire uitkomstmaat. Een significant effect op het aantal herconsultaties (primaire uitkomstmaat) kon niet aangetoond worden.
- **Bêta-blokkers bij chronisch hartfalen: daling van hartfrequentie gerelateerd met de overleving** M. Lemiengre
  - ~ Bespreking van: McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.
  - ~ Besluit van Minerva: deze meta-analyse toont aan dat bèta-blokkers bij patiënten met chronisch hartfalen statistisch significant zorgen voor een betere overleving, met een effectgrootte die mogelijk zou kunnen verband houden met de mate van daling van de hartfrequentie.
- **Lokale NSAID's voor acute pijn** P. Chevalier
  - ~ Bespreking van: Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 6.
  - ~ Besluit van Minerva: de resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat lokale NSAID's in vergelijking met een spontane evolutie een voordeel bieden bij het verminderen van acute musculoskeletale pijn (verrekking, verstuiking, overbelasting). De kwaliteit van het bewijs is evenwel twijfelachtig.
- **Prostaatcancer: conservatieve of onmiddellijke behandeling** P. Chevalier
  - ~ Bespreking van: Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202-9.
  - ~ Besluit van Minerva: de resultaten van verschillende cohortstudies geven aan dat een afwachterende houding bij gelocaliseerde prostaatcancer (Gleason-score  $\leq 7$  en stadia T1 of T2) een gerechtvaardigde optie kan zijn in vergelijking met een curatieve onmiddellijke behandeling.

### Bijzondere dank aan de artsen en apothekers die in 2010 een editoriaal of een bespreking schreven voor Minerva:

Hilde Bastiaens, Jean Luc Belche, Benoît Boland, Corinne Bouüaert, Johan Buffels, Pierre Chevalier, Thierry Christiaens, Dan Cohen, Christoph Correll, André Crismer, Paul De Cort, Marc De Hert, Michel De Jonghe, Ann De Sutter, Tom Declercq, Koenraad D'Hollander, Corentin Duyver, Nathalie Codefroid, Guy Hans, Isabelle Heymans, Bernard Jandrain, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Guido Pieters, Tom Poelman, Ninke Reusens, Erwin Schröder, Pascal Semaille, Paul Van Royen, Myriam Van Winckel, Guy Vanderstraeten, Sabine Wyckaert.