

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### EDITORIAAL

- Chloortalidon, beste keuze maar niet beschikbaar 79  
P. De Cort

### MINERVA

- Systematische screening van huidkanker? 80  
J.L. Belche

- Fibromyalgie: werkzaamheid van niet-medicamenteuze  
behandelingen op de pijn? 82  
A. Crismer

- Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie:  
een meta-analyse met gunstige resultaten? 84  
P. Chevalier

- Effect van een intensieve multifactoriële therapie op  
cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met  
type 2-diabetes ontdekt via screening 86  
V. Piessens

- Ondersteuningsprogramma in de eerste lijn voor identificatie en  
verwijzing van vrouwelijke slachtoffers van intrafamiliaal geweld 88  
L. Tilley

### EBM-BEGRIPPEN

- Lead time bias en length time bias ~ Bias bij kankerscreening 90  
M. Lemiengre

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 91

# 7

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: Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, 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: 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: maandelijkse 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 pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen via [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be) (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten).

## 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 verschenen 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.

De laatste tien jaar hebben enkele grote meta-analyses de mijlpalen voor de behandeling van hypertensie vastgelegd en hierdoor rechtstreeks de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bevorderd. Telkens werden hierbij de laaggedoseerde thiazidediuretica als eerste keuze behandeling naar voor geschoven, zowel bij ongecompliceerde hypertensie als bij hypertensie met co-morbiditeit. Minerva rapporteerde hierover meermaals: de netwerk meta-analyse van Psaty et al. (2003)<sup>1</sup>, de meta-analyse van Law (2003)<sup>2</sup> en een Cochrane Review (2009)<sup>3</sup>. In dezelfde lijn verscheen in 2011 een nieuwe netwerk meta-analyse<sup>4</sup> die vooral de preventie van hartfalen bij gecompliceerde hypertensiepatiënten tot onderwerp had. De onderzoekers selecteerden RCT's tussen 1987 en 2004 (N=34) waarin hypertensiepatiënten (n=223 313) een medicamenteuze behandeling kregen. Het ging daarbij zowel om patiënten met systolische hypertensie, nierinsufficiëntie, diabetes, cardiovasculaire co-morbiditeit, hoge leeftijd als om patiënten met ongecompliceerde hypertensie. In de meta-analyse waarin men de verschillende soorten antihypertensiva onderling en versus placebo vergeleek kon men geen heterogeniteit aantonen en bleken versus placebo de diuretica (OR 0,59; 95% BI 0,47 tot 0,73), de ACE-I (OR 0,71; 95% BI 0,59 tot 0,85) en de sartanen (OR 0,76; 95% BI 0,62 tot 0,90) de meest effectieve behandeling te zijn voor de preventie van hartfalen. De thiazidediuretica waren daarenboven significant meer effectief dan de ACE-I (OR 0,83; 95% BI 0,69 tot 0,99) en de sartanen (OR 0,83; 95% BI 0,63 tot 0,97). Een recente meta-analyse van Messerli et al.<sup>5</sup> waarin met een correcte methodologie bewezen werd dat laaggedoseerde thiazidediuretica minder bloeddruk daling geven dan andere geneesmiddelen, doet niets af aan het klinische belang van diuretica. Integendeel, men zou kunnen zeggen dat er minder bloeddruk daling nodig is om een betere klinische uitkomst te verwezenlijken! Uit vroeger onderzoek wisten we trouwens al dat een halvering van de standaarddosis van een thiazide een minimaal verlies geeft aan klinisch effect, maar een grotere winst oplevert wat betreft vermindering van ongewenste effecten<sup>2</sup>. Een recente follow-up analyse na een initiële behandeling van 4,5 jaar met chloortalidon voor geïsoleerde systolische hypertensie (SHEP-studie) illustreert nogmaals deze klinische superioriteit: na 22 jaar was er nog steeds een significant langere overleving van 0,55 jaar bij de patiënten die een behandeling met chloortalidon kregen<sup>6</sup>.

Het onmiskenbare belang van laaggedoseerde diuretica voor de behandeling van hypertensie, weliswaar in dit geval gefocust op de preventie van hartfalen, wordt met de meest recente meta-analyse dus nogmaals onderstreept. Terecht is wereldwijd hydrochloorthiazide het meest voorgeschreven antihypertensivum (met minstens een derde in monotherapie). In 2008

realiseerde het product >134 miljoen voorschriften in de V.S.A. In 2010 kregen in België volgens de farmanetgegevens 715 000 patiënten tenminste één doos diuretica (al dan niet in combinatie) terugbetaald: 31 000 chloortalidon en 111 000 indapamide.

De Belgische (huis)arts stelt zich hierbij dan ook verontwaardigd de vraag waarom hem de mogelijkheid ontnomen wordt om dit vitaal eerstelijns geneesmiddel te kunnen voorschrijven in monotherapie. Hij keek machteloos toe hoe eerst hydrochloorthiazide in monotherapie van de markt verdween, en nu blijkt ook chloortalidon zeer onregelmatig beschikbaar te zijn. Dat een lage dosis van dit geneesmiddel (12,5 mg) alleen kan geleverd worden als een kwartje van een specialiteit (Hygroton® 50 mg), vraagt onnodig veel inspanningen van de huisarts en de apotheker.

Minerva beseft de complexiteit om permanent economische belangen te verzoenen met een ideale volksgezondheid, maar als de overheid vraagt om evidence-based voor te schrijven moet ze ook de beschikbaarheid van de molecules garanderen. En deze tekorten dreigen steeds groter te worden. Denken we hierbij ook aan producten zoals orale penicillines, parenterale amoxicilline, trimethoprim, ...

### Referenties

1. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keuze bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
2. De Cort P. Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties. *Minerva* 2005;4(4):55-7.
3. De Cort P. Laaggedoseerde thiaziden blijven eerste keuze bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva online* 27/05/2010.
4. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension. A Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384-94.
5. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590-600.
6. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA* 2011;306:2588-96.

# Systematische screening van huidkanker?

Duiding: J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie: Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. J Am Acad Dermatol 2012;66:201-11.

## Klinische vraag

Wat zijn het nut op het vlak van morbi-mortaliteit en de haalbaarheid van een systematisch screeningsprogramma voor huidkanker (melanoom en niet-melanoom) bij personen van minstens 20 jaar oud?

## Achtergrond

Huidkanker is de meest frequente kanker wereldwijd en de incidentie neemt toe<sup>1</sup>. In België bedraagt de jaarincidentie van melanomen per 100 000 inwoners 21,6 bij vrouwen en 13,8 bij mannen. Voor niet-melanome huidkankers is dit respectievelijk 28,7 en 45,2. De mortaliteit ten gevolge van melanomen lijkt niet toegenomen gedurende de laatste tien jaren (in gecorrigeerde cijfers)<sup>2</sup>. Vroegtijdige opsporing via een systematisch screeningsprogramma (ook in de eerste lijn) zou kunnen leiden tot een daling van de mortaliteit en de morbiditeit. De haalbaarheid van een dergelijk programma en de impact in de praktijk op het vlak van morbiditeit en mortaliteit zijn nog niet aangetoond. In de hier besproken studie presenteren de auteurs de resultaten van een screeningsprogramma voor huidkanker (SCREEN) in een deelstaat van Duitsland van juni 2003 tot juni 2004.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- alle inwoners van de deelstaat Schleswig-Holstein met een ziekteverzekering (85% van de bevolking), ouder dan 20 jaar en zonder persoonlijke antecedenten van huidkanker
- rekrutering via artspraktijken en via een multimediale informatiecampagne naar het grote publiek gedurende één jaar
- rekrutering van 371 027 personen op 1,88 miljoen inwoners; inclusie van 360 288 personen (19%) (exclusie van 7 828 personen die niet voldeden aan de inclusiecriteria en van 2 911 personen bij wie de gegevens onvoldoende waren ingevuld)
- man-vrouwverhouding: 1/3.

### Onderzoeksopzet

- observationeel onderzoek
- voorafgaande training (8 u) van dermatologen en andere artsen (huisartsen, internisten, urologen en chirurgen) voor het opsporen van huidkanker door middel van een gestandaardiseerd onderzoek van het ganse lichaam
- verwijzingsstelsel van niet-dermatologen naar dermatologen via een gestandaardiseerd verwijzingsdocument voor het identificeren van risicofactoren van huidkanker met financiële incentive voor elke doorverwezen patiënt
- alleen de dermatologen namen biopsieën voor histopathologisch onderzoek.

### Uitkomstmeting

- analyse van de jaarincidentie van huidkanker en van de specifieke mortaliteit door huidkanker in de gescreende regio in vergelijking met de niet-gescreende regio's in Duitsland (80 miljoen inwoners) aan de hand van het nationale kankerregister en het federale bureau voor statistiek
- berekening van 95% betrouwbaarheidsintervallen; statistisch significant verschil aangetoond door niet-overlappende betrouwbaarheidsintervallen.

### Resultaten

- 98% van de dermatologen en 64% van de andere artsen namen deel aan het project
- deelname van de doelpopulatie: rekrutering en inclusie van 19% van de bevolking van de deelstaat (n=360 288); 22,6% van de deelnemers onderzocht door een dermatoloog en 77,4% door een andere arts; 73 710 deelnemers doorverwezen; 27 123 patiënten verloor men uit het oog na de doorverwijzing
- onderzoeken en letsels:
  - ~ aantal opgespoorde patiënten met risico van huidkanker, aantal uitgevoerde excisies en gedocumenteerde kankers: zie tabel 1

~ jaarincidentie per 1 000 gescreende patiënten: 1,6 melanomen, 5,4 basocellulaire, 1,1 spinocellulaire en 0,5 andere huidkankers

~ incidentie van huidkanker vergeleken met de incidentie twee jaar vóór de systematische screening: toename van de incidentie van alle vormen van huidkanker; bij vrouwen significante toename van alle vormen, behalve van het spinocellulair carcinoom; bij mannen alleen significante toename van het basocellulair carcinoom; in de regio's zonder systematische screening was de toename niet significant (zie tabel 2 op de website)

- mortaliteit ten gevolge van melanoom: zie tabel 3.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dit project aantoont dat systematische screening op grote schaal haalbaar is en dat hiermee de omvang van huidkanker, inclusief de mortaliteit, kan dalen. Op basis van de resultaten van dit SCREEN-project initieerde Duitsland in 2008 een nationaal programma voor vroegtijdige screening van huidkanker.

Tabel 1. Aantal en percentage opgespoorde patiënten met risico, aantal excisies en huidkankers bevestigd op biopsie.

	Patiënten (% van de gescreende populatie)
Risico van huidkanker: minstens 1 risicofactor of verdacht letsel	81 032 (22,5%)
Excisie uitgevoerd	15 983 (4,4%)
Huidkanker bevestigd op biopsie	2 911 (18,2% van de uitgevoerde excisies)

Tabel 3. Evolutie van de mortaliteit ten gevolge van melanoom per 100 000 inwoners per jaar, resultaten voor mannen en vrouwen.

Specifieke mortaliteit	Pre-interventie (1980-2002)	Post-interventie (2008)
Gescreende regio	2,12 - 1,5	0,79 - 0,66
<i>Te verwachten resultaten*</i>		2,00 - 1,30
Controleregio	1,71 - 1,16	1,75 - 1,13

\* op basis van de evolutie in de niet-gescreende regio

**Financiering van de studie:** Deutsche Krebshilfe e. V., Kassenärztliche Bundesvereinigung, Spitzenverbände der Krankenkassen  
**Belangenconflicten:** geen aangegeven

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van dit observationeel onderzoek is correct. Men vergeleek de bestudeerde regio met andere regio's in Duitsland of met nationale gegevens. De statistische analyses lijken correct uitgevoerd, maar de leesbaarheid van de resultaten is niet steeds gemakkelijk: bij veel percentages is niet duidelijk waaruit de noemer bestaat (bv. de betrokken populatie) en de auteurs introduceren in hun discussiegedeelte nieuwe resultaten die we niet kunnen toetsen aan de originele gegevens.

Het gaat dus om observationeel onderzoek. Oorspronkelijk wilden de auteurs een RCT uitvoeren, maar de overheid aanvaardde dit niet. Deze opmerking is belangrijk voor de interpretatie van de resultaten (zie *volgende paragraaf*).

Om de effectgrootte van de resultaten van deze interventie goed te begrijpen moeten we ook rekening houden met de pilootfase van het project in 2001 en 2002<sup>3</sup>. Twee jaar voorafgaand aan het project zag men dat de incidentie van huidkanker hoger was in de betrokken regio dan in de nabijgelegen regio's. Dat wijst waarschijnlijk op een grotere aandacht van de artsen in deze regio bij het opsporen van letsels. Andere factoren (geografische) kunnen hier een rol spelen (zie *volgende paragraaf*). Het effect dat de auteurs vaststellen in deze studie is eerder het effect van een campagne van drie jaar met verschillende niveau's van intensiteit.

Net zoals de auteurs betreuren ook wij dat er niets geweten is over de socio-economische status van de gescreende populatie, over de plaats van de huisarts ten opzichte van de andere artsen die screenen en over de screeningsmethode in de eerste lijn.

De auteurs geven geen elementen aan waarmee we kunnen beoordelen of het preventieprogramma beantwoordt aan de **criteria van Wilson en Jungner** om de screening te valideren.

### Resultaten in perspectief

Het eerste treffende resultaat van deze studie is de hoge participatiegraad van de artsen aan de campagne. Door de deelname van niet-dermatologen kon men veel inwoners bereiken en kon men ongeveer de helft van de risicopersonen uit de geïsoleerde regio opsporen. In een andere deelstaat waar alleen dermatologen mobiliseerden, kon men slechts 2,9% van de doelpopulatie bereiken<sup>4</sup>.

Op bevolkingsniveau was de participatiegraad duidelijk hoger dan bij andere screeningsprogramma's (opsporing van colonkanker), maar ook geringer dan bv. bij opsporing van borstkanker door mammografie, een programma met nochtans meer logistieke middelen zoals bv. persoonlijke uitnodigingen. Vrouwen waren oververtegenwoordigd net zoals bij andere screeningsprogramma's<sup>5</sup>. We weten niet of personen met een lagere opleiding of met sociale achterstand (**deprivatiescore**) minder participeerden aan het programma, omdat men deze gegevens niet verzamelde. De rekruteringswijze kan geleid hebben tot een selectie van patiënten die zich meer bewust zijn van het risico (als gevolg van de mediacampagnes) of van patiënten met beperkte symptomen. Daarom gaat het hier strikt genomen dus niet meer om systematische screening. Het grote aantal patiënten dat na een doorverwijzing naar de dermatoloog niet meer opdaagde (36,8%) verdient meer aandacht. Al deze opmerkingen kunnen we niet verder analyseren omdat de karakteristieken van de gescreende populatie niet gekend zijn.

Net zoals bij veel voorbeelden van massascreening stelde men ook hier onmiddellijk een toename vast van de incidentie (vooral in de niet-invasieve stadia). De winst op het vlak van mortaliteit

ten gevolge van maligne melanoom bleef behouden na vier jaar. Zoals hierboven vermeld laat het studieprotocol niet toe om met zekerheid de vastgestelde winst (daling van mortaliteit ten gevolge van maligne melanoom) alleen toe te schrijven aan de opsporingsinterventie. Een wijziging in de behandelingsmodaliteiten kan ook de resultaten beïnvloeden hebben. De incidentie nam toe zowel in de invasieve stadia als in de stadia in situ, met een grote daling van de specifieke mortaliteit na vijf jaar. Mortaliteit ten gevolge van huidkanker is alleen geëvalueerd voor melanoom en is zeer waarschijnlijk ook alleen voor deze vorm van huidkanker meetbaar. Voor de andere vormen van huidkanker zijn morbiditeit en kwaliteit van leven meer valide criteria en lijkt interventie in een vroegtijdig stadium nuttig, maar hierover kan deze studie geen uitspraak doen. De auteurs wijzen zelf op het preliminaire karakter van hun resultaten en op de noodzaak van opvolging op langere termijn.

Het vastgestelde verschil tussen de gescreende regio en de niet-gescreende regio kan verklaard worden door het Noord-Zuidverloop binnen verschillende Europese landen; de incidentie vóór de interventie plaatst de gescreende deelstaat op de derde plaats na de buurlanden Zweden en Denemarken<sup>6</sup>.

In deze publicatie komen de economische aspecten van massascreening niet aan bod.

Op basis van dit SCREENING-project besliste Duitsland om vanaf 2008 vroegtijdige opsporing van huidkanker op nationaal niveau te implementeren bij volwassenen vanaf 35 jaar<sup>3</sup>.

In België gaf het initiatief 'de dag van het melanoom' in 1999 aanleiding tot het ontstaan van EUROMELANOMA in 20 Europese landen: een screeningsdag met sensibilisatie van de risicogroepen en mobilisatie van gespecialiseerde centra (euromelanoma.org).

De incidentie van melanoom in België situeert zich binnen Europa op de elfde plaats<sup>6</sup>, en is dus geringer dan in de Noorse landen.

### Besluit Minerva

Dit observationeel onderzoek waar een groot aantal artsen aan deelnam, toont het nut aan van massascreening van huidkanker (al of niet melanoom), met vooral een toename van de detectie van melanomen (lokaal stadium of met uitbreiding) en een daling van de mortaliteit ten gevolge van deze huidkanker. De vastgestelde winst kan ook te wijten zijn aan andere factoren dan alleen de screening, en het nut van herhaalde screening is nog niet duidelijk.

### Voor de praktijk

Zowel de Amerikaanse<sup>7</sup> als de Franse richtlijnen<sup>8</sup> wijzen erop dat de huidige gegevens niet volstaan om screening van huidkanker aan te bevelen bij de algemene bevolking. De resultaten van dit observationeel onderzoek zijn gunstig op korte termijn, maar vragen dus om bevestiging en ook om een lokale economische evaluatie.

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



# Fibromyalgie: werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandelingen op de pijn?

Analyse: A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège

Referentie: McBeth J, Prescott G, Scotland G, et al. Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. Arch Intern Med 2012;172:48-57.

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van telefonische cognitieve gedragstherapie, van oefeningen en van de combinatie van beide interventies ten opzichte van de gebruikelijke zorg bij eerstelijnspatiënten met chronische diffuse pijn in het kader van fibromyalgie?

## Achtergrond

Chronische diffuse pijn is een belangrijk element van fibromyalgie en leidt tot aanzienlijke morbiditeit. Men neemt aan dat cognitieve gedragstherapie en oefeningen in eerstelijnscentra effectief zijn voor patiënten met chronische diffuse pijn, maar de resultaten van systematische reviews en meta-analyses zijn soms tegenstrijdig<sup>1</sup>. Het aanbod van cognitieve gedragstherapie is beperkt en telefonische cognitieve gedragstherapie zou een alternatief kunnen vormen. In het licht van de huidige gegevens is het dus interessant om beide interventies of de associatie ervan te vergelijken met de gebruikelijke zorg.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- patiënten  $\geq 25$  jaar; rekrutering in acht huisartspraktijken (1 in Schotland en 7 in Engeland); met chronische diffuse pijn (volgens de criteria voor fibromyalgie van de American College of Rheumatology) als motief om hun huisarts te raadplegen
- vragenlijst met de post opgestuurd naar 45 994 patiënten; 878 patiënten vulden deze in en kwamen in aanmerking voor de studie; inclusie van  $< 1\%$  van de doelpopulatie; gemiddelde leeftijd 55-57 jaar, 72-80% vrouwen
- exclusiecriteria: ernstige psychiatrische stoornis (suïcidaal of psychotisch), niet in staat deel te nemen aan de interventie, contra-indicatie voor oefeningen of voor de interventie, thoracale pijn bij inspanning, syncope, ongecontroleerde epilepsie, recente fractuur.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- randomisatie van de patiënten die akkoord waren om mee te werken aan de studie over vier groepen:
  - ~ gebruikelijke zorg (GZ) door de huisarts; juiste inhoud niet omschreven (n=109)
  - ~ telefonische cognitieve gedragstherapie (TCGT) door 4 therapeuten (uit Frankrijk, Canada, Ierland en Engeland) + GZ: initiële evaluatie, 7 wekelijkse sessies (30 tot 45 min.), nadien 1 sessie na 3 maanden en 1 sessie na 6 maanden, patiënten kregen een handleiding over CGT (n=112)
  - ~ conditietraining (CT) (aanbevolen duur van 20 tot 60 min., minstens 2 maal per week) + GZ; instructeurs gaven een initiële sessie en nadien 6 maandelijks vervolgsessies (n=109)
  - ~ gecombineerde interventie (TCGT + CT + GZ) (n=112)
- duur van de interventie: zes maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: 7-puntenschaal (van 'zich veel slechter' tot 'zich veel beter' voelen) door de patiënt in te vullen om

de verandering in gezondheidstoestand te meten; scores van 6 (beter) en 7 (veel beter) punten werden aanzien als een klinisch relevante verbetering

- secundaire uitkomstmaten: vragenlijsten voor de evaluatie van vermoeidheid (CPC), mobilisatie, copingstrategieën (VPMI), psychische klachten (GHQ), slaap (Sleep Scale), angst voor beweging (TSK), mentale en fysieke gezondheid (SF36), kwaliteit van leven
- resultaten bekomen via teruggestuurde ingevulde vragenlijsten of telefonisch door medewerkers blind voor de gevolgde behandeling, 6 maanden en 9 maanden na de randomisatie
- resultaten versus gebruikelijke zorg uitgedrukt als odds ratio met 95% BI en NNT
- correctie voor leeftijd, geslacht, studiecentrum, initiële mate van pijn en initiële resultaten op de GHQ
- registratie van negatieve effecten en kosten
- sterk gemodificeerde intention to treat analyse: inclusie van alleen de patiënten met volledige follow-up gegevens.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat na 6 en na 9 maanden: zie tabel
- secundaire uitkomstmaten versus gebruikelijke zorg: na correctie significante verbetering met TCGT voor slaap na 6 maanden en voor fysieke gezondheid na 9 maanden; significante verbetering met de combinatiebehandeling voor fysieke en mentale gezondheid, copingstrategieën en angst voor beweging
- QALY: geen significante verbetering voor de verschillende interventies na 6 en 9 maanden.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat telefonische cognitieve gedragstherapie leidt tot een substantiële, statistisch significante en langdurige verbetering van de globale evaluatie van de patiënt.

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaat naargelang de interventiegroep (GZ, GZ + TCGT, GZ + CT, GZ + CT + TCGT) uitgedrukt in % en gecorrigeerde odds ratio (OR) met 95% BI en NNT versus GZ.

	GZ n=109		GZ + TCGT n=112		GZ + CT n=109		GZ + CT + TCGT n=112	
	6 maanden n=88	9 maanden n=98	6 maanden n=87	9 maanden n=91	6 maanden n=92	9 maanden n=99	6 maanden n=94	9 maanden n=102
Veel beter	8,1%	8,3%	29,9%	32,6%	34,8%	24,2%	37,2%	37,1%
Veel beter: gecorrigeerde OR (95% BI)			5,0 (2,0-12,5)	5,4 (2,3-12,8)	6,2 (2,5-15,1)	3,6 (1,5-8,5)	7,1 (2,9-17,2)	6,2 (2,7-14,4)
NNT			4	4	4	6	3	3

### Methodologische beschouwingen

De auteurs gingen met deze studie een enorme uitdaging aan. De definitie, de selectie en de evaluatie van chronische diffuse pijn evenals de aanpak zijn immers niet eenvoudig. Bovendien zochten de auteurs in één studie het antwoord op meerdere vragen!

De studie is zeer gedetailleerd opgezet. De karakteristieken van de populatie en de interventies zijn goed omschreven. De randomisatie lijkt nauwkeurig uitgevoerd. De vier gerandomiseerde groepen waren relatief homogeen, maar men hield geen rekening met de gebruikelijke zorg als co-behandeling wat een risico van bias vormt. Deze studie dubbelblind uitvoeren was uiteraard niet mogelijk.

Enkele andere elementen verzwakken echter wel de studie. Slechts 33,2% van de gecontacteerde patiënten beantwoordde de oproep en van de 884 uitgenodigde patiënten namen 431 patiënten geen contact meer op, weigerden of gingen niet in op de afspraak (de auteurs vermelden anderzijds niet waarom ze zes personen die niet in aanmerking kwamen, toch uitnodigden voor deelname). Deze aspecten verzwakken de interne en externe validiteit van de studie. De auteurs voerden een logistische regressie-analyse uit en drukten de resultaten uit in OR, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, initiële scores op de CPG en de GHQ en voor studiecentrum.

Het risico van bias neemt nog toe door het feit dat de evaluatie op twee verschillende manieren gebeurde: de patiënt vulde zelf een vragenlijst in of antwoordde telefonisch op de vragen.

Het grootste probleem is echter de zogenaamde modified intention to treat analyse die alleen patiënten includeert waarvan de gegevens compleet zijn, wat in feite neerkomt op een per protocol analyse.

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs presenteren hier nogal spectaculaire resultaten, waarbij we toch enkele nuanceringen willen aanbrengen. Het percentage uitval was relatief hoog (bijna 20% in de TCGT-groep). De gebruikelijke zorg door de huisarts is niet nader omschreven. De aan de patiënt voorgestelde interventies kunnen de aanpak en de follow-up van de behandelende artsen in alle groepen beïnvloeden hebben. Patiënten werden gerekruteerd in huisartspraktijken in Groot-Britannië. Het wekt verbazing dat 3 van de 4 therapeuten die de telefonische sessies uitvoerden, afkomstig waren uit Frankrijk, Canada en Ierland. Het gaat hier dus niet meer om eerstelijnszorg. In de vier onderzoeksgroepen kreeg iedereen de gebruikelijke zorg, en in drie van de vier groepen voegde men een andere behandeling toe. Op het terrein van chronische, diffuse, moeilijk te behandelen pijn, is het niet verwonderlijk dat een nieuwe behandeling meer effect heeft dan de oude behandeling; de verbetering was overigens gelijklopend in de drie groepen waar een interventie toegevoegd werd. De primaire uitkomstmaat was volledig subjectief (verbetering gerapporteerd door de patiënt). De evaluatie gebeurde na zes maanden (bij het einde van de interventie) en na negen maanden, wat relatief kort is voor een chronische pathologie waarbij vooral het effect op lange termijn belangrijk is. Voor de auteurs is de korte duur van de interventie echter één van de sterke punten van de studie.

Een gratis professionele behandeling (en soms door een specialist uit het buitenland) kan een positief effect hebben en zelfs leiden tot een gevoel van dankbaarheid bij sommige patiënten, wat het antwoord van de patiënten kan beïnvloeden hebben in het voordeel van de geboden interventies.

Zou telefonische cognitieve gedragstherapie ook aanvaardbaar zijn in een andere context of in andere culturen en is hiervoor financiering mogelijk?

Het aantal secundaire uitkomstmaten was zo groot dat er sowieso enkele resultaten statistisch significant waren. Zeer betrouwbaar is dat niet; om correct te zijn had men een lager niveau voor de p-waarde kunnen vooropstellen.

En tot slot vragen we ons af of het niet eenvoudiger was geweest om het effect van telefonische cognitieve gedragstherapie te vergelijken met face-to-face cognitieve gedragstherapie.

### Andere studies

Minerva besprak in 2003 een studie waaruit bleek dat een geïndividualiseerd, progressief oefenprogramma, type uithoudingstraining, een waardevolle behandelingsmethode kan zijn voor patiënten met fibromyalgie<sup>2,3</sup>. Over het algemeen geven systematische reviews aan dat de verschillende behandelingen van fibromyalgie hoogstens een gedeeltelijk en uiteenlopend effect hebben. In verschillende meta-analyses is er een statistisch voordeel aangetoond van sommige medicamenteuze behandelingen (duloxetine<sup>4</sup>, gabapentine<sup>5</sup>, pregabaline<sup>6</sup>), maar de klinische relevantie van het effect blijft voor discussie vatbaar. In andere meta-analyses is aangetoond dat aërobe oefeningen een gunstig effect hebben op de fysieke capaciteiten en op sommige symptomen (maar geen significant effect op pijn)<sup>7</sup> en dat sommige psychologische behandelingen waaronder CGT een positief effect hebben op pijn, functionele status, slaap en andere symptomen<sup>8</sup>. In nog een andere meta-analyse<sup>9</sup> kon men geen significant voordeel aantonen van CGT op pijn, vermoeidheid, slaap en kwaliteit van leven.

### Besluit Minerva

Deze RCT van beperkte methodologische kwaliteit toont aan dat bij patiënten met chronische, diffuse pijn in het kader van fibromyalgie, het toevoegen van telefonische cognitieve gedragstherapie, conditietraining of beide interventies samen aan de gebruikelijke zorg, na zes en negen maanden een gunstig effect heeft op de subjectieve verbetering van de gezondheid, maar niet op andere criteria zoals Quality Adjusted Life Years (QALY).

### Voor de praktijk

In een systematisch overzicht van op evidentie gebaseerde aanbevelingen voor de aanpak van fibromyalgie<sup>1</sup> vonden Häuser et al. drie richtlijnen. In de eerste twee richtlijnen (American Pain Society (APS) en Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF)) krijgen aërobe oefeningen, cognitieve gedragstherapie, amitriptyline en multidimensionele behandelingen het hoogste niveau van aanbeveling. De derde richtlijn (European League Against Rheumatism - EULAR) kent de meeste bewijskracht toe aan een farmacologische behandeling. Het onderscheid tussen niveau van bewijskracht en niveau van aanbeveling is niet duidelijk. De discrepanties tussen deze richtlijnen illustreren de verschillen op het vlak van inclusie van studies, de weging van de resultaten en de samenstelling van het expertencomité. De hier besproken RCT brengt geen valide elementen aan om de richtlijnen in vraag te stellen.

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

Financiering van de studie: Arthritis Research UK, Chesterfield, Engeland

Belangenconflicten: geen vermeld

# Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.

## Klinische vraag

Wat zijn de gepoolde werkzaamheid en veiligheid van de drie nieuwe orale anticoagulantia apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie?

## Achtergrond

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en een verhoogd risico van systemische embolie en CVA is een anticoagulerende behandeling aanbevolen met een vitamine K-antagonist (acenocoumarol, fenprocoumon of warfarine)<sup>1</sup>. Deze geneesmiddelen vereisen een strikte INR-controle en geven interacties met geneesmiddelen en voeding. Er zijn nieuwe orale anticoagulantia beschikbaar, namelijk specifieke factor Xa-inhibitoren (apixaban en rivaroxaban) en een directe trombine-inhibitor (dabigatran). Het effect van deze drie geneesmiddelen bij patiënten met voorkamerfibrillatie is in drie afzonderlijke RCT's vergeleken met dat van warfarine. Brengen de gepoolde resultaten van deze verschillende studies nuttige aanbevelingen aan voor de praktijk?

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Science Citation Index Expanded, ProQuest's Dissertations, Theses databases tot juli 2011
- referentielijsten van de gevonden publicaties
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- RCT's die warfarine vergeleken met andere orale anticoagulantia (geen vitamine K-antagonisten) na minstens één jaar, gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften
- exclusie van ximelagatran (van de markt gehaald omwille van hepatotoxiciteit).

### Bestudeerde populatie

- zie tabel.

### Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA (incl. hemorragisch) en systemische embolie
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: ischemisch en niet nader omschreven CVA, hemorragisch CVA, globale mortaliteit, vasculaire mortaliteit, myocardinfarct
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid: gastro-intestinale en intracranieële bloedingen
- analyse met random effects model en evaluatie van de heterogeniteit (**Q-statistiek** en **I<sup>2</sup>-test**).

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: CVA en systemische embolie met nieuw oraal anticoagulans versus warfarine: RR 0,78; 95% BI van 0,67 tot 0,92
- secundaire uitkomstmaten: ischemisch en niet nader omschreven CVA: RR 0,87 (95% BI van 0,77 tot 0,99); hemorragisch CVA: RR 0,45 (95% BI van 0,31 tot 0,68); globale mortaliteit: RR 0,88 (95% BI van 0,82 tot 0,95); vasculaire mortaliteit: RR 0,87 (95% BI van 0,77 tot 0,98)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: geen significant verschil: RR 0,88 (95% BI van 0,71 tot 1,09)
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid: minder intracranieële bloedingen: RR 0,49 (95% BI van 0,36 tot 0,66); geen verschil voor gastro-intestinale bloedingen: RR 1,25 (95% BI van 0,91 tot 1,72).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de nieuwe orale anticoagulantia effectiever zijn dan warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met VKF. Met het verlaagde risico van intracranieële bloedingen lijkt hun veiligheidsprofiel gunstig waardoor ze een beloftevol alternatief zijn voor warfarine.

**Financiering van de studie:** niet vermeld

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee van de vijf auteurs ontvingen fondsen voor onderzoek van een universiteit of een ziekenhuis in Canada; een derde auteur is hoofdonderzoeker bij het 'Fonds de la Recherche en Santé du Québec'.

	ROCKET AF <sup>2</sup> (rivaroxaban)	RE-LY <sup>3</sup> (dabigatran)	ARISTOTLE <sup>4</sup> (apixaban)
Leeftijd in jaren	mediaan 73 (IQR 65-78)	gemiddelde 71 (SD ± 9)	mediaan 70 (IQR 63-76)
CHADS <sub>2</sub> -score			
≤1	-	31-33%	34%
2	13%	35-37%	36%
≥3	87%	32-33%	30%
Aspirine + nieuw oraal anticoagulans/warfarine	34,9%/36,2%	19,6%/20,7%	31,3%/30,5%
NSAID + nieuw oraal anticoagulans/warfarine	niet vermeld	niet vermeld*	8,2%/8,5%
TTR** (gemiddelde) met warfarine in de studie	55%	64%	62%
Ischemisch of niet nader omschreven CVA onder warfarine	2,4%	2,35%	1,9%
Hemorragisch CVA onder warfarine	0,7%	0,7%	0,8%

\*4,8%/5,2% volgens DiNicolantonio et al.<sup>8</sup> \*\*TTR: time spent in the therapeutic range = % INR 2-3 onder warfarine



## Methodologische beschouwingen

Bij een eerste lezing lijkt de methodologie van deze meta-analyse correct. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. De selectiecriteria van de studies zijn goed omschreven en strikt. De auteurs spoorden bias op voor de klassieke risicodomeinen. Voor de evaluaties en de statistische analyses gebruikten ze de standaardmethodologie. In de ROCKET AF- en de ARISTOTLE-studies is het niet mogelijk om een aantal risico's van bias te onderzoeken aangezien de gegevens niet beschikbaar zijn. De auteurs van de hier besproken meta-analyse wijzen op de verschillende populaties (ITT, per protocol, onder behandeling) die men in eenzelfde studie gebruikte voor de evaluatie van verschillende eindpunten. We vermeldden dit reeds bij de bespreking van deze studies in Minerva<sup>5-7</sup>. In de RE-LY-studie (niet dubbelblind uitgevoerd) zou het risico van bias gering zijn omdat de toewijzing van gebeurtenissen en de analyse blind gebeurden. DiNicolantonio maakte een dossier op voor de FDA en stelde vast dat meer dan 20% van de toewijzingen mogelijk niet blind gebeurde<sup>8</sup>. Deze auteur merkt ook op dat de sponsor van de RE-LY-studie het protocol van de statistische analyse pas finaliseerde als bijna alle gegevens verzameld waren. De auteurs van de hier besproken meta-analyse includeerden alleen de resultaten voor dabigatran 150 mg en vergaten de dosis van 110 mg waarvan de resultaten minder gunstig uitvielen. Als argument hiervoor halen ze aan dat alleen de dosis van 150 mg gebruikt wordt bij voorkamerfibrillatie. Dat is echter niet correct, aangezien de dosis afhankelijk is van de nierfunctie die meestal gedaald is bij oudere personen, het doelpubliek voor een behandeling met anticoagulantia.

## Interpretatie van de resultaten

De eerder in Minerva gepubliceerde commentaren<sup>5-7</sup> zullen we hier niet herhalen, maar we willen wel wijzen op de verschillende karakteristieken van de populaties in de drie studies. Voor de interpretatie van de resultaten in functie van de bestudeerde populatie blijven er inderdaad nog talrijke vragen. Dit soort analyse deed DiNicolantonio voor de RE-LY-studie<sup>8</sup>. Het aantal patiënten dat de toegewezen behandeling stopzette in deze drie studies is wel vermeld, maar de onderzoekers interpreteren de resultaten niet in functie van de behandeling die de patiënten uiteindelijk kregen (zie commentaren online). Een ander mogelijk verwarrend aspect is het gebruik van aspirine dat in combinatie met warfarine als anticoagulerende behandeling het risico van majeure bloeding (met risico van overlijden) verhoogt<sup>9</sup>, wat met dabigatran niet vastgesteld is. Hetzelfde risico geldt voor het gebruik van (andere) NSAID's<sup>10</sup>. In de RE-LY-studie was het gebruik van aspirine en ook NSAID's hoger in de warfarine- dan in de dabigatran-groep (150 mg). Bij gelijktijdig gebruik van aspirine en warfarine traden er niet minder CVA's en embolische gebeurtenissen op dan met warfarine alleen, maar wel meer majeure bloedingen. Na correctie voor de associatie van warfarine met aspirine of NSAID's, zag men in plaats van 22 majeure bloedingen minder met dabigatran, 29 majeure bloedingen minder met warfarine (gecorrigeerde RE-LY-studie)<sup>8</sup>. Ook in de ROCKET AF-studie namen meer patiënten in de warfarinegroep tegelijktijdig aspirine, zonder vermelding van eventuele NSAID-gebruikers. In de ARISTOTLE-studie was het NSAID-gebruik hoger in de warfarinegroep, maar niet het aspirinegebruik. De invloed van aspirine op het ontstaan van myocardinfarct is nog niet duidelijk. In de RE-LY-studie was het risico van myocardinfarct in de dabigatran-groep 150 mg randsignificant verhoogd, wat bevestigd is in een latere meta-analyse over dabigatran<sup>11,12</sup>. Het gelijktijdige gebruik van aspirine en dabigatran (20 tot 21%) kan dit risico afgezwakt hebben (zie commentaren online). Het risico van majeure bloedingen met warfarine bedraagt 3,45% (ROCKET AF), 3,36% (RE-LY) en 3,09% (ARISTOTLE) per jaar.

Deze percentages liggen duidelijk hoger dan in de BAFTA-studie<sup>13</sup> (1,6%), de ACTIVE-W-studie<sup>14</sup> (2,21%) of in de meta-analyses met RCT's over VKF<sup>8</sup> (1,3%). De incidentie van majeure bloedingen is alleen significant lager met apixaban versus warfarine en in de meta-analyse van de drie studies is het verschil niet significant. Door de verschillen tussen de populaties en de studiekeurmerken en de verschillen in resultaten voor sommige eindpunten vragen we ons af of deze analyse werkelijk van enig nut is.

## Plaats van de nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine

In zijn analyse van de resultaten van de RELY-studie toont DiNicolantonio aan dat er bij een TTR  $\geq 65\%$  geen significant verschil is noch voor de primaire uitkomstmaat, noch voor majeure bloedingen, en een tendens tot meer ischemische CVA's met dabigatran<sup>8</sup>. Bij een TTR  $> 72,5\%$  (een haalbaar objectief<sup>15</sup>) was er een tendens tot meer CVA's en systemische embolieën met dabigatran, een tendens tot vermindering van de mortaliteit met warfarine en meer majeure bloedingen met dabigatran 150 mg ( $p=0,03$ ). Deze gegevens zetten aan tot nadenken: bij patiënten die goed onder controle zijn met een vitamine K-antagonist, kan de overschakeling op een nieuw oraal anticoagulantia meer nadelen hebben dan voordelen. Voor de andere patiënten (o.a. nieuwe) blijven er nog veel vragen (zie commentaren online).

## Besluit Minerva

Deze meta-analyse van drie RCT's over elk een nieuw oraal anticoagulantia voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en verhoogd trombo-embolisch risico, kan niet om de methodologische beperkingen van de originele studies heen. De non-inferioriteit van de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine is aangetoond. De superioriteit versus een goed geregelde behandeling met warfarine staat nog niet duidelijk vast en de vragen over de veiligheid van deze behandelingen blijven bestaan.

## Voor de praktijk

Als trombofolytische behandeling bij voorkamerfibrillatie raadt de richtlijn van de European Society of Cardiology aan om zich in de eerste plaats te baseren op de CHADS<sub>2</sub>-score (0 tot 6)<sup>1</sup>: bij CHADS<sub>2</sub>=0 en afwezigheid van andere risicofactoren is geen behandeling aanbevolen (GRADE IB). Een anticoagulerende behandeling is behalve bij contra-indicatie aanbevolen bij CHADS<sub>2</sub> $\geq 2$  (GRADE IA), bij CHADS<sub>2</sub> van 0 tot 1 met 1 majeure risicofactor of  $\geq 2$  niet-majeure risicofactoren (GRADE IA). Bij intermediair risico (1 niet-majeure risicofactor) heeft een anticoagulerende therapie de voorkeur (GRADE IA) boven aspirine (GRADE IB). Volgens deze richtlijn kan men dabigatran in overweging nemen op basis van de resultaten van de RE-LY-studie. De evaluatie van rivaroxaban is nog niet opgenomen in deze richtlijn. Volgens de Folia is er bij patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen en goed gecontroleerd zijn (binnen de INR-streefwaarde) geen reden om de behandeling te wijzigen<sup>16</sup>. Deze meta-analyse die niet om de methodologische beperkingen van de drie originele RCT's heen kan, brengt geen sterke argumenten aan op het vlak van werkzaamheid en veiligheid om de voorkeur te geven aan de nieuwe orale anticoagulantia, zeker niet bij patiënten die goed gecontroleerd zijn met vitamine K-antagonisten.

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

# Effect van een intensieve multifactoriële therapie op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met type 2-diabetes ontdekt via screening

**Duiding:** V. Piessens, huisarts in UGC Nieuw Gent en Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.

## Klinische vraag

Wat is na vijf jaar het effect op cardiovasculaire uitkomsten van een vroeg opgestarte intensieve multifactoriële behandeling in vergelijking met standaardzorg bij patiënten van 40 tot 69 jaar met type 2-diabetes ontdekt via screening?

## Achtergrond

Patiënten met type 2-diabetes hebben een grotere kans op cardiovasculaire complicaties en sterfte. Een intensieve aanpak gericht op meerdere cardiovasculaire risicofactoren kan dit risico doen dalen<sup>1</sup>. Type 2-diabetes heeft echter een lange symptoomvrije pre-diagnostische fase waardoor een behandeling vaak laatstijdig wordt opgestart. Anderzijds bestaat er nog onvoldoende bewijs over het effect van een intensieve multifactoriële behandeling, meteen opgestart na de detectie van type 2-diabetes door screening.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 3057 patiënten van gemiddeld 60,2 (SD 6,8) jaar, 58% mannen, 343 huisartspraktijken in Nederland, Groot-Brittannië (Cambridge en Leicester) en Denemarken bij wie type 2-diabetes (beantwoordend aan de WHO-criteria) via een stapsgewijze screening was vastgesteld
- exclusiecriteria: reeds vooraf gekende diabetes, levensverwachting <12 maanden, psychisch lijden waardoor geen informed consent kon gegeven worden, zwangerschap, borstvoeding, zich niet kunnen verplaatsen.

### Onderzoekopzet

- pragmatische **clustergerandomiseerde RCT**
- stapsgewijze screening: bij alle geregistreerde patiënten van 40 tot 69 (in Nederland 50 tot 69) jaar werd op basis van een vragenlijst (Nederland en Denemarken) of gegevens uit het EMD (Cambridge) een risicoscore voor diabetes berekend; vervolgens werd vanaf een bepaalde score (drempel) een glykemiebepaling met de nodige confirmerende testen (HbA1c of OGTT) verricht; in Leicester werden alle patiënten zonder voorafgaande risicocalculatie uitgenodigd voor een OGTT
- interventie: getitreerde intensieve behandeling van glykemie tot HbA1c-streefwaarde <7% met (vanaf HbA1c>6,5%) dieet, daarna respectievelijk toevoegen van metformine, andere orale antidiabetica en insuline tot drempelwaarde is behaald; van bloeddruk tot BD-streefwaarde ≤135/85 mmHg met (vanaf BD ≥120/80 mmHg + cardiovasculaire voorgeschiedenis of risicofactor) start ACE-inhibitor en toevoegen volgens protocol van andere antihypertensiva; van totale cholesterolemie tot streefwaarde <194 mg/dl (<174 mg/dl bij patiënten met reeds bestaande ischemische hartziekte) met (vanaf Chol ≥135 mg/dl) statine tot maximale dosis en fibraat; met aspirine 75-80 mg/d indien geen contra-indicatie
- controle: praktijkgebonden standaardzorg voor diabetes mellitus
- huisartspraktijken in de interventiegroep kregen extra opleiding en ondersteuning en ontvingen beperkte financiële stimuli
- follow-up: vijf jaar.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het optreden van een 'eerste cardiovasculaire gebeurtenis', dit is een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal AMI, niet-fataal CVA, revascularisatie en niet-traumatische amputatie
- secundaire uitkomstmaten: alle onderdelen van de primaire uitkomstmaat apart en totale mortaliteit
- **intention to treat analyse**
- Cox regressieanalyse per centrum; gevolgd door een fixed effects meta-analyse met **I<sup>2</sup> test** van alle centrumgebonden resultaten.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil in het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis tussen de controle- en de intensieve therapiegroep (8,5% versus 7,2%; HR 0,83 (95% BI 0,65 tot 1,05; p=0,12; I<sup>2</sup> 0%))
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil tussen de controle- en de intensieve therapiegroep in cardiovasculair overlijden (1,6% vs 1,5%), myocardinfarct (2,3% vs 1,7%), CVA (1,4% vs 1,3%), revascularisatie (3,2% vs 2,6%) en globale mortaliteit (6,7% vs 6,2%).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een interventie gericht op een vroege, intensieve behandeling van patiënten met type 2-diabetes geassocieerd is met een kleine, niet-significante daling van de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte.

**Financiering van de studie:** diverse nationale instituten en onderzoeks- en gezondheidsinstellingen; verschillende farmaceutische firma's

**Belangenconflicten van de auteurs:** zeven auteurs verklaren honoraria en andere financiële vergoedingen ontvangen te hebben van diverse farmaceutische firma's voor diverse redenen; vijf auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Er is in deze studie geen controlegroep opgenomen van patiënten met een klinisch gediagnosticeerde diabetes. Om deze reden kan deze studie geen antwoord geven op de vraag of het aanbieden van intensieve multifactoriële hulp aan patiënten waarbij de diagnose van diabetes op basis van klinische tekens duidelijk werd, een minder goed effect zou hebben op cardiovasculaire eindpunten vergeleken met patiënten waarbij de diagnose gesteld werd door middel van screening.

Gezien de aard van de interventie gebeurde in deze clustergerandomiseerde studie de randomisatie op praktijkniveau. Bij de berekening van de power werd rekening gehouden met het cluster-effect. De onderzoekers konden voldoende patiënten includeren om een verschil in de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen te kunnen aantonen. In elk centrum was er een correcte sequentie van toewijzing. Gedurende de ganse studie wisten de patiënten niet aan welke groep ze toegewezen waren. De artsen en de verpleegkundigen konden uiteraard niet geblindeerd worden. De cardiovasculaire eindpunten werden toegewezen door een centraal comité van twee geblindeerde onderzoekers. Ook de verzameling van intermediaire parameters (zoals medicatiegebruik) gebeurde door geblindeerde onderzoekers. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt dat voor zeker een derde bestond uit revascularisatieprocedures, een weliswaar klinisch relevant maar door de behandelaar stuurbaar eindpunt. Bij de analyse van de resultaten hielden de auteurs rekening met de heterogeniteit tussen de centra (onder andere als gevolg van een verschil in screeningprocedure).

### Interpretatie van de resultaten

Noch voor het primaire eindpunt, noch voor de secundaire eindpunten werd een statistisch significant verschil tussen beide groepen aangetoond. Er bestond wel een trend tot minder cardiovasculaire gebeurtenissen in de intensief behandelde groep. Wanneer we alleen rekening zouden houden met louter klinische eindpunten (dus zonder revascularisaties) zou het verschil echter verwaarloosbaar zijn.

Misschien was de opvolgperiode van vijf jaar te kort om een verschil te kunnen vaststellen. Daarnaast wijten de auteurs dit beperkte effect aan het feit dat ook de controlegroep heel intensief behandeld werd. Inderdaad, wanneer we kijken naar het geneesmiddelengebruik zien we voor beide groepen een toename en voor de intermediaire parameters (gewicht, bloeddruk, totale cholesterol) stellen we een verbetering vast tussen de start van de studie en na vijf jaar follow-up. Dat kan erop wijzen dat de geleverde standaardzorg al bijna aan het maximum van het haalbare zat. Hoewel we dit laatste moeten nuanceren gezien de controlegroep ook binnen een studiecontext werkte en misschien onvoldoende het werkelijke zorgniveau reflecteert.

Er was geen verschil in totale mortaliteit tussen beide groepen. Hieraan toevoegend vermelden de auteurs ook dat de mortaliteit ongeveer gelijk was aan die van de bevolking zonder diabetes en dat dit te danken is aan de intensieve behandeling in zowel interventie- als controlegroep. Het is wel best mogelijk dat er in de eerste preklinische jaren waarin diabetes zich ontwikkelt, geen verschil in mortaliteit bestaat tussen mensen met en zonder diabetes, maar deze studie laat niet toe om te bepalen vanaf wanneer een verschil optreedt en vanaf wanneer een behandeling vroeg genoeg komt om een verschil te maken.

In beide studie-armen namen de patiënten vijf jaar na de start van de studie gemiddeld vijf geneesmiddelen, terwijl dit vóór de screening nul was. Dit doet vragen rijzen bij de grote medicaliserende impact van de interventie. Men onderzocht de therapietrouw van deze 'klachtenvrije' patiënten niet en evenmin was er een rapportering van de ongewenste effecten voorzien. Verder onderzoek naar ongewenste effecten en effect op levenskwaliteit zou lopende zijn. In deze studie besteedt men vrijwel geen aandacht aan niet-medicamenteuze interventies. Er zijn nochtans sterke argumenten dat bijvoorbeeld meer bewegen en een mediterraan dieet aanhouden niet alleen zorgen voor een betere glykemieregeling en een verbetering van de cardiovasculaire parameters<sup>2-5</sup>, maar ook voor minder morbiditeit en mortaliteit<sup>6,7</sup>. De onderbouwing voor agressieve cholesterolbehandeling en voor aspirine bij alle diabetici is bovendien zwak<sup>8-10</sup>.

### Besluit Minerva

Deze clustergerandomiseerde RCT besluit dat na vijf jaar een vroege, intensieve behandeling van patiënten tussen 40 en 69 jaar met type 2-diabetes mellitus ontdekt na screening, geassocieerd is met een kleine, niet-significante daling in de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte. Uit deze studie kunnen we niets besluiten over het nut van screening van type 2-diabetes mellitus.

### Voor de praktijk

In de aanbeveling van Domus Medica over type 2-diabetes wordt een gerichte, opportunistische screening aanbevolen bij personen met een duidelijk verhoogd risico voor type 2-diabetes (case-finding). Deze screening past bij voorkeur in een globale cardiovasculaire preventiestrategie bij personen vanaf 45 jaar<sup>11</sup>. Vooralsnog ontbreekt solide bewijs dat deze screening leidt tot gezondheidswinst. Gezien het ontbreken van een controlegroep zonder screening, brengt de hier besproken studie hierover ook geen extra informatie aan. Deze studie kon evenmin een effect aantonen van een vroegtijdige intensieve medicamenteuze behandeling. Globale promotie van gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging is voorlopig de best onderbouwde strategie om de best mogelijke cardiovasculaire gezondheid te behouden.

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



# Ondersteuningsprogramma in de eerste lijn voor identificatie en verwijzing van vrouwelijke slachtoffers van intrafamiliaal geweld

**Duiding:** L. Tilley, huisarts, tutor LOK IFG bij Domus Medica

**Referentie:** Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and Referral to Improve Safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1788-95.

## Klinische vraag

Leidt een trainings- en ondersteuningsprogramma rond intrafamiliaal geweld (IFG) voor huisartsen tot een betere identificatie en verwijzing van vrouwelijke slachtoffers van IFG in vergelijking met huisartsen die geen training volgden?

## Achtergrond

Intrafamiliaal geweld (IFG) schaadt de gezondheid<sup>1,2</sup>. De slachtoffers hebben naast de directe gevolgen van het geweld ook meer kans op chronische aandoeningen zoals chronische pijn, neurologische, gastro-intestinale en gynaecologische problemen en vooral ook psychische ziektes<sup>3</sup>. Niet alle momenteel actieve huisartsen hebben in hun opleiding een training rond IFG gekregen. We vermoeden dat er in België net als in het buitenland nog te weinig gevallen van IFG geïdentificeerd worden. Uit observationeel onderzoek is gebleken dat het beleid van de Belgische huisartsen in verband met IFG zeer variabel en vaak ontoereikend is<sup>4</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- inclusie van 51 (van de 82 uitgenodigde) huisartspraktijken en eerstelijnsgezondheidscentra in twee steden in Engeland (Bristol, Londen)
- exclusiecriteria: geen EMD, onderzoeker van de studie actief in de praktijk.

### Onderzoekopzet

- **clustergerandomiseerde**, gecontroleerde studie
- **stratificatie** op aandeel vrouwelijke artsen in de praktijk, aantal geregistreerde patiënten, percentage patiënten met laag inkomen en doorgemaakte postgraduaat training van de artsen
- de onderzoeksgroep nam deel aan het trainingsprogramma IRIS (Identification and Referral to Improve Safety) dat bestond uit:
  - ~ twee multidisciplinaire trainingen van twee uur voor de praktijkmedewerkers waarbij identificatie, ondersteuning en verwijzing van slachtoffers van IFG aan bod kwamen; begeleid door een psycholoog of huisarts verbonden aan de gespecialiseerde centra waarnaar achteraf kon doorverwezen worden; ondersteund met een handboek
  - ~ extra opleiding van acht uur voor één lid van het medische team (arts of verpleegkundige) die nadien de taak van referentiepersoon binnen de praktijk kreeg
  - ~ training van één uur voor het administratief personeel over beroepsgeheim en veiligheid voor patiënten
  - ~ feedbacksessies in verband met herkenning en verwijzing
  - ~ ad-hoc advies zowel telefonisch als via e-mail
  - ~ template in het EMD specifiek voor een IFG-consult
  - ~ posters en flyers voor de wachtkamer
- de controlegroep kreeg pas na afloop van de studie hetzelfde aanbod
- geen blinding van praktijkmedewerkers en begeleiders
- onderzoeker buiten het onderzoeksteam die blind was voor de randomisatie controleerde de data die uit het EMD waren geëxtraheerd.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal verwijzingen naar een gespecialiseerd centrum voor IFG, vermeld in het EMD, van 12 maanden vóór de eerste training tot 12 maanden na de tweede training (in de interventiepraktijken)

- secundaire uitkomstmaat: aantal identificaties van IFG, vermeld in het EMD voor dezelfde periode als de primaire uitkomst
- post-hoc secundaire uitkomst: aantal verwijzingen geregistreerd in de gespecialiseerde centra, zowel verwijzingen van de huisartspraktijken in de studie, zelfverwijzingen als verwijzingen via andere instanties
- resultaten gecorrigeerd voor clusterrandomisatie.

### Resultaten

- uitval van drie praktijken waardoor gegevens beschikbaar waren van 24 praktijken of 7000 vrouwen voor elke onderzoekssarm
- in de interventiegroep waren er twaalf maanden na de tweede training 21 maal meer verwijzingen vermeld in het EMD dan in de controlegroep (223 versus 12 verwijzingen; rate ratio 22,1 (95% BI 11,5 tot 42,4)); van de 223 vermelde verwijzingen werden er slechts 184 gezien in de hulpcentra
- drie maal meer gevallen van IFG werden vermeld in het EMD van de interventiegroep versus de controlegroep (641 versus 236 gevallen; rate ratio 3,1 (95% BI 2,2 tot 4,3))
- zeven maal meer verwijzingen geregistreerd in de hulpcentra van patiënten uit interventiepraktijken versus controlepraktijken (238 versus 40 verwijzingen; rate ratio 6,4 (95% BI 4,2 tot 10,0)); onderscheid tussen verwijzingen van de huisartspraktijken, zelfverwijzingen en verwijzingen via andere instanties kon niet gemaakt worden.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een trainings- en ondersteuningsprogramma voor artsen en administratieve medewerkers in de eerste lijn de verwijzing naar gespecialiseerde diensten en de identificatie van IFG bij vrouwen verbetert. Verder menen ze dat hun bevindingen de onzekerheid over het nut van trainings- en ondersteuningsprogramma's in de eerste lijn voor IFG verminderen en aantonen dat screening van vrouwen voor IFG geen noodzakelijke voorwaarde is om de identificatie en verwijzing naar gespecialiseerde diensten te verbeteren.

**Financiering van de studie:** Health Foundation U.K.

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee auteurs waren ook trainer van de sessies en werken nu als promotoren van het IRIS-model in het V.K.; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.



### Methodologische beschouwingen

De interventie van deze studie is uniek. De interventie werd geïmplementeerd voor alle verschillende medewerkers van een huisartspraktijk en had de bedoeling om aan elk lid de nodige tools te geven om met IFG om te gaan.

Om het effect van deze interventie op identificatie van IFG en doorverwijzing voor IFG door huisartsen correct te kunnen inschatten moesten de onderzoekers een clusterrandomisatie per praktijk uitvoeren. Na de interventie werden de resultaten geanalyseerd op individueel niveau en gecorrigeerd voor clusterrandomisatie. Correctie voor het clustereffect gebeurde ook tijdens de berekening van de power. Het aantal te includeren patiënten nodig om een verschil tussen de interventie en de controle te kunnen aantonen werd vlot gehaald. De stratificatie had als voordeel dat de groepen meer gelijk waren, maar had als nadeel dat we geen zicht meer hebben op de invloed van mogelijke confounders. Door de aard van de interventie kon men de praktijkmedewerkers en begeleiders niet blinderen voor de interventie. Deze bias kon men enigszins goedmaken door de controle van de extractie van gegevens uit het EMD te laten gebeuren door een externe onderzoeker die blind was voor de randomisatie. Het feit dat de trainers verbonden waren aan de gespecialiseerde centra waar naar verwezen kon worden, vormt een mogelijke bias voor de resultaten en bemoeilijkt de extrapolatie ervan.

### Interpretatie van de resultaten

Deze studie kon een effect aantonen van het trainingsprogramma IRIS (Identification and Referral to Improve Safety) op identificatie en doorverwijzing van gevallen van IFG door de huisarts. Deze 'opleiding' verminderde de doctors-delay voor deze problematiek dus duidelijk. Deze interventie gebeurde in het V.K. waar de patiënten zijn ingeschreven bij een vaste huisarts. Extrapolatie naar de Belgische context vraagt omzichtigheid. Gezien het taboe dat op de problematiek van IFG rust, raadplegen Belgische slachtoffers van IFG vaak een spoeddienst of een andere huisarts voor geweldgerelateerde problemen, wat een gecoördineerde aanpak bemoeilijkt. In een gezondheidszorgsysteem waar de huisarts functioneert als poortwachter waardoor de patiënt verplicht is eerst hem te passeren voor hij toegang krijgt tot meer gespecialiseerde hulp, kan dat een onoverkomelijke drempel zijn met als gevolg dat de patiënt geen hulp gaat zoeken. De centra voor hulp bij IFG waren in deze studie ook wel rechtstreeks toegankelijk en verwijzing kon ook via andere instanties.

Twintig procent van de verwijzingen kwam uiteindelijk niet toe in de centra. Er zijn dus nog andere drempels die ervoor zorgen dat slachtoffers niet bij de gespecialiseerde hulp terecht komen. Er werden ook veel meer gevallen van IFG geïdentificeerd dan dat er uiteindelijk effectief in de centra toekwamen voor hulp. Dat hoeft ons niet meteen te verontrusten want zoals de richtlijn stelt<sup>5</sup> is het belangrijk om bij inschakelen van extra hulpverlening het tempo van de patiënt te volgen en intussen de geweldproblematiek als eerstelijnsgezondheidswerker zelf actief op te volgen. Het is jammer dat deze studie niet onderzocht of de huisartsen na deze training er ook in slaagden om de geïdentificeerde maar niet verwezen patiënten extra te ondersteunen.

In deze studie werd overigens nergens vermeld wat het effect was op gezondheid en welbevinden van de verdere behandeling in gespecialiseerde centra voor de gezinnen. Hierover bestaat nog grote onduidelijkheid. Uit een systematische review<sup>6</sup> van 10 heterogene studies (1 527 vrouwen) blijkt dat een intensieve be-

geleiding versus de gebruikelijke zorg van vrouwen in vluchthuizen leidt tot een daling van fysiek geweld, maar dat er onduidelijkheid is over het effect op emotionele mishandeling, depressie, levenskwaliteit en psychologische stress. Van ambulante behandelprogramma's of koppeltherapie is nog geen duidelijke meerwaarde op lange termijn aangetoond.

Als laatste bemerking stellen we vast dat het trainingsaanbod in België niet van dezelfde aard is als deze die onderzocht werd in de studie. De richtlijn van Domus Medica<sup>5</sup> verscheen in 2009 en sindsdien wordt er een training aangeboden voor LOK-vergaderingen door Domus Medica. Deze LOK-training van een tweetal uur gebeurt in samenwerking met een medewerker van een Centrum voor Algemeen Welzijn (CAW). De CEBAM-richtlijn (met online-tool: [www.ifgeweld.be](http://www.ifgeweld.be)) is beschikbaar voor alle huisartsen maar heeft zonder training mogelijks niet dezelfde steunende waarde bij de identificatie en doorverwijzing naar gespecialiseerde centra.

In België hebben de CAW's van de verschillende provincies in 2004 een cel partnergeweld opgericht. Zij bieden hulp aan voor koppels op doorverwijzing.

### Besluit Minerva

Deze goed opgezette studie toont aan dat een doorgedreven training op praktijkniveau van huisartsen en medewerkers (ondersteund met folders, affiches en een referentiepersoon) nuttig is om een betere identificatie van IFG en een vlottere doorverwijzing voor deze problematiek naar gespecialiseerde centra te bekomen. Door de intensiteit van de interventie binnen een anders georganiseerde eerstelijns hulpverlening is extrapolatie naar de Belgische huisartspraktijk moeilijk.

### Voor de praktijk

De huidige aanbeveling van Domus Medica<sup>5</sup> geeft adviezen omtrent de opsporing en aanpak van partnergeweld door de huisarts. Er wordt aangeraden om bij vermoeden van partnergeweld de betrokkenen over mogelijke hulpverlening te informeren. Verder wordt benadrukt dat het belangrijk is om als hulpverlener rekening te houden met de eigen grenzen en te zoeken naar samenwerking. Deze aanbeveling wordt ondersteund door een internationale consensus dat artsen en gezondheidsmedewerkers slachtoffers van IFG moeten helpen identificeren en ondersteunen<sup>7</sup>.

De huidige studie toont het nut aan van intensieve trainingsprogramma's voor huisartsen en andere eerstelijns werkers en kan een belangrijke stimulans zijn om het huidige opleidingsaanbod voor Vlaamse huisartsen te intensifiëren.

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

## Lead time bias en length time bias

### Bias bij kankerscreening

Wanneer men kanker vroegtijdig wil opsporen door systematische screening kan men bij het bepalen van de overleving twee systematische fouten maken. Een eerste fout ('lead time bias') is de indruk van een langere overleving daar waar het alleen gaat om een vroegere diagnose en een langere ziekteduur voor de patiënt. Een tweede fout ('length time bias') is het gevolg van het door screenen selecteren van trager groeiende tumoren met een betere natuurlijke overleving, waardoor de langere overleving minder het gevolg is van screening, maar het gevolg is van de selectie van tumoren met een betere prognose.

#### Lead time bias

Kanker is een ziekte met verschillende stadia. De start is een cel die onttaardt, het eindstadium is overlijden door lokale uitbreiding of door metastasering. Ergens in de loop van dit proces meldt de patiënt zich bij de arts met een symptoom; bloedfluisen, buikpijn, plaslast, een knobbel die er voordien niet was. Een kortere of langere tijd nadien stelt men de diagnose.

Het doel van screenen is het punt van de diagnose te vervroegen tot voor het stadium dat zich klinische symptomen ontwikkelen. Bij kanker ontstaan symptomen meestal als gevolg van lokale doorgroei of door invloed op een vitale functie. De rationaliteit achter screening naar kanker is dat het ontdekken van kanker in een vroeger stadium gelijkstaat met het ontdekken van een kleine kanker met efficiëntere mogelijkheden bij de behandeling.

geboorte — a — b — c — dood

a: eerste kanker cel; b: tumor opspoorbaar via screening; c: eerste symptomen

De tekening stelt de theoretische levenslijn voor van een kankerpatiënt. Op het punt **a** ontstaat er een maligne degeneratie van een cel. Tijdens de eerste periode van lokale groei is het letsel meestal te klein om door een test te worden ontdekt. Vanaf het punt **b** wordt de tumor wel opspoorbaar door een geëigende opsporingstest. Hoe snel **b** ná **a** komt hangt af van het type kanker en van de gebruikte opsporingsmethode. Baarmoederhalskanker ontwikkelt zich in de transitiezone tussen het endometriumslijmvlies en het meerlagig niet-verhoord plaveiselcel epitheel van de uitwendige baarmoedermond. De gebruikte screeningstechniek is door middel van een borsteltje of spateltje cellen af te schrapen ter hoogte van deze transitiezone. Deze methode staat gelijk met rechtstreeks onderzoek en het punt **b** zal zich hier dan ook wellicht relatief dicht bij het punt **a** bevinden. Bij screening naar borstkanker is het zo dat zelfonderzoek door vrouwen meestal tumoren laat vinden van ongeveer één kubieke cm. Mammografie, eveneens een onrechtstreeks onderzoek, laat toe kankers te vinden die ontsnappen aan de gevoeligheid van zelfs geoefende handen. De kwaliteit van de methode doet **b** opschuiven in de richting van **a**.

*Als je op een bepaald punt om de 10 minuten een bus kunt halen dan zal je hem soms aan je neus zien voorbijrijden en soms zal hij samen met je aankomen, maar de gemiddelde wachttijd voor de passagiers zal vijf minuten zijn. Voor screening geldt hetzelfde.*

geboorte — a — b — c — dood  
 geboorte — a — b — s — c — dood  
 lead time

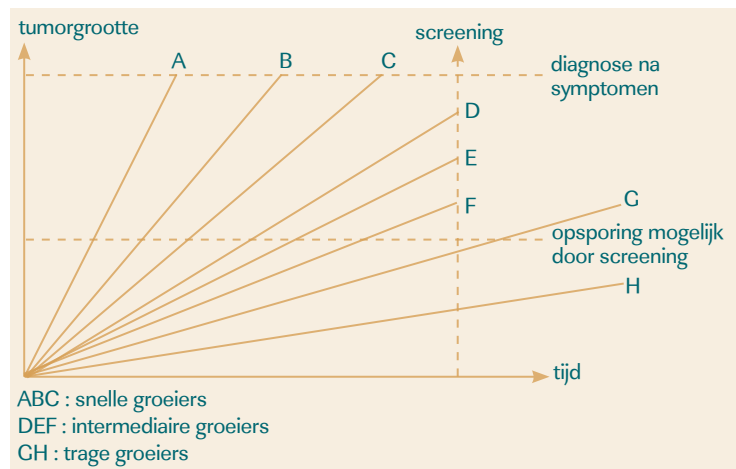
De risicopopulatie die men onderzoekt zal zich steeds tussen **b** (opspoorbaar) en **c** (symptomatisch) bevinden, maar gemiddeld zal ook hier de tijd tussen het moment van de screening en het moment dat zich symptomen zouden voordoen de helft zijn van de detecteerbare preklinische fase. Deze tijdsperiode vanaf de screening (**s**) tot het

M. Lemiengre

ogenblik dat zich theoretisch symptomen zouden voordoen (**c**) noemt men de 'lead time' of 'aanlooptijd'.

'Lead time bias' is dan de vertekening van de resultaten door de 'lead time' wanneer men de overleving van een gescreende populatie vergelijkt met de overleving van een niet gescreende populatie als controlegroep. De gemiddelde 'lead time' kan men berekenen door het bepalen van de incidentie van nieuw gevonden letsels bij opeenvolgende screeningsrondes. Door deze periode toe te voegen aan de overleving van de controlegroep neutraliseert men het effect van de 'lead time'. Doet men dat niet, dan wordt het effect van screening overschat (Garmijn 2012).

#### Length time bias



We weten dat tumoren die uitgaan van hetzelfde weefsel zich toch biologisch verschillend gedragen. Grosso modo stelt men dat er snelle groeiers (ABC) en trage groeiers (DEFCH) zijn. Het interval tussen de screeningsrondes bepaalt hoeveel snelle groeiers er zullen worden opgespoord in de detecteerbare preklinische fase (tussen punt **b** en **c**). Het screeningsinterval kiest men in functie van een veronderstelde winst in levensjaren, de haalbaarheid, de kost en het beperken van de negatieve gevolgen van screening (psychologische belasting, valspositieven). Tumoren A, B en C zijn snelle groeiers en manifesteren zich binnen het screeningsinterval als intervaltumoren. D, E en F zijn intermediaire groeiers en de screening maakt ze zichtbaar voor ze zich klinisch manifesteren. G en H zijn trage groeiers die men op het ogenblik van de screening nog niet kan opmerken, ze vallen onder de screeningsdrempel. Screening zou dus minder agressieve tumoren uitselecteren met een natuurlijke betere prognose en dit in een vroeger stadium. Het vertekende effect hiervan op de resultaten van studies waarbij men de overleving vergelijkt tussen personen waarvan de tumor ontdekt werd tijdens screening en een controlegroep met personen bij wie de tumor werd vastgesteld wanneer hij zich klinisch manifesteerde, noemt men de 'length time bias'. Men kan hiervoor corrigeren wanneer men de overleving kent van snel groeiende tumoren en deze vergelijkt met de overleving van traag groeiende tumoren. Deze gegevens zijn ook afkomstig uit beschrijvend onderzoek en ook hier kunnen ongekende confounders zorgen voor de nodige bias.

Referenties en bron van de figuren: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

**Clusterrandomisatie (Eng: cluster randomisation)**

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van clusterrandomisatie.

**Criteria van Wilson & Jungner (WHO 1968)**

1. Relevant: de op te sporen ziekte moet tot de belangrijke gezondheidsproblemen behoren.
2. Behandelbaar: de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode.
3. Voorzieningen: er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn om de diagnose te stellen.
4. Herkenbaar: er moet een herkenbaar latent stadium bestaan wil de opsporing de moeite lonen.
5. Natuurlijk verloop: het natuurlijk verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
6. Wie is ziek? Er moet overeenstemming bestaan over wie als ziek moet worden beschouwd.
7. Opsporingsmethode: er moet een bruikbare opsporingsmethode bestaan.
8. Aanvaardbaarheid: de opsporingstest moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
9. Kosten-baten: de kosten moeten evenredig zijn met de baten.
10. Continuïteit: het proces van opsporing dient continu te zijn.

*Referentie: Wilson JMC, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968.*

**Deprivatiescore**

Een deprivatiescore is een score die toelaat om het socio-economische risico voor de gezondheid in rekening te nemen. In Schotland bijvoorbeeld gebruikt men de 'Scottish Index of Multiple Deprivation'\* die regelmatig aangepast wordt. De scorelijst bevat 37 indicatoren in zeven domeinen: huidig inkomen, werk, gezondheid, schoolopleiding en vaardigheden, toegang tot openbare diensten en openbaar vervoer, woonomstandigheden en criminaliteit.

\* SIMD. Using the Scottish Index of Multiple Deprivation 2006. Scottish Executive National Statistics Publication. <http://simd.scotland.gov.uk/>

**HR - Hazard Ratio**

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel, dat toelaat 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 de 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.

**I<sup>2</sup> van Higgins**

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een

I<sup>2</sup> van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

**Intention to treat analyse**

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

**IQR (InterQuartile Range)**

De interkwartiele afstand is een maat voor spreiding van de waarnemingen in een studie. Dit is het verschil tussen de derde en de eerste kwartiel (P75-P25) en beschrijft de grenzen waartussen de middelste 50% van de waarnemingen liggen.

**NNT - Number needed to treat**

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende een bepaalde periode om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen of te genezen.

**OR - Odds ratio**

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

**Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)**

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

**Q-test**

De Q-toets laat toe om aan te tonen dat er geen sprake is van heterogeniteit, zonder de heterogeniteit te meten. De I<sup>2</sup> test is dus een goede aanvulling van de Q-toets

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

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.

**Stratificatie**

Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status, etc. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of versturende variabelen op te vangen.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Type 2-diabetes bij ouderen: NPH insuline of insuline glargine?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Lee P, Chang A, Blaum C, et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and Neutral Protamine Hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:51-9.

**Besluit van Minerva:** deze narratieve review van vijf door de producent van insuline glargine gefinancierde RCT's toont een statistisch voordeel aan van insuline glargine versus NPH insuline bij ouderen met onvoldoende gecontroleerde diabetes onder orale antidiabetica. De incidentie van nachtelijke en ernstige nachtelijke hypoglykemie is lager met insuline glargine, maar de klinische relevantie hiervan is beperkt. Een ouder systematisch overzicht met meer studies bevestigt het gunstiger effect op HbA1c en op (alle) ernstige hypoglykemieën niet. De kosten/batenverhouding van insuline glargine versus insuline NPH blijft een belemmering.

- **Apixaban versus aspirine bij patiënten met voorkamerfibrillatie post CVA/TIA en met tegenaanwijzingen voor warfarine** P. Chevalier

**Bespreking van:** Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a pre-defined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.

**Besluit van Minerva:** deze publicatie toont aan dat het voordeel van apixaban versus aspirine voor de preventie van CVA of systemische embolie hetzelfde is bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico, onafgezien of ze al dan niet een CVA of TIA doormaakten. In de AVERROES-studie is apixaban niet vergeleken met een vitamine K-antagonist die zeer dikwijls aangewezen was, maar niet toegepast werd bij de patiënten van deze studie.

- **Denosumab, raloxifen en zoledroninezuur voor postmenopauzale osteoporose?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Gauthier K, Bai A, Perras C, et al. Denosumab, raloxifene, and zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: clinical effectiveness and harms [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 (rapid response report: systematic review).

**Besluit van Minerva:** alendronaat blijft (met zoledroninezuur) het best geëvalueerde geneesmiddel voor de preventie van vertebrale en niet-vertebrale osteoporotische fracturen, maar de preventie van al deze fracturen is alleen goed onderbouwd na een broosheidfractuur. De andere geneesmiddelen zijn niet geëvalueerd in de tweede lijn (bij geen of onvoldoende adequate respons of intolerantie voor orale bisfosfonaten).

- **Diabetespatiënten en zorgende apothekers** C. Laekeman

**Bespreking van:** Mehuis E, Van Bortel L, De Bolle L, et al. Effectiveness of a community pharmacist intervention in diabetes care: a randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:602-13.

**Besluit van Minerva:** deze studie met een beperkte methodologische kwaliteit besluit dat een interventie van de apotheker de glykemiecontrole positief kan beïnvloeden bij patiënten met type 2-diabetes. Het effect is echter gering en niet eenduidig. Langdurig onderzoek met voldoende oog voor het standpunt van de patiënt moet de duurzaamheid van dergelijke initiatieven aantonen.

- **Probiotica versus placebo bij acute gastro-enteritis** M. Van Winckel

**Bespreking van:** Vandenplas Y, De Hert SC; the PROBIOTICAL-study group. Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement Probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:862-67.

**Besluit van Minerva:** deze studie toont aan dat probiotica de duur van diarree bij kinderen tussen drie maanden en vijftien jaar met een halve tot één dag kunnen verkorten zonder bewezen effect op complicaties en met een mogelijke bias door ander medicatiegebruik.