



Minerva

1 februari 2015 | volume 14

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

Ik wil gelezen worden! 1
Marc Lemiengre, Michel De Jonghe

MINERVA

**Benzodiazepinegebruik verminderen bij ouderen:
welke interventies werken best?** 2
Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont

**In welke mate hebben vals-positieve
resultaten van screeningsmammografie
negatieve psychologische gevolgen?** 4
Gilles Henrard

**COPD: nut van de vaste associatie van
indacaterol met glycopyrronium** 6
Pierre Chevalier

**Preventie van diabetes in een realistische
omgeving** 8
Catherine Veys

**Effect van screening en leefstijladviezen op de
incidentie van ischemische hartziekten in de
algemene bevolking** 10
André Crismer

EBM-BEGRIPPEN

Vals-positieve testresultaten beoordelen 12
Gilles Henrard

VERKLARENDE WOORDENLIJST



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle 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.

Redactie

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Catherine Demonie, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Medewerkers aan dit nummer

- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactie: Catherine Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

Belangenconflicten

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.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat:
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~
09 332 24 55 ~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF:

CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles
~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website www.minerva-ebm.be

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

HDD Graphics, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

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: 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, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in 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.

Ik wil gelezen worden!

Een onafhankelijk tijdschrift uitgeven is geen evidentie. Zoals elk tijdschrift heeft 'Minerva' periodes waar alles voor de wind gaat en periodes waar we stevige stormen moeten trotseren. Zo'n stormachtige episode hebben we nu 'gelukkig' achter de rug. Helaas hebben we tijdens die periode beslissingen genomen die het contact met u als lezer op de tocht hebben gezet. De snelle overgang naar alleen een elektronische versie in combinatie met een nieuwe website die nog onvoldoende performant is, bleek achteraf niet de gelukkigste beslissing te zijn. Als redactie hadden we het gevoel het contact met onze lezers te verliezen.

Een tijdschrift is maatschappelijk alleen maar relevant wanneer het gelezen wordt. 'Minerva' wil als tijdschrift relevant zijn voor de beroepsgroep, dat is voor elke hulpverlener (huisarts, verpleegkundige, kinesitherapeut, apotheker) die werkzaam is in de eerste lijn. Door op een zeer kritische manier en onafhankelijk van drukingsgroepen onderzoeksresultaten uit de internationale medische literatuur te bespreken, willen we niet alleen de literatuur ontsluiten en toegankelijk maken, maar ook de consequenties voor de dagelijkse praktijk toelichten. Nu mag de boodschap die je hebt nog zo relevant zijn, je hebt een drager nodig om die boodschap bij de potentiële lezer te brengen. Tot voor kort was papier de enige drager. De elektronische dragers die via het internet toegankelijk zijn, presenteren zich momenteel als belangrijke concurrenten. Maar, wil je als tijdschrift van een gedrukte naar een elektronische versie overstappen, dan kan dat alleen wanneer u als lezer hierin een meerwaarde kan ontdekken. Meerwaarden zijn bijvoorbeeld: snelheid, overzicht, gelaagdheid (kernboodschappen in evidentie brengen), verbreding door een toegankelijke verbinding met de artikels die reeds over dit onderwerp werden besproken en zelfs met relevante aanbevelingen. Als lezer zou u eveneens kunnen vragen om over bepaalde onderwerpen snel een update te krijgen. De mogelijkheden lijken onbeperkt, maar de ontwikkeling van een website die voldoet aan deze eisen vraagt tijd. Dat is de reden waarom we ervoor kiezen om alle lezers die in ons adressenbestand zitten, opnieuw te voorzien van een gedrukte versie van ons tijdschrift. Terzelfdertijd zullen we de overgang naar een elektronische vorm grondig voorbereiden en erop toezien dat we in samenspraak met u als lezer tegemoetkomen aan ieders persoonlijke voorkeuren.

De redactie werkt ook nauw samen met EBM Practice Net. Het ligt zeker in de lijn van de verwachtingen dat de informatie van 'Minerva' elektronisch gekoppeld zal worden aan de informatie die nu reeds beschikbaar is via EBM Practice Net. Al het intellectuele werk om die link te maken is klaar, maar enkele praktische hindernis-

sen moeten nog gesloopt worden. De huisarts zou dan alle informatie (aanbevelingen, kritische artikelen, diagnostische tools, enz...) kunnen raadplegen vanuit het individuele patiëntendossier na het invoeren van een gecodeerde diagnose. Hierdoor kan hij 'on the spot' zijn beleid afstemmen op de gangbare aanbevelingen.

Juist voor de huisarts is deze evolutie een uitdaging. Hoe meer we eisen van de elektronica, hoe gedisciplineerder we zullen moeten omgaan met de gegevens van ons EMD. Computers herkennen grotendeels alleen codes. Artificiële intelligentie die het handelen van de huisarts kan ondersteunen, kan maar functioneren wanneer de data voor het systeem beschikbaar zijn. Huisartsen zullen alleen van die ondersteuning kunnen genieten wanneer alle gegevens volledig zijn en zich op de juiste plaats bevinden. Dat zal alleen mogelijk zijn wanneer de huisarts de tijd en de energie opbrengt om zorgvuldig en gestructureerd data in het EMD van de patiënt in te brengen en dit beschouwt als een stuk van zijn professionaliteit.

EBM is zelf een product van de explosie van mogelijkheden door de elektronica. Complexe statistische berekeningen die inzicht brachten op effecten binnen grote groepen, werden toegankelijk voor een groot aantal onderzoekers. Deze nieuwe wetenschappelijk onderbouwde informatie moest haar weg vinden naar de consultatiekamer waar ze toegepast wordt om de zorg voor de patiënt uiteindelijk beter te maken. 'Minerva' wil als radertje in dit geheel blijven functioneren met een zorgvuldige selectie en kritische presentatie van onderzoeksresultaten die het werk van artsen en andere hulpverleners in de eerste lijn kan sturen en onderbouwen. Dat willen we zeker blijven waarmaken en we willen ook blijven meezoeken naar manieren om deze informatie op een efficiënte manier op de werkplaats van de arts tijdens de consultatie te brengen teneinde de klinische beslissingen te sturen en te ondersteunen.

Marc Lemiengre
Michel De Jonghe

Benzodiazepinegebruik verminderen bij ouderen: welke interventies werken best?

Achtergrond

Het gebruik van benzodiazepines bij ouderen blijft hoog (12 tot 32%)¹ en is zelfs hoger bij ouderen met depressie en angst (57 tot 59%)². In België gebruikte in 2006 meer dan 50% van de rusthuisbewoners benzodiazepines³. Ouderen metaboliseren deze moleculen trager en zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten: cognitieve achteruitgang, vallen, breuken, verkeersongevallen, delier en afhankelijkheid. Deze systematische review met meta-analyse gaat na welke interventies het meest werkzaam zijn om het gebruik van benzodiazepines bij ouderen te verminderen.

Samenvatting

Duiding

Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie

Could RL, Coulson MC, Patel N, et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;204:98-107.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Medline, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Trials; tot 6 oktober 2012.

Geselecteerde studies

- RCT's bij patiënten van minstens 50 jaar oud
- studies met interventies om het benzodiazepinegebruik te verminderen of om het voorschrijfgedrag te veranderen
- studies die interventies om het benzodiazepinegebruik te verminderen vergelijken met een niet-actieve controlegroep (wachlijsten, gewone zorg) of met een actieve controlegroep (placebopil, sociale steun/praten/educatie of psychotherapie)
- exclusie van studies waarvan gegevens ontbreken om het effect van de interventie te berekenen en van studies met minder dan 5 deelnemers
- 2848 RCT's geïdentificeerd, uiteindelijke selectie van 16 RCT's (10 studies met interventies op het afbouwen van benzodiazepines en 8 studies met interventies op het voorschrijfgedrag).

Bestudeerde populatie

- afbouwstudies: gemiddelde leeftijd van 74,1 jaar; 73,4% vrouwen
- interventies op voorschrijfgedrag: gemiddelde leeftijd van 79,4 jaar; 77,4% vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: werkzaamheid van interventies om het gebruik van benzodiazepines stop

Tabel 1. Resultaten van de studies over afbouw van benzodiazepines bij de patiënt.

Gesuperviseerde afbouw van benzodiazepines	gepoolde OR (95% BI); NNT	OR (95% BI); NNT na 0,5-3 maanden	OR (95% BI); NNT na 12 maanden
+ psychotherapie	5,06 (2,68 tot 9,57); 3	3,90 (1,94 tot 7,82); 4	3 (1,43 tot 6,28); 5
+ herevaluatie van het voorschrift	1,43 (1,02 tot 2,02); 13		
+ farmacotherapie	niet significant	niet significant	

Tabel 2. Resultaten van de studies over interventies op het voorschrijven van benzodiazepines.

	OR (95% BI); NNT
Multifactoriële interventie	1,37 (1,10 tot 1,72); 15
Eenvoudige interventie	niet significant

NNT: number needed to treat; OR: odds ratio

Klinische vraag

Welke zijn de meest werkzame interventies om het benzodiazepinegebruik te verminderen bij ouderen?

te zetten versus controle; behoud van het effect op korte termijn (0,5 tot 3 maanden) en op lange termijn (12 maanden)

- berekening van de **odds ratio** voor het gebruik van benzodiazepines op patiënt- of op voorschrijfniveau.

Resultaten

- zie tabellen 1 en 2.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gesuperviseerde afbouw van benzodiazepines gecombineerd met psychotherapie een te overwegen optie is bij ouderen, hoewel andere strategieën zoals herevaluatie van de medicatie omwille van pragmatische redenen ook nodig kunnen zijn.

Financiering van de studie Mental Health of Older Adults and Dementia Clinical Academic Group at the Institute of Psychiatry, King's College London, South London en Maudsley National Health Service Foundation Trust.

Belangenconflicten van de auteurs geen.

Methodologische beschouwingen

Voor de rapportering van de systematische review en meta-analyses gebruikten de auteurs de **PRISMA**-richtlijnen⁴. Drie onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies met discussie en consensus bij discordantie. Het stroomdiagram van de meta-analyse is correct weergegeven. De auteurs gebruikten de Cochrane-criteria⁵ voor het opsporen van de klassieke vormen van bias (sequentiële toewijzing, geheimhouding van de toewijzing, blinding van de evaluatoren, evaluatie van ontbrekende gegevens en onvolledige vermelding van de resultaten). In elke studie vonden ze minstens 1 vorm van bias en in de meerderheid van de studies vonden ze er 3 tot 4. Ze voerden statistische toetsen uit om de heterogeniteit van de studies te onderzoeken en meta-regressie-analyses om het verband te evalueren tussen het soort interventie en het vastgestelde effect. Ze keken ook of er sprake was van publicatiebias en hielden hier indien nodig rekening mee bij de analyse van de resultaten. Over de kenmerken van de deelnemers zijn geen gegevens beschikbaar. Door de uitgebreidheid van de klinische vraag en de methodologische problemen moesten de onderzoekers beroep doen op talrijke en soms complexe statistische toetsen.

Resultaten in perspectief

De klinische vraag van deze systematische review met meta-analyse is zeer ruim, waardoor de interpretatie van de resultaten moeilijk is. Voor de deelnemers was alleen de leeftijd een inclusiecriteria. De studies includeerden thuiswonende ouderen, bewoners van rusthuizen en van woon- en zorgcentra. In de meeste studies rapporteerden de deelnemers slaapproblemen en angst. Over andere mogelijke pathologieën zoals depressie, bipolaire stoornissen, reacties op stressfactoren of neurose zijn

geen gegevens beschikbaar. We weten ook niet of de deelnemers of hun omgeving al dan niet gemotiveerd waren om het gebruik van benzodiazepines te verminderen. Ook de interventies zijn niet duidelijk omschreven: waaruit bestond psychotherapie of educatie precies? Of waaruit bestonden de multifactoriële en de eenvoudige interventies? Door wie werden de interventies uitgevoerd? Welke rol hadden de mantelzorgers? De auteurs onderzochten alleen het benzodiazepinegebruik. Belangrijke uitkomstmaten zoals cognitieve achteruitgang, vallen, verkeersongevallen, hospitalisatie of mortaliteit werden niet geëvalueerd. Ook al was dit niet de doelstelling van de meta-analyse, toch zijn we van mening dat deze klinische uitkomstmaten van belang zijn voor de zorgverstreker en voor de patiënt.

De auteurs richtten zich op de oudere populatie, wat een goed uitgangspunt is. Om praktische aanbevelingen te kunnen formuleren moet aan een aantal voorwaarden voldaan worden: een exacte definitie van de pathologie, gebruik van gestandaardiseerde meetinstrumenten (bv. Beers-criteria⁶, STOPP/START-criteria⁷), een zeer duidelijke beschrijving van de interventies en de toepassingsmodaliteiten, een zorgcontext die min of meer overeenkomt met deze in België, en de beschikbaarheid/toegankelijkheid (ook financieel) van de beschreven interventies en de professionele krachten. Spijtig genoeg laat deze systematische review niet toe om praktische besluiten te formuleren. We kunnen hoogstens veronderstellen dat bij pogingen om het benzodiazepinegebruik in een specifieke zorgcontext te verminderen of te stoppen, een multifactoriële aanpak met inbegrip van psychotherapie de voorkeur geniet.

Referenties

1. Dionne PA, Vasiliadis HM, Latimer E, et al. Economic impact of inappropriate benzodiazepine prescribing and related drug interactions among elderly persons. *Psychiatr Serv* 2013;64:331-8.
2. Préville M, Vasiliadis HM, Bossé C, et al. Pattern of psychotropic drug use among older adults having a depression or an anxiety disorder: results from the longitudinal ESA study. *Can J Psychiatry* 2011;56:348-57.
3. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DC, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
5. Higgins JP, Altman DC, Sterne JA. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0)* (eds JP Higgins, S Green). The Cochrane Collaboration, 2011.
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.
7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014 Oct 16 [Epub ahead of print].
8. Chevalier P, Debauche M, Dereau P, et al. Assuétude aux médicaments. *Recommandations de bonne pratique*. SSMC 2009.
9. Baldwin D, Aitchison K, Bateson A, et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol* 2013;27:967-71.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van goede methodologische kwaliteit omvat een zeer ruime onderzoeksvraag en laat niet toe om praktische besluiten te formuleren voor de clinicus. Onder de onderzochte interventies lijkt een multifactoriële aanpak met inbegrip van psychotherapie het meest werkzaam te zijn om het benzodiazepinegebruik bij ouderen te verminderen of stop te zetten

Voor de praktijk

Afhankelijkheid van benzodiazepines is in België zeker bij ouderen een veel voorkomend probleem en geneesmiddelenverslaving is een uitdaging voor gezondheidswerkers⁸. Naast de praktische aanbevelingen voor mogelijke afbouw dient men de problematiek in zijn geheel te bekijken⁹. Voor sommige indicaties kan een benzodiazepine op korte termijn nuttig zijn. Vanaf het eerste voorschrift is het noodzakelijk om de potentieel ernstige ongewenste effecten te bespreken met de patiënt. In die zin is het nuttig om de therapeutische doelstelling van elke patiënt af te stemmen op deze van de arts. Bij het hernieuwen van een benzodiazepinevoorschrift wordt best telkens nagegaan of het voorschrift nog relevant is en dient men de patiënt te wijzen op het risico van afhankelijkheid. De patiënt goed informeren kan toelaten om gezamenlijk te beslissen of de behandeling wordt verdergezet of aangepast. Als alternatieve behandelingen voor benzodiazepines falen of als afbouwen moeilijk lukt, moet volgens een Britse werkgroep een bewuste vraag van de patiënt naar een benzodiazepine niet automatisch afgewezen worden, maar moet gezamenlijk worden overlegd over een verdere geschikte behandeling⁹.

In welke mate hebben vals-positieve resultaten van screeningsmammografie negatieve psychologische gevolgen?

Achtergrond

Elke screening heeft theoretisch gezien ook een negatieve keerzijde (kosten, ongewenste effecten en/of overdiagnose¹). Het nut van systematische borstkankerscreening staat momenteel niet vast²⁻⁴. Daarom is het des te belangrijker om de ongewenste effecten te onderzoeken teneinde vrouwen goed te kunnen informeren over de voordelen en de risico's van deze interventie. De hier besproken studie tracht hierop gedeeltelijk te antwoorden door te onderzoeken welke gevolgen een vals-positief resultaat heeft op de kwaliteit van leven en in welke mate dit resultaat angst induceert.

Klinische vraag

Hebben vals-positieve resultaten bij systematische screeningsmammografie een effect op de kwaliteit van leven en op angstinductie in vergelijking met negatieve testresultaten?

Samenvatting

Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Tosteson AN, Fryback DC, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med* 2014;174:954-61.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria van de DIMST-studie: vrouwen die zich aanbieden voor screeningsmammografie en akkoord zijn met een follow-up mammografie
- exclusiecriteria van de DIMST-studie: vrouwen met een focaal dominant gezwel, helder of bloedrig tepelverlies, voorgeschiedenis van borstkanker behandeld met een borstsparende operatie, borstimplantaat of mogelijkheid van zwangerschap; in de hier besproken DIMST-QoL werden vrouwen geëxcludeerd bij wie tijdens de DIMST-studie borstkanker was vastgesteld
- 1450 vrouwen uitgenodigd; 1226 geïncludeerd (22 centra in de V.S.); 12 maanden follow-up van 1028 vrouwen (83,8%); vrouwen met een vals-positief resultaat op mammografie waren wat jonger.

Onderzoekopzet

- **prospectieve cohortstudie** via telefonische enquête
- de DIMST-QoL is een substudie van de Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DIMST) die de diagnostische accuraatheid van digitale mammografie vergeleek met conventionele mammografie
- opvolging van 2 groepen vrouwen: een ad random steekproef van vrouwen met een vals-positief resultaat en een steekproef van vrouwen met een negatief resultaat op mammografie (vergelijkbaar qua centrum en min of meer qua leeftijd met de eerste steekproef)
- telefonisch interview kort na de mammografie en vervolgens na ongeveer 1 jaar.

Uitkomstmeting

- bij aanvang en na 1 jaar: evaluatie van angst (verkorte versie van de Spielberger State-Trait Anxiety Inventory: STAI-6: met scores van 20 tot 80, hoe hoger de score hoe meer angst), kwaliteit van leven (EQ-5D: mobiliteit, zelfzorg, gewone activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie met scores van -0,11 tot 1,0; hoe hoger de score hoe beter de kwaliteit van leven) en de huidige gezondheidstoestand (schaal van 0 tot 100, hoe hoger de score hoe beter de gezondheidstoestand)
- na 1 jaar: supplementaire vragen over de consumptie van borstgerelateerde medische zorg, intentie om in de toekomst mammografie te ondergaan, afstand die men wil afleggen om een hypothetisch, nieuw, meer accuraat type van mammografie te ondergaan, keuze tussen 2 nieuwe types mammografie die even accuraat zijn als de huidige maar een type met minder vals-positieve resultaten en een type met minder borstcompressie

- t-test en χ^2 -toets voor de vergelijking van beide groepen; **logistische regressie-analyse** voor de supplementaire vragen na 1 jaar.

Resultaten

- angst (STAI-6):
 - ~ bij aanvang: significant meer angst in de groep met vals-positief dan in de groep met negatief resultaat (geen p-waarde vermeld)
 - ~ verschil tussen aanvang en follow-up: significante daling van angst in de vals-positieve groep (gemiddeld verschil van -1,53 met 95% BI van -2,70 tot -0,35); matige, niet-significante daling in de negatieve testgroep
- kwaliteit van leven (EQ-5D): geen statistisch significante verschillen tussen de groepen bij aanvang, bij follow-up of tussen aanvang en follow-up
- supplementaire vragen bij follow-up:
 - ~ geen verschil tussen vals-positieve en negatieve groep in intentie om binnen de 2 jaar een mammografie te ondergaan (resp. 93,5% en 93,4%)
 - ~ significant meer vrouwen in de vals-positieve groep geven aan dat ze in de toekomst waarschijnlijk 'meer geneigd' zullen zijn om zich te laten screenen (25,7% versus 14,2%, $p < 0,01$)
 - ~ uit de multivariate analyse blijkt dat een vals-positieve testuitslag de intentie om in de toekomst een screeningsmammografie te ondergaan zou verdubbelen (OR 2,12; 95% BI van 1,54 tot 2,93)
 - ~ de meeste vrouwen in beide groepen zouden tot 4 uur reizen om een hypothetische test te ondergaan met minder vals-positieve resultaten (66,5% van de negatieve testgroep en 70,6% van de vals-positieve testgroep)
 - ~ evenveel vrouwen in beide groepen denken angstiger te zullen zijn in het geval van een vals-positief resultaat in de toekomst: matig tot veel angst bij 57,1% in de negatieve testgroep en bij 52,7% in de vals-positieve testgroep; extreem veel angst bij 4,1% in de negatieve testgroep en bij 6,3% in de vals-positieve testgroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vals-positief resultaat op mammografie op korte term meer angst veroorzaakt, maar niet op lange termijn, zonder een daling in kwaliteit van leven of gezondheidstoestand. Vals-positieve screeningsresultaten verhogen de intentie om in de toekomst verdere screening te ondergaan maar niet de bereidheid om meer afstand af te leggen en op die manier een vals-positief resultaat te vermijden. Deze resultaten zijn relevant voor klinici die advies moeten geven aan vrouwen over screening en voor de organisaties die richtlijnen ontwikkelen.

Methodologische beschouwingen

De onderzoeksvraag van deze studie is relevant en de uitkomstmaten zijn gericht op de patiënt. Bij deze eenvoudige methodologie moeten we rekening houden met het feit dat het hier gaat om een substudie met een populatie die deelnam aan een studie met een andere doelstelling. Vandaar waarschijnlijk dat de auteurs kozen voor telefonische opvolging en er geen evaluatie kon gebeuren vóór de aankondiging van een vals-positief resultaat (wat zeer informatief zou geweest zijn). Bij aanvang waren er geen statistisch significante verschillen voor het risico van borstkanker, etniciteit en subjectieve inschatting van de gezondheid (schaal van 1 tot 100). De deelnemers aan deze studie waren vrijwilligers die gemotiveerd waren om zich te laten screenen en zijn misschien niet representatief voor de algemene bevolking. Zoals de auteurs zelf aangeven is de literatuur over de psychologische effecten van de mededeling van een vals-positief testresultaat vrij omvangrijk. In de hier besproken studie wilden de auteurs 2 algemene meetinstrumenten (STAI-6 en EQ-5D) gebruiken die zouden toelaten om de nadelen van borstkankerscreening te vergelijken met de nadelen van andere interventies. In een commentaar op de studie wijst Kroenke op een probleem met de gevoeligheid van de meetinstrumenten⁵. De STAI-6-vragenlijst evalueert angst in het algemeen en niet angst gerelateerd aan een bepaalde aandoening. De EQ-5D bevat 5 items (mobiliteit, pijn, zelfzorg en algemene activiteiten) waarvan er 4 niet gevoelig zijn voor de aankondiging van een vals-positief testresultaat. De berekening van de index voor kwaliteit van leven en gezondheidstoestand ('health utility') met de EQ-5D lijkt ons complex en de auteurs vermelden dat ze hierbij een weging gebruikten op basis van de Amerikaanse populatie. We weten dus niet of deze berekening toepasbaar is in de Belgische context.

Resultaten in perspectief

Het groot aantal vals-positieve testresultaten bevestigt de klinische relevantie van de onderzoeksvraag. De frequentie van dit aantal varieert naargelang de prevalentie van borstkanker bij de populatie die de screening ondergaat (zie ook *methodologisch artikel in dit nummer, blz. 12*). Hubbard et al. stelden vast dat na 10 jaar jaarlijkse screening de cumulatieve probabilmiteit voor een vrouw

om minstens 1 vals-positief testresultaat mee te maken 61,3% bedraagt⁶. Het geringe effect op angst dat de auteurs in de hier besproken studie vaststellen kan te maken hebben met een tekort aan gevoeligheid van de gebruikte meetinstrumenten (vragenlijsten) (*cf. methodologische beschouwingen*). Mogelijk is ook het horen van een vals-positief resultaat op zich niet angstinducerend, maar eerder het geconfronteerd worden met de idee van borstkanker en/of van het zich engageren in een screeningsproces. Het is ook mogelijk dat het verwachte voordeel van screening overschat is. De motivatie om meer dan 4 uur te reizen om te kunnen genieten van een hypothetische, nieuwe, performantere test was groot en dit bij alle vrouwen, zowel met negatief als met vals-positief testresultaat. Op de 488 vrouwen met een vals-positief testresultaat waren er 229 vrouwen die bij de aanvangsmeting al wisten dat ze geen kanker hadden (dus een geruststellende boodschap). De verschillen tussen de groep met vals-positieve resultaten en de groep met negatieve testresultaten zijn niet statistisch getoetst.

Referenties

1. Michiels B. Overdiagnose. [Editoriaal] *Minerva* 2013;12(8):92.
2. Lemiengre M. Nut van borstkankerscreening: toenemende onzekerheid. *Minerva online* 15/07/2014.
3. Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366.
4. Poelman T. Heeft het huidige borstkankerscreeningsprogramma nog een toekomst? *Minerva* 2014;13(6):66.
5. Kroenke K. Are the harms of false-positive screening test results minimal or meaningful? *JAMA Intern Med* 2014;174:961-3.
6. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:481-92.
7. European Breast Cancer Network (EBCN) Coordination Office. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition 2006.
8. Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. *Good Clinical Practice (CCP)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

Financiering van de studie National Cancer Institute (USA) dat in geen enkele stadium van de studie tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende instituten en organisaties; van de andere auteurs zijn geen gegevens bekend.

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat er een jaar na de mededeling van screeningsresultaten geen verschil is op het vlak van angst en kwaliteit van leven tussen vrouwen die een negatief testresultaat kregen en vrouwen die een vals-positief testresultaat kregen. Bij de vrouwen die een vals-positief testresultaat kregen was de angst in het begin tijdelijk hoger. De relatieve impact van de aankondiging van een vals-positief testresultaat op het vlak van angst moet nog verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

In België blijft 2-jaarlijkse mammografie voor de opsporing van borstkanker aanbevolen bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar⁷, hoewel deze aanbeveling ter discussie staat²⁻⁴. Men dient rekening te houden met psychologische factoren van de screening, namelijk angst bij vals-positieve testresultaten. Het KCE stelt een aantal instrumenten ter beschikking als hulpmiddel voor de huisarts om via goede informatie, met de vrouwen tot een gezamenlijke besluitvorming te komen⁸.

COPD: nut van de vaste associatie van indacaterol met glycopyrronium

Achtergrond

De internationale GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease)-consensus wordt jaarlijks herwerkt en raadt bij COPD meer en meer associatiebehandelingen aan. Sinds 2011 hanteert GOLD voor de patiënten met COPD een nieuwe indeling in 4 groepen (ABCD) naargelang de klinische symptomen en/of het aantal exacerbaties. Parallel aan de nieuwe GOLD-aanbevelingen kwamen er vaste associaties op de markt van langwerkende bronchodilatoren (langwerkend bèta-2-mimeticum + langwerkend anticholinergicum) of van langwerkende bronchodilatoren met een inhalatiecorticosteroid. In de toekomst zijn nog meer vaste associaties te verwachten en is er zelfs een drievoudige associatie aangekondigd (umeclidinium + vilanterol + fluticason). Beschikken we over evidentie dat deze vaste associaties nuttig zijn? De terugbetaling van een eerste vaste associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met een langwerkend anticholinergicum is een goede gelegenheid om de evidentie nader te bekijken.

Klinische vraag

Welke zijn bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD de werkzaamheid (vermindering van exacerbaties) en de tolerantie van de vaste associatie van het langwerkend bèta-2-mimeticum indacaterol met het langwerkend anticholinergicum glycopyrronium versus glycopyrronium en tiotropium in monotherapie over 62 weken behandeling?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Referentie

Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.

Bestudeerde populatie

- 2244 veertigplussers met COPD (GOLD-III of IV volgens de GOLD-richtlijnen van 2010); gedurende het laatste jaar minstens 1 exacerbatie die een systemisch corticosteroid of een antibioticum of beiden vereisten (=minstens 1 matige exacerbatie); rokers of ex-rokers met minstens 10 pakjaren
- talrijke exclusiecriteria: o.a. exacerbaties die een behandeling vereisten (antibiotica, systemische corticosteroiden, hospitalisatie) in de 6 voorbije weken of tijdens de periode vóór inclusie, patiënten met diabetes die niet onder controle is, patiënten die niet in staat zijn om een poederinhalator te gebruiken of die niet therapietrouw zijn ...
- karakteristieken van de patiënten: gemiddelde leeftijd 63 jaar, 75% mannen, gemiddeld 44 tot 47 pakjaren, 38% huidige rokers, post-bronchodilatatie FEV₁ gemiddeld 37% van de voorspelde waarde, 22% tot 24% van de patiënten had in het voorbije jaar ≥ 2 exacerbaties, 75% nam een inhalatiecorticosteroid (ook verder tijdens de studie).

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde (tiotropium open-label), gecontroleerde, internationale (27 landen), multicenter (n=362) parallelgroepenstudie
- interventie: QVA149 (indacaterol 110 μg + glycopyrronium 50 μg) (n=741) versus glycopyrronium 50 μg (Breezhaler, n=741) en in open-label versus tiotropium 18 μg (Handihaler, n=742); toediening 1 maal per dag
- stopzetting van langwerkende bronchodilatoren (incl. theofylline)
- studieduur: 64 weken (opvolging mogelijk tot 76 weken maar de resultaten voorbij 64 weken zijn niet beschikbaar)
- **gemodificeerde intention to treat analyse** (min. 1 dosis) en **LOCF**-methode (Last Observation Carried Forward) voor de primaire uitkomstmaat.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties voor QVA149 versus glycopyrronium (op basis van patiëntendagboek en 2-wekelijks telefonisch contact)
- secundaire uitkomstmaten: aantal matige tot ernstige COPD-exacerbaties voor QVA149 versus tiotropium, FEV₁, gezondheidstoestand (St George's respiratory Questionnaire - SGRQ), tijd tot optreden van een matige tot ernstige exacerbatie,

aantal dagen met een exacerbatie

- ongewenste effecten (evaluatie tot 30 dagen na het stopzetten van de studiemedicatie).

Resultaten

- studie-uitval: 25%
- primaire uitkomstmaat 'risico van matige tot ernstige exacerbaties met QVA149 versus glycopyrronium': resp. risico van 0,84 (95% BI van 0,75 tot 0,94) versus 0,95 (95% BI van 0,85 tot 1,06); relatief risico =0,88 (95% BI van 0,77 tot 0,99; p=0,038)
- secundaire uitkomstmaten: RR voor matige tot ernstige exacerbaties met QVA149 versus tiotropium van 0,90 (95% BI van 0,79 tot 1,02; p=0,096); SGRQ: geen klinisch relevant (minstens 4 eenheden) gemiddeld verschil tussen de studie-armen; aantal patiënten met minstens 4 eenheden verschil in SGRQ na 64 weken niet significant verschillend
- aantal patiënten met ongewenste effecten: 678 (93%) op 729 patiënten in de QVA149-groep, 694 (94%) op 740 patiënten in de glycopyrroniumgroep en 686 (93%) op 737 patiënten in de tiotropium-groep
- aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten: 167 (23%) met QVA149, 179 (24%) met glycopyrronium en 165 (22%) met tiotropium; vooral verergering van COPD: 107 (15%) met QVA149, 116 (16%) met glycopyrronium en 87 (12%) met tiotropium.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat QVA149, een associatie van 2 bronchodilatoren, superieur is voor de preventie van matige tot ernstige COPD-exacerbaties versus het langwerkend anticholinergicum glycopyrronium in monotherapie. Er is tegelijkertijd een verbetering in longfunctie en gezondheidstoestand. Deze resultaten tonen het potentieel aan van dubbele bronchodilatatie als therapeutische optie bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD.

Financiering van de studie Novartis Pharma AG financierde de studie en 2 medische professionele redacteurs voor hun bijdrage aan het finale rapport.

Belangenconflicten van de auteurs 5 auteurs zijn werknemers van Novartis Pharma AG en werkten mee aan het protocol, de voorbereiding en de realisatie van de studie, en aan de analyse en de interpretatie van de resultaten; de 5 overige auteurs verklaren verschillende belangenconflicten te hebben omwille van vergoedingen van meerdere farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Methodologisch gezien bevat de studie verschillende positieve punten. De auteurs randomiseerden op toevallige wijze met stratificatie van de patiënten naargelang hun rookgedrag (al dan niet huidige roker) en het al dan niet gebruik van ICS. De geheimhouding van de toewijzing lijkt correct (behalve voor tiotropium). De primaire uitkomstmaat is geen intermediaire uitkomstmaat zoals in veel studies die de werkzaamheid evalueren van nieuwe bronchodilatoren. Exacerbaties van COPD versnellen het verlies van de longfunctie, verminderen de fysieke capaciteiten, hebben een negatieve invloed op de algemene gezondheidstoestand en verhogen het risico van sterfte¹. Exacerbaties zijn dus een goede, klinisch relevante uitkomstmaat voor de evaluatie van een behandeling van COPD en zijn te verkiezen boven respiratoire testen. In deze studie volgden de onderzoekers de klinische gebeurtenissen uitgebreid op. In een bijlage aan het artikel geven ze de analyses met imputatie van ontbrekende gegevens en de per protocolanalyses. De resultaten lopen gelijk met de resultaten van de gemodificeerde intention to treat analyse. Bij een post-hoc analyse met een pessimistisch scenario (studie-uitval=falen), zijn de verschillen niet meer statistisch significant.

De studie heeft ook talrijke beperkingen. De toediening van tiotropium gebeurde open-label, wat de resultaten kan vertekenen (bv. bij het rapporteren van gebeurtenissen). De auteurs verantwoorden deze keuze door te stellen dat er voor tiotropium geen gelijkaardig inhalatiehulpmiddel beschikbaar is. De impact van de sponsor is zeer groot, zowel op het volledige studieverloop als op de publicatie. De bijlagen vermelden de patiëntenaantallen per land, maar niet per centrum (362 centra). Als we het aantal patiënten delen door het aantal centra, komen we

op een gemiddelde van 6 patiënten per centrum: doet dit denken aan 'seeding'- (schijn) studies²?

Interpretatie van de resultaten

De lijst met exclusiecriteria is lang. Deze studie includeert dus een streng geselecteerde populatie (in Ierland bv. is volgens de bijlagen aan het artikel ¾ van de gerekruteerde patiënten geëxcludeerd), wat de extrapolatie van de studieresultaten bemoeilijkt. De auteurs gebruikten ook nog de oude GOLD-classificatie, waardoor we geen besluiten kunnen formuleren in functie van de nieuwe classificatie (o.m. het aantal exacerbaties per jaar). De nieuwe GOLD-classificatie voor het groeperen van patiënten berust niet op betrouwbaar bewijs, er is hierover geen unanimitie en het is niet aangetoond dat de nieuwe classificatie nuttig is voor het voorspellen van de mortaliteit^{3,4}.

De belangrijkste vraag is of de verschillen die men in deze studie tussen de onderzoekarmen vaststelde klinisch relevant zijn. Tussen QVA149 en glycopyrronium was er een statistisch significant verschil voor het aantal matige tot ernstige exacerbaties (RR 0,88) maar de bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval (0,99) neigt naar een afwezigheid van verschil. De klinische relevantie van dit verschil is dus twijfelachtig. Ernstige exacerbaties kwamen niet veel voor en er was geen significant verschil tussen QVA149 en glycopyrronium (RR 0,81; 95% BI van 0,60 tot 1,10), noch tussen QVA149 en tiotropium (RR 1,16; 95% BI van 0,84 tot 1,61). In de glycopyrroniumgroep traden wel meer ernstige exacerbaties op dan in de tiotropiumgroep (RR 1,43; 95% BI van 1,05 tot 1,97).

Ongeveer drie vierde van de geïncludeerde patiënten had in het voorbije jaar slechts 1 exacerbatie (minstens matig). In de loop van de studie deden zich mediaan 1 matige tot ernstige exacerbatie (range 0 tot 8) voor in de QVA149-groep, 1 (0 tot 9) in de glycopyrroniumgroep en 1 (0 tot 11) in de tiotropiumgroep, met een jaarincidentie van 0,84 (95% BI van 0,75 tot 0,94) in de QVA149-groep, 0,95 (95% BI van 0,85 tot 1,06) in de glycopyrroniumgroep en 0,93 (95% BI van 0,83 tot 1,04) in de tiotropiumgroep. Men moet dus gemiddeld 10 jaar behandelen met QVA149 in plaats van met glycopyrronium om 1 matige tot ernstige exacerbatie te vermijden. In een vroeger methodologisch artikel wezen we al op het belang van het aantal patiënten met een gebeurtenis, en dus niet alleen van het aantal gebeurtenissen⁵. Net zomin als in andere studies vermelden de auteurs van de hier besproken studie deze cijfers niet. In de bijlagen aan het artikel staan wel de percentages van de patiënten bij wie gedurende de behandeling geen exacerbaties optraden: 42,5% in de QVA149-groep, 42,4% in de glycopyrroniumgroep en 45,5% in de tiotropiumgroep. Hieruit kunnen we afleiden dat het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie ongeveer gelijk is in de QVA149-groep en de glycopyrroniumgroep, maar groter is met QVA149 dan met tiotropium.

Resultaten in perspectief zie website

Referenties zie website

Merknaam
glycopyrronium 43 µg in associatie met indacaterol 85 µg: Ultibro Breezhaler®

Besluit van Minerva

Deze RCT bij een geselecteerde groep COPD-patiënten is vanaf het begin tot het einde gecontroleerd door de producent en toont aan dat de vaste associatie van indacaterol (langwerkend bèta-2-mimeticum) + glycopyrronium (langwerkend anticholinergicum) geen klinisch relevant voordeel heeft ten opzichte van alleen glycopyrronium en niet verschilt in effect met tiotropium als open-label actieve controle.

Voor de praktijk

In hun update van 2014, bevelen de GOLD-auteurs associaties aan als alternatief voor een monotherapie bij COPD-patiënten met verhoogd risico van exacerbaties¹⁴. Voor patiënten in de groep C (patiënten met weinig symptomen) vermelden de auteurs dat er geen goede langetermijnstudies beschikbaar zijn met de associatie van langwerkende bèta-2-mimetica + langwerkende anticholinergica en dat de aanbevolen associatie van langwerkende anticholinergica met ICS niet evidence-based is. Groep D-patiënten hebben veel symptomen en een groot risico van exacerbaties. Voor deze groep beveelt GOLD de associatie aan van langwerkende bèta-2-mimetica met ICS, maar, op basis van 1 studie gedurende 12 weken¹⁵, ook de associatie van langwerkende bèta-2-mimetica + langwerkende anticholinergica + ICS. Voor de behandeling van COPD is de bewijskracht van andere associaties dan langwerkende bèta-2-mimetica met ICS dus (zeer) zwak. Het nut van een therapeutische aanpak in functie van de 4 groepen patiënten (ABCD) is nog niet aangetoond in studies die zich trouwens tot nu toe altijd baseerden op de classificatie in functie van spirometrische testen. De hier besproken studie bevestigt deze bedenkingen, onder meer het weinig bewezen nut van de vaste associatie met een langwerkend anticholinergicum voor de behandeling van COPD.

Preventie van diabetes in een realistische omgeving

Achtergrond

Type-2 diabetes is een wereldwijd probleem en de voornaamste doelstelling is een vermindering van de incidentie¹. Uit studies blijkt dat preventie vooral bestaat uit leefstijlinterventies: gewichtsverlies en promotie van fysieke activiteiten^{2,3}. De uitdaging bestaat er in de eerste plaats in om te bepalen welke interventies best toepasbaar zijn als routinematige preventie en best te integreren zijn in de bestaande gezondheidszorg. De hier besproken systematische review met meta-analyse onderzoekt ook of de mate waarin de interventies aansluiten bij internationale aanbevelingen een impact heeft op de werkzaamheid van de interventies.

Samenvatting

Duiding

Catherine Veys, médecin généraliste

Referentie

Dunkley AJ, Bodicoat DH, Creaves CJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations. *Diabetes Care* 2014;37:922-33.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase van januari 1998 tot juli 2012, Cochrane Library (Issue 7, 2012); manuele zoektocht in referentielijsten van geïnccludeerde studies en relevante reviews
- beperkt tot Engelstalige literatuur en volledig gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- experimentele en observationele studies over het effect van leefstijlinterventies (dieet en/of oefening) alleen of in vergelijking met een controlegroep met een minimum follow-up van 12 maanden (in de studies van 12 tot 48 maanden)
- exclusie van studies met >10% patiënten met gedocumenteerde diabetes en van studies met niet-toepasselijke uitkomstmaten
- 25 studies geïnccludeerd in de systematische review en 22 studies in de meta-analyse (11 studies in Europa, 2 in Australië, 11 in de VSA en 1 in Japan)
- codering van de interventies volgens de aanbevelingen van NICE⁴ en van het Europese IMAGE-project⁵.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar (range van 38 tot 65 jaar) met een hoog risico van diabetes; n=5500 (range van 8 tot meer dan 2700 per studie); 43% mannen (tussen 7 en 66% per studie); BMI van 25 tot 37 kg/m²
- criteria voor het risico van diabetes: verhoogde BMI, verhoogde risicoscore op de Finnish Diabetes Risk Score of volgens de American Diabetes Association, glucose-intolerantie, gevorderde leeftijd, etniciteit, familiale voorgeschiedenis, polycystisch ovariumsyndroom, zwangerschapsdiabetes, antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen, metabool syndroom of verhoogde bloeddruk of hypercholesterolemie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
 - ~ gemiddelde gewichtsverandering na 12 maanden
 - ~ correlatie tussen gewichtsverlies en aansluiting van de interventie bij de aanbevelingen van NICE en IMAGE
- secundaire uitkomstmaten: BMI, lichaamsomtrek, nuchtere glykemie, HbA1c, triglyceridengehalte, totale HDL- en LDL-cholesterol, systolische en dia-

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van leefstijlinterventies voor de preventie van type 2-diabetes en is het effect van deze interventies groter als ze beter afgestemd zijn op internationale richtlijnen?

stolische bloeddruk, incidentie van diabetes na 12 maanden.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ gemiddelde gewichtsverandering na 12 maanden voor leefstijlinterventie versus controlegroep: -2,12 kg (95% BI van -2,61 tot -1,63)
 - ~ meer gewichtsverlies bij de interventies die aansluiten bij de aanbevelingen: supplementair gewichtsverlies van 0,3 kg per verhoging van 1 punt op de 12-puntenschaal van NICE (95% BI van -0,73 tot -0,06) en supplementair gewichtsverlies van 0,59 kg per verhoging van 1 punt op de 6-puntenschaal van IMAGE (95% BI van -1 tot -0,19)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ niet-statistisch significante verbetering voor alle secundaire uitkomstmaten na 12 maanden
 - ~ BMI: significante verbetering alleen bij interventies goed afgestemd op de NICE-richtlijnen (-0,12 kg/m², p=0,028)
 - ~ bij interventies die goed aansluiten bij de NICE- en IMAGE-richtlijnen verminderde de lichaamsomtrek resp. met -0,52 cm (p=0,007) en -0,80 cm (p=0,001) en het triglyceridengehalte met resp. -0,03 mmol/L (p=0,016) en -0,04 mmol/L (p=0,023).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de evidentie suggereert dat pragmatische programma's voor de preventie van diabetes effectief zijn. De werkzaamheid varieert substantieel naargelang de interventies, maar kan verbeteren door de interventie maximaal af te stemmen op internationale richtlijnen. Meer onderzoek is nodig naar de beste strategieën voor een optimale kosteneffectiviteit en het behoud op lange termijn van gewichtsverlies en diabetespreventie.

Financiering van de studie National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care—Leicestershire, Northamptonshire and Rutland, the University of Leicester Clinical Trials Unit, and the NIHR Leicester-Loughborough Diet, Lifestyle and Physical Activity Biomedical Research Unit.

Belangenconflicten van de auteurs vier van de zeven auteurs waren betrokken bij de ontwikkeling van de NICE- of IMAGE-richtlijnen over diabetespreventie; één van deze vier kreeg van verschillende organisaties vergoedingen voor presentaties of consultancy. De overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie in de literatuur is uitgebreid beschreven. De auteurs zochten in verschillende databanken. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en bij eventuele discussie kwam een derde tussen. In aansluiting met de onderzoeksvraag over preventie excludeerden ze studies waarbij meer dan 10% van de patiënten diabetes had. De beperking tot alleen Engelstalige publicaties kan aanleiding geven tot selectiebias. De auteurs onderzochten de methodologische kwaliteit op basis van de 'NICE quality appraisal checklist for quantitative intervention studies'⁶. 19 van de 25 studies scoorden hoog voor interne validiteit, maar slechts 11 scoorden goed voor externe validiteit. Om de overeenstemming tussen de interventies en de richtlijnen te evalueren, kozen de auteurs voor de NICE⁴ en de IMAGE-richtlijnen⁵. Op een maximumscore van 12 voor overeenstemming met de NICE-richtlijnen scoorden 14 van de 25 studies minstens 9. Zes van de 12 studies scoorden minstens 5 op een maximumscore van 6 voor de IMAGE-richtlijnen. Studies kwamen in aanmerking als er uitkomstmaten werden gebruikt met betrekking tot diabetesrisico: verandering in fysieke parameters (gewicht, BMI, buikomtrek, bloeddruk, lipidengehalte...), of verandering in glykemiecontrole, of evolutie naar diabetes (incidentie of prevalentie). Gegevens over gewicht waren het meest beschikbaar (24 van de 25 studies), maar slechts 22 studies rapporteerden het gewicht na 12 maanden. Acht studies vermeldden de incidentie van diabetes na 12 maanden.

Resultaten in perspectief

Leefstijl speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling en de evolutie van type 2-diabetes. De niet-medicamenteuze aanpak met veranderingen in leefstijl is al veel geëvalueerd^{7,8}. Bij personen met een verhoogd risico (glucose-intolerantie) bleef het preventieve effect nog aanhouden tot lang na de interventie. In de Finnish Diabetes Prevention Study⁹ was dit het geval voor mortaliteit (gecorrigeerde HR van 0,21 met 95% BI van 0,09 tot 0,52) en in het Amerikaanse Diabetes Prevention Program⁸ voor de preventie van type 2-diabetes. Ook in een Chinese studie kon aanpassing van dieet en toename van beweging gedurende 6 jaar in vergelijking met gewone zorg het ontstaan van type-2 diabetes uitstellen met een behoud van de risicoreductie tot gemiddeld 3,6 jaar na de interventie^{10,11}. Een effect op harde eind-

punten is nog niet aangetoond. Leefstijlinterventies zijn divers en bestaan uit meerdere componenten, waarvan we niet weten welke het meest werkzaam zijn. We weten ook niet of het effect vooral terug te brengen is op gewichtsreductie. Follow-up studies wijzen uit dat het gewichtsverlies vooral groot is bij de aanvang van de interventie en dat nadien het gewicht vaak toeneemt. Maar het preventieve effect lijkt te blijven bestaan in de tijd. De specifieke context van studies wijkt wel af van de reële dagelijkse context en dat is het nut van de hier besproken meta-analyse.

Gewichtsverandering was de meest beschikbare uitkomstmaat in de geselecteerde studies, maar is slechts een intermediaire uitkomstmaat voor de evaluatie van het preventieve effect op diabetes. De Europese richtlijn voor de preventie van type-2 diabetes voor kinderen en adolescenten stelt dat een gewichtsreductie van minstens 5% het risico van diabetes al kan verminderen⁵. In de hier besproken studie bedraagt het gemiddelde gewichtsverlies echter 2 kg voor patiënten met een BMI van 25 tot 37.

Referenties

1. WHO. Diabetes. Fact sheet N°312. Updated November 2014
2. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102-7.
3. Yates T, Khunti K, Bull F, et al. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia* 2007;50:1116-26.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. London, NICE, 2012.
5. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl.1):S3-S36.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methods for the development of NICE public health guidance (third edition). NICE, September 2012.
7. Knowler WC, Barrett-Connor SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
8. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
9. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study - secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656.
10. De Cort P. Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie. *Minerva* 2010;9(3):30-1.
11. Li C, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-9.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat leefstijlinterventies in een realistische context voor de preventie van type 2-diabetes het gewicht kunnen verminderen. Naarmate interventies meer corresponderen met de huidige, internationale richtlijnen voor de preventie van diabetes, neemt het bekomen gewichtsverlies toe.

Voor de praktijk

Gewichtsverlies is een basisaanbeveling voor personen met overgewicht en met een verhoogd risico voor diabetes^{4,5}. Leefstijlinterventies kunnen, zelfs buiten experimentele omstandigheden, een effect hebben op het gewicht, maar het gemiddelde gewichtsverlies is matig. Verder onderzoek is nodig om te weten hoeveel gewichtsverlies er nodig is om het risico van type 2-diabetes significant te verminderen.

Effect van screening en leefstijladviezen op de incidentie van ischemische hartziekten in de algemene bevolking

Achtergrond

Ischemische hartziekte blijft een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit en de belangrijkste risicofactoren zijn al lang gekend¹. Sommige studies toonden aan dat verandering van de risicofactoren op individueel patiënteniveau de evolutie van ischemische hartziekte kan beïnvloeden². Over het effect van primaire preventie bij de algemene bevolking is er weinig recent goed onderzoek beschikbaar.

Samenvatting

Duiding

André Crismer, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014;348:g3617.

Bestudeerde populatie

- inwoners van 11 gemeenten nabij Kopenhagen (Denemarken); identificatie van 30- tot 60-jarigen via het bevolkingsregister tussen 1999 en 2001; uiteindelijke randomisatie in functie van leeftijd en geslacht van 59 616 personen
- exclusiecriteria: antecedenten van ischemische hartziekte en van CVA.

Onderzoeksofzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde RCT bij de algemene bevolking
- interventie (n=11 629):
 - ~ uitnodiging voor regelmatige screening: vragenlijst over gezondheid en leefstijl, gericht klinisch onderzoek en aanvullende onderzoeken (ECC, bloedonderzoek, glucosetolerantie)
 - ~ berekening van het individuele 10-jaarsrisico van ischemische hartziekte (op basis van het PRECARD-computerprogramma dat een coronaire risicoscore combineert met gegevens van RCT's)
 - ~ individueel aangepaste sessies voor leefstijlverandering
 - ~ hoogrisicopatiënten (60% van de deelnemers): ook groepscounseling met 6 sessies over 4 tot 6 maanden; doorsturen van resultaten naar de huisarts; opnieuw uitnodiging na 1 en na 3 jaar volgens dezelfde procedure; opnieuw counseling indien nog steeds een hoog risico
 - ~ na 5 jaar: uitnodiging aan alle deelnemers voor laatste screening, individuele counseling en onderhoudsplan
 - ~ bij verontrustende resultaten van de onderzoeken werden patiënten doorverwezen
 - ~ alle stafleden die de onderzoeken, de counseling of de groepssessies deden, waren opgeleid in gedragsmodellen van gezondheid en leefstijl-educatie
- controlegroep (n=47 987): geen uitnodiging voor interventie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van ischemische hartziekte, gedefinieerd als ziekenhuisopname, doodsoorzaak met de specifieke ICD-8-codes of chirurgische interventies (bypass, PTCA) na 10 jaar
- secundaire uitkomstmaten: CVA, combinaties van gebeurtenissen (ischemische hartziekte, CVA of beide) en totale mortaliteit na 10 jaar

Klinische vraag

Wat is het effect van screening voor cardiovasculaire risicofactoren gevolgd door regelmatige leefstijladviezen bij de algemene bevolking, op de incidentie van ischemische hartziekte over 10 jaar?

- follow-up na 10 jaar (tot 31 januari 2011) via centrale bevolkingsregisters, nationale patiëntregisters, nationaal register met doodsoorzaken en andere zeer valide databanken
- met een te verwachten deelnamegraad van 70% zouden de auteurs 15% verschil kunnen vaststellen in de 10 jaarsincidentie van hartziekte
- intention to treat analyse, **Cox proportioneel hazards model**, cumulatieve incidentiecurves en Gray's test.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil na 10 jaar (Gray's test: $p=0,3$); geen effect in de Cox regressie-analyse na correctie voor leeftijd en geslacht (HR 1,03; 95% BI van 0,94 tot 1,13), noch na correctie voor opleiding, etniciteit, samenwonen met een partner of co-morbiditeit
- secundaire uitkomstmaten: na correctie voor leeftijd en geslacht geen statistisch significante verschillen in de Cox regressie-analyse voor:
 - ~ CVA: HR 0,98 (95% BI van 0,87 tot 1,11)
 - ~ combinaties van gebeurtenissen: HR 1,01 (95% BI van 0,93 tot 1,09)
 - ~ totale mortaliteit: HR 1,00 (95% BI van 0,91 tot 1,09).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een individueel gericht interventieprogramma met screening voor het risico van ischemische hartziekte en een herhaalde leefstijl-interventie gedurende 5 jaar geen effect heeft op de incidentie van ischemische hartziekte, CVA of totale mortaliteit na 10 jaar bij de algemene bevolking.

Financiering van de studie Danish Research Councils, Health Foundation, Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, Copenhagen County, Danish Heart Foundation, Ministry of Health and Prevention, Association of Danish Pharmacies, Augustinus Foundation, Novo Nordisk, Velux Foundation, Becket Foundation, Ib Henriksens Foundation. Geen enkele van deze organisaties kwam tussen in de opzet en het verloop van de analyse of de interpretatie van de resultaten.

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

Methodologische beschouwingen

Deze studie bevat veel goede aspecten. De auteurs beschrijven zeer nauwkeurig de interventie: deze situeert zich op bevolkingsniveau, is goed opgezet, zeer omvangrijk en loopt over een lange periode. Ook de randomisatieprocedure is correct beschreven. De screeningsmethode is betrouwbaar en aangepast aan de onderzoekspopulatie. De intensieve counseling gebeurde door gezondheidswerkers die opgeleid zijn in erkende methodes voor gedragsverandering en in counseling over leefstijlverandering. Deze sessies werden regelmatig gevolgd door de deelnemers. Voor de evaluatie van de eindpunten gebruikten de auteurs items uit verschillende nationale of centrale registers. Deze registers zijn zeer valide en garanderen een blinde evaluatie van de interventie. De resultaten werden geanalyseerd volgens het intention to treat principe. De controlegroep was niet op de hoogte van de interventie, maar de studie is niet dubbelblind uitgevoerd. Het aantal deelnemers was lager dan verwacht (slechts 52,4% van de deelnemers in de interventiegroep was akkoord om deel te nemen).

Interpretatie van de resultaten

Waarom had de interventie geen effect? Hiervoor zijn verschillende hypothesen mogelijk en de auteurs geven er zelf enkele aan. Het aantal deelnemers was lager dan verwacht en daardoor was het effect op bevolkingsniveau misschien niet merkbaar. Was de interventie voldoende intensief en kwaliteitsvol? De gezondheidswerkers die de interventie uitvoerden waren hiervoor opgeleid en kregen supervisie, meer dan wat gemiddeld het geval is in de dagelijkse praktijk. Eerdere studies toonden aan dat de aangeboden interventies effectief zijn om het gedrag te veranderen. Zou het effect groter zijn mocht de behandelende arts die de patiënt goed kent en waarin de patiënt vertrouwen heeft, deze leefstijlinterventie uitvoeren? Misschien is een follow-up van 10 jaar te kort? Bij jongere patiënten blijft het risico na 10 jaar laag. Inwoners die niet ingegaan zijn op de uitnodiging zijn mogelijk juist diegene die het meest nut kunnen hebben van de interventie, bv. patiënten in achtergestelde omgevingen die net een groter cardiovasculair risico hebben. De interventies bestonden vooral uit counselingssessies die misschien slechts een kortstondig effect hebben. Het

is ook mogelijk dat veel patiënten met risico van ischemische hartziekte al geïdentificeerd en opgevolgd waren door hun huisarts en dat een supplementaire, systematische interventie bijgevolg geen meerwaarde meer kon aantonen^{6,7}. Niettegenstaande de inspanningen van de onderzoekers om de controlegroep buiten de interventie te houden, is het mogelijk dat sommige deelnemers in de controlegroep of hun behandelende arts toch op de hoogte waren van de interventie en er indirect baat bij gehad hebben. Volgens de gehanteerde scores had 60% van de deelnemers een hoog risico van ischemische hartziekte. Kan er sprake geweest zijn van overdiagnose zodat interventies bij deelnemers met een laag risico het positieve effect van de interventie bij hoogrisicopatiënten heeft teniet gedaan? In het centrale registratiesysteem met gegevens over de incidentie van ischemische hartziekten ten slotte ontbreken de gegevens van patiënten met ischemische hartziekte die niet in het ziekenhuis opgenomen zijn.

Resultaten in perspectief

Het KCE-rapport van 2007 stelt dat optimale implementatie van doeltreffende interventies voor de primaire cardiovasculaire preventie bij hoogrisicogroepen zowel in België als in meerdere andere landen te wensen overlaat³. De goedkeuring in april 2011 van GMD+ is voor de huisarts een aanmoediging om o.m. patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico op te sporen en adviezen te geven voor een gezondere leefstijl. Stead et al. toonden in een meta-analyse van de Cochrane Collaboration aan dat een eenvoudig advies een klein effect heeft op rookstop⁴. In 2014 publiceerde de U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) een overzicht van de evidentie over het effect van counseling in de eerste lijn op het cardiovasculaire risico bij volwassenen met overgewicht en een verhoogd cardiovasculair risico⁵. Intensieve gezondheidseducatie is volgens dit rapport matig effectief: bloeddruk, cholesterolgehalte, nuchtere glykemie en BMI verminderen en de mate van fysieke activiteit neemt toe. Minerva publiceerde in 2014 een bespreking van een Cochrane review over het effect van preventieve gezondheidscontroles bij gezonde volwassenen jonger dan 65 jaar^{6,7} en besloot dat er geen gezondheidswinst mee te behalen valt. Preventieve gezondheidscheck-ups hadden geen effect op algemene of specifieke (cardiovasculair, kanker) mortaliteit of morbiditeit, terwijl het aantal nieuwe diagnoses wel toenam. Ongewenste effecten door bepaalde bijkomende onderzoeken of negatieve psychologische effecten van de interventies komen in de studies zelden aan bod.

Een editoriaal in de BMJ (2014) bevestigt dat we nu over een periode van 50 jaar over voldoende studies beschikken zonder enig gunstig effect van massascreening op mortaliteit⁸. Volgens deze auteurs is screening van gezonde personen alleen verantwoord als de voordelen groter zijn dan de nadelen.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze RCT bij de algemene bevolking in Denemarken toont geen gunstig effect aan van systematische screening op cardiovasculaire risicofactoren gevolgd door regelmatige, individuele leefstijladviezen, op de incidentie van ischemische hartziekte, CVA en globale mortaliteit na 10 jaar.

Voor de praktijk

Richtlijnen over het gebruik van een gezondheidscheck-uplijst in de huisartspraktijk zijn ons niet bekend. In een systematische review met meta-analyse (2014) besluiten de auteurs dat systematische screening van volwassenen tussen 35 en 65 jaar in de huisartspraktijk een statistisch significant maar klinisch weinig relevant effect heeft op intermediaire uitkomstmaten zoals totale cholesterol en BMI en geen effect heeft op totale mortaliteit na 10 jaar⁹. De hier besproken studie bevestigt deze resultaten. We weten dus momenteel niet of het relevant is om de algemene bevolking te onderwerpen aan preventieve gezondheidscheck-ups of aan een systematische screening op cardiovasculair risico, gevolgd door leefstijladviezen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

Vals-positieve testresultaten beoordelen Geneeskunde en statistiek: een haat-liefde verhouding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Bij de bespreking van de studie van Tosteson et al. staat het begrip 'vals-positief' (een positieve diagnostische test zonder ziek te zijn) centraal¹. Deze studie wou onderzoeken welk effect de melding van een vals-positief resultaat op mammografie heeft op angst. Vertrekkende van een steekproef van een andere studie, includeerden de auteurs ongeveer 500 vrouwen die een vals-positief testresultaat kregen met een even grote groep vrouwen die een negatief testresultaat ontvingen. Hoeveel procent van de vrouwen in de oorspronkelijke steekproef een vals-positief testresultaat kreeg, is niet vermeld. Indien we geconfronteerd worden met een vrouw met een positief testresultaat is het wel belangrijk om te weten wat het risico is van deze vrouw om werkelijk borstkanker te hebben. We weten dat vals-positieve resultaten frequent voorkomen bij mammografie. Hubbard et al. stelden voor een vrouw een cumulatieve probabilmiteit vast van 41,6% om bij tweejaarlijkse screening vanaf de leeftijd van 40 jaar, na 10 jaar minstens 1 vals-positief resultaat te hebben².

Omgaan met statistische basisbegrippen is niet voor iedereen weggelegd, maar ze kunnen wel een hulpmiddel zijn in de praktijk (bv. bij gezamenlijke besluitvorming). Sommige auteurs spreken van 'statistical innumeracy', maar dat heeft volgens hen minder te maken met iemands capaciteiten dan wel met de (soms verwarrende) manier waarop statistische gegevens gepresenteerd worden³.

Manrai et al. illustreerden dit probleem heel mooi met een eenvoudige studie in hun ziekenhuis⁴. Ze stelden aan hun collega's de volgende vraag: 'Wat is, bij een test met een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 95% om een ziekte op te sporen waarvan de prevalentie 1/1 000 bedraagt, de kans dat een persoon met een positief testresultaat de ziekte werkelijk heeft, in de veronderstelling dat u niets weet over tekenen of symptomen van deze persoon?'

Het antwoord is 1,96%. M.a.w. in theorie zal minder dan 2% van de positieve resultaten effectief zieke patiënten opsporen. De meeste artsen in deze studie schatten de kans veel hoger in... Onder meer omwille van de toename van medische technologie en diagnostische testen pleiten de auteurs voor betere statistische vaardigheden bij klinici. Het boek van Dan Mayer (Essential Evidence-Based Medicine) waarop we ons grotendeels baseerden voor deze methodologische tekst, is een goede referentiebron⁵.

In de praktijk zijn er 2 methodes om het risico van vals-positieve resultaten van een diagnostische test te onderzoeken. Beide methodes vereisen dat men beschikt over de intrinsieke performantie van de test: **sensitiviteit**, **specificiteit** en/of **likelikhoud ratio's**. Deze gegevens zijn afkomstig van klinische diagnostische studies en men kan, voor zover de methodolo-

In deze rubriek 'Continue Medische Navorming' brengt de redactie korte teksten over gangbare begrippen in Evidence-Based Medicine (EBM). Deze bijdragen zijn gericht op een specifiek onderwerp of gaan dieper in op een bespreking in het huidige nummer. De onderstaande bijdrage sluit aan bij de bespreking "In welke mate hebben vals-positieve resultaten na screeningsmammografie negatieve psychologische gevolgen?" (zie blz. 4).

gische kwaliteit van deze studies volstaat (veel vormen van bias mogelijk), hierop vertrouwen om de resultaten van dezelfde test te interpreteren bij andere populaties. Deze waarden zijn stabiel en variëren bv. niet naargelang de prevalentie van de ziekte.

1. De klassieke viervelden tabel. Hierop kan men de gekende prevalentiecijfers invullen (de cijfers waarover we beschikken in bovenvermelde studie staan *schuin gedrukt* in de viervelden tabel hieronder) en met behulp van onderstaande definities de vergelijking oplossen. Het gaat hier om een theoretische berekeningsoefening, niet over gegevens van een klinische studie over een diagnostische test in de realiteit.

	Ziek	Niet ziek
Positieve test	<i>a = 1</i>	b = 49,95
Negatieve test	c = 0	d = 949,05
totaal	a + c = 1	b + d = 999

Vermits we weten dat de test 5% vals-positieve resultaten oplevert, is b (het aantal vals-positieve resultaten) gelijk aan $999 \cdot 5/100 = 49,95$.

De **predictieve waarde van een positieve test** is dus gelijk aan $a/(a+b) = 1/(1+49,95) = 0,0196...$ of 1,96%.

2. Een variante op het theorema van Bayes die, zonder in details te treden, bepaalt dat de post-test odds = pre-test odds x de likelikhoudratio van de test. Wat men weet na de test, hangt dus af van wat men wist vóór de test en van de performantie van de test. De berekening is wat complex, omdat het theorema van Bayes niet spreekt over probabilmiteit maar over odds. Hiervoor is er software beschikbaar⁶. Als dit niet mogelijk is, kan men het nomogram van Fagan gebruiken (zie *figuur 1*)⁷. Het volstaat om door middel van een lijn de pre-test probabilmiteit (prevalentie van de ziekte, eventueel aangepast na anamnese en klinisch onderzoek) te verbinden met de likelikhoudratio van de test om dan op de derde lijn de **post-test probabilmiteit** af te lezen.

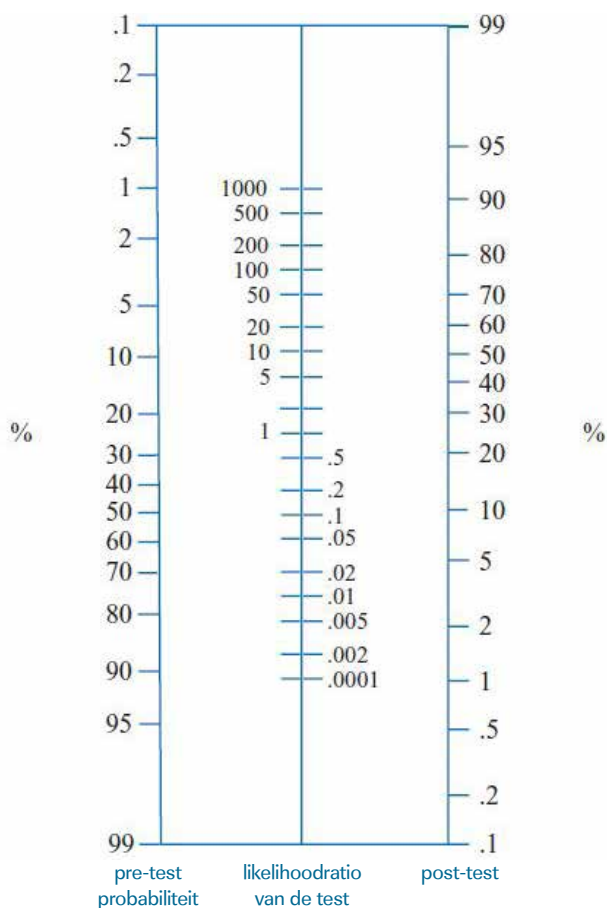
- **Likelikhoud ratio van een positieve test** = sensitiviteit/(1-specificiteit)
- **Likelikhoud ratio van een negatieve test** = (1-sensitiviteit)/specificiteit

Om terug te keren op de studie van Manrai et al.: een pre-test probabilmiteit van 0,1% en een post-test probabilmiteit van 1,96% is vrij goed. De positieve likelikhoud ratio van de test bedraagt dan 20 (=1/ (1-0,95)). Een positieve likelikhoud ratio van 10 wordt al bestempeld als excellent en van 2 als behoorlijk (een negatieve likelikhoud van 0,1 is excellent en van 0,5 behoorlijk).

De invloed van de voorkans, m.a.w. de kans dat een ziekte aanwezig is bij een specifieke patiënt vooraleer de test uitgevoerd wordt, op de interpretatie van de test wordt vaak over het hoofd gezien. De predictieve waarden van een positieve en een negatieve test lijken voor klinici het meest nuttig omdat ze informatie geven die nauw aansluit bij de klinische omstandigheden (een patiënt waarvan men niet weet of hij al dan niet ziek is, komt met een testresultaat). Toch worden deze waarden in de praktijk weinig gebruikt omdat men vaak de prevalentie van de ziekte bij de algemene bevolking niet kent. Dan Mayer stelt in zijn boek een tabel voor die kan helpen om de pre-test probabiliteit in te schatten⁵ en wijst erop dat zelfs een benadering hiervan weinig invloed zal hebben op de post-test probabiliteit. Naast de statistische formules zou een goed begrip van deze basisideeën moeten toelaten om publicaties over diagnostische testen kritisch te lezen, de keuze voor een bepaalde test beter te kunnen onderbouwen en vooral beter te communiceren met de patiënt wanneer een testresultaat positief blijkt.

Referenties

1. Tosteson AN, Fryback DC, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med* 2014;174:954-61.
2. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:481-92.
3. Cigerenzer C, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003;327:741-4.
4. Manrai A, Bhatia C, Strymish J, et al. Medicine's uncomfortable relationship with math: calculating positive predictive value. *JAMA Intern Med.* 2014;174:991-3.
5. Mayer D. *Essential Evidence-Based Medicine*. Ed Cambridge 2014.
6. Bijvoorbeeld: http://www.medcalc.org/manual/likelihood_ratios_test.php (betalend).
7. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem. [Letter] *N Engl J Med* 1975;293:257.



Figuur 1. Nomogram for Bayes' Theorem. From T. J. Fagan. [letter.] *N Engl J Med* 1975;293:257.

Overgenomen met toelating van de Massachusetts Medical Society; copyright© (1975) Massachusetts Medical Society; alle rechten voorbehouden.

Cox proportional hazards model

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. In dit model stelt men geen voorwaarden aan de distributie (wat betreft vorm en minimale waarden). Men gaat ervan uit dat de verhouding (ratio) van het risico van overlijden in de verschillende onderzochte groepen constant is in de tijd en dat deze verhouding gelijk is voor alle subgroepen (bijvoorbeeld onderverdeeld naar leeftijd of geslacht). Dat wil zeggen dat de invloed van een co-variabele op elk tijdstip hetzelfde is. 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.

Last Observation Carries Forward Analysis

Bij een LOCF-analyse beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als uitkomst, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het in de studie vooropgestelde tijdstip van uitkomstmeting.

Likelihood ratio van een negatieve test - LR-

De negatieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR- = 1 - \text{sensitiviteit} / \text{specificiteit}$. De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Likelihood ratio van een positieve test - LR+

De positieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van aantoonende kracht van een positief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR+ = \text{sensitiviteit} / 1 - \text{specificiteit}$. Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.

Logistische regressie

Bij regressie-analyse gebruikt men het verband tussen twee variabelen om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele. De techniek van logistische regressie wordt toegepast wanneer men de invloed van verschillende factoren (variabelen) op een uitkomst als 'ziek' of 'niet-ziek' wil analyseren.

Modified intention to treat

In een modified intention to treat analyse wordt een subgroep van de ITT populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

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.

Post-test odds

De post-test odds is de kans op een ziekte bij een positieve testuitslag ten opzichte van de kans op geen ziekte bij een positieve testuitslag. $\text{Post-test odds} = \text{pre-test odds} * \text{likelhood ratio}$.

Predictieve waarde van een positieve test

[Eng: positive predictive value - PPV]

De voorspellende waarde van een positieve test is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een positieve test wordt berekend door het aantal werkelijk zieke personen met een positieve test (terecht-positief) te delen door het totaal aantal personen met een positieve test.

PRISMA aanbevelingen

De PRISMA-groep (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)) gebruikte het eerdere werk van de QUORUM-groep (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) om auteurs te helpen bij het rapporteren van systematische reviews en meta-analyses. De aanbevelingen bevatten een lijst van 27 items met aanwijzingen over titel, samenvatting, introductie, beschrijving van de methodologie, rapportering van de resultaten, discussie en financiering. De PRISMA-aanbevelingen worden soms gebruikt om gepubliceerde systematische reviews te evalueren, maar deze aanbevelingen zijn niet ontwikkeld om de methodologische kwaliteit van een systematische review te evalueren.

Prospectieve cohortstudie

In een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor) gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

Sensitiviteit

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen. $\text{Sensitiviteit} = a / a + c$.

Specificiteit

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten. $\text{Specificiteit} = d / b + d$.

Werkonzekerheid: een risicofactor voor hart- en vaatziekten?

Referentie

Virtanen M, Nyberg ST, Batty GD, et al; IPD-Work Consortium. Perceived job insecurity as a risk factor for incident coronary heart disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f4746.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Dit systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse van 17 cohortstudies toont na een nauwgezette analyse aan dat er een matig verband is tussen de perceptie van werkonzekerheid en de incidentie van coronaire gebeurtenissen. De associatie kan gedeeltelijk toegeschreven worden aan de socio-economische status en aan een minder gunstig cardiovasculair risicoprofiel in het geval van werkonzekerheid.

De berekening van de creatinineklaring aanpassen bij patiënten met diabetes?

Referentie

Tsuda A, Ishimura E, Ohno Y, et al. Poor glycemic control is a major factor in the overestimation of glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care* 2014;37:596-603.

Duiding

Thibaut Richard, CHU de Charleroi-Hôpital André Vésale, Service de Médecine Interne

Besluit

Deze studie toont aan dat een voor HbA1c gecorrigeerde inschatting van de GFR (meestal gebaseerd op de serumcreatinineconcentratie) wenselijk is bij patiënten met diabetes die een correcte inschatting van de GFR nodig hebben. De voorgestelde formule lijkt toepasbaar en klinisch nuttig, maar de resultaten moeten bevestigd worden bij andere populaties.

Roken: een risicofactor voor veneuze tromboembolie?

Referentie

Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001515.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Dit overzicht van observationele onderzoeken waarvan de methodologische kwaliteit niet duidelijk is, toont aan dat ook roken mogelijk een risicofactor is voor veneuze tromboembolie, een risico dat ongetwijfeld beïnvloed wordt door de BMI.

Aspecifieke lagerugpijn: Pilates of fietsergometer?

Referentie

Marshal PW, Kennedy S, Brooks C, Lonsdale C. Pilates exercise or stationary cycling for chronic nonspecific low back pain: does it matter? a randomized controlled trial with 6-month follow-up. *Spine* 2013;38,15:E952-9.

Duiding

Karl Thibaut, kinésithérapeute, ergothérapeute

Besluit

Bij patiënten met chronische, niet-specifieke lagerugpijn die minstens tweederde van de voorgeschreven oefensessies volgden, zijn Pilatesoefeningen na 8 weken statistisch gezien effectiever dan stationair fietsen. Dat resultaat geldt niet meer na 6 maanden. De klinische relevantie van dit studieresultaat is niet duidelijk.

Beweging of geneesmiddelen?

Referentie

Naci H, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: meta epidemiological study. *BMJ* 2013;347:f5577.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Deze meta-epidemiologische studie is gebaseerd op een klein aantal studies. De resultaten suggereren dat fysieke training en medicamenteuze interventies een gelijklopend effect hebben op het vlak van mortaliteit bij rehabilitatie na een CVA, secundaire preventie na coronaire hartziekte en preventie van diabetes.