

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's body forms a vertical line that tapers towards the bottom. Its head is at the top, with two large, white circular eyes and a small, pointed beak. The word "Minerva" is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal EBM, de klacht van de patiënt of technisch onderzoek 13
P. Chevalier, M. De Jonghe

Minerva Tiotropium en verloop van de éénsecondewaarde bij COPD 14
P. Chevalier

Insulinebehandeling onmiddellijk starten na diagnose van type 2-diabetes 16
J. Wens

Elektrocardiografie om linkerventrikelhypertrofie uit te sluiten? 18
P. De Cort

Gedragstherapie voor urge-incontinentie 20
P. Chevalier

Vervolg op...

- Influenzavaccinatie bij kinderen 22
- Toch geen risico van voorkamerfibrillatie en flutter tijdens gebruik van bisfosfonaten bij vrouwen met osteoporose? 22
- Zilverkaars tijdens de menopauze? 23
- Veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica bij COPD 23

EBM-begrippen

- Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk 24

Verklarende woordenlijst

Maart 2009
volume 8 ~ nummer 2



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



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

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 ☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
 ✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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 belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- J. Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Klachten en technisch onderzoek

Voor patiënten met lagerugpijn gedurende minder dan één maand stelt de richtlijn voor goede medische praktijkvoering van SSMC (2001)¹ een beleid voor dat niet overeenstemt met de praktijk van talrijke artsen. Bij afwezigheid van alarmtekens bij klinisch onderzoek hoeft een standaardradiografie van de wervelkolom namelijk niet. Wanneer er na grondige ondervraging en onderzoek van de patiënt, geen aanwijzing van een ernstige pathologie bestaat, is het belangrijk aan de patiënt mee te delen dat bijkomend technisch onderzoek niet nodig is. Deze aanbeveling is ook terug te vinden in verschillende richtlijnen en is degelijk wetenschappelijk onderbouwd. Onderzoek toonde slechts een geringe correlatie aan tussen radiografische afwijkingen en klinische symptomen^{2,3}. In een systematisch literatuuronderzoek (2008) werd het verband onderzocht tussen klinische tekenen, symptomen, diagnose en radiografische beelden⁴. Het aantal patiënten met radiografische gonartrose bij een populatie met kniepijn varieerde van 15 tot 76%. Het aantal patiënten met kniepijn bij een populatie met radiografisch bevestigde gonartrose varieerde van 15 tot 81%. Tussen de studies is er een grote variatie in type radiografie, meetinstrumenten voor pijn en kniepijn, en in demografische kenmerken van de populatie (leeftijd, etniciteit). De auteurs besluiten dat radiografische beelden niet als enig evaluatie-instrument mogen gebruikt worden bij patiënten met kniepijn. Deze discordantie tussen klachten (lagerugpijn of in bovenstaand voorbeeld kniepijn) en technisch onderzoek (radiografie) kunnen we vanuit verschillende invalshoeken bekijken.

De spoorweg

Nemen we het voorbeeld van een veertigjarige man, spoorwegarbeider bij de NMBS. Deze man komt op raadpleging voor lagerugpijn. De arts luistert naar de klachten en toetst deze aan een klinisch onderzoek, met in het achterhoofd de beleving van de patiënt. In dit geval gaat het om een ontsporing: de man leeft sinds het recente vertrek van zijn vrouw en kind alleen en vlucht in de alcohol. De arts probeert verder het gezondheidsprobleem van deze man zo nauwkeurig mogelijk te objectiveren door middel van bijvoorbeeld een technisch onderzoek. De eerste doelstelling hiervan is het benoemen van zijn gezondheidsprobleem. De tweede doelstelling is om, in functie van de diagnose, de functioneringsmogelijkheden van de man beter in te schatten in het kader van zijn dagelijkse omgeving (thuisomgeving, werk, enz.). De derde doelstelling is aan de man een effectieve en veilige, op evidentie gebaseerde behandeling te bieden. Hoever moet de arts zoeken naar bewijs om te komen tot: een op EBM-gestoelede klinische aanpak, een adequate aanpak van de patiënt waarbij hij rekening houdt met zowel de lichamelijke als de psychosociale aspecten van de problematiek en het voldoen aan de wettelijke verplichtingen (bv. zijn werkonbekwaamheid verantwoorden)?

Het EBM-spoor

Als we systematisch te werk gaan, kunnen we een diagnostisch beleid voorstellen dat gebaseerd is op het beste beschikbare bewijs. Het is bijvoorbeeld verantwoord om geen radiografisch onderzoek uit te voeren, als aangetoond is dat dit in deze precieze omstandigheden geen kwalitatief betere zorg zal opleveren. Dit is een beslissing die de huisarts best neemt in overleg met de patiënt, na grondige uitleg over de redenen van deze keuze. Een dergelijke aanpak laat toe om op een evidence-based manier te werken aan het probleem van de patiënt. Dit betekent zich beperken tot de exploratie van het symptoom en tot een klinisch onderzoek met als doel eerder een probleem dat andere onderzoeken vereist, uit te sluiten. In de praktijk kan het erop lijken dat een dergelijke wetenschappelijk onderbouwde aanpak onvoldoende argumenten zou aanbrengen om de verminderde functionele capaciteiten van de patiënt te verantwoorden. De adviserende of controlerende geneesheer kan ons immers vragen om de werkongeschiktheid te verantwoorden. Dezelfde vraag rijst bij een patiënt die zeer moe is en waarbij een zeer uitgebreid bloedonderzoek geen aanwijzingen van ziekte levert. In deze specifieke gevallen is het klinische bewijs duidelijk het best beschikbare bewijs. Er is geen enkele reden om dit in twijfel te trekken door bijvoorbeeld resultaten van een 'normaal' technisch onderzoek aan te voeren.

Het spoor van de patiënt

Wanneer het klinische onderzoek enkel dient om ziekten uit te sluiten en technisch onderzoek geen EBM ondersteunde argumenten kan aanbrengen, dan heeft de arts weinig andere elementen dan de inbreng van de patiënt als leidraad bij de therapeutische aanpak. Is dit weinig of net veel? Hier komen we nog eens terug op het EBM-principe dat de klinische aanpak drie componenten bevat: de ervaring en kennis van de arts, het bewijs in de literatuur en ten slotte de opvattingen, bezorgdheden en verwachtingen van de patiënt. Indien in welbepaalde omstandigheden en voor sommige aspecten van de aanpak, het bewijs zich beperkt tot bevraging en klinisch onderzoek, zal de klinische aanpak van de arts erin bestaan de drie bovengenoemde elementen te combineren. Een dergelijke klinische aanpak is wel degelijk gebaseerd op EBM en deze aanpak moeten we niet in twijfel trekken. Trouwens is het wellicht niet de rugpijn maar het alcoholprobleem en de sociale isolatie die de belangrijkste problemen zijn voor de patiënt in kwestie en deze zijn tevens de belangrijkste argumenten (veiligheid op de werkvloer) als het gaat om de verantwoording van zijn werkongeschiktheid.

1. Timmermans B. *Les lombalgies communes. Recommandations de Bonne Pratique. SSMC, 2001.*
 2. Wipf JE, Deyo RA. *Low Back Pain. Med Clin North Am 1995;79:231-46.*
 3. *Royal College of General Practitioners. Clinical guidelines for the management of acute low back pain. London, 1996.*

4. Bedson J, Croft PR. *The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. BMC Musculoskelet Disord 2008;9:116.*

Tiotropium en verloop van de éénsecondewaarde bij COPD

- **Klinische vraag** Heeft tiotropium een effect op het verloop van de ESW in vergelijking met placebo bij patiënten met COPD, meestal behandeld met andere geneesmiddelen?
- **Achtergrond** Chronisch obstructief longlijden is op heden goed gedefinieerd met precieze diagnostische criteria, die in de eerste plaats rekening houden met de éénsecondewaarde (ESW). Dit criterium gebruikt men ook om het effect te meten van een behandeling op de evolutie van de pathologie: een behandeling die het verloop beïnvloedt van de gemeten ESW, vergeleken met de ESW op de leeftijd van 25 jaar, wordt beschouwd als een 'disease modifying therapy'. Stoppen met roken is op dit ogenblik de enige 'disease modifying therapy'¹. Zijn er nog andere behandelingen voor COPD, in het bijzonder tiotropium, met deze eigenschap?

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.

Bestudeerde populatie

- 5 993 patiënten van minstens 40 jaar oud (gemiddelde leeftijd 65 ± 8 jaar); met minstens tien pakjaren; met een ESW na bronchodilatatie $\leq 70\%$ (gemiddeld 48% van de vooraf gespeelde waarde) en ESW/VC $\leq 70\%$; 75% mannen; 30% actieve rokers; graad van COPD: matig (46%), ernstig (44%) en zeer ernstig (9%)
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van astma, COPD-exacerbatie of luchtweginfectie in de voorbije vier weken, voorgeschiedenis van longresectie, zuurstoftherapie meer dan twaalf uur per dag, belangrijke co-morbiditeit.

Onderzoeksopzet

- multicentrale, multicenter (490), dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- 2987 patiënten met tiotropium $18 \mu\text{g}$ via HandiHaler versus 3006 patiënten met placebo in dezelfde toedieningsvorm
- andere respiratoire behandelingen toegelaten, behalve inhalatie-anticholinergica
- aanmoediging tot rookstop
- subgroepanalyses en sensitiviteitsanalyses voorzien in het protocol
- studieduur: vier jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vergelijking van de jaarlijkse daling van de gemiddelde ESW vóór en na bronchodilatatie, vanaf 30 dagen na het begin van de studie
- spirometrie volgens de criteria van de American Thoracic Society Guidelines met centrale kwaliteitscontrole van de gegevens
- secundaire uitkomstmaten: daling van de geforceerde vitale capaciteit (FVC), ESW, verandering van de score op de **St. George's Respiratory Questionnaire** (SGRQ), COPD-exacerbaties, overlijden.

Resultaten

- gemiddeld 1 436 dagen behandeling, 60% van de patiënten gedurende minstens 45 maanden behandeld
- studieuitval: 37% in de tiotropiumgroep, 46% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil tussen beide groepen
- SGRQ: statistisch betere score op elk ogenblik van de behandeling met tiotropium; gemiddelde verschil in scores = $2,7$ (95% BI $2,0$ tot $3,3$; $p < 0,001$); vanaf 6 maanden tot einde studie: geen verschil in de daling tussen beide groepen: $0,04 \pm 0,13$ (95% BI $-0,2$ tot $0,3$)
- exacerbaties: significant langer interval tot eerste exacerbatie met tiotropium ($16,7$ versus $12,5$ maanden) en tot eerste hospitalisatie omwille van exacerbatie; minder exacerbaties (vermindering met 14% ; $p < 0,001$)
- ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten: geen significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tiotropium bij patiënten met COPD over een periode van vier jaar de longfunctie en de levenskwaliteit verbetert en het aantal exacerbaties vermindert, zonder significante vermindering van de achteruitgang van de ESW.

Financiering: Firma's Boehringer Ingelheim en Pfizer

Belangenvermenging: de vier (op zeven) auteurs die geen werknemer zijn van de sponsors, verklaren dat ze van heel wat farmaceutische firma's vergoedingen ontvingen omwille van verschillende redenen; een comité dat voor de helft bestaat uit werknemers van de twee financierende firma's stond in voor het protocol, de follow-up, de goedkeuring van de statistische analyses, de synthese en de interpretatie van de resultaten, het schrijven van het artikel en de beslissing om te publiceren.

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study*. *JAMA* 1994;272:1497-505.
2. Reilly JJ. COPD and declining FEV1 - time to divide and conquer? *N Engl J Med* 2008;359:1616-8.
3. Briggs A, Spencer M, Wang H, et al. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2008;168:71-9.
4. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.

5. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
6. Barr RC, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-62.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
8. Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiesteroïden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(2):20-1.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is volgens een betrouwbaar protocol uitgevoerd. De voorziene studieduur (vier jaar) is voldoende lang. Om een **power** van minstens 90% te bereiken, schatten de auteurs bij de steekproefberekening de mogelijke studieuitval op 35%. Het percentage studieuitval is echter hoger en meer uitgesproken in de placebogroep, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Er is dus kans op **allocation bias**: selectie van personen die tijdens het verloop van de studie minder ernstig ziek zijn (meer in de placebogroep?). De keuze van het aantal exacerbaties als uitkomstmaat in plaats van het aantal patiënten met minstens één exacerbatie, is misleidend. In het eerste geval stelt men een significant verschil vast (hypothesevormend omdat het om een secundaire uitkomstmaat gaat). In het tweede geval stelt men geen verschil vast. De keuze van de ESW als primaire uitkomstmaat om de evolutie van COPD te evalueren, wordt door enkele experts in twijfel getrokken². Deze uitkomstmaat houdt immers geen rekening met de heterogeniteit van COPD. Zo stelt de COPD Prognostic Index bijvoorbeeld voor om voor de prognose op het gebied van mortaliteit, hospitalisaties en aantal exacerbaties, met meerdere elementen dan alleen met ESW rekening te houden³.

Interpretatie van de resultaten

De geïncludeerde patiënten in deze studie krijgen meestal meerdere geneesmiddelen. Tijdens het verloop van de studie betekent dit: 74% inhalatiecorticosteroiden, 72% LABA, 46% LABA + corticosteroiden. Tijdens de randomisatie was het gebruik van deze geneesmiddelen in beide groepen gelijk. Vanaf de randomisatie neemt het gebruik echter toe en weten we niet of dit gelijklopend is in beide groepen. De daling van de ESW in deze studie is kleiner dan verwacht. Volgens de auteurs kan dit verklaard worden door de toegelaten co-behandelingen, de agressieve behandeling van de exacerbaties, het feit dat er minder actieve rokers deelnamen dan in andere studies of door allocation bias met selectie van minder ernstig zieke personen. De auteurs onderlijnen in hun besluit de winst op de longfunctie, de levenskwaliteit en de exacerbaties. Er is geen significant verschil versus placebo voor het verloop van de ESW. Voor de levenskwaliteit bereikt het gemiddelde verschil op de St. George's Respiratory Questionnaire de drempel van klinische relevantie niet, ook al is het aantal patiënten met meer dan 4 punten verbetering groter met tiotropium. De auteurs legden de drempel voor klinische relevantie vooraf vast in hun oorspronkelijke protocol. Voor exacerbaties is er een winst in het totale aantal exacerba-

ties maar niet in het aantal personen met minstens één exacerbatie of in het aantal personen gehospitaliseerd omwille van een exacerbatie. Voor sommige patiënten is er dus een mogelijke winst in aantal exacerbaties, maar dit is niet het geval voor alle COPD-patiënten.

Andere studies

De laatste gepubliceerde meta-analyse⁴, besproken in Minerva⁵, toonde aan dat tiotropium op het gebied van daling van het aantal patiënten met minstens één exacerbatie statistisch significant effectiever is dan placebo (RR 0,84; 95% BI van 0,78 tot 0,90) en dan ipratropium (RR 0,77; 95 % BI van 0,62 tot 0,95), maar niet effectiever dan LABA, tiotropium + LABA, tiotropium + LABA + corticosteroiden. Op het gebied van mortaliteit kon men voor geen enkele vergelijking een verschil vaststellen.

Een minder recente meta-analyse⁶ toonde een winst aan van tiotropium versus placebo en versus ipratropium maar niet versus LABA, op het gebied van levenskwaliteit (St. George's Respiratory Questionnaire, Transitional Dyspnoea Index).

In de literatuur is er voor de behandeling van COPD geen verschil in winst aangetoond tussen tiotropium, langwerkende β_2 -mimetica of inhalatiecorticosteroiden⁴. Voor COPD kunnen deze drie geneesmiddelengroepen afzonderlijk gebruikt worden. De associatie van deze geneesmiddelen levert ofwel een kleine ofwel geen meerwaarde op in vergelijking met een monotherapie⁴.

Er is eveneens geen verschil tussen tiotropium en de combinatie van een langwerkend β_2 -mimeticum (salmeterol) met een inhalatiecorticosteroid (fluticason) bij patiënten met ernstige of zeer ernstige COPD^{7,8}.

Voor de praktijk

De richtlijnen gebaseerd op de meest recente literatuurgegevens⁴, raden de clinicus aan om bij symptomatische patiënten met stabiele COPD en een ESW <60% van de voorspelde waarde (ernstige en zeer ernstige stadia) één van de volgende monotherapiën voor te schrijven: langwerkende β_2 -mimetica, langwerkende anticholinergica of inhalatie-corticosteroiden.

● Besluit Minerva

Deze studie onderzoekt gedurende vier jaar de effectiviteit van tiotropium versus placebo bij patiënten met matige tot zeer ernstige COPD. Er is geen statistisch significante winst in het verloop van de ESW noch in het aantal patiënten met minstens één exacerbatie. De winst in levenskwaliteit bereikt de drempel van klinische relevantie niet.

Produktnaam
tiotropium: Spiriva®

Insulinebehandeling onmiddellijk starten na diagnose van type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Is een kortdurende, intensieve insulinebehandeling met een subcutane insulinepomp of met meerdere insuline-injecties per dag beter dan een behandeling met orale hypoglykemische medicatie voor de functie van de bèta-cel en voor de kans op remissie bij patiënten met nieuw ontdekte type 2-diabetes?
- **Achtergrond** De bèta-cel functie gaat gestaag achteruit bij patiënten met type 2-diabetes. Een aanpassing van de leefstijl of medicatie kan deze evolutie niet wijzigen. Een kortdurende, intensieve insulinebehandeling zou de bèta-cel functie bij patiënten met nieuw ontdekte type 2-diabetes kunnen verbeteren, resulterend in een langere remissie waarbij alleen dieet nodig is om normoglykemie te handhaven.

Analyse
J. Wens

Referentie

Weng J, Wen X, Shi L, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.

Bestudeerde populatie

- 382 patiënten uit negen centra in China met nieuw gediagnosticeerde nog niet behandelde type 2-diabetes; gemiddelde leeftijd van 51 (SD 10) jaar; 57-68% mannen
- exclusiecriteria: MODY, acute of ernstige chronische diabetescomplicaties, ernstige co-morbiditeit, positieve glutaminezuur decarboxylase antilichamen
- gemiddelde BMI: 25 (SD 3) kg/m²; gemiddelde nuchtere glykemie: 202 (SD 56) mg/dl.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- run-in periode: drie tot zeven dagen met alleen dieet
- randomisatie in drie behandelingsgroepen: subcutane insulinepomp (n=137); meerdere insuline-injecties per dag (n=124); orale hypoglykemische medicatie (gliclazide, metformine of combinatie) (n=121), met titratie van de dosis gedurende twee weken in alle groepen (doelstelling: glykemie <110 mg/dl nuchter, of <144 mg/dl twee uur na de maaltijd)
- twee weken na het bereiken van de streefwaarde: stopzetting van de medicamenteuze behandeling; vraag aan de patiënten om verder te doen met alleen dieet en lichaamsbeweging
- maandelijks controle van de glykemie tijdens de eerste drie maanden; daarna om de drie maanden; herhaal = nuchtere glykemie >126 mg/dl of 2 uur postprandiaal >180 mg/dl met bevestiging na één week.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd nodig om normoglykemie te bereiken en het aantal gevallen met normoglykemie na één jaar

- secundaire uitkomstmaten: effect op de bèta-cel functie (HOMA-B en acute insulinerespons)
- per protocol analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: zie tabel
- versus metformine/gliclazide: daling van de kans op herhaal met 44% (95% BI van 0,40 tot 0,78, p=0,001) in de groep met subcutane insulinepomp en met 31% (95% BI van 0,50 tot 0,97, p=0,032) in de groep met meerdere insuline-injecties per dag
- secundaire uitkomstmaten: gedeeltelijk herstel na twee tot vijf weken van de acute insulinerespons en significante (p<0,0001) stijging van HOMA-B bij alle behandelde patiënten; van de patiënten met normoglykemie na één jaar bleef de acute insulinerespons behouden in de insulinegroepen en daalde deze in de metformine/gliclazidegroep (p=0,006 voor het verschil met subcutane insulinepomp).

Besluit van de auteurs

Een vroegtijdige intensieve insulino-behandeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes heeft een gunstig effect op het herstel en het behoud van de bèta-cel functie en verlengt de glykemische controle in vergelijking met orale hypoglykemische geneesmiddelen.

Financiering: het '973 programma' van de Chinese overheid, de 'Natural Science Foundation' van de provincie Guangdong, NovoNordisk en Roche Diagnostics

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Tabel: Resultaten voor het bereiken van normoglykemie in de drie behandelingsgroepen.

Uitkomstmaat	Subcutane insulinepomp	Meerdere insuline-injecties	Metformine en/of gliclazide
Aantal patiënten dat normoglykemie bereikt na twee weken	97,1 %	95,2 %	83,5 %
Tijd nodig om normoglykemie te bereiken	4,0 dagen (SD 2,5)*	5,6 dagen (SD 3,8)**	9,3 dagen (SD 5,3)
Aantal patiënten met normoglykemie na één jaar	51,1 %***	44,9 %***	26,7 %

versus orale antidiabetica : * p < 0,0001 ; ** p = 0,01 ; *** p = 0,0012

1. Solnica B, Naskalski JW, Sieradzki J. Analytical performance of glucometers used for routine glucose self-monitoring of diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2003;331:29-35.
2. Wens J, Sunaert P, Nobels FR, et al. *Recommandations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. SSMC, Bruxelles 2007.*
3. American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2008. Diabetes Care* 2008;31:S5-S11.

4. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
5. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.
6. Karasik A, Aschner P, Katzeff H, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:489-96.

Methodologische beschouwingen

Het betreft een goed opgezette, gerandomiseerde interventiestudie met gedetailleerde beschrijving van de procedure. Omwille van praktische redenen kon de studie niet blind uitgevoerd worden. Een behandeling met insuline vraagt om meer educatie over het verband tussen voeding, beweging en medicatie en eist een striktere zelfcontrole dan een behandeling met orale geneesmiddelen. Dit kan geleid hebben tot een strengere leefstijlhouding en zo tot meer remissie in de insulinegroepen. Het was misschien geen verstandige keuze om capillaire glucosemetingen te gebruiken om normoglykemie te bepalen, gezien de potentiële foutmarge van capillaire metingen¹. Tot slot komt het een beetje vreemd over dat men een centrale registratie organiseert voor een deel van de (intermediaire) uitkomstmaten zoals insuline, pro-insuline en vrije vetzuren, maar andere metingen zoals HbA_{1c} en de klassieke laboratoriummetingen wel uitvoert in elk onderzoekscentrum apart.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat bij de meeste nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetespatiënten binnen een tijdspanne van één week normoglykemie kan worden bereikt met partieel herstel van de acute insulinerespons. Uit de resultaten blijkt dat in de orale medicatiegroep viermaal zoveel patiënten werden uitgesloten omwille van het niet bereiken van normoglykemie of omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten. Dat onevenwicht in uitval kan de resultaten na één jaar beïnvloed hebben. Het feit dat de initiële BMI van de deelnemers (gemiddelde BMI 25 (SD 3) kg/m²) lager was dan wat we normaal verwachten bij een Belgische populatie met type 2-diabetes maakt het moeilijk om de resultaten te extrapoleren. Deze vroege en intensieve aanpak verschilt van wat tot heden in nationale² en internationale³ aanbevelingen geadviseerd wordt: starten met leefstijladviezen, eventueel aangevuld met orale antidiabetica (eerst metformine, daarna hypoglykemiërende sulfamiden), om op langere termijn te komen tot normoglykemie. Het is jammer dat er in de studie geen groep met gewone zorgen werd opgenomen. In deze studie streeft men ernaar om op een zo kort mogelijke tijd de glykemie te normaliseren. Nergens wordt echter melding gemaakt van mogelijke nadelige effecten die kunnen ontstaan bij een snelle correctie van hoge bloedglucosewaarden zoals bv. een aanvankelijke visusdaling bij non-proliferatieve retinopathie⁴. Vaak wordt gesteld dat een insuliner therapie leidt tot gewichtstoename. In deze studie kon dat niet worden bevestigd aan de hand van de BMI-waarde. Na een korte, intense insulinekuur en één jaar opvolging kon geen verschil worden vastgesteld tussen de drie groepen: subcutane insulinepomp: 23,9 kg/m² (SD 2,9); meerdere insuline-injecties: 23,8 kg/m² (SD 2,4) en orale groep 24,2 kg/m² (SD 3,1), p=0,757) Er zijn geen cijfers vermeld over de evolutie van de buikomtrek in de verschillende groepen.

In de meeste studies met diabetes wordt er weinig aandacht besteed aan indicatoren voor het herstel of het behoud van de endocriene functie van de pancreas en voor de evaluatie van de glucotoxiciteit. Een 'homeostasis model evaluatie' (HOMA) kan worden gebruikt om de basale bèta-cel werking (HOMA-B) en de insulineweerstand (HOMA-IR) te evalueren. Hiervoor is een nuchtere insulinemeting en plasmaglucosemetering noodzakelijk. Glucotoxiciteit kan worden geëvalueerd via de verhouding van het nuchtere pro-insuline (PI) en het immunoreactieve insuline (IRI). Waar de acute insulinerespons in alle behandelingsgroepen afwezig was bij aanvang van de studie, toonden de auteurs hier op deze wijze aan dat na remissie, de verhoging van de acute insulinerespons bewaard bleef na één jaar in beide groepen behandeld met insuline, maar aanzienlijk daalde in de groep behandeld met orale medicatie. Toch was er na één jaar geen significant verschil tussen de groep met orale medicatie en de groep met meerdere insuline-injecties. In de studie kon worden aangetoond dat de bèta-cel functie kan herstellen en dat langdurige remissie kan worden bereikt bij zowat de helft van de patiënten, onafhankelijk van de aard van de medicamenteuze behandeling. Waarschijnlijk is dit bij type 2-diabetes het gevolg van het uitschakelen van nadelige effecten van de acute glucotoxiciteit op het permanente verlies van de bèta-cel functie⁵. De klinische waarde van deze theoretische vaststelling op langere termijn (meer dan één jaar) moet verder onderzocht worden.

Andere studies

Ook voor de chronische behandeling van type 2-diabetes wordt thans meer dan vroeger getracht om de pancreasfunctie zo lang mogelijk te behouden. Hypoglykemiërende sulfamiden zouden de insulinerestimulerende bèta-cellen overstimuleren en uiteindelijk uitputten. Een nieuwe groep van geneesmiddelen voor type 2-diabetes werkt in op het incretinesysteem. Incretines (GLP-1 en GIP) blijken effecten te hebben op het verzadigingsgevoel, de maaglediging, de insulinesecretie en de glucagonsecretie in de alfa-cellen. Ze worden kortdurend afgescheiden in de darm na glucosebelasting en ontaarden zeer snel. Een remmer van de incretine-afbraak (sitagliptine) toonde in een recente review een herstel aan van de pancreasfunctie⁶.

Voor de praktijk

Het herstel en het behoud van de insulinesecreterende functie van de pancreas is een mogelijke stap naar een betere behandeling van type 2-diabetes, maar vraagt langduriger onderzoek. Ook de wijze waarop normoglykemie best wordt bereikt, vraagt verder onderzoek. Bovendien is een acute reductie van de glucotoxiciteit door intensieve insulinebehandeling via continue toediening of een meervoudig injectieschema moeilijk in te bouwen in de huisartsenpraktijk, door een gebrek aan randvoorwaarden in de eerste lijn.

● Besluit Minerva

Deze studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes toont aan dat glykemiecontrole vlugger bereikt wordt met een insulinebehandeling (zowel met subcutane insulinepomp als met meerdere inspuitingen per dag) dan met orale antidiabetica. Significant meer patiënten die onmiddellijk met insuline behandeld worden, vertonen na één jaar een optimale glykemiecontrole zonder medicatie. Omwille van de intensiteit van de behandeling en het beperkte tijdsinterval, zowel van de behandeling (maximaal 24 dagen) als van de opvolging (1 jaar), kunnen we momenteel geen conclusies trekken voor de praktijk.

Elektrocardiografie om linkerventrikelhypertrofie uit te sluiten?

- **Klinische vraag** Is elektrocardiografie voldoende accuraat om bij patiënten met primaire hypertensie linkerventrikelhypertrofie uit te sluiten?
- **Achtergrond** Linkerventrikelhypertrofie (LVH) wijst op eindorgaanschade door verhoogde bloeddruk en is op zichzelf een belangrijke cardiovasculaire risicofactor¹. Daarom wordt in het kader van de oppuntstelling van hypertensie door de huisarts het nemen van een ECG aanbevolen². Er bestaat evenwel nog steeds twijfel over de diagnostische waarde van de meer dan dertig beschreven ECG-indices in vergelijking met echocardiografie als gouden standaard.

Analyse
P. De Cort

Referentie
Pewsner D, Jüni P, Egger M, et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007;355:711.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE vanaf 1966, EMBASE vanaf 1980
- literatuurlijsten van relevante studies en reviews, experten.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: observationele studies die de accuraatheid van één of meer ECG-indices voor de diagnose van LVH versus echocardiografie onderzoeken
- voldoende gegevens moeten beschikbaar zijn om **vierveldentabellen** te kunnen maken
- exclusiecriteria: case-control studies met patiënten met gekende LVH versus gezonde patiënten; studies die de verhouding hartmassa/lichaamslengte in plaats van hartmassa/lichaamsoppervlakte weergeven bij echocardiografie; studies met patiënten die een linker anterior hemiblok of een linkerbundeltakblok vertonen
- van de 142 gevonden studies werden er uiteindelijk 21 behouden (tien in de eerste lijn en elf in de tweede lijn).

Bestudeerde populatie

- asymptomatische patiënten, zowel in de eerste-, tweede- als derdelijnsgezondheidszorg, met primaire hypertensie, al dan niet recent of geruime tijd behandeld met antihypertensiva
- in totaal 5 608 patiënten (30 tot 947 per studie), 28 tot 100% mannen, gemiddelde leeftijd 46 tot 70 jaar
- prevalentie van LVH: mediaan 33% (IQR 23-41) in de eerste lijn en mediaan 65% (IQR 37-81) in de tweede lijn.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit en positieve en negatieve likelihood ratio (met 95% BI) van de ECG-indices voor de diagnose van LVH met de echografische diagnose als gouden standaard
- voor de zes meest gebruikte ECG-indices worden **ROC-curves** en **forest plots** weergegeven.

Resultaten

- de zes meest gebruikte ECG-indices zijn: Sokolow-Lyon index, Cornell voltage en Cornell product, Gubner, Romhilt-Estes score (met twee verschillende drempelwaarden)
- mediane sensitiviteit: 10,5% (range 0-39) voor Gubner index tot 21% (range 4-52) voor Sokolow-Lyon index
- mediane specificiteit: 89% (range 53-100) voor Sokolow-Lyon index tot 99% (range 71-100) voor Romhilt-Estes score (5 punten)
- mediane negatieve likelihood ratio: 0,85 (range 0,34-1,03) voor Romhilt-Estes score (4 punten) tot 0,91 (range 0,70-1,01) voor Gubner index
- mediane positieve likelihood ratio: 1,90 (range 0,16-25,9) voor Sokolow-Lyon index tot 5,90 (range 0,71-18,2) voor Romhilt-Estes score (4 punten).

Besluit van de auteurs

ECG-indices zouden niet gebruikt mogen worden om de diagnose van LVH bij patiënten met hypertensie uit te sluiten.

Financiering: Swiss National Science Foundation

Belangenvermenging: geen vermeld

1. European guidelines. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:S1-113.
2. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
3. Alfakih K, Reid S, Hall A, Sivananthan MU. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1223-30.
4. Crow RS, Prineas RJ, Rautaharju P, et al. Relation between electrocardiography and echocardiography for left ventricular mass in mild systemic hypertension (results from Treatment of Mild Hypertension Study). *Am J Cardiol* 1995;75:1233-8.
5. Havranek EP, Emsermann CD, Froshaug DN, et al. Thresholds in the relationship between mortality and left ventricular hypertrophy defined by electrocardiography. *J Electrocardiol* 2008;41:342-50.
6. Sundström J, Lind L, Arnlöv J, et al. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation* 2001;15:2346-51.
7. De Cort P. De relatie van conventionele en amulante bloeddrukmeting met ECG-voltages als maat voor linkerkamerhypertrofie. Doctoraats thesis, Universitaire Pers Leuven, 1998.

Methodologische beschouwingen

De auteurs gebruikten zes criteria om de kwaliteit van de geïncludeerde studies te bepalen: inclusie van opeenvolgende patiënten, prospectieve studieopzet, duidelijke beschrijving van de gebruikte techniek, duidelijke definitie van de afkapwaarden, blinding van de evaluatie zowel van de echocardiografie als van het electrocardiogram. Drie studies voldeden aan alle criteria (=hoge kwaliteit), elf aan vier of vijf criteria (=intermediaire kwaliteit) en zeven aan één tot drie criteria (=slechte kwaliteit). Bij de samenstelling van de forest plots wordt echter geen rekening gehouden met deze kwaliteitsindeling. Alle studies worden zonder onderscheid in de plot opgenomen. Evenmin wordt het belang van de studies gewogen. Per ECG-index worden de positieve en negatieve likelihood ratio's zonder statistische pooling weergegeven. Dit zou uiteraard ook niet mogelijk geweest zijn. Door de grote verschillen in studiekwaliteit en gebruikte ECG-indices kan het haast niet anders dat de statistische en klinische heterogeniteit zeer groot is. De auteurs ondernemen geen enkele poging om de heterogeniteit te berekenen. Forest plots zonder statistische berekeningen zijn misleidend. Een ander zwak punt van deze studie is dat de kwaliteitscriteria en de uitkomstmaten van de echocardiografische meting van de linkerventrikelmassa nergens vermeld worden. Echocardiografisch is het zeer moeilijk om een onderscheid te maken tussen fysiologische en pathologische LVH³. M.a.w. echocardiografie als gouden standaard voor LVH is dus niet helemaal zonder discussie.

In perspectief van andere studies

De ROC-curven voor alle ECG-indices hebben een identiek verloop: lage sensitiviteit (21% voor de Sokolow-Lyon index) en hoge specificiteit (99% voor de Romhilt-Estes score met 5 punten). Of de voorspellende waarde wijzigt naargelang de leeftijd of andere parameters (bloeddruk, BMI, ras,...) is niet onderzocht. Nochtans bestaan hierover interessante gegevens. De studie van Crow toont bijvoorbeeld aan dat de combinatie met systolische bloeddruk en BMI de voorspellende waarde van ECG-voltages aanzienlijk verbetert⁴.

Wanneer de patiënt geen LVH heeft, zal het ECG dus zelden positief zijn (weinig fout-positieven). Het ECG is echter niet gevoelig genoeg om alle personen met LVH te detecteren (veel fout-negatieven). De recentere en meer gesofisticeerde berekeningsalgoritmes zijn in dit opzicht niet beter dan de klassieke, oudere Sokolow-Lyon index (1949). Geen enkele ECG-index is echter geschikt om LVH bij een patiënt voldoende aan te tonen of uit te sluiten.

Nochtans is de meerwaarde van ECG-voltages aangetoond in verschillende studies. Havranek⁵ beschrijft dat, onafhankelijk van de systolische bloeddruk, er een significante correlatie bestaat tussen ECG-voltages en vijf jaar cardiovasculair overlijden (HR voor vrouwen 1,78 en voor mannen 2,34). Sundström⁶ beschrijft dat echocardiografische en electrocardiografische aangetoonde LVH onafhankelijk van elkaar gecorreleerd zijn met mortaliteit, hetgeen suggereert dat ze complementair zijn als cardiovasculaire risicofactor. Merken we daarenboven op dat in deze studies afkapwaarden gebruikt worden om LVH in te schatten, terwijl waarschijnlijk een betere correlatie wordt bekomen als men de ECG-voltages als continue variabelen in rekening brengt⁷.

Voor de praktijk

In vergelijking met echocardiografie kunnen ECG-voltages met onvoldoende zekerheid LVH aantonen of uitsluiten. Nochtans wordt ook in de herziene versie van de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering van Domus Medica² het ECG nog steeds vermeld als screening voor LVH bij mensen met verhoogde bloeddruk. Alhoewel door deze studie niet bevestigd, lijkt dit toch een aanvaardbare consensus te zijn. De studie heeft immers heel wat methodologische tekortkomingen (zie hoger) en een kostenbaten analyse ontbreekt. Er is nood aan een flow-chart die beschrijft wanneer, bijvoorbeeld in geval van hoge ECG-voltages zonder T-golf afwijkingen, een echocardiografische bepaling van LVH een meerwaarde kan bieden.

● Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat geen enkele ECG-index gebruikt kan worden om linkerventrikelhypertrofie bij patiënten met primaire hypertensie met voldoende zekerheid aan te tonen of uit te sluiten.



Gedragstherapie voor urge-incontinentie

- **Klinische vraag** Helpt gedragstherapie vrouwen hun medicamenteuze behandeling voor urge-incontinentie stop te zetten?
- **Achtergrond** Bekkenbodemspieroefeningen en blaastraining zijn de meest effectieve niet-chirurgische behandelingsmogelijkheden voor herstel en behoud van urinecontinentie bij vrouwen. Ook een aantal geneesmiddelen (oxybutynine, tolterodine) kan bijdragen tot het verminderen van het aantal incontinentie-episoden^{1,2}. Of de combinatie van beide behandelingsstrategieën een meerwaarde kan betekenen is nog niet nauwkeurig onderzocht.

Analyse
P. Chevalier

Referentie

Burgio KL, Kraus SR, Menefee S, et al; Urinary Incontinence Treatment Network. Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment. *Ann Intern Med* 2008;149:161-9.



Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 307 niet-gehospitaliseerde vrouwen; gemiddelde leeftijd 56 tot 58 jaar; gemiddelde BMI 33 kg/m²
- gerekruteerd in negen universitaire centra of via een advertentie
- met vooral urge-incontinentie; 97,4% eveneens met stress-incontinentie
- bij 66 tot 67% van de vrouwen: ≥14 episodes/week
- met medische anamnese, klinisch onderzoek, mictiedagboek van zeven dagen
- inclusie: ≥ zeven episodes van incontinentie over zeven dagen, klachten van incontinentie ≥ drie maanden
- exclusie: gebruik van geneesmiddelen die urine-incontinentie beïnvloeden, neurologisch probleem, systeemziekte.

Onderzoeksopzet

- **open label**, gecontroleerde, gerandomiseerde studie
- tien weken behandeling ofwel met alleen tolterodine met vertraagde afgifte 4 mg/d (n=153) ofwel met tolterodine in combinatie met gedragstherapie (n=154)
- gedragstherapie (door verpleegkundige of kinesitherapeut): vier sessies met een interval van twee tot drie weken + folder voor oefeningen; gepersonaliseerde oefeningen in functie van de behaalde resultaten bij elk bezoek
- evaluatie zes maanden na het beëindigen van de gedragsinterventies en van de behandeling met tolterodine.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal vrouwen zonder medicatie of andere behandeling voor urge-incontinentie zes maanden na het stopzetten van de medicamenteuze behandeling, met een vermindering van minstens 70% in het aantal episodes van incontinentie in vergelijking met het oorspronkelijke aantal
- secundaire uitkomstmaten: verandering in het aantal episodes van incontinentie en in het aantal micties; scores om de ernst van het ervaren ongemak, de patiënttevredenheid en de impact op de levenskwaliteit te evalueren; ongewenste effecten
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- 68 vrouwen verlaten de studie en twee hebben geen mictiedagboek (70/307=23%)
- therapietrouw: 68%
- primaire uitkomstmaat met minstens 70% reductie van incontinentie na medicatiestop: 41% in beide groepen
- secundaire uitkomstmaten: statistisch niet-significante daling van het aantal episodes van incontinentie in beide groepen; ernst van het ervaren ongemak geringer voor de combinatiebehandeling, maar zonder verschil voor levenskwaliteit ondanks een grotere tevredenheid met de combinatiebehandeling
- ongewenste effecten: geen verschil; episodes van dunedarmobstructie in beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van gedragstherapie aan een medicamenteuze behandeling het aantal episodes van incontinentie tijdens de behandeling kan doen dalen. De associatie leidt echter niet tot een vermindering van de medicamenteuze behandeling en tot het behoud van de bekomen verbetering voor urine-incontinentie. Ze heeft wel een voordelig effect op de patiënttevredenheid, de subjectieve verbetering en de afname van andere blaassymptomen.

Financiering: het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases was betrokken bij elk stadium van de studie; de firma Pfizer was betrokken bij het controleren en becommentariëren van de publicatie.

Belangenvermenging: de meeste auteurs vermelden heel wat belangenconflicten omwille van diverse redenen met verschillende farmaceutische firma's.



1. Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2008;148:459-73.
2. Chevalier P Urine-incontinentie bij vrouwen: niet-chirurgische behandelingen. *Minerva* 2008;7(7):102-3.
3. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.

4. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis G, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.
5. Burgio KL, Locher JL, Coode PS. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:370-4.

Referenties

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze studie hebben op het methodologische vlak een grote inspanning geleverd. Ze stratificeren volgens het type van incontinentie (urge of gemengd), het aantal episodes van incontinentie (zeven tot dertien of meer) en het onderzoekscentrum. Ze hebben zicht op de therapietrouw door bij elk bezoek het aantal comprimés te tellen; de therapietrouw is goed wanneer minstens 80% van de comprimés zijn ingenomen (dit is zo bij 68% van de vrouwen). Ze voeren een analyse uit waarbij ze alle ontbrekende gegevens bestempelen als falen van therapie ('worst case scenario' van Sackett³). Met deze analyse was er geen verschil tussen de resultaten van beide interventies.

De auteurs geven echter een misleidende titel aan hun publicatie: het gaat in deze studie niet om gedragstherapie stricto sensu, maar wel om het aanleren van oefeningen en het geven van praktische adviezen in verband met mictie en vochtinname. In de titel gaat het overigens enkel over urge-incontinentie, terwijl 97,4% van de geïncludeerde patiënten een gemengd type van incontinentie heeft. De keuze van een open label protocol maakt de evaluatie van de patiënttevredenheid waardeloos. Patiënttevredenheid is op zich een subjectief gegeven en wordt hier door de onderzoekers geëvalueerd aan de hand van twee vragen. Hoe meer scores men gebruikt, hoe groter de kans dat er ergens een positief resultaat zal zijn.

De vrouwen in de medicatiegroep kregen ook bepaalde aspecten van de gedragstherapie (aanbevelingen voor vochtinname, zelfs bijhouden van een mictiedagboek); dit betekent **contaminatiebias**.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie moeten we zeer voorzichtig interpreteren: er zijn de hoger beschreven methodologische tekortkomingen, maar ook de resultaten op zich vormen een probleem. Zo gelden ze niet voor patiënten met urge-incontinentie maar wel voor patiënten met een gemengde incontinentie (ook al is blaasinstabiliteit dominant). Dit is belangrijk gezien we weten dat bekkenbodemspieroefeningen effect hebben bij stress- of gemengde incontinentie. De therapietrouw voor de medicamenteuze behandeling is te laag: na tien weken behandeling neemt slechts 68% van de vrouwen nog hun studiemedicatie, ondanks de tips om de ongewenste effecten van deze behandeling te verzachten. De evaluatie van de patiënttevredenheid ('wel of geen verbetering') gebeurt aan de hand van twee vragen. Twee andere testen meten de mate waarin de symptomen hinderlijk zijn. Voor deze drie testen vindt men een winst in het

voordeel van de combinatiebehandeling. Bij de combinatiebehandeling zien we een discrepantie tussen enerzijds de betere patiënttevredenheid en de vaststelling dat er geen verschil is op het vlak van levenskwaliteit noch een verschil in het aantal vrouwen met minder episodes van incontinentie.

Bij een secundaire analyse stellen de auteurs na tien weken combinatiebehandeling een beter effect vast op het vlak van aantal episodes van incontinentie. Het verschil van 0,9 mictie-episodes (95% BI 0,3 tot 1,5) minder per dag bij de combinatiebehandeling (-0,5 versus oorspronkelijke waarde) houdt ook verband met een verslechtering in de medicatiegroep (+0,4 incontinentie-episodes per dag). Naast een verslechtering na tien weken medicamenteuze behandeling, moeten we ook de mogelijke beperkte klinische relevantie van het verschil vermelden. Ook in een vorige Cochrane meta-analyse kwam dit probleem van klinische relevantie aan bod⁴: een relatief risico van genezing/verbetering van urge-incontinentie met anticholinerge medicatie van 1,41 met een 95% BI van 1,29 tot 1,54. Dit komt neer op één onvrijwillige mictie minder per 48 uur voor vrouwen die er vijf per twaalf uur of acht per 24 uur hebben. De effecten van anticholinergica op lange termijn zijn niet gekend, de ongewenste effecten op korte termijn wel. In deze studie was ook het placebo-effect zeer hoog (45%).

De eerste auteur van deze publicatie deed vroeger reeds een onderzoek⁵ bij vrouwen van minstens 55 jaar waarbij men de winst onderzocht van een behandeling met gedragstherapie, ondersteund door biofeedback, in combinatie met een medicamenteuze behandeling (in totaal 35 vrouwen). In deze kleine studie werd de combinatiebehandeling voorgesteld na acht weken afzonderlijke behandeling.

Aangezien er geen bewijs is voor het nut van een combinatiebehandeling, stellen de auteurs van de hier besproken grotere studie voor om stapsgewijs te werken: starten met één behandeling (zonder te preciseren welke) en vervolgens een tweede behandeling toevoegen wanneer de eerste faalt. Hun studie levert echter niet de nodige bewijzen om een dergelijke strategie aan te bevelen.

● Besluit Minerva

Deze open label studie vindt plaats bij vrouwen van gemiddeld 56 tot 58 jaar met een gemengde incontinentie (vooral urge-incontinentie) en vertoont zeer veel methodologische tekortkomingen. De combinatie van gedragstherapie (bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining en adviezen over mictie en vochtinname) en medicamenteuze behandeling (tolterodine) volstaat niet om na het stoppen van de medicamenteuze behandeling, de oorspronkelijke bekomen winst te behouden.



● Influenzavaccinatie bij kinderen

B. Michiels

Uit de in Minerva besproken systematische review van Jefferson et al. over de werkzaamheid en doeltreffendheid van influenzavaccinatie bij kinderen, bleek dat influenzavaccins bij kinderen jonger dan twee jaar niet doeltreffend zijn. Bij kinderen ouder dan twee jaar is de werkzaamheid van een levend afgezwakt vaccin groter dan deze van een geïnactiveerd vaccin. Dit vertaalt zich echter niet in een grotere doeltreffendheid^{1,2}.

Recent hebben dezelfde auteurs hun bevindingen geïncludeerd in een Cochrane systematische review³ met update van de literatuur tot september 2007. Hun conclusies blijven nagenoeg onveranderd: bij kinderen ouder dan twee jaar hebben levend afgezwakte vaccins een werkzaamheid van 82% (95% BI van 71% tot 89%) en een doeltreffendheid van 33% (95%

BI van 28% tot 38%). Met geïnactiveerde vaccins bereikt men een werkzaamheid van 59% (95% BI van 41% tot 71%) en een doeltreffendheid van 36% (95% BI van 24% tot 46%). Bij kinderen jonger dan twee jaar zijn er geen gegevens van levend afgezwakte vaccins beschikbaar en zijn geïnactiveerde vaccins niet beter dan placebo. In België zijn momenteel alleen de geïnactiveerde vaccins beschikbaar.

De huidige richtlijnen over influenzavaccinatie bij jonge kinderen blijven onveranderd. Nieuwe studies die de verschillende vaccins onderling vergelijken met harde klinische eindpunten zoals verwikkelingen, hospitalisatie, mortaliteit en preventie van transmissie zijn noodzakelijk.

Referenties

1. Michiels B. Effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen. *Minerva* 2005;4(8):131-3.
2. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.
3. Jefferson T, Rivetti A, Hamden AR, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.

● Toch geen risico van voorkamerfibrillatie en flutter tijdens gebruik van bisfosfonaten bij vrouwen met osteoporose?

B. Michiels

Minerva besprak reeds vroeger het risico van het optreden van voorkamerfibrillatie na toediening van zoledroninezuur bij postmenopauzale vrouwen¹. Dit ongewenste effect werd ook eerder vermeld met alendronaat², maar werd niet teruggevonden in recentere studies met zoledroninezuur na heupfractuur³.

Sørensen et al.⁴ publiceerden in 2008 de resultaten van een grote case-control studie bij 13 586 patiënten met voorkamerfibrillatie en 68 054 controlepatiënten. Ze corrigeerden voor tal van confounders zoals co-morbiditeit en co-medicatie. Ze stelden vast dat het gebruik van bisfosfonaten (vooral alendronaat en etidronaat) in beide groepen gelijk was: OR 0,95 (95% BI van 0,84 tot 1,07). Een kleinere case-control studie (met 719 VKF-patiënten versus 966 controlepatiënten) van Heckbert et al.⁵ daarentegen toonde aan dat, na correctie voor confounders zoals co-morbiditeit en duur van de osteoporose, het gebruik van alendronaat gepaard ging met een verhoogd risico van VKF: OR 1,86 (95% BI van 1,09 tot 3,15). Het risico was vooral groot voor ex-gebruikers en was afwezig bij het opstarten van een behandeling met bisfosfonaten.

De tekorten van een case-control studie, zoals vertekening door ongekende parameters (in casu hyperthyreose), maakt interpretatie en vergelijking moeilijk. Er zou een theoretisch risico kunnen bestaan dat bisfosfonaten via een confounder VKF

Uit de bestaande evidentie over het risico van VKF met bisfosfonaten kunnen we geen eenduidige conclusies trekken. Het lijkt verstandig om bij een verhoogde kans op VKF zoals bij coronair lijden, hyperthyreose en electrolietenstoornissen, voorzichtig te zijn met bisfosfonaten.

zouden uitlokken. Bij correctie voor deze confounder zou dan het verband tussen VKF en bisfosfonaten verdwijnen. Anderzijds kan osteoporose op zichzelf verbonden zijn met coronair lijden, wat op zijn beurt het risico van VKF versterkt.

Extrapolatie naar andere bisfosfonaten is niet mogelijk. Over zoledroninezuur en residronaat kan dus niets gezegd worden. De controverse blijft aanhouden.

Referenties

1. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8):122-3.
2. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation [Letter]. *N Engl J Med* 2007;356:1895-6.
3. Michiels B. Preventie van nieuwe fracturen met zoledroninezuurinfusies na een heupfractuur. *Minerva* 2008;7(6):96.
4. Sørensen HT, Christensen S, Mehner F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-6.
5. Heckbert SR, Li C, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168:826-31.

Naar aanleiding van een eerder besproken placebogecontroleerde studie, besloten we dat menopauzale klachten (gescoord volgens de Menopause Rating Scale) afnamen met een extract van zilverkaars. De studie liep slechts over een periode van drie maanden¹.

In een studie (2008)² werd het effect onderzocht van zilverkaars op vaginale droogte en vaginale cytologie, menstruele cyclus, endometriumdikte en concentratie van vrouwelijke hormonen (FSH, LH, estradiol, SHBG) over een periode van twaalf maanden. Men includeerde 351 peri- en postmenopauzale vrouwen (leeftijd 45-55 jaar) met negatieve mammografie tijdens de twee jaar vóór aanvang van de studie. Patiënten die hormonale therapie kregen tijdens de drie maanden vóór aanvang van de studie werden uitgesloten.

De deelnemers werden onderverdeeld in vijf behandelingsgroepen:

- extract van zilverkaars (160 mg per dag)
- een combinatie van diverse fytotherapieën met soja-eiwitten
- hetzelfde maar zonder extra soja-eiwitten
- geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg) met of zonder (afhankelijk van de aanwezigheid van de baarmoeder) medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg) [NVDR: deze combinatie is niet meer geregistreerd in België]
- placebo.

Uit de resultaten bleek dat zilverkaars geen invloed had op vaginale cytologie, concentratie van vrouwelijke hormonen tijdens de menopauze, en ook geen endometriumhyperplasie of abnormale vaginale bloedingen veroorzaakte.

Uit deze studie blijkt dat het gebruik van zilverkaars gedurende twaalf maanden tijdens de menopauze geen invloed heeft op vaginale cytologie, endometriumdikte, noch op de vrouwelijke hormonale spiegel en de menstruele cyclus. Er was geen effect op vaginale droogte. Daar staat tegenover dat zilverkaarsextract een ernstige auto-immunhepatitis als ongewenst effect kan hebben.

Vaginale atrofie nam echter niet af door gebruik van zilverkaars. Hormonale substitutietherapie deed het aantal vaginale bloedingen versus placebo toenemen en had een invloed op de concentratie vrouwelijke hormonen.

Zilverkaars kan ernstige hepatotoxiciteit als ongewenst effect veroorzaken^{3,4}.

Referenties

1. Laekeman G. Zilverkaars tegen menopauzale klachten? *Minerva* 2006;5(6):99-101.
2. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, et al. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008;15:51-8.
3. Cimicifuga: gare au foie. *Rev Prescr* 2006;275:587.

Veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica bij COPD

De veiligheid zowel van langwerkende β_2 -mimetica (LABA) als van corticosteroiden, ipratropium of tiotropium bij COPD is een fel bediscuteerd onderwerp. Dat kwam reeds meermaals ter sprake in *Minerva*. Voor LABA (en corticosteroiden) verwijzen we naar twee belangrijke Minervabesprekingen. De eerste¹ ging over de meta-analyse die de ganse discussie uitlokte door aan te tonen dat bij COPD β_2 -mimetica (kortwerkende en langwerkende bijeen; voor LABA 12 studies en 7449 patiënten) het risico van overlijden verhogen. Deze resultaten, gebaseerd op studies van meer dan drie maanden, waren echter niet volledig betrouwbaar².

In de tweede duiding³ gaven we de resultaten van een systematisch literatuuroverzicht (dat diende als voorbereiding van een klinische richtlijn). LABA zijn hier effectiever dan placebo voor de uitkomstmaat 'minstens één exacerbatie minder'. Bij het toevoegen van de zeer omvangrijke TORCH-studie⁴ (meer dan 6000 patiënten tegenover 18 tot 1465 in de andere studies), is er geen verhoogd risico van mortaliteit met LABA.

In een nieuwe meta-analyse⁵ includeren Rodrigo et al. eveneens de TORCH-studie en studies met een duur van minstens één maand. Dit betekent 13845 patiënten méér dan in de meta-analyse van Salpeter et al.². Rodrigo et al. tonen aan dat LABA het risico van ernstige exacerbaties verminderen in vergelijking met placebo (3,3% verschil in cumulatieve incidentie; 95% BI van 1,9 tot 4,8; NNT =30 met 95% BI van 20 tot 52). In de studies die overlijden vermelden (39% van de totale

De vrees voor een hoger risico van overlijden door LABA bij COPD, ontstaan naar aanleiding van een vroegere meta-analyse van Salpeter et al., wordt in deze nieuwe publicatie voor de tweede maal in twijfel getrokken.

steekproef), is er voor deze uitkomstmaat geen statistisch verschil tussen LABA en placebo: RR 1,09; 95% BI van 0,45 tot 2,64. Als alle studies in rekening worden genomen, zelfs deze die de overlijdens niet vermelden, is er een significant verschil in het voordeel van LABA (4,9% overlijden) tegenover placebo (6,5% overlijden).

Referenties

1. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.
2. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
3. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Rodrigo C, Nannini L, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008;133:1079-87.

Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk

P. Chevalier

Statistisch significant verschil maar klinisch niet relevant

In een meta-analyse die de werkzaamheid van nieuwe antidepressiva evalueert in functie van de ernst van depressie¹ is er een statistisch significant verschil in het voordeel van antidepressiva ten opzichte van placebo. Het verschil op de Hamiltonscore (SMD 0,32) tussen de groep behandeld met antidepressiva en de groep behandeld met placebo, is echter lager dan 0,50, de door de auteurs als klinisch relevant vastgelegde drempel. Zoals vermeld in Minerva², kunnen we een dergelijke arbitraire drempelkeuze in vraag stellen.

Dit is een mooi voorbeeld van de noodzaak om, na analyse van de statistische validiteit van de studieresultaten (p-waarde, betrouwbaarheidsinterval, ARR, NNT), de klinische relevantie te evalueren. Het eerste element hierbij is de effectgrootte: is deze klinisch relevant? Voor continue uitkomstmaten moet in het studieprotocol de minimumdrempel hiervoor duidelijk vastliggen. Deze waarde is een weergave van het verschil dat men bij evaluatie van het geneesmiddel minimaal moet vaststellen, vooraleer men kan spreken van winst voor de patiënt (indien de resultaten statistisch significant zijn).

Andere elementen zijn echter ook belangrijk om de klinische relevantie van resultaten te beoordelen^{3,4}.

In de 4S-studie⁵ evalueren de auteurs het effect van simvastatine ten opzichte van placebo bij 4444 patiënten met angor of antecedent van myocardinfarct en met cholesterolemie tussen 215 et 300 mg/dl ondanks dieet. Mortaliteit is een primaire uitkomstmaat. Over 5,4 jaar bedraagt de sterfte 12% in de placebogroep en 8% in de simvastatinegroep (RR 0,70; 95% BI van 0,58 tot 0,85; p=0,0003). Dit resultaat is statistisch significant. Is het ook klinisch relevant?

- De **vraagstelling** van de 4S-studie is pertinent: wat is het effect bij patiënten met angor of een antecedent van myocardinfarct van een statine ten opzichte van placebo op de mortaliteit? De uitkomstmaat is klinisch relevant en beantwoordt aan een therapeutisch doel, namelijk de preventie van overlijden.
- De resultaten van deze studie tonen aan dat de klinische effectgrootte voldoende hoog is: een ARR van 4% en een NNT dat voor preventie van overlijden kan geschat worden op 30 (voor de secundaire uitkomstmaat overlijden en myocardinfarct bedraagt de ARR 8% en de NNT 13).
- Nader onderzoek van het **betrouwbaarheidsinterval** laat toe om de precisie van de effectgrootte in te schatten. Dat is nuttig om op een behoorlijke manier een klein effect te kunnen uitsluiten, namelijk een effect dat geen nut heeft in de praktijk. Voor de primaire uitkomstmaat (RR 0,70) is het betrouwbaarheidsinterval in deze 4S-studie relatief smal (van 0,58 tot 0,85) en dus voldoende precies. Bij de (vooraf gedefinieerde) subgroep van vrouwen is het relatieve risico van overlijden 0,65 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,47 tot 0,90. Voor deze groep is de precisie van het resultaat minder goed. Trouwens, hoe dichter de bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval (van een relatief risico) bij de waarde 1 komt te liggen (= geen verschil in effect tussen de beide behandelingen), hoe minder waarschijnlijk patiënten een reëel voordeel zullen hebben bij de behandeling. Bijvoorbeeld: een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,25 tot 0,99 is breed en dit geeft aan dat de puntschatting van het resultaat zoals berekend o.b.v. studie-observaties, onvoldoende precies is. De bovengrens van 0,99 ligt dan ook zeer dicht bij afwezigheid van een verschil (voor een relatief risico). Vermits voor een groot aantal patiënten de kans op een effect minder hoog is, vermindert dit de klinische relevantie van het resultaat.
- Bij de beoordeling van het klinische effect moeten we ook nagaan of de behandelingen **adequaate vergeleken** zijn. Vergelijken met een placebo of een referentiegeneesmiddel is adequaat om het effect van een geneesmiddel aan te tonen. Voorwaarde is dat het effect van het referentiegeneesmiddel aangetoond is in andere placebogecontroleerde studies.
- Het is eveneens belangrijk dat de populatie van de studie overeenkomt met de **patiëntenpopulatie** bij wie we de behandeling willen toepassen. Alleen wanneer de patiënt die voor ons zit zou deel uitgemaakt hebben van de studiepopulatie, zijn de studieresultaten **extrapoleerbaar** en mag men het studieresultaat ook verwachten voor deze patiënt. Valt hij buiten de studiepopulatie, dan is het resultaat van een eventuele interventie onzeker. In verband met de representativiteit moeten we de klinische relevantie van studieresultaten voor Belgische huisartspatiënten steeds nauwkeurig nagaan. Minerva helpt hierbij een handje door bij iedere bespreking in de paragraaf 'Interpretatie van de resultaten' enkele bedenkingen mee te geven: de geografische achtergrond, de zorgsetting (al of niet eerste lijn), de wijze waarop patiënten geselecteerd werden, enz...
- Is een interventie wel degelijk **haalbaar** voor patiënten (beschikbaarheid, prijs, toegankelijkheid)? Ook dit speelt een rol als we de klinische relevantie van een studieresultaat willen nagaan voor de dagelijkse praktijk.

Om de klinische relevantie van studieresultaten voor de dagelijkse praktijk te kunnen beoordelen, moeten we verschillende elementen in rekening nemen: de doelstelling van de studie, de uitkomstmaten, de effectgrootte, de precisie van het effect, de vergelijkende interventie, de representativiteit van de studiepopulatie en de haalbaarheid van een behandeling.

Referenties

1. Kirsch I, Deacon B, Huedo-Medina T, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008;5:260-7.
2. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? Minerva 2008;7(8):118-9.
3. Cauchon M, Labrecque M. Traduction et adaptation des grilles créées par le Evidence-Based Medicine Working Group (Université McMaster) et l'Information Mastery Working Group (Université de Virginie). Département de médecine familiale de l'Université Laval. Février 2000.
4. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.

Allocation bias

Er is sprake van allocation bias wanneer de deelnemers aan een onderzoek niet aselekt over de onderzoeksgroepen werden verdeeld, bijvoorbeeld door onjuiste randomisatieprocedure.

Contaminatiebias

Er is sprake van contaminatiebias wanneer de controlegroep ook de actieve behandeling krijgt of wanneer de interventiegroep de actieve behandeling niet krijgt (bv. dieet of lichaamsbeweging in de controlegroep, of uitwisseling van geneesmiddelen in de twee groepen).

Doeltreffendheid (Eng: effectiveness)

De doeltreffendheid van een geneesmiddel of interventie verwijst naar de mate waarin het doel van de behandeling wordt bereikt in de alledaagse praktijk (dat wil zeggen buiten de condities van een klinisch-epidemiologisch onderzoek).

Forest plot

Een forest plot is een grafische weergave van de resultaten van verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïncorporeerd. De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen van elk van de studies worden onder elkaar gezet met onderaan het diamantvormige resultaat van de pooling, de schatting van het globale effect. Op deze wijze ontstaat een soort boomgrafiek.

Intention to treat analyse (Eng: intention to treat analysis)

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 worden betrokken 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 – Interkwartiele afstand (Eng: 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.

Open (label) onderzoek (Eng: open (label) study)

Bij een open onderzoek zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

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.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksofzet en de grootte van de steekproef.

ROC-curve (Receiver Operating Characteristic-curve)

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

St George's Respiratory Questionnaire ~ SQRQ

Deze vragenlijst bevat 50 vragen (76 items) en is ingedeeld in drie categorieën: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (beperkingen door dyspneu) en impact op het dagelijkse leven van de zieke. De score varieert van 0 tot 100.

SD - Standdaarddeviatie (Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een verdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

Vierveldentabel

In een vierveldentabel wordt een tabel geconstrueerd van twee kwalitatieve variabelen met elk twee modaliteiten. Voor een diagnostische test bv.: het aantal zieke patiënten met een positief of negatief testresultaat en het aantal niet-zieke patiënten met een positief of negatief testresultaat, met mogelijkheid tot het berekenen van de sensitiviteit en specificiteit van de test. Voor een therapeutische interventiestudie bv.: het aantal patiënten bij wie een gebeurtenis vastgesteld wordt in de interventie- en in de controlegroep en ook het aantal patiënten zonder gebeurtenissen in beide onderzoeksgroepen.