



# Minerva

4

mei 2014

| volume 13

onafhankelijk tijdschrift

**Evidence**

**Based**

**Medicine**

voor de eerste lijn

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

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus P 309115 ~  
Afgiftekantoor Kortijk

## EDITORIAAL

- Leefstijlinterventies en kosteneffectiviteit,  
de evidentie blijft ijl 40  
Marc Lemiengre

## MINERVA

- Point of care inschatting van de prognose  
van musculoskeletale pijn bij ouderen 41  
Jan Y Verbakel

- Oefenprogramma's voor artrose van de  
onderste ledematen 43  
Stijn Van de Velde

- Manuele therapie bij chronische lagerugpijn 45  
Dirk Devroey

- Telemonitoring van thuisbloeddrukmeting bij  
patiënten met ongecontroleerde hypertensie 47  
Paul De Cort

- Aspirine plus clopidogrel in de acute fase  
van een TIA of een beperkt CVA? 49  
Jelle Demeestere, Vincent Thijs

## EBM-BEGRIPPEN

- Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld  
verschil (SMD) interpreteren? 51  
Tom Poelman

- VERKLARENDE WOORDENLIJST** 52



## 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](http://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

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

### Medewerkers aan dit nummer

- Medewerkers aan dit nummer  
Hoofdredactie: Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

### 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: Brenda Dierickx ~  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~  
[anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

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

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

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

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

Creative Printing bvba, 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](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

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

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

*In de Dordognevallei zitten twee stenentijdperkers zuchtend naast elkaar. Ze staren wat voor zich uit terwijl ze zich afvragen: 'onze lucht is zuiver, alles wat we eten is perfect natuurlijk en we moeten heel veel bewegen om ons voedsel bijeen te harken... en toch worden we nauwelijks dertig jaar oud'.*

## Over de prijs van uw gezondheid

Marc Lemiengre,  
Vakgroep Huisarts-  
geneeskunde en  
Eerstelijnsgezond-  
heidszorg, UCent

Tekst onder de ver-  
antwoordelijkheid  
van de Nederlands-  
talige redactie

Professor Lieven Annemans, gezondheidseconoom, laat in een pamflet 'De prijs van uw gezondheid, is onze gezondheidszorg in gevaar?'<sup>1</sup> zijn licht schijnen op de Belgische gezondheidszorg. Perfect Hegeliaans geprecipieerd heeft hij het eerst over de goede kanten, vervolgens over de eerder kwalijke kanten aan ons systeem, om daarna een herstelplan voor te stellen dat berust op tien pijlers. Naast Hegel was blijkbaar ook Mozes één van zijn inspiratiebronnen. Het boek heeft zeker de verdienste dat het de complexiteit van de economische wetmatigheden in de gezondheidszorg op een zeer toegankelijke manier ontsluit. Zoals je kunt raden is de titel van pijler vier: 'Veel meer geld inzetten voor preventie'. Eerst neemt hij een beetje gas terug door te zeggen dat systematische screening niet altijd even kostenbesparend en soms zeer belastend is voor de patiënt, om daarna zonder enige wetenschappelijke terughoudendheid het GMD+ te promoten. Dit instrument is een combinatie van ziektegerichte screening en het bevragen van een aantal gezondheidsrisico's, al dan niet gecombineerd met een interventie, bij een brede groep 'gezonde' patiënten.

## Wetenschappelijk bewijs is een methodologische uitdaging

Wanneer je regelmatig Minerva leest, weet je dat we nauwelijks kosteneffectiviteitsstudies bespreken. De belangrijkste reden hiervoor is dat de meeste studies zijn uitgevoerd binnen een gezondheidszorgsysteem dat niet vergelijkbaar is met de Belgische context, waardoor de extrapoleerbaarheid van deze studies beperkt is. Ze focussen ook meestal op één bepaalde aandoening (lagerugpijn, diabetes mellitus type 2) en de uitkomstmaten zijn meestal secundair (preventie van ziekte).

Gezonde lucht, onbespoten en genetisch niet gemanipuleerd voedsel, samen met voldoende bewegen zijn lange tijd buiten de focus van de volksgezondheid gebleven. De relatie tussen leefstijl en ziekte is meestal gebaseerd op retrospectief cohortonderzoek, wat blootstaat aan allerlei vormen van vertekening. Een correlatie is bovendien geen bewijs voor causaliteit. Experimenteel onderzoek in deze context is echter quasi onuitvoerbaar. Hoe kan je op een gerandomiseerde manier twee groepen samenstellen waarbij de ene groep persoonlijke begeleiding krijgt om gezond te eten, voldoende te bewegen, niet te roken of te drinken en veilig te vrijen terwijl de andere groep juist wel doet wat de anderen niet mogen. Verschillen in klinische eindpunten zou men ook pas merken na jarenlange opvolging.

## Is beweging promoten kosteneffectief?

De studie van Garrett et al. brengt de informatie samen van experimenteel onderzoek waarbij men zich expliciet afvraagt of interventies om beweging te promoten kos-

teneffectief zijn<sup>2</sup>. Interessant in dit literatuuroverzicht is dat 8 RCT's personen includeerden die sedentair waren terwijl men in 5 andere studies (zoals meestal) personen includeerde met een aandoening (diabetes mellitus type 2, knieartrose, lage rugpijn). De opvolgingsduur van de studies varieerde van 6 tot 24 maanden, waardoor we dus alleen een schatting kunnen maken van de kosteneffectiviteit. Vier studies lieten toe de prijs te berekenen om een persoon van 'inactief' naar 'actief' te krijgen. De kostprijs varieerde van 331 tot 3673 euro en de kosteneffectiviteit van 311 tot 86877 euro per QALY. Deze spreiding was afhankelijk van de intensiteit en het al dan niet inzetten van personeel voor de interventie. Is dit duur? NICE hanteert als drempelwaarde voor een QALY een bedrag dat varieert van 24300 tot 36500 euro<sup>3</sup>. Volgens Annemans is het begrip QALY echter zeer sterk bepaald door de verworven welvaart binnen een regio. Voor de EU zou dit ongeveer 40000 euro zijn, wat zeker het perspectief verandert voor cijfermateriaal afkomstig uit studies die inzetten op meer fysieke activiteit als gezondheidspreventie. Als we weten dat de kost per QALY voor cholesterolcontrole bij diabetespatiënten 58882 euro bedraagt<sup>4</sup>, blijkt investeren in meer beweging dan toch kosteneffectief te zijn, ook al moet men bij de berekening uitgaan van heel wat vooronderstellingen.

## Armoede is de muur die we best als eerste objectief kiezen

Binnen de EU kunnen jaarlijks 700000 overlijdens en 33000000 ziekten verklaard worden door armoede en ongelijkheid in de toegankelijkheid van de zorg<sup>5</sup>. Wanneer we prioriteiten vastleggen om leefstijlinterventies te promoten, zal het inzetten tegen armoede en sociale uitsluiting wellicht op de eerste plaats moeten komen. Daarna pas kunnen we voor deze bevolkingsgroep denken aan rookstop, gezonde voeding en meer bewegen. In een situatie van overleven kan men immers niet investeren in een gezonde toekomst.

## Referenties

1. Annemans L. De prijs van uw gezondheid. Lannoo Campus, Tiel 2014.
2. Garrett S, Elley CR, Rose SB, et al. Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence. Br J Gen Pract 2011;61:e125-33.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
4. Zhang P, Engelgau MM, Norris SL, et al. Application of economic analysis to diabetes and diabetes care. Ann Intern Med 2004;140:972-77.
5. Mackenbach JP. Economic costs of health inequalities in the European Union. J Epidemiol Community Health 2011;65:412-19.

# Point of care inschatting van de prognose van musculoskeletale pijn bij ouderen

## Achtergrond

Musculoskeletale aandoeningen, zoals artrose, aspecifieke rugpijn en niet-inflammatoire lokale pijn, zijn verantwoordelijk voor bijna een derde van de consultaties in de huisartspraktijk<sup>1</sup> en geven vaak aanleiding tot langdurige pijn en invaliditeit<sup>2</sup>. Na uitsluiting van zeldzame, ernstige aandoeningen krijgen patiënten vaak een behandeling voorgeschreven zonder duidelijke diagnose. De meeste studies onderzoeken het nut van verschillende modellen voor de prognose van specifieke vormen van musculoskeletale pijn, zoals schouderpijn en nekpijn<sup>3</sup>. Voor de huisarts die meestal met veralgemeende musculoskeletale pijn geconfronteerd wordt, zijn deze modellen echter minder relevant en bovendien zijn ze in de praktijk vaak te omslachtig<sup>4</sup>.



## Samenvatting

### Duiding

Jan Y Verbakel, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

### Referentie

Mallen CD, Thomas E, Belcher J, et al. Point-of-care prognosis for common musculoskeletal pain in older adults. *JAMA Intern Med* 2013;173:1119-25.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandse redactie

## Bestudeerde populatie

- 403 50-plussers (gemiddelde leeftijd 64,8 (SD 10,1) jaar), waarvan 61% vrouwen, die 44 huisartsen (uit 5 huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk) raadpleegden omwille van niet-inflammatoire musculoskeletale pijn; gemiddelde pijnintensiteit van 6,1 (SD 2,2) op een schaal van 0 tot 10; de huisartsen gebruikten in het elektronisch medisch dossier (EMD) voor 255 patiënten een aspecifieke ziektecode zoals lagerugpijn of kniepijn; 48 patiënten kregen de diagnose artrose en 83 een andere diagnose zoals fasciitis plantaris en impingement syndroom
- exclusiecriteria: 'red flags' zoals recent trauma, rode, warme, gezwollen gewrichten, inflammatoire gewrichtsziekte; kwetsbare personen (cognitieve achteruitgang, terminale ziekte).

## Onderzoekopzet

- prospectieve observationele cohortstudie
- tijdens de raadpleging peilde de huisarts naar 5 indicatoren (duur van de huidige pijnepisode, pijnintensiteit, effect van de pijn op dagelijkse activiteiten, pijn op meerdere anatomische plaatsen, depressieve gevoelens); de huisarts maakte vervolgens een inschatting van de prognose van de pijn na 6 maanden (volledig herstel, veel beter, beter, hetzelfde, slechter, veel slechter)
- na 3, 6, 12, 24 en 36 maanden vulden de patiënten een vragenlijst in over pijnintensiteit, effect van pijn op dagelijkse activiteiten en depressie.

## Uitkomstmeting

- door de patiënt ingeschatte verandering van pijn (volledig herstel, veel beter, beter, hetzelfde, slechter, veel slechter) 6 maanden na de eerste raadpleging
- ontwikkeling van 3 prognostische modellen (aan de hand van een **multi-pele logistische regressieanalyse**) die een onderscheid kunnen maken tussen een gunstige (volledig herstel, veel beter, beter) en een ongunstige (hetzelfde, slechter, veel slechter) evolutie van de pijn na 6 maanden
- vergelijking van deze modellen met **C-statistiek**.

## Resultaten

- na 6 maanden was de gemiddelde pijnintensiteit gedaald tot 4,2 (SD 2,9) op een schaal van 0 tot 10 en had 49,9%, 39,9% en 25,3% van de patiënten respectievelijk een matige (30%), aanzienlijke

## Klinische vraag

Wat is de waarde van een verzameling van indicatoren om tijdens een consultatie bij de huisarts de prognose van musculoskeletale pijn bij ouderen in te schatten?

- (50%) en sterke (70%) reductie van pijnintensiteit
- bij 194 van de 403 (48%) patiënten was er 6 maanden na de eerste raadpleging een ongunstige evolutie (hetzelfde, slechter, veel slechter) van de pijn; deze patiënten hadden na 3 jaar nog steeds een pijnintensiteit  $\geq 4$  op een schaal van 0 tot 10
- prognostische inschatting door de huisarts (model 1) was correct voor 251 (62%) patiënten (OR 2,78; 95% BI van 1,69 tot 4,57); C-statistiek van 0,62; trend naar te optimistische inschatting (37% ongunstige evolutie voorspeld versus 48% geobserveerd)
- prognostische inschatting door de huisarts + 5 prognostische indicatoren (model 2) gaf een C-statistiek van 0,72
- prognostische inschatting door de huisarts + de 3 meest accurate indicatoren (duur van de huidige pijnepisode, effect van de pijn op dagelijkse activiteiten, pijn op meerdere anatomische plaatsen) (model 3) gaf een C-statistiek van 0,72 (correct voor 69% van de patiënten)
- geen verschil in resultaten voor patiënten die voor de eerste maal versus reeds eerder voor pijn consulteerden.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het antwoord op 3 eenvoudige vragen gevolgd door een systematische registratie van het prognostische oordeel van de huisarts leidt tot een eenvoudige generieke inschatting van de point of care prognose van musculoskeletale problemen bij ouderen tijdens hun bezoek aan de huisarts in het Verenigd Koninkrijk. Een dergelijke aanpak vormt een algemene basis om het nut van prognostische stratificatie tijdens de consultatie als leidraad voor het beleid bij een reeks veelvoorkomende pijnproblemen, verder te onderzoeken.

Financiering van de studie Arthritis Research UK Primary Care Research, National Institute for Health Research, Medical Research Council Prognosis ReSearch Strategy Partnership, Keele University.

Belangenconflicten van de auteurs geen vermeld.

## Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten in deze prospectieve cohortstudie gebeurde op een zeer doeltreffende manier. Op basis van de ziektecode die de huisarts tijdens de consultatie aan een patiënt gaf, werd in het elektronisch medisch dossier (EMD) een sjabloon met 5 te beantwoorden vragen geopend. Deze vragen zijn ontwikkeld op basis van een systematisch literatuuronderzoek<sup>3</sup>, een enquête bij huisartsen<sup>5</sup> en een secundaire analyse van een grote gegevensverzameling<sup>6</sup>. De onderzoekers kregen toegang tot de EMD's en konden zo het versturen van vragenlijsten beperken tot patiënten die aan de in- en exclusiecriteria voldeden (n=650). Patiënten die deze vragenlijst terugstuurd (n=502) en zich akkoord verklaarden (n=403) voor deelname aan het onderzoek werden na 3 en 6 maanden opnieuw met een vragenlijst opgevolgd. Alleen oudere patiënten bleken iets minder geneigd te zijn om deel te nemen. De kans op selectie-bias is dus eerder beperkt. De responsratio na 3 en 6 maanden was hoog (resp. 89% en 81%), alhoewel voor slechts 49% van de patiënten volledige data beschikbaar waren. Voor de ontbrekende gegevens gebruikten de onderzoekers een imputatietechniek. Om te achterhalen in hoeverre de uitkomst na 6 maanden bepalend was voor de prognose op lange termijn werd na 3 jaar nogmaals een vragenlijst opgestuurd. De onderzoekers controleerden de accuraatheid van de prognostische modellen met C-statistiek. Het is jammer dat ze niet corrigeerden voor confounders zoals leeftijd, geslacht, medicatiegebruik, BMI, waardoor we het effect van deze parameters niet kunnen inschatten.

## Resultaten in perspectief

Het prognostische model dat rekening hield met de duur van de huidige pijnperiode, het effect van de pijn op activiteiten van het dagelijkse leven, aanwezigheid van pijn op meerdere anatomische plaatsen en waarop een globale inschatting volgde van de prognose over 6 maanden, was het meest discriminerend met een C-statistiek van 0,72. Dat resultaat kunnen we als aanvaardbaar beschouwen<sup>7</sup>. Het is echter nog af te wachten of het model even goed zal presteren in een externe validatiestudie.

## Besluit van Minerva

Ondanks de onmogelijkheid om deze resultaten te veralgemenen suggereert deze methodologisch correcte studie dat men met enkele eenvoudige vragen samen met de inschatting van de arts de prognose van musculoskeletale pijn bij oudere patiënten op een aanvaardbare manier kan beoordelen tijdens de duur van één raadpleging.

## Voor de praktijk

Een prognostisch model dat tijdens de raadpleging bij de huisarts rekening houdt met de duur van de huidige pijnperiode, het effect van de pijn op activiteiten van het dagelijkse leven, aanwezigheid van pijn op meerdere anatomische plaatsen gevolgd door een globale beoordeling door de huisarts kan op een aanvaardbare manier de prognose van de pijn bij patiënten met musculoskeletale pijn inschatten. Een dergelijk model zou de huisarts kunnen helpen om interventies (zoals heupprotheses) beter te plannen. Het zou ook de verwachtingen van de patiënt en de arts kunnen bijsturen. Omdat er geen consensus bestaat over vanaf wanneer musculoskeletale pijn verder moet behandeld worden, is de praktische implicatie van het model momenteel beperkt.

Ook het feit dat de studie is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk met slechts 5 huisartspraktijken spoort aan tot voorzichtigheid bij de extrapolatie.

Een prognostisch model voor veralgemeende musculoskeletale pijn is een grote troef ten opzichte van modellen die zich beperken tot één lichaamsregio. Ook het feit dat de indicatoren tijdens de consultatie kunnen nagevraagd worden maakt het model zeer bruikbaar voor de praktijk. De auteurs geven toe dat er misschien nog andere indicatoren bestaan die een nog betere inschatting van de prognose kunnen geven. Opvallend is dat het gebruik van psychologische prognostische informatie (depressie) in deze studie niet is behouden als voldoende indicatief. Mogelijk waren depressieve symptomen onvoldoende correct geïdentificeerd.

In andere studies gaf het gebruik van de inschatting van de prognose door de huisarts niet altijd een juiste inschatting van de prognose<sup>8,9</sup>. De huidige studie onderstreept het belang van deze inschatting door de arts als antwoord op een gestructureerde vraag én na kennisname van de antwoorden op 3 prognostische vragen. Uit de resultaten blijkt dat deze vragen de vaak optimistische inschatting van de arts kunnen corrigeren.

De auteurs hopen dat dit model als voorbeeld kan dienen om patiënten op basis van hun prognose te stratificeren en kan helpen in de keuze voor een bepaalde behandeling. Het effect van dit model op het beleid bij patiënten met musculoskeletale pijn is echter niet te beoordelen aan de hand van deze studie, net zo min als de kosten die bepaalde beslissingen inzake een behandeling met zich zouden meebringen. Verder onderzoek is dan ook aangewezen, alvorens dit model in de praktijk toe te passen.

## Referenties

1. MacKay C, Canizares M, Davis AM, Badley EM. Health care utilization for musculoskeletal disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:161-9.
2. Schiøtz-Christensen B, Nielsen GL, Hansen VK, et al. Long-term prognosis of acute low back pain in patients seen in general practice: a 1-year prospective follow-up study. *Fam Pract* 1999;16:223-32.
3. Mallen CD, Peat C, Thomas E, et al. Prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2007;57:655-61.
4. Carnes D, Parsons S, Ashby D, et al. Chronic musculoskeletal pain rarely presents in a single body site: results from a UK population study. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1168-70.
5. Mallen CD, Peat C, Porcheret M, Croft P. The prognosis of joint pain in the older patient: general practitioners' views on discussing and estimating prognosis. *Eur J Gen Pract* 2007;13:166-8.
6. Mallen CD, Peat C, Thomas E, Lacey R, Croft P. Predicting poor functional outcome in community-dwelling older adults with knee pain: prognostic value of generic indicators. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1456-61.
7. Chevalier P. C statistiek. *Minerva* 2013;12(1):12.
8. Feleus A, Bierma-Zeinstra SM, Miedema HS, et al. Prognostic indicators for non-recovery of non-traumatic complaints at arm, neck and shoulder in general practice--6 months follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:169-76.
9. Jellema P, van der Windt DA, van der Horst HE, et al. Prediction of an unfavourable course of low back pain in general practice: comparison of four instruments. *Br J Gen Pract* 2007;57:15-22.



# Oefenprogramma's voor artrose van de onderste ledematen

## Achtergrond

Meerdere systematische reviews en meta-analyses hebben de effectiviteit van verschillende oefenprogramma's voor knie- en heupartrose aangetoond<sup>1-3</sup>. Het gaat hierbij om oefenprogramma's die zowel zijn uitgevoerd op het droge als in het water en die zowel bestaan uit kracht-, lenigheids- als aërobe oefeningen. Sindsdien zijn er heel wat nieuwe studies bijgekomen en blijft het nog onduidelijk welk type oefenprogramma optimaal is.

## Samenvatting

### Duiding

Stijn Van de Velde, EBMPPracticeNet, CEBAM, kinesitherapeut

### Referentie

Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013 20;347:f5555.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Methodologie

Systematische review en netwerk meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, HMIC, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), DARE, NHS EED en Web of Science, tot maart 2012
- handmatig zoeken in literatuurlijsten van relevante studies
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die oefenprogramma's vergelijken met andere oefenprogramma's of een controlegroep zonder oefenprogramma; alle mogelijke oefenprogramma's, zowel uitgevoerd op het droge als in het water en onafhankelijk van inhoud, duur, frequentie en intensiteit; volwassenen met een klinische of radiologische diagnose van knie- of heupartrose volgens de ACR-criteria<sup>4</sup>; minstens één uitkomst voor zelf gerapporteerde pijn en functie
- exclusiecriteria: oefenprogramma's onmiddellijk vóór of na een operatie, RCT's waarbij de studiegroepen een identiek oefenprogramma volgen
- uiteindelijke inclusie van 60 RCT's.

### Bestudeerde populatie

- 8218 patiënten met knieartrose (N=44 studies), heupartrose (N=2 studies), zowel artrose in heup, knie als in andere gewrichten (N=14 studies).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** voor verandering in pijn en functie ten opzichte van de beginwaarde; hoe negatiever het SMD hoe meer pijnstilling of verbetering van functie; effectgrootte gedefinieerd als klein indien SMD tussen 0,2 en 0,3, als matig indien SMD tussen 0,3 en 0,8 en als groot indien SMD >0,8
- **sensitiviteitsanalyse** met studies voor kniegewricht
- **meta-regressieanalyse** voor aantal gesuperviseerde sessies, follow-up duur, publicatiejaar.

## Resultaten

- pijn: SMD versus controlegroep zonder oefeningen:
  - ~ -0,81 (95% BI -1,13 tot -0,50) voor krachtoefeningen op het droge
  - ~ -0,75 (95% BI -1,42 tot -0,07) voor krachtoefeningen in het water

## Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende oefenprogramma's in vergelijking met geen oefeningen of met andere oefenprogramma's op pijnverlichting en functieverbetering bij patiënten met artrose van de onderste ledematen?

- ~ -0,50 (95% BI -0,85 tot -0,16) voor de combinatie lenigheids- en krachtoefeningen op het droge
- ~ -0,96 (95% BI -1,64 tot -0,28) voor de combinatie lenigheids- en krachtoefeningen in het water
- ~ -0,69 (95% BI -1,04 tot -0,35) voor de combinatie lenigheids-, kracht- en aërobe oefeningen op het droge
- ~ geen statistisch significant verschil versus controlegroep zonder oefeningen voor lenigheids-oefeningen op het droge, aërobe oefeningen op het droge, de combinatie lenigheids- en aërobe oefeningen en de combinatie kracht- en aërobe oefeningen op het droge en in het water
- ~ lichte toename van SMD indien beperkt tot studies voor kniegewricht
- ~ lichte afname van SMD wanneer gecorrigeerd voor aantal gesuperviseerde sessies, follow-up duur, publicatiejaar
- functie: SMD versus controlegroep zonder oefeningen:
  - ~ -0,63 (95% BI van -1,16 tot -0,10) voor de combinatie lenigheids-, kracht- en aërobe oefeningen
  - ~ geen statistisch significant verschil versus controlegroep zonder oefeningen voor de andere oefenprogramma's.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er sinds 2002 voldoende bewijs bestaat dat oefeningen versus geen oefeningen significant voordelig zijn voor patiënten met artrose. Het is onwaarschijnlijk dat verder onderzoek deze conclusie nog zal veranderen. Een gecombineerd programma van kracht-, lenigheids- en aërobe oefeningen is wellicht het meest effectief voor de aanpak van artrose van de onderste ledematen. Het wetenschappelijke bewijsmateriaal is vooral afkomstig van studies bij patiënten met knieartrose.

Financiering van de studie National Institute for Health Research (NIHR)

Belangenconflicten van de auteurs 5 auteurs zijn betrokken bij de opzet en uitvoering van publiek gefinancierde studies over oefenprogramma's voor artrose.

## Methodologische beschouwingen

Deze netwerk meta-analyse is uitgevoerd volgens een protocol dat vooraf werd gepubliceerd in het International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)<sup>5</sup>. Dergelijk register zorgt voor transparantie over de geplande methodes en voorkomt selectieve rapportering van resultaten. De auteurs zochten uitgebreid in 9 databanken en screenen aanvullend de literatuurlijsten van relevante studies. Het risico van publicatiebias is door de auteurs echter niet beoordeeld. Telkens evalueerden twee auteurs onafhankelijk van elkaar de inclusie- en exclusiecriteria en de methodologische kwaliteit van de gevonden studies. Een gedetailleerde beschrijving van de geïncludeerde studies is beschikbaar als bijlage bij hun publicatie. Met uitzondering van de plaats van rekrutering en het specificeren van de onderzochte gewrichten is er geen informatie over de geïncludeerde patiënten (gemiddelde leeftijd, ernst van de artrose) beschikbaar. Hierdoor kunnen we niet beoordelen in hoeverre de studies voldoende homogeen zijn op het vlak van bestudeerde populatie. Wel is het duidelijk dat de studies onderling sterk verschillen in behandelings- (5 tot 52 weken) en follow-up periodes (5 tot 78 weken). De resultaten van de meta-regressie analyse toonden evenwel geen substantiële verschillen aan in effectschattingen naargelang de periode van follow-up, aantal gesuperviseerde sessies of publicatiejaar. Met een sensitiviteitsanalyse konden de auteurs ook aantonen dat de effectschattingen groter zijn als men zich beperkte tot studies bij patiënten met knieartrose. Het is echter niet duidelijk in hoeverre het probleem van heterogeniteit daarmee is opgelost. De auteurs onderzochten de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies op het vlak van sequentie en geheimhouding van toewijzing (adequaat in resp. 60% en 42% van de studies), blinding van evaluatoren (adequaat in 52% van de studies), verwerking van onvolledige gegevens (bron van bias voor 18% van de studies) en selectieve rapportering (bron van bias voor 12% van de studies). De onderzoekers hielden geen rekening met deze verschillen in methodologische kwaliteit.

Het is dus niet duidelijk of de studies voldoende homogeen en vergelijkbaar waren om ze indirect in een netwerk meta-analyse te vergelijken. De auteurs beweren wel dat er voldoende consistentie is tussen directe en indirecte vergelijkingen<sup>6</sup>.

## Resultaten in perspectief

Slechts 5 van de 12 vormen van oefentherapie gaven een statistisch significante pijnvermindering ten opzichte van een controlegroep zonder oefentherapie. De effectschattingen waren iets groter wanneer men zich beperkte tot studies bij patiënten met knieartrose. Voor kracht oefeningen en gecombineerde programma's van lenigheids- en kracht oefeningen met of zonder aërobe oefeningen op het droge was de effectgrootte groter dan de SMD van -0,4 (95% BI van -0,3 tot -0,5) in een Cochrane review (N=32 studies). Deze review onderzocht het effect van oefentherapie op het droge bij patiënten met knieartrose<sup>1</sup>. In de hier besproken netwerk meta-analyse zijn er geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de verschillende vormen van oefenprogramma's. Evenmin vond men verschillen tussen oefenprogramma's op het droge versus in het water. Dat kan verklaard worden door het kleine aantal studies die verschillende oefenprogramma's direct met elkaar vergeleken. Negentig procent van de studies vergeleek immers oefentherapie met een controlegroep zonder oefentherapie.

De auteurs transformeerden de effectgroottes naar een **VAS-schaal** voor pijn en naar de **WOMAC-schaal** voor functie<sup>7</sup>. Het effect op pijn varieerde van -1,26 cm (95% BI van -2,12 tot -0,40) voor de combinatie van lenigheids- en kracht oefeningen tot -2,03 cm (95% BI van -2,82 tot -1,26) voor kracht oefeningen alleen. Op het vlak van functie vonden de auteurs alleen voor gecombineerde oefeningen (lenigheids- plus kracht- plus aërobe oefeningen) een statistisch significant effect van -1,32 (95% BI van -2,44 tot -0,21) punten op de WOMAC-schaal. Op basis van deze cijfers blijft het echter onduidelijk hoe groot de klinische winst is op het vlak van gebruik van pijnmedicatie, levenskwaliteit,... Ook over de duurzaamheid van de effecten van oefentherapie wordt in deze studie geen uitspraak gedaan.

In een systematische review met slechts 5 heterogene studies bij patiënten met heupartrose hadden oefenprogramma's een klein effect op heuppijn en geen effect op functioneren<sup>2</sup>. Door het kleine aantal studies bij heupartrose kan de hier besproken meta-analyse evenmin een uitspraak doen over het effect van oefentherapie op pijn en functie bij heupartrose.

## Referenties

- Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
- Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3.
- Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
- Altman RD. The classification of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995;43:42-3.
- International prospective register of systematic reviews.
- Chevalier P. Network meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
- Poelman T. Hoe een SMD interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie. KNGF-richtlijn. Artrose heup-knie. Supplement bij het Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie, Jaargang 120, Nummer 1, 2010.
- Duodecim Medical Publications Ltd 2009. Artrose.
- Belo JN, Bierma-Zeinstra SMA, Raaijmakers AJ. NHC-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:229-40.

## Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse van heterogene studies besluit dat sommige vormen van oefentherapie effectief zijn voor pijnverlichting en functieverbetering bij patiënten met artrose in de onderste ledematen. Omdat er te weinig studies zijn die verschillende vormen van oefentherapie direct met elkaar vergelijken kunnen we nog steeds geen uitspraak doen over welke vorm van oefentherapie het meest effectief is op het vlak van pijnverlichting en functieverbetering bij knie- en heupartrose.

## Voor de praktijk

Het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie beveelt oefentherapie aan voor de verbetering van pijn en fysiek functioneren bij knie- en heupartrose. De auteurs zijn van mening dat een oefenprogramma in ieder geval dient te bestaan uit (combinaties van) oefeningen voor kracht, aërobe oefeningen, looptraining en functionele oefeningen<sup>8</sup>. In de Duodecim richtlijn gepubliceerd door EBMPPracticeNet wordt lichamelijke activiteit aanbevolen met verwijzingen naar aërobe activiteiten en kinesitherapie voor kracht- en lenigheid. Het is in deze richtlijn echter niet duidelijk of deze oefeningen al dan niet gecombineerd aangeraden zijn<sup>9</sup>. In dezelfde lijn adviseert de NHC-Standaard een actieve levensstijl met minstens een half uur intensief bewegen per dag en zo nodig begeleiding door een kinesitherapeut<sup>10</sup>. Op basis van de hier besproken netwerk meta-analyse kunnen we nog steeds niet besluiten welke vorm van oefentherapie het meest effectief is.

## Achtergrond

Vanaf drie maanden beschouwen we lagerugpijn als een chronische aandoening<sup>1,2</sup>. De huidige evidentie toont aan dat manuele therapie niet beter is dan andere behandelingen (behandeling bij de huisarts, kinesitherapie, oefentherapie, rugschool) voor chronische lagerugpijn<sup>3</sup>. Over het effect van ultrasone therapie bestaan er momenteel geen betrouwbare gegevens<sup>4</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

Dirk Devroey, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel

### Referentie

Licciardone JC, Minotti DE, Gatchel RJ, et al. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11:122-9.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten tussen 21 en 69 jaar met langer dan 3 maanden bestaande lagerugpijn het effect van manuele therapie en ultrasone therapie in vergelijking met sham manuele therapie en sham ultrasone therapie op pijnintensiteit?

### Bestudeerde populatie

- 455 volwassen patiënten tussen 21 en 69 jaar (mediaan 41 jaar; IQR 29 tot 51 jaar), waaronder 62% vrouwen, met lagerugpijn sinds minstens 3 maanden; rekrutering via krantenadvertenties, agentschappen, klinieken in Dallas-Fort Worth Texas
- exclusiecriteria: rode vlaggen (kanker, spinale osteomyelitis, spinale fractuur, discus hernia, ankyloserende spondylitis, cauda equina syndroom); heellkunde ter hoogte van de lagerug in het afgelopen jaar, uitkeringen gekregen in de afgelopen 3 maanden, lopende processen in verband met rugproblemen, angina pectoris, ernstig hartfalen, TIA of CVA in het afgelopen jaar, implantaten, bloeding of infectie in de onderrug, gebruik van corticosteroiden in de afgelopen maand, manuele therapie of ultrasone therapie in de afgelopen 3 maanden of meer dan driemaal in het afgelopen jaar.

### Onderzoekopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie volgens **2x2 factorial design**
- interventies:
  - ~ manuele therapie (MT): behandeling van de lumbosacrale, iliacale en pubisregio met verschillende technieken van manipulatie, stretching en activatie
  - ~ sham MT: behandeling van dezelfde regio's met technieken die MT simuleren
  - ~ ultrasone therapie (UT): toestel dat ultrasone stromen aflevert ter hoogte van de onderrug
  - ~ sham UT: ultrasone stromen met subtherapeutische intensiteit
- patiënten werden behandeld door 15 verschillende therapeuten op weken 0, 1, 2, 4, 6 en 8
- lagerugpijn werd gemeten op een **visuele analoge schaal** (VAS) vóór elke behandeling en op week 12.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: percentage patiënten met matige verbetering ( $\geq 30\%$  daling) en belangrijke verbetering ( $\geq 50\%$  daling) op een VAS-schaal voor pijn na 12 weken
- secundaire uitkomstmaten: verbetering van de **Roland-Morris Disability Questionnaire** (RMDQ) en de **Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey General Scale** (SF-36 GH), aantal dagen arbeidsongeschiktheid omwille van rugpijn in de voorbije 4 weken, tevredenheid met de behandeling voor rugpijn op een 5-punten Likert

schaal, gebruik van bijkomende behandelingen, ongewenste effecten

- intention to treat analyse.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ na 12 weken matige verbetering van de VAS-schaal bij 63% van de patiënten in de MT- versus bij 46% van de patiënten in de sham MT-groep (RR 1,38; 95% BI van 1,16 tot 1,64;  $p < 0,001$ ) en belangrijke verbetering bij 50% van de patiënten in de MT-versus bij 35% van de patiënten in de sham MT-groep (RR 1,41; 95% BI van 1,13 tot 1,76;  $p = 0,002$ )
  - ~ na 12 weken geen statistisch significant verschil in matige noch in belangrijke verbetering tussen de UT- en de sham UT-groep
  - ~ geen statistisch significante interactie tussen de MT- en de UT-groep bij het meten van matige en belangrijke verbetering van pijn
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ na 12 weken geen significante verschillen voor RMDQ, SF-36 GH, arbeidsongeschiktheid en ongewenste effecten tussen MT en sham MT en tussen UT en sham UT
  - ~ na 12 weken statistisch significant ( $p < 0,001$ ) meer personen tevreden met de behandeling en statistisch significant ( $p = 0,48$ ) minder gebruik van voorgeschreven medicatie in de MT- versus de sham MT-groep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat manuele therapie de drempel van de Cochrane Back Review Group voor matige effectgrootte in vermindering van chronische lagerugpijn bereikte of overschreed. De behandeling was veilig, zuinig en werd goed verdragen door de patiënten.

**Financiering van de studie** de eerste auteur werd voor het onderzoek gefinancierd door het 'National Institutes of Health - National Center for Complementary and Alternative Medicine' en door de 'Osteopathic Heritage Foundation', die niet tussenkwamen in de opzet van de studies en de analyse en de rapportering van de resultaten.

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



## Methodologische beschouwingen

Op basis van de titel van de studie zou het vermoeden kunnen ontstaan dat de patiënten een vorm van osteopathie kregen. Deze verwarring is het gevolg van het feit dat in de Verenigde Staten en in tal van andere landen heel wat osteopaten ook manuele therapie toepassen. De onderzoekers omzeilden deze verwarring echter door de uitgevoerde behandelingen zeer nauwkeurig te definiëren. De deelnemers zijn correct gerandomiseerd en er was geheimhouding van de toewijzing. Er gebeurde tevens een stratificatie naargelang de ervaring van de zorgverleners (verbonden aan faculteit, in opleiding). De evenwichtige verdeling van de basiskarakteristieken tussen beide groepen bewijst dat de randomisatie correct verlopen is. De rekrutering van de deelnemers verdient wel enige kritiek aangezien zowel via advertenties in kranten als via ziekenhuizen gerekruteerd werd. Door te rekruteren via advertenties in plaats van bijvoorbeeld via doorverwijzing door de huisarts is het misschien mogelijk dat de onderzoekers een publiek van believers in manuele therapie selecteerden, wat de extrapolatie van de resultaten bemoeilijkt. Uiteraard konden de behandelaars niet geblindeerd worden, maar men zou wel gepoogd hebben om zowel de patiënten als de evaluatoren te blinderen. Het feit dat er geen statistisch significant verschil was in therapietrouw tussen de actieve groepen en de controlegroepen kan erop wijzen dat de blinding van de deelnemers correct gebeurde. Ook zag men na 12 weken geen verschil in VAS tussen de sham MT en de sham UT groep. Om het succes van de blinding te achterhalen, ware het wel beter geweest de patiënten na de interventie te vragen of ze wisten tot welke behandelingsgroep ze behoorden. Tenslotte berekenden de auteurs de steekproefgrootte alleen op basis van een verschil in effect tussen manuele en sham manuele therapie uit een eerdere meta-analyse<sup>5</sup>. Naast het feit dat we ons kunnen afvragen of een verschil van 6,6 mm op de VAS-schaal wel klinisch relevant is, moeten we er ook op wijzen dat de onderzoekers de vooropgestelde steekproefgrootte van 488 patiënten omwille van budgettaire redenen niet haalden.

## Interpretatie van de resultaten

Naast een statistisch significant verschil in daling (ten opzichte van de beginwaarde) van de mediane VAS-score

(-18 mm (IQR -31 tot 0 mm) voor manuele therapie versus -9 mm (IQR -25 tot 3 mm) voor sham manuele therapie) zag men ook een statistisch significant hoger percentage patiënten met matige en belangrijke verbetering na een behandeling met manuele therapie. Deze 30% (matige) verbetering en 50% (belangrijke) verbetering zijn echter gebaseerd op een consensusdocument<sup>6</sup> en het is niet duidelijk in welke mate deze drempels correleren met een verbetering in het dagelijkse functioneren. De secundaire uitkomstmaten toonden in ieder geval geen verschil in levenskwaliteit en arbeidsongeschiktheid aan. Het is bovendien opvallend dat een derde tot de helft van de deelnemers onder sham manuele therapie ook beter werden. Dat betekent dus dat we sham manuele therapie eigenlijk niet als een echte placebobehandeling kunnen beschouwen. In de studie ontbreekt bijvoorbeeld een wachtlijstgroep om het reële effect van deze shamprocedure te achterhalen. Hierdoor en ook omwille van de korte follow-up kunnen we niets besluiten over de veiligheid van de onderzochte behandelingen. Door de subjectieve rekrutering (zie hoger) en het feit dat deze studie plaatsvond in een ander gezondheidszorgsysteem, zijn de resultaten evenmin extrapoleerbaar.

## Referenties

1. Lage rugpijn. Duodecim Medical Publications Ltd 24/11/2010.
2. Chavannes AW, Mens JMA, Koes BW, Lubbers WJ. NHG-Standaard Aspecifieke lagerugpijn (Eerste herziening). Huisarts Wet 2005;48:113-23.
3. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, et al. Spinal manipulative therapy for low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2004, Issue 1. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 1.
4. Seco J, Kovacs FM, Urrutia C. The efficacy, safety, effectiveness, and cost-effectiveness of ultrasound and shock wave therapies for low back pain: a systematic review. Spine J 2011; 11:966-77.
5. Licciardone JC, Brimhall AK, King LN. Osteopathic manipulative treatment for low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskelet Disord 2005;6:43.
6. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain 2008;9:105-21.
7. Back pain - low (without radiculopathy). CKS.
8. UK BEAM Trial Team. United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. BMJ 2004;329:1377-84.
9. Vermeire E. Fysiotherapie bij lagerugpijn. Minerva 2006;5(3):38-40.
10. Duyver C. Gesuperviseerde oefentherapie, spinale manipulatie (chiropraxie) of oefeningen thuis voor chronische lagerugpijn. Minerva 2012;11(3):32-3.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte studie toont een beperkte klinische winst aan van manuele therapie versus sham manuele therapie bij patiënten met minstens 3 maanden durende lagerugpijn. Door de subjectieve rekrutering is de extrapoleerbaarheid van de resultaten echter beperkt. Ultrasone therapie was niet beter dan sham ultrasone therapie.

## Voor de praktijk

In de Duodecim-richtlijn<sup>1</sup>, de NHG-Standaard<sup>2</sup> en CKS<sup>7</sup> wordt oefentherapie vooropgesteld als mogelijke behandeling voor chronische lagerugpijn. Alleen CKS beveelt hiernaast ook manuele therapie aan. Deze aanbeveling is echter gebaseerd op een oudere RCT<sup>8</sup> die aantoonde dat er na 12 maanden geen klinisch relevant verschil is in verbetering van rugpijn met 'best care' door de huisarts, oefentherapie en manuele therapie<sup>9</sup>. Het uitblijven van meerwaarde van manuele therapie ten opzichte van andere niet-medicamenteuze behandelingen bij chronische lage rugpijn is reeds meermaals bevestigd<sup>3,9,10</sup>. De resultaten van de huidige studie die manuele therapie vergelijkt met sham manuele therapie voegen niets toe aan de aanbevelingen van Duodecim en NHG.

# Telemonitoring van thuisbloeddrukmeting bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie

## Achtergrond

Wanneer de arts een verhoogde bloeddruk vaststelt zijn een gestandaardiseerde reeks door de patiënt zelf verrichtte thuisbloeddrukmetingen noodzakelijk om de diagnose van hypertensie te bevestigen<sup>1</sup>. Thuisbloeddrukmetingen dragen in het geval van ongecontroleerde hypertensie echter in beperkte mate bij tot een betere controle van de bloeddruk<sup>2</sup>. Bij telemonitoring worden de thuis gemeten bloeddrukwaarden onmiddellijk elektronisch (meestal via mobiele telefonie) naar een website verzonden. Zo hebben patiënten en artsen steeds toegang tot de verschillende bloeddrukmetingen die gedurende de dag thuis of op het werk zijn uitgevoerd. Het effect van telemonitoring op de bloeddruk is echter nog onvoldoende aangetoond.

## Klinische vraag

Leidt telemonitoring van thuis gemeten bloeddrukwaarden in vergelijking met het gewone hypertensiebeleid door de huisarts na zes maanden tot een klinisch belangrijke daling van de bloeddruk bij onvoldoende gecontroleerde hypertensiepatiënten in de eerste lijn?

## Samenvatting

### Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

### Referentie

McKinstry B, Hanley J, Wild S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomized controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3030.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Bestudeerde populatie

- 401 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 60,5 jaar), 60% mannen, met ongecontroleerde hypertensie: laatst vermelde conventionele bloeddrukmeting in het EMD >145 mmHg systolisch of >85 mmHg diastolisch + gemiddelde bloeddruk  $\geq 135/85$  mmHg en  $\leq 210/135$  mmHg tijdens 14-uurs ambulante bloeddrukmonitoring (bloeddrukmeting om de 20 minuten gedurende 14 uur overdag); 20 huisartspraktijken in Schotland met een gevarieerd socio-economisch patiëntenbestand; de conventionele bloeddruk in het EMD varieerde van gemiddeld 152,9/92,1 tot 152,4/89,9 mmHg en het daggemiddelde van de 14-uurs ambulante bloeddrukmonitoring varieerde van 146,2/87,1 tot 146,2/85,4 mmHg
- exclusiecriteria: cognitieve beperking, VKF, beroerte, diabetes, in behandeling voor cardiale gebeurtenis of levensbedreigende aandoening in de laatste 6 maanden, majeure heelkundige ingreep in de laatste 3 maanden, nierfalen, hypertensie behandeld in de tweede lijn.

## Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek met twee parallelle groepen:
  - ~ bloeddrukcontrole op basis van telemonitoring (TM) (n=200): patiënten meten de bloeddruk elektronisch tweemaal 's ochtends en tweemaal 's avonds, de eerste week dagelijks, daarna minstens eenmaal per week; de bloeddrukmetingen worden automatisch naar een centrale server verzonden; zowel artsen als patiënten kunnen een website met de doorgestuurde bloeddrukwaarden raadplegen; patiënten krijgen door middel van SMS-berichtjes en e-mails feedback over hun bloeddrukcontrole en worden aangespoord om de arts te contacteren bij onvoldoende controle; artsen worden gevraagd om de website wekelijks te raadplegen en patiënten met onvoldoende bloeddrukcontrole te contacteren; streefbloeddruk <135/85 mmHg
  - ~ bloeddrukcontrole door middel van usual care (UC) (n=201): patiënten worden naar de huisartspraktijk verwezen voor verdere bloeddrukcontrole; streefbloeddruk 140/90 mmHg
- follow-up: 6 maanden.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: daggemiddelde van de systolische bloeddruk tijdens 14-uurs ambulante bloeddrukmonitoring 6 maanden na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk van 2 conventionele bloeddrukmetingen, gebruik van antihypertensiva, raadplegen van huisarts of verpleegkundige
- intention to treat analyse.

## Resultaten

- na 6 maanden was er een gecorrigeerd verschil in gemiddelde 14-uurs ambulante bloeddrukmonitoring van 4,3 mmHg (95% BI 2,0 tot 6,5; p=0,0002) voor de systolische bloeddruk en van 2,3 mmHg (95% BI 0,9 tot 3,6; p=0,001) voor de diastolische bloeddruk in het voordeel van de TM-groep
- na 6 maanden was er een gecorrigeerd verschil in gemiddelde conventioneel gemeten systolische bloeddruk van 4,6 mmHg (95% BI 1,7 tot 7,5; p=0,0017) en in gemiddelde conventioneel gemeten diastolische bloeddruk van 2,8 mmHg (95% BI 1,0 tot 4,6; p=0,0021) in het voordeel van de TM-groep
- bij meer patiënten in de TM-groep was er toename van het gebruik van antihypertensiva (p<0,001)
- patiënten in de TM-groep consulteerden gemiddeld eenmaal meer (p=0,0002) hun huisarts en 0,6 maal meer (p=0,01) de verpleegkundige.

## Besluit van de auteurs

Zelfmeting van de bloeddruk ondersteund door telemonitoring is een effectieve methode in de eerste lijn om een klinisch belangrijke reductie van de bloeddruk te bekomen bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde hypertensie. Dat gaat echter gepaard met een groter gebruik van middelen van de National Health Service. Er is meer onderzoek nodig naar de kosteneffectiviteit en het langetermijneffect op de bloeddruk.

Financiering van de studie BUPA Foundation met bijkomende fondsen van High Blood pressure Foundation and NHS Lothian, die geen rol speelden bij de analyse, redactie of publicatie.

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

## Methodologische beschouwingen

Dit is een groots opgezette RCT, uitgevoerd in meerdere eerstelijnscentra met een socio-economisch gevarieerde populatie. Van de 2 428 patiënten die voor het onderzoek waren uitgenodigd, hebben er 1 625 niet geantwoord of bleken niet geïnteresseerd te zijn. De auteurs vermelden hiervoor geen redenen. Evenmin is er voor minstens 300 van de 803 geïnteresseerden geen duidelijke reden waarom ze uiteindelijk niet deelnamen. Selectiebias is dus niet uitgesloten, wat de extrapolatie van de resultaten naar de algemene huisartspraktijk bemoeilijkt. Het bepalen van ongecontroleerde hypertensie op basis van een 14-uurs ambulante bloeddrukmonitoring komt evenmin overeen met de huidige praktijkrichtlijnen<sup>1</sup>.

Met de inclusie van 401 patiënten behaalden de onderzoekers de vooropgestelde power die rekening hield met een gemiddelde bloeddrukdaling van 4,5 mmHg in daggemiddelde van systolische bloeddruk (primaire uitkomstmaat) en met een mogelijke studie-uitval van 20%. De studie-uitval bedroeg slechts 5% en niet meer dan 10% van de gegevens ontbrak.

Omwille van de aard van de interventie was het niet mogelijk om noch de patiënten, noch de huisartsen te blinderen. Deze mogelijke bron van bias werd gedeeltelijk opgelost door het blinderen van de studieverpleegkundigen die na 6 maanden de bloeddruk moesten bepalen. De auteurs corrigeerden de resultaten voor het verschil in daggemiddelde van de ambulante diastolische bloeddruk tussen beide groepen bij de start van de studie. We vragen ons wel af waarom men het daggemiddelde van de diastolische bloeddruk tijdens 14-uurs ambulante bloeddrukmonitoring niet afzonderlijk als uitkomstmaat vermeldde.

## Resultaten in perspectief

Hoewel men na 6 maanden een statistisch significant verschil in systolische bloeddrukdaling vaststelde tussen beide groepen kunnen we dit resultaat niet als klinisch relevant beschouwen omdat de bekomen winst van 4,3 mmHg lager uitviel dan de 4,5 mmHg daling in systolische bloeddruk die men gebruikte om de power te be-

rekenen. Het verschil in daling van de diastolische bloeddruk was ook slechts gering.

De resultaten zijn wel consistent met een recente meta-analyse van 23 RCT's (n=3 509)<sup>3</sup>. In vergelijking met de gebruikelijke zorg vonden deze auteurs een significant betere controle van de systolische en de diastolische bloeddruk van resp. 4,71 mmHg (p=0,003) en 2,45 mmHg (p=0,048) door middel van telemonitoring (TM) van de bloeddruk. De TM-groep kreeg meer antihypertensiva voorgeschreven (+0,40; p<0,0001) en de therapie werd frequenter aangepast. Een andere meta-analyse van 37 studies (n=9 446) vond gelijkaardige statistisch significante bloeddrukdalingen: 2,63 mmHg (p<0,0001) systolisch en 1,68 mmHg (p<0,0001) diastolisch<sup>4</sup>. Ook hier stelde men een snellere therapie-aanpassing vast, wat de auteurs vertaalden in een 'daling van de therapeutische inertie'. In tegenstelling met de vorige en met de hier besproken meta-analyse stelden deze auteurs een daling vast van het aantal voorgeschreven medicamenten. Tenslotte stellen AbuDagga et al. in hun overzicht van 13 studies een belangrijke daling vast van de systolische (tussen 3,9 en 13 mmHg) en de diastolische bloeddruk (tussen 2 en 8 mmHg) met TM ten opzichte van gebruikelijke zorg<sup>5</sup>.

Waarom telemonitoring een meerwaarde zou hebben boven de klassieke thuisbloeddrukmetingen is een interessante vraag. Een eerste hypothese is een verbetering van de compliantie van de bloeddrukmeting, wat AbuDagga et al. vaststelden in 8 van de 13 studies. De therapietrouw daalde wel tijdens het verloop van de studies. Verder is er een Deense RCT over de diagnostische nauwkeurigheid van TM die aantoont dat patiënten (bewust of onbewust?) fouten maken bij het noteren van hun zelf gemeten bloeddruk<sup>6</sup>. Dat is een bevestiging van de studie van Nordmann et al.<sup>7</sup>, die vaststelden dat slechts 89,9% van de verrichte zelfmetingen effectief wordt genoteerd en dat hiervan slechts 72,8 correct is opgeschreven. Een laag opleidingsniveau blijkt een onafhankelijke predictor voor slechte registratie te zijn. Johnson et al. vergeleken de accuraatheid van thuismetingen met zelfrapportering door middel van automatische opgeslagen meetresultaten en stelden ook vast dat patiënten in het geval van ongecontroleerde hypertensie de systolische bloeddruk voor 9% en de diastolische bloeddruk voor 21% verkeerd noteerden in vergelijking met respectievelijk 4% en 4% in het geval van gecontroleerde hypertensie (p<0,0001 voor beide)<sup>8</sup>.

Hoewel niet onderzocht in de huidige studies zijn patiënten over het algemeen enthousiast over telemonitoring en vinden ze het een meerwaarde voor het behandelen van hun hypertensie<sup>9</sup>, maar geven ze ook aan regelmatig de huisarts te willen consulteren, vooral als er therapie-aanpassingen nodig zijn. In de hier besproken studie deed de TM-groep significant meer beroep op medische hulp.

Omdat er nog maar schaarse gegevens bekend zijn en dan nog in verschillende gezondheidszorgsystemen, kunnen we nog geen uitspraak doen over de kosten/baten balans van telemonitoring. In de studie van Omboni et al.<sup>9</sup> in Italië en in de studie van Wang et al.<sup>10</sup> over telemonitoring met telefonische feedback bij veteranen in de VS is in ieder geval geen meerkost vastgesteld.

Referenties zie website

## Besluit van Minerva

Op basis van deze studie en andere literatuurgegevens kunnen we besluiten dat telemonitoring van thuisbloeddrukmetingen leidt tot een statistisch significante verlaging van de systolische bloeddruk bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie. De klinische relevantie en de duurzaamheid van deze winst, evenals de kosteneffectiviteit van deze methode moeten nog aangetoond worden.

## Voor de praktijk

De aanbeveling hypertensie van Domus Medica raadt de huisarts aan om de diagnose van hypertensie te stellen door zich te baseren op het gemiddelde van minstens 6 dagen opeenvolgende bloeddrukmetingen door de patiënt zelf verricht (minstens 2 x/dag). Bij ongecompliceerde hypertensie zonder co-morbiditeit volstaat maandelijks controle tot stabilisatie van de bloeddruk (daarna om de 3 tot 6 maanden), jaarlijkse herevaluatie van het cardiovasculair risico, opsporen van geassocieerde pathologie en klinisch biologisch onderzoek (proteïnurie, microalbuminurie, creatinemie) en ECG in functie van eventuele co-morbiditeit of alarmtekens (GRADE 2C)<sup>1</sup>. De rol van thuisbloeddrukmetingen en telemonitoring bij de opvolging van patiënten met hypertensie is momenteel nog niet duidelijk.

# Aspirine plus clopidogrel in de acute fase van een TIA of een beperkt CVA?

## Achtergrond

Tijdens de drie maanden en vooral tijdens de eerste 24 tot 48 u volgend op een transient ischemic attack (TIA) en een beperkt cerebrovasculair accident (CVA) is het risico van recidief CVA hoog<sup>1</sup>. Uit een recente meta-analyse is gebleken dat de combinatie van aspirine en clopidogrel versus aspirine alleen het risico van recidief CVA niet statistisch significant verlaagt<sup>2,3</sup>. In slechts één van de vijf studies startte men de behandeling binnen de 24 u na het begin van de cerebrale ischemie en ernstig CVA was geen exclusie criterium.



## Duiding

Jelle Demeestere, Vincent Thijs, Neurologie UZ Leuven

## Referentie

Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Klinische vraag

Vermindert de combinatie aspirine en clopidogrel in vergelijking met aspirine alleen tijdens de acute fase van een TIA of een beperkt CVA het risico op korte termijn van een recidief CVA?

## Bestudeerde populatie

- 5170 patiënten ouder dan 40 jaar (mediaan 62 jaar) die zich binnen de 24 u (mediaan 13 uur) na het begin van een TIA (focale hersenischemie met verdwijnen van de symptomen binnen de 24 u) én verhoogd recidief risico (**ABCD<sub>2</sub>-score**  $\geq 4$ ) of met een beperkt CVA (**NIHSS-score**  $\leq 3$ ) aanmeldden in 114 Chinese centra; 33,8% vrouwen; 65,7% had hypertensie, 21,1% diabetes en 43% was roker of ex-roker
- exclusiecriteria: hemorragisch CVA, vasculaire malformatie, tumor, abces, andere majeure niet-ischemische hersenziekte, geïsoleerde gevoels- en visusstoornissen of duizeligheid/vertigo zonder acuut herseninfarct op CT of MRI, matige tot ernstige handicap, indicatie voor anti-coagulatetherapie, contra-indicatie voor clopidogrel of aspirine, voorgeschiedenis van hersenbloeding, gastro-intestinale bloeding of majeure heekunde binnen de voorbije 3 maanden, gebruik van medicatie dat de stolling kan beïnvloeden.

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel dummy** placebogecontroleerde studie met 2 groepen:
  - ~ clopidogrel + aspirine (n=2584): oplaaddosis van 300 mg clopidogrel op dag 1, gevolgd door 75 mg clopidogrel per dag gedurende de volgende 89 dagen + 75 mg aspirine per dag gedurende de eerste 21 dagen
  - ~ aspirine (n=2586): 75 mg per dag gedurende 90 dagen
- beide groepen kregen 75 tot 300 mg aspirine op dag 1 (dosis bepaald door de behandelende arts).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ recidief ischemisch of hemorragisch CVA binnen de 90 dagen na het eerste event (ischemisch CVA gedefinieerd als acuut focaal infarct van de hersenen of de retina met acute uitvalsverschijnselen die langer dan 24 u aanhouden zonder aanwijzingen voor een niet-ischemische oorzaak en/of met bewijs van een nieuw herseninfarct op MRI of CT; hemorragisch CVA gedefinieerd als een acute bloeding in het parenchym of de subarachnoïdale ruimte met begeleidende neurologische symptomen)
  - ~ matige tot ernstige bloeding (ernstige bloeding gedefinieerd als fatale of intracraniele bloeding

of andere bloeding met hemodynamische weerslag waarvoor interventie noodzakelijk is)

- secundaire uitkomstmaten: nieuwe vasculaire gebeurtenis (ischemisch of hemorragisch CVA, myocardinfarct, overlijden door vasculaire oorzaak)
- intention to treat analyse
- Cox proportional hazards model.

## Resultaten

- studie-uitval van 36 patiënten; 311 patiënten stopten de studiemedicatie
- recidief CVA bij 8,2% patiënten in de clopidogrel- + aspirinegroep versus bij 11,7% in de aspirinegroep (HR 0,68; 95% BI van 0,57 tot 0,81;  $p < 0,001$ )
- geen significant verschil in matige tot ernstige bloedingen tussen beide groepen
- nieuwe vasculaire gebeurtenis bij 8,4% patiënten in de clopidogrel- + aspirinegroep versus bij 11,9% in de aspirinegroep (HR 0,69; 95% BI van 0,58 tot 0,82;  $p < 0,001$ ).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een TIA of een beperkt CVA en die binnen de 24 u na het begin van de symptomen kunnen behandeld worden, de combinatie van clopidogrel en aspirine superieur is aan aspirine om het recidief risico van CVA binnen de eerste 90 dagen te reduceren zonder het bloedingsrisico te verhogen.

Financiering van de studie Ministerie van Wetenschap en Technologie van de Volksrepubliek China; clopidogrel en het placebo-product geleverd door Sanofi Aventis die verder niet betrokken was bij de studie.

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



## Methodologische beschouwingen

Uit het gedetailleerde rapport kunnen we opmaken dat het gaat om een methodologisch goed opgezette en correct uitgevoerde studie. De randomisatie gebeurde correct. De studie verliep dubbelblind en de onderzoekers gebruikten een dubbel placebo. De uitkomstmaten zijn zeer nauwkeurig gedefinieerd en de toewijzing ervan moest worden bevestigd door een centraal comité dat niet op de hoogte was van de randomisering. De studie-uitval was minimaal.

In de studie wordt aan de artsen enige vrijheid gelaten m.b.t. de dosis aspirine die wordt toegediend op dag 1, variërend van minimaal 75 tot maximaal 300 mg. De dosis van 75 mg is lager dan wat recente richtlijnen aanraden<sup>4,5</sup>. Ook moet worden benadrukt dat sommige van de patiënten met beperkt CVA in deze studie in aanmerking kwamen voor trombolysie. Gezien de NIHSS-score niet altijd goed correleert met de grootte van het infarct en de neurologische symptomen in de eerste uren na het begin van de symptomen kunnen toenemen door afwezigheid van collaterale circulatie<sup>6</sup>, wordt geadviseerd om trombolysie te overwegen bij alle patiënten die met uitvalsverschijnselen in het ziekenhuis aankomen<sup>4</sup>. Ook is het niet duidelijk waarom de combinatie van clopidogrel en aspirine slechts 21 dagen wordt verdergezet en waarom de patiënten in de combinatiegroep gedurende de resterende 69 dagen dagelijks alleen clopidogrel 75 mg toegediend krijgen.

## Resultaten in perspectief

Volgens de resultaten van deze studie zouden 28 patiënten in een vroeg stadium van TIA of beperkt CVA gedurende 21 dagen met aspirine + clopidogrel in de plaats van met aspirine alleen moeten behandeld worden om één recidief CVA te vermijden zonder het risico van matige tot ernstige bloeding significant te verhogen. De Kaplan-Meier curve toont aan dat de meeste winst wordt geboekt binnen de 12 u na randomisatie.

Kunnen we de resultaten van deze Chinese studie extrapoleren naar ons gezondheidszorgsysteem?

Vooreerst bekwamen de onderzoekers door de uitgebreide exclusiecriteria een belangrijke voorselectie van patiënten. Het valt ons ook op dat het absolute risico van beroerte na TIA of beperkt CVA veel hoger was dan het risico dat we vaststellen in Europa of de Verenigde Staten. Zo was het risico van beroerte na TIA in de SOS-TIA-studie<sup>7</sup> na 90 dagen slechts 1,24% zonder combinatietherapie, terwijl men in de hier besproken studie een recidiefrisico van 11,4% ziet in de aspirinegroep. Dat doet vermoeden dat de natuurlijke evolutie van TIA of beperkt herseninfarct anders is in een Aziatische populatie of dat andere secundaire preventiemaatregelen niet of onvoldoende worden gebruikt in Chinese centra. Zo bleek slechts 30% van de patiënten antihypertensiva te gebruiken en 40% hypolipemiserende middelen, terwijl informatie over leefstijlaanpassingen (rookstop, lichaamsbeweging) na TIA of beperkt CVA ontbreekt.

Ook zijn er aanwijzingen dat herseninfarcten in Azië een andere etiologie hebben dan in de Westerse wereld. De frequentie van VKF is er bijvoorbeeld erg laag, terwijl deze van intracraniale atherosclerose hoog is<sup>8</sup>. Deze pathologie is eerder ongewoon in Europa, waar atherosclerose van de halsvaten aan de bifurcatie van de carotis een belangrijkere oorzaak is. Tenslotte zijn er farmacogenetische argumenten die de extrapolatie beperken. Clopidogrel is een pro-drug die t.h.v. het cytochroom P450 wordt omgezet naar zijn actieve vorm. Tot 50% van de Chinese populatie is drager van een allel dat de functie van CYP2C19 reduceert<sup>9</sup>, met verminderde activatie van clopidogrel en mogelijk dus verminderd bloedingsrisico tot gevolg.

In de Verenigde Staten loopt momenteel een vergelijkbare studie bij een Westerse studiepopulatie<sup>10</sup>. Hier start men de behandeling binnen de 12 uur na aanvang van de symptomen en gebruikt men een hogere oplaaddosis van 600 mg clopidogrel. De behandeling en de opvolging van de patiënten duurt eveneens 90 dagen. We verwachten de resultaten binnen 2 jaar.

## Referenties

1. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
2. Demeestere J, Thijs V. Plaatjesremmers in mono- of bitherapie na CVA? *Minerva* 2013;12(6):69-70.
3. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66.
4. Beusmans GH, Van Noortwijk-Bonga HC, Risseeuw NJ, et al. NHC-Standaard Beroerte (Eerste versie). *Huisarts Wet* 2013;56(12):626-38.
5. Clinical Knowledge Summaries. Stroke and TIA. Antithrombotic treatment. *CKS* 2009.
6. Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. What causes disability after transient Ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke* 2012;43:3018-22.
7. Lavallée P, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurology* 2007;6:953-60.
8. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-9.
9. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
10. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial home page. Available at: <http://www.pointtrial.org>

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte studie toont aan dat een gecombineerd gebruik van clopidogrel en aspirine gedurende 21 dagen, gevolgd door dagelijks clopidogrel 75 mg, opgestart binnen de 24 u na de aanvang van een TIA of een beperkt CVA, het risico van recidief CVA significant verlaagt in vergelijking met aspirine alleen, zonder het bloedingsrisico te verhogen. De resultaten kunnen omwille van verschillende redenen niet geëxtrapolerd worden naar een Westerse populatie in een Westers gezondheidszorgsysteem.

## Voor de praktijk

De recente NHC-Standaard beroerte<sup>4</sup> beveelt aan om bij vermoeden van een TIA te starten met aspirine 160 mg eenmaal per dag. Patiënten met atriumfibrilleren of een andere cardiale emboliebron komen in aanmerking voor behandeling met orale anticoagulantia, nadat een bloeding door aanvullend onderzoek is uitgesloten. Patiënten met aanhoudende symptomen na doorverwijzing naar het ziekenhuis, komen in aanmerking voor intraveneuze trombolysie nadat een bloeding is uitgesloten. Na de acute fase van zowel TIA als CVA wordt gestart met een levenslange behandeling met aspirine 80 mg eenmaal per dag + dipyridamol 200 mg tweemaal per dag (eenmaal per dag gedurende de eerste 2 weken). Bij intolerantie voor aspirine en/of dipyridamol wordt een behandeling met clopidogrel 75 mg eenmaal per dag gestart. De besproken studie stelt deze recente aanbeveling niet in vraag.

## Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren?

Tom Poelman,  
Vakgroep Huisarts-  
geneeskunde en  
Eerstelijnsgezond-  
heidszorg, UGent

Tekst onder de  
verantwoorde-  
lijkheid van de  
Nederlandstalige  
redactie

### Wat is en wat is het nut van een gestandaardiseerd gemiddeld verschil?

Bij een meta-analyse worden de resultaten van verschillende studies samengevoegd. Voor fundamenteel gelijklopende continue uitkomstmaten gebruiken de geïncludeerde studies vaak verschillende instrumenten om het effect van een behandeling te meten.

Zo wou een systematische review en meta-analyse<sup>1,2</sup> (zie blz. 43 in dit nummer) onderzoeken wat het effect is van oefen therapie versus een controlebehandeling op artrosepijn van de onderste ledematen. Het merendeel van de geïncludeerde studies gebruikten ofwel de **VAS-schaal** (uitgedrukt in cm) ofwel de **WOMAC-schaal** (uitgedrukt in punten) om de pijn te meten. In de tabel als bijlage bij de systematische review vinden we bijvoorbeeld 2 studies bij patiënten met knieartrose die het verschil tussen de interventie- versus de controlegroep uitdrukken als gemiddeld -0,2 cm (SD 1,9) op de VAS-schaal voor pijn<sup>3</sup> en als gemiddeld -12,1 punten (SD 19,5) op de WOMAC-schaal voor pijn<sup>4</sup>. Omdat de gemiddelde (absolute) verschillen uitgedrukt zijn in de eenheid van de VAS-of de WOMAC-schaal, kunnen we ze niet samenvoegen (poolen), alhoewel ze allebei op een gevalideerde manier de pijn meten.

Als we voor elke studie het gemiddelde verschil in VAS- of WOMAC-score tussen de interventie- en de controlegroep delen door de standaarddeviatie (SD) van alle metingen met de VAS- of de WOMAC-schaal in de studies, bekomen we een getal dat niet langer uitgedrukt is in de eenheid van de oorspronkelijke schaal. Dit getal noemen we dan het gestandaardiseerd gemiddeld verschil of standardised mean difference (SMD) in pijnverlichting tussen de interventie- en de controlegroep<sup>5</sup>. Zo leveren bovenstaande studies een SMD op van -0,1 (95% BI van -0,44 tot 0,23) en van -0,62 (95% BI van -0,99 tot -0,24)<sup>3,4,6</sup>. Door de afwezigheid van dimensie kunnen SMD's wel gepoold worden. Na pooling van alle studies die krachtoefeningen op het droge vergelijken met een controlegroep kon men een gepoold SMD berekenen in pijnreductie (ten opzichte van pijn vóór de interventie) van -0,81 (95% BI van -1,13 tot -0,50)<sup>1,2</sup>.

### Hoe moeten we dat gestandaardiseerd gemiddeld verschil interpreteren?

1. Een SMD kunnen we interpreteren als de effectgrootte van de interventie ten opzichte van een controlegroep<sup>7,8</sup>. Op basis van consensus<sup>9</sup> kan men deze effectgrootte dan beschouwen als een klein effect (0,2 tot <0,3), een matig effect (0,3 tot <0,8) of een groot effect (>0,8). Krachtoefeningen op het droge blijken dus een matig tot groot effect op artrosepijn te hebben.
2. Een SMD kunnen we ook transformeren naar de eenheid die in de meeste studies gebruikt werd. Als we we-

ten dat de SD voor het meten van pijn op de VAS-schaal 2,5 bedroeg in een grote studiepoppulatie<sup>10</sup>, kunnen we de SMD in pijnreductie van krachtoefeningen op het droge met deze 'als algemeen aanvaarde' SD vermenigvuldigen. Zo bekomen we opnieuw een gemiddeld verschil in VAS van -2,03 cm (95% BI van -2,82 tot -1,26) als benadering van het werkelijke verschil in pijnreductie waarvan we vervolgens de klinische relevantie kunnen bepalen.

### Waarmee moeten we rekening houden als we een SMD gebruiken<sup>11</sup>?

Men neemt aan dat de verschillen in standaarddeviaties tussen de studies alleen de verschillen in meet schalen reflecteren en niet de mogelijke reële verschillen in variatie tussen de studiepoppulaties. Wanneer de studies echter klinisch te heterogeen zijn, is dat niet altijd waar. Zo zal de standaarddeviatie in VAS groter zijn in een studie waarbij men personen met zowel matige als ernstige artrose samenbrengt dan in een studie met alleen personen met ernstige artrose. Het gebruik van een SMD doet dus geen afbreuk aan het feit dat in een meta-analyse alleen klinisch homogene studies mogen gepoold worden.

Een SMD corrigeert niet voor verschillen in richting van de schaal. Sommige schalen nemen bijvoorbeeld toe en andere nemen af wanneer een ziekte evolueert. Daarom kan het nodig zijn om de gemiddelde verschillen van sommige studies te vermenigvuldigen met -1 of het gemiddelde af te trekken van de maximale waarde van de schaal om er zo voor te zorgen dat alle schalen dezelfde richting hebben. Deze aanpassing moet beschreven zijn bij de methodologie van de publicatie. Het is evident dat de SD niet moet aangepast worden omdat ze geen richting van de schaal aangeeft.

### Besluit

Studies met verschillende meetinstrumenten maar fundamenteel dezelfde continue uitkomstmaten kunnen alleen samengevoegd (gepoold) worden wanneer we voor elke studie het gestandaardiseerd gemiddeld verschil berekenen. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil is het gemiddelde absolute verschil in score tussen de interventie- en de controlegroep gedeeld door de standaarddeviatie van alle metingen met het gebruikte meetinstrument.

Referenties zie website

### ABCD<sub>2</sub>-score

Deze score gebaseerd op leeftijd ( $\geq 60$  jaar = 1 punt), bloeddruk ( $\geq 140/90$  mmHg = 1 punt), klinische kenmerken (unilaterale zwakte = 2 punten; alleen spraakstoornissen = 1 punt), duur van TIA ( $\geq 60$  minuten = 2 punten; 10-59 minuten = 1 punt) en aanwezigheid van diabetes (1 punt) scoort op een schaal van 0 tot 7 het risico op CVA na het doormaken van een TIA.

### C-statistiek

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

### Dubbel placebo

[Eng: double dummy]

Wanneer men op geblindeerde wijze twee behandelingen wil evalueren, die op een verschillende wijze worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Een voorbeeld: bij de vergelijking van een oraal en een subcutaan toegediend anticoagulans zal de groep die met het orale product wordt behandeld ook subcutaan een placebo krijgen en zal de groep die met het subcutane product wordt behandeld, een oraal placebo krijgen.

### Factorieel opzet

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

### Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

[Eng: Standardised Mean Difference - SMD]

Studies met verschillende meetinstrumenten maar fundamenteel dezelfde continue uitkomstmaten kunnen alleen samengevoegd (gepooled) worden wanneer we voor elke studie het gestandaardiseerd gemiddeld verschil berekenen. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil is het gemiddelde absolute verschil in score tussen de interventie-en de controlegroep gedeeld door de standaarddeviatie van alle metingen met het gebruikte meetinstrument.

### Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey General Scale (SF-36 GH)

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysieke gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 aspecten van de kwaliteit van leven (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index berekend van 0 (minder goed) tot 100 (beste).

### Multipale logistische regressieanalyse

Multipale regressie kan men toepassen met een (theoretisch) onbeperkt aantal continue variabelen. Echter, hoe groter het aantal variabelen dat interactie vertoont, des te groter wordt de kans dat de onafhankelijke variabelen samenhangen ('multicolineariteit'). Hierdoor kunnen de resultaten van de analyse onbetrouwbaar worden. Logistische regressieanalyse wordt toegepast wanneer men de invloed van verschillende variabelen (factoren) op een dichotome uitkomst zoals bijvoorbeeld 'dood' of 'niet-dood' wil analyseren.

### NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)-score

De NIHSS-score is een methode om de ernst van een cerebrovasculair accident in te schatten rekening houdende met: bewustzijn, blikrichting, gezichtsvelden, aangezichtsverlamming, kracht in armen en benen, ataxie, sensibilliteit, taal, dysartrie, onderscheid maken in prikkels en het negeren van 1 lichaamshelft. De score varieert van 0 tot 42.

### Roland-Morris Disability Questionnaire - RMDQ

Met behulp van deze vragenlijst geven patiënten aan of hun rugklachten een invloed hebben op verschillende domeinen aan de hand van 24 vragen over: mobiliteit, dagelijks leven, aankleden, slaap. Ieder item krijgt een score van 0 of 1. Hoe hoger de totaalscore, hoe groter de beperkingen. De auteurs definiëren geen afkappunt voor de verschillende stadia van beperkingen (in tegenstelling tot de Oswestry Low Back Pain Disability Index).

### Sensitiviteitsanalyse

[Eng: sensitivity analysis]

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.

### Visueel analoge schaal - VAS

[Eng: Visual Analogue Scale - VAS]

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, etc.). Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart. Veel pijn ----- geen pijn

### WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Index)

Deze test wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen, o.a. het Nederlands en het Frans.

- **Hoge dosis N-acetylcysteïne bij stabiele COPD**

**Referentie**

Tse HN, Raiteri L, Wong KY et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013;144:106-18.

**Duiding**

Jean-Pierre Sturtewagen, Projekt Farmaka

**Besluit**

Op basis van deze RCT met een specifieke patiëntenpopulatie en met ongebruikelijke primaire intermediaire uitkomstmaten blijft het onduidelijk of NAC, aan welke dosis dan ook, een plaats heeft in de behandeling van COPD.

- **Calcium en mortaliteit bij vrouwen**

**Referentie**

Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:1228.

**Duiding**

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

**Besluit**

Deze grote cohortstudie toont een verband aan tussen de inname van meer dan 1 400 mg calcium per dag tijdens de voeding en een toename in globale mortaliteit en overlijden door cardiovasculaire ziekte of door ischemische hartziekte. Deze correlatie was groter wanneer er daarnaast ook calciumsupplementen werden ingenomen.

- **In welke mate voorkomen selectieve oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's) het optreden van borstkanker?**

**Referentie**

Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al; SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer; an updated meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2013;381:1827-34.

**Duiding**

Etienne Vermeire, Centrum Huisartsgeneeskunde, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen

**Besluit**

Deze meta-analyse van gecontroleerde studies toonde bij vrouwen met verhoogd risico van borstkanker aan dat

selectieve oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's) de incidentie van invasieve oestrogenreceptorpositieve borstkankers statistisch significant doen dalen. De plaats van SERM's als preventief middel voor borstkanker blijft echter op basis van deze meta-analyse onduidelijk omwille van het ongekende effect op (borstkanker-specifieke) mortaliteit en de onduidelijke balans tussen baten en ongewenste effecten (trombo-embolie en endometriumcarcinoom).

- **Effect van het 7-valent geconjugerd pneumokokken-vaccin op hospitalisatie voor pneumonie**

**Referentie**

Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med* 2013;369:155-63.

**Duiding**

Barbara Michiels, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

**Besluit**

Uit deze epidemiologische retrospectieve studie met ongekende bias is het gunstige effect van het 7-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin op hospitalisatie voor pneumonie in alle leeftijdsgroepen niet eenduidig af te leiden. Het mogelijke gunstige effect van het 13-valent vaccin moet nog worden afgewacht.

- **Antipsychotica stoppen bij ouderen met dementie**

**Referentie**

Declercq T, Petrovic M, Azermai M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3.

**Duiding**

Barbara Michiels, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

**Besluit**

Deze systematische review toont nogmaals aan dat men het gebruik van neuroleptica voor gedragsstoornissen bij ouderen met dementie in de meeste gevallen zonder ernstige nadelen kan stopzetten. Sommige patiënten kunnen evenwel wel gebaat zijn bij een volgehouden behandeling. Dergelijk voordeel moet echter telkens tegenover de mogelijke nadelen afgewogen worden.

### Nieuwe leestestmodule beschikbaar op de website

Op de website is een nieuwe leestestmodule beschikbaar (module 12). Deze module handelt over de Minervanummers van februari en april 2014. Het afwerken van de module voor continue medische opleiding geeft recht op 2 CP. Het attest wordt afgeleverd bij de finale bevestiging van de antwoorden. Inschrijving en deelname aan de modules zijn gratis.