

A large, stylized owl logo in a light purple color, positioned on the left side of the cover. The owl has large, round eyes and a simple beak. The word "Minerva" is written in a large, white, sans-serif font across the top of the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Veranderen cardiovasculaire risicofactoren bij ouderen? B. Boland, P. Chevalier	73
Minerva	Leven ouderen met overgewicht langer? T. Poelman	74
	Fractuurpreventie: vitamine D met of zonder calcium? P. Chevalier	76
	Oefentherapie voor het patellofemorale pijnsyndroom C. Duyver	78
	Cervicale radiculopathie: halskraag, kinesitherapie of afwachtende houding? A. Crismer	80
	Voorkomt rosuvastatine een CVA bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP? M. Lemiengre	82
EBM- begrippen	Bias bij het weergeven van uitkomsten P. Chevalier	84

Woordenlijst

September 2010
volume 9 ~ nummer 7



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, Pascal Semaille

• 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, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Creative Printing

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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

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



Werkten mee aan dit nummer:

- B. Boland, Service de Gériatrie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège
- C. Duyver, Consultation de Médecine Générale - CMGU Bruxelles
- M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

In dit Minervanummer bespreken we een epidemiologische studie waaruit blijkt dat de relatie tussen overgewicht en mortaliteit anders is bij ouderen dan bij volwassenen¹. De relatie tussen gewicht en mortaliteit verloopt volgens een J-curve met een oplopende mortaliteit bij een lage of hoge BMI. Bovendien kan een beperking van de calorie-inname bij ondervoede ouderen met overgewicht en sarcopenie (verlies van spiermassa en -kracht) nadelige gevolgen hebben². Terwijl overgewicht met sarcopenie het cardiovasculaire risico niet verhoogt³, kan een restrictief dieet de spiermassa doen dalen. Zowel overgewicht als vermindering van de spiermassa beperken de functionele mogelijkheden bij ouderen. Is deze discrepantie tussen epidemiologische gegevens en resultaten van risicoreducerende interventies het enige voorbeeld van een mogelijk verschil in risicofactoren tussen ouderen en jongeren? En een vraag die hierbij aansluit is: moeten we de oudere populatie indelen in leeftijdscategorieën en gericht onderzoek doen voor de leeftijdsgroepen van 65 tot 70, van 75 tot 84, en voor de 85-plussers?

Hypercholesterolemie

In een meta-analyse bevestigden Afilalo et al.⁴ het nut van statines voor secundaire preventie bij ouderen tussen 65 en 82 jaar op het vlak van reductie van globale mortaliteit (RRR 22% na vijf jaar). De omvangrijke PROSPER-studie^{5,6} kon geen effect aantonen van pravastatine bij ouderen tussen 70 en 82 jaar met verhoogd cardiovasculair risico, maar die toch grotendeels binnen het kader van primaire preventie vielen. In een subgroepanalyse van de JUPITER-studie met rosuvastatine voor primaire preventie bij zeventigplussers was de mortaliteit evenmin significant gedaald⁷.

In 2005 deden Schupf et al. bij Amerikaanse ouderen tussen 65 en 98 jaar een prospectief observationeel onderzoek over gemiddeld drie jaar⁸. Na correctie voor BMI, co-morbiditeit, demografische variabelen en het APOE-genotype (apolipoproteïne E) bleek een laag cholesterolgehalte een sterke voorspellende factor te zijn voor mortaliteit bij ouderen zonder dementie. Deze vaststellingen sluiten aan bij de resultaten van Weverling et al. in de Leiden 85-Plus-studie⁹. Hier zien we een paradox bij de vijftigplussers: in vergelijking met het tertiël met lage cholesterolwaarde (200 mg/dl), was het relatieve risico van mortaliteit bij het tertiël met gemiddelde (200-260) en hogere (260 mg/dl) cholesterolwaarde gedaald tot resp. 81 en 64%.

Hypertensie

Reeds in 1986 toonden Amery et al. aan dat hypertensie behandelen bij 60-plussers (gemiddelde leeftijd 72 jaar, SD 8) nuttig is op het vlak van reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen, maar zonder daling van de totale mortaliteit¹⁰. De resultaten van de SHEP¹¹, SYSTEUR¹² en INDANA¹³ studies uit de jaren negentig wezen in dezelfde richting. De N Engl J Med publiceerde echter in 2008 een studie waaruit bleek dat het behandelen van hypertensie (diureticum met of zonder ACE-inhibitor) bij tachtigplussers nuttig is op het vlak van de totale mortaliteit en vooral van hartfalen^{14,15}. De NNT bedroeg ongeveer 50 over twee jaar. Bij gezonde ouderen is

voor de preventie van een eerste fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenis het behandelen van hypertensie met een diureticum volgens haalbare streefwaarden (150/80 mm Hg) dus effectief, eenvoudig en goed te verdragen.

In de ACCOMPLISH-studie leidde het toevoegen van een calciumentagonist of een diureticum aan een ACE-inhibitor niet tot significante verschillen op het vlak van cardiovasculaire mortaliteit en cardiale of cerebrale gebeurtenissen¹⁶. Een Fins observationeel onderzoek over negen jaar bij vijftigplussers toonde aan dat, na correctie voor leeftijd, geslacht, functionele capaciteiten en co-morbiditeit, een lagere systolische bloeddruk (<140 of 140-159 i.p.v. ≥160) gepaard ging met een hogere mortaliteit¹⁷. In een Nederlandse observationele studie stelden van Bommel et al. vast dat boven de 85 jaar systolische bloeddrukwaarden >140 mmHg en diastolische bloeddrukwaarden >70 mmHg, in tegenstelling tot waarden lager dan 140/70, geen risico meer vormen voor sterfte, wat ook de anamnese van hypertensie moge zijn¹⁸.

Tegenstellingen of raaklijnen?

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat een iets hoger gewicht en iets hogere waarden voor bloeddruk en cholesterol beter zijn dan lagere op het vlak van functionele onafhankelijkheid en levensduur. Deze paradox heeft geleid tot de introductie van het concept 'inverse epidemiologie' bij ouderen. De bovenvermelde voorbeelden, geselecteerd uit de uitgebreide literatuur over dit onderwerp, illustreren ook de moeilijkheden om op dit ogenblik conclusies te trekken. Zo is bij interventie-onderzoek de populatie van 65-plussers erg geselecteerd en gezond en/of sterk uiteenlopend qua leeftijd, maar meestal met weinig 85-plussers. Daarnaast heeft observationeel onderzoek zijn beperkingen bij het verzamelen van alle factoren die de resultaten kunnen beïnvloeden. Men mag hierbij ook het fundamentele verschil tussen een epidemiologische observatie ('deze variabele gaat gepaard met een bepaald risico' waarbij het verband tussen beiden al dan niet oorzakelijk is) en de bekomen winst bij een interventie-onderzoek (deze uitkomst van de behandeling vermindert het reële risico voor de behandelde groep) niet uit het oog verliezen. Op basis van deze studies is het evenmin duidelijk of men als clinicus een andere houding kan aannemen naargelang de leeftijdscategorie. Toch gaat het hier om een reëel probleem: de klassieke cardiovasculaire risicofactoren zijn bij oudere personen geen correcte voorspellers, zeker niet bij 85-plussers¹⁹. Dat moet in de toekomst verder uitgeklaard worden. De momenteel in België lopende BELFRAIL-studie bij een cohorte 80-plussers zal op dat vlak nuttige elementen aanbrengen.

Referenties: zie website www.minerva-ebm.be

Leven ouderen met overgewicht langer?

- **Klinische vraag** Wat is de relatie tussen Body Mass Index (BMI) en mortaliteit bij 70-plussers?
- **Achtergrond** Verschillende studies met volwassenen hebben aangetoond dat overgewicht en obesitas een onafhankelijke risicofactor zijn voor vroegtijdige sterfte¹ en coronair hartlijden². Uit recente observationele studies is echter gebleken dat een verhoogde BMI bij ouderen niet noodzakelijk leidt tot een hogere mortaliteit³⁻⁵.

Duiding
T. Poelman

Referentie
Stessman J, Jacobs JM, Ein-Mor E, Bursztyrn M. Normal body mass index rather than obesity predicts greater mortality in elderly people: the Jerusalem Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2232-8.

Bestudeerde populatie

- inwoners van West-Jerusalem, geboren in 1920 of 1921
- geïdentificeerd via het nationale kiesregister
- één derde van de doelpopulatie werd in 1990 at random geselecteerd op basis van het identiteitsnummer, een bijkomende selectie vond plaats in 1998 en 2005.

Onderzoeksopzet

- prospectief cohortonderzoek
- drie leeftijdscohorten: 70 jaar in 1990 en gedurende achttien jaar opgevolgd (n=447), 78 jaar in 1998 en gedurende tien jaar opgevolgd (n=870), 85 jaar in 2005 en gedurende drie jaar opgevolgd (n=1 086)
- bij aanvang: interview thuis afgenomen door een verpleegkundige of een ergotherapeute (vragenlijst over demografische gegevens, voorgeschiedenis, leefstijl, gebruik van gezondheidsdiensten, functioneren en cognitieve functies) en door een arts (vragenlijst over medische voorgeschiedenis en klinisch onderzoek)
- tussen 1990 en 2008: jaarlijks nazicht van alle overlijdensattesten vrijgegeven door het Ministerie van Binnenlandse Zaken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit tot de leeftijd van 88 jaar voor de verschillende leeftijdscohorten en geanalyseerd in functie van een BMI tussen 18,0 en 24,9, tussen 25,0 en 29,9 en >30,0 kg/m²

- eerste derde van elke observatieperiode werd niet in rekening gebracht
- correctie voor risicofactoren (ischemische hartziekte, diabetes mellitus, hypertensie, kanker, economische toestand, fysieke activiteit, afhankelijkheid in ADL, roken, zelfgescoorde gezondheidsstatus) alleen voor het leeftijdscohort van 70 tot 88 jaar.

Resultaten

- zie tabel.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tussen de leeftijd van 70 en 88 jaar hogere waarden van BMI geassocieerd waren met een lagere mortaliteit.

Financiering: the Ministry of Labor and Social Affairs of the State of Israel, the Ministry of Health, Eshel – the association for the planning and development of Services for the aged in Israel, the National Insurance Institute en verschillende private donoren. De sponsors hadden geen invloed op het uitvoeren van de studie of op de analyse van de resultaten.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Gecorrigeerde HR (met 95% BI) voor mortaliteit bij vrouwen en mannen met een BMI tussen 25 en 29,9 en met een BMI ≥ 30 ten opzichte van een BMI tussen 18 en 24,9 in het leeftijdscohort 70 tot 88 jaar, 78 tot 88 jaar en 85 tot 88 jaar, met uitsluiting van het eerste derde van elke observatieperiode.

Uitkomstmaat		70 tot 88 jaar	78 tot 88 jaar	85 tot 88 jaar
Vrouwen	BMI 25,0 - 29,9	0,55 (0,31 - 0,97)	0,45 (0,26 - 0,76)	0,22 (0,09 - 0,51)
	BMI ≥ 30	0,39 (0,20 - 0,79)	0,28 (0,16 - 0,49)	0,18 (0,07 - 0,47)
Mannen	BMI 25,0 - 29,9	0,88 (0,55 - 1,40)	0,94 (0,61 - 1,46)	1,04 (0,47 - 2,30)
	BMI ≥ 30	1,17 (0,61 - 2,26)	0,53 (0,27 - 1,07)	0,28 (0,06 - 1,33)

1. De Backer C. Obesitas reduceert levensverwachting. *Minerva* 2003;2(10):159-61.

2. Michiels B. Overgewicht als onafhankelijke risicofactor voor coronair hartlijden. *Minerva* 2008;7(5):66-7.

3. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev* 2007;8:41-59.

4. Lang IA, Llewellyn DJ, Alexander K, Melzer D. Obesity, physical function, and mortality in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1474-8.

5. Kulminski AM, Arbeev KC, Kulminskaya IV, et al. Body mass index and

nine-year mortality in disabled and nondisabled older U.S. individuals. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:105-10.

6. Wannamethee SC, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1339-46.

7. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:234-41.

8. WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

Methodologische beschouwingen

De selectie van personen voor dit cohortonderzoek was goed omschreven en correct uitgevoerd. Uit een tabel met de patiëntenkarakteristieken kunnen we afleiden dat het gaat om een representatieve ouderenpopulatie. Zo had bv. 18 tot 23% van de vrouwelijke en 27,5 tot 32% van de mannelijke 70-jarigen bij aanvang van het cohort een ischermische hartziekte.

Bij aanvang van de observatieperiode ondergingen alle deelnemers een uitgebreid interview en een klinisch onderzoek. Het is echter niet duidelijk of gewicht en lengte tijdens dit onderzoek objectief gemeten zijn. Bij zelfrapportage hebben patiënten vaak de neiging om gewicht en lengte respectievelijk te onderschatten en te overschatten. Anderzijds is er ook aangetoond dat bij ouderen de BMI onvoldoende mortaliteit kan voorspellen indien een maat voor de spiermassa (zoals armspierovertrek) niet mee in rekening is gebracht⁶. Dit kan de resultaten beïnvloeden hebben. Door het eerste derde van de observatieperiode van elke leeftijdscohort uit te sluiten, hebben de onderzoekers geprobeerd om voor **survival bias** te corrigeren. Alleen voor de patiënten geïncludeerd op de leeftijd van 70 jaar zijn de resultaten voor andere confounders met het Cox proportional hazards gecorrigeerd. De motivatie hiervan is niet duidelijk.

Resultaten in perspectief

Een meta-analyse van 32 cohortonderzoeken bij personen ouder dan 65 jaar³ en twee recente observationele studies^{4,5} toonden reeds aan dat er geen verschil is in mortaliteit tussen personen met overgewicht en personen met normaal gewicht. De resultaten van het cohortonderzoek van Stessman et al. laten ons nu zelfs zien dat zeventigplussers met overgewicht beschermd zijn tegen vroegtijdige sterfte. Na een zorgvuldige analyse van de gecorrigeerde resultaten moeten we echter nuanceren dat deze bescherming alleen significant was voor vrouwen ouder dan 70 jaar. Anderzijds is het ook mogelijk dat het reële beschermende effect van overgewicht in de verschillende groepen sterker is. Als gevolg van de onderschatte BMI in de studies (zie *methodologie*), komt dit mogelijk niet tot uiting.

Een cohortonderzoek in Australië kwam na tien jaar follow-up tot een gelijkaardig resultaat⁷. De mortaliteit bij personen met overgewicht (BMI tussen 25 en 29,9) was 13% lager dan bij personen met een normaal gewicht (HR 0,87; 95% BI van 0,78 tot 0,94). Ook hier was de daling in mortaliteit groter bij vrouwen dan bij mannen.

Een duidelijke verklaring voor het beschermende effect van overgewicht bij ouderen is er voorlopig niet. Door telkens het eerste derde van elke observatieperiode niet in de analyse op te nemen konden de onderzoekers wel ziekte met ongewild gewichtsverlies als confounder uitsluiten. Anderzijds is medicatiegebruik als indirecte indicator voor ziekte niet in rekening gebracht. Men kan er evenwel van uitgaan dat 70-plussers die reeds oorlog, honger en kinderziekte-epidemieën overleefden, op zich reeds een geselecteerde groep zijn.

De indeling van de WGO op basis van de BMI is gebaseerd op onderzoek bij jongeren en personen van middelbare leeftijd⁸. Zo toonde een recente meta-analyse aan dat zowel een laagnormale (18,5 tot 22,5) als een hoge (25 tot 40) BMI versus een BMI van 22,5 tot 25 bij mannen en vrouwen geassocieerd is aan een hogere mortaliteit⁹. Merk hierbij op dat de toename van mortaliteit in de groep met overgewicht (BMI 25 tot 30) ook in deze studie met een jongere populatie niet zo duidelijk was. In een commentaar op het artikel stelde Evidence-Based Medicine dat men aanbevelingen voor overgewicht individueel moet bekijken, zolang er geen gegevens zijn over kosteneffectiviteit van inspanningen om te vermageren en zolang er geen duidelijkheid is over de impact van genetische, medische en gedragsmatige variabelen die het risico bij een individuele persoon kunnen beïnvloeden¹⁰.

Voor de praktijk

De resultaten van dit onderzoek stellen het lineaire verband tussen 'normaal gewicht, overgewicht en obesitas' en mortaliteit bij ouderen in vraag. Net als een ander cohort onderzoek⁷ geven ze aan dat er waarschijnlijk weinig redenen zijn om oudere personen met overgewicht op te sporen en te behandelen. Ander onderzoek toont zelfs aan dat gewild gewichtsverlies door een beperking van de calorie-inname bij ouderen kan leiden tot een toegenomen afbraak van spierweefsel met nadelige gevolgen voor de functionele capaciteiten¹¹.

● Besluit Minerva

Dit cohortonderzoek toont aan dat vrouwelijke zeventigplussers met overgewicht (BMI tussen 25 en 29,9) een lager risico hebben van vroegtijdig overlijden dan ouderen met een normaal gewicht (BMI tussen 18 en 24,9). De resultaten zijn bevestigd door andere cohortonderzoeken met meer personen. Het is momenteel nog onduidelijk welk beleid we bij ouderen met een verhoogde BMI moeten voeren.

9. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.

10. Cheskin LJ, Cange SJ. BMI<22.5 and >25 predicted higher overall mortality in adults. *Evid Based Med* 2009;14:152. Comment on:

Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-96.

11. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008;12:487-91.

Fractuurpreventie: vitamine D met of zonder calcium?

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van vitamine D-supplementen met of zonder calcium in vergelijking met placebo of met een niet-medicamenteuze interventie bij ouderen op het vlak van preventie van verschillende fractuurtypes?
- **Achtergrond** Vitamine D-deficiëntie komt vaak voor bij ouderen en vooral bij ouderen in een instelling. Deze populatie heeft het grootste valrisico en een hoger risico van fracturen. Voor de preventie van fracturen worden vitamine D-supplementen toegediend, met of zonder calcium. De werkzaamheid van deze behandeling is reeds herhaaldelijk onderzocht en de resultaten waren soms tegenstrijdig. De hier besproken meta-analyse kan een meerwaarde bieden omdat ze gebaseerd is op individuele patiëntgegevens. De auteurs onderzochten de werkzaamheid van vitamine D en calcium al of niet in associatie, de toegediende doses en het type fractuur (alle fracturen, heupfracturen, klinische wervelfracturen) in functie van de patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, hormonale substitutietherapie, gebruik van bisfosfonaten).

Duiding
P. Chevalier

Referentie
The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (januari 1966 tot juli 2008)
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: individueel gerandomiseerde of **clustergerandomiseerde** studies met minstens één studie-arm met vitamine D en minstens één studie-arm zonder vitamine D, evaluatie van fracturen (heup, klinische wervelfracturen, andere) en inclusie van minstens 1 000 patiënten
- elf studies beantwoordden aan de inclusiecriteria, de auteurs van zeven studies waren bereid om de individuele patiëntgegevens te bezorgen: vijf versus placebo (n van 1 144 tot 36 282), één versus het geven van een informatiebrochure (n=3 314) en één versus een interventie op het vlak van veiligheid thuis en algemene gezondheid (n=9 605).

Bestudeerde populatie

- 68 517 deelnemers, gemiddelde leeftijd 69,9 jaar (van 62,4 tot 84,7 jaar op basis van de studiepublicaties en gespreid van 47 tot 107 jaar op basis van de individuele patiëntgegevens), 14,7% mannen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: fractuur
- secundaire uitkomstmaten: heupfractuur, klinische wervelfractuur
- **logistische regressie-analyse** voor leeftijd, geslacht, hormonale substitutietherapie, gebruik van bisfosfonaten, voorgeschiedenis van heup-, wervel- of andere fractuur op volwassen leeftijd
- analyse in functie van de dosis vitamine D (10 of 20 µg per dag), de toedieningsvorm (oraal, I.M. (één studie, toediening

van 300.000 I.E. per 12 maanden)), gelijktijdige toediening van calcium

- evaluatie tot maximum 36 maanden voor de meta-analyse (mediane studieduur van 22,5 tot 85 maanden).

Resultaten

- Vitamine D (D₂ of D₃) met calcium
 - alle fracturen: **HR** van 0,92 (95% BI van 0,86 tot 0,99; p=0,025), **NNT** van 213 over drie jaar (111 bij zeventig-plussers)
 - heupfractuur: alle doses vitamine D samen: HR van 0,84 (95% BI van 0,70 tot 1,01; p=0,07); 10 µg vitamine D (400 I.E.): HR van 0,74 (95% BI van 0,60 tot 0,91; p=0,005); NNT van 82 over drie jaar indien voorgeschiedenis van fractuur.
- Vitamine D (D₂ of D₃) in monotherapie
 - 10 of 20 µg: geen significant effect
 - geen interactie tussen therapeutische respons en voorgeschiedenis van fractuur, leeftijd, geslacht en hormonale substitutietherapie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze analyse van individuele patiëntgegevens aantoont dat vitamine D in monotherapie aan een dosis van 10 of 20 µg, niet effectief is voor de preventie van fracturen. De associatie van calcium en vitamine D daarentegen vermindert het aantal heupfracturen, het totale aantal fracturen en mogelijk ook het aantal wervelfracturen, ongeacht leeftijd, geslacht of voorgeschiedenis van fracturen.

Financiering: WHI-programma gefinancierd door het National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (V.S.); de UK Medical Research Council en de Scottish Government Health Directorates financierden één auteur.

Belangenconflicten: talrijke auteurs ontvingen verscheidene vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's.

1. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
2. Michiels B. Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen? *Minerva* 2008;7(6):82-3.
3. Sea B, Wells C, Cranney A, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.

4. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
5. Tang BM, Eslick CD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
6. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse van individuele patiëntgegevens is zeer goed: zoektocht in verschillende databanken over een uitgebreide periode, strenge selectiecriteria voor de studies, intention to treat analyse en logistische regressie-analyse, sensitiviteitsanalyse met exclusie van sommige studies, evaluatie van de interacties en effectmeting in functie van de dosis vitamine D waarbij men aannam dat 20 µg ergocalciferol (D₂) equivalent was aan 10 µg colecalciferol (D₃). De auteurs vermelden echter niet hoe ze de methodologische kwaliteit van de studies evalueerden en of de gegevensextractie door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar gebeurde. Van vier studies konden ze de individuele gegevens niet verkrijgen, waardoor de gegevens onvolledig zijn. Ze onderzochten het effect van verschillende patiëntkenmerken op de resultaten, maar hielden hierbij geen rekening met de mate van kwetsbaarheid van de ouderen of met hun leefomstandigheden (opname in een instelling), wat zeer leerzaam zou geweest zijn.

Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde reeds veel besprekingen van studies over de preventie van fracturen, waarbij de preventie van osteoporotische fracturen vaak de belangrijkste focus was.

In een eerste systematisch literatuuroverzicht vergeleken MacLean et al. het effect van alle behandelingen ter preventie van fracturen bij osteoporose¹. De publicatie had belangrijke methodologische beperkingen. Als preventie van fracturen bij vrouwen met osteoporose en een hoog fractuurrisico, was alleen een behandeling met alendronaat of risedronaat (in associatie met calcium en vitamine D) versus placebo goed onderbouwd met een gunstige baten-risicobalans².

Andere literatuuroverzichten spitsten zich meer toe op het effect van vitamine D en/of calcium³⁻⁷. In de commentaren op deze verschillende studies besloten we enerzijds dat dagelijks toedienen van een vitamine D-supplement in de vorm van colecalciferol (in de meeste studies samen met calcium) bij al of niet geïnstitutionaliseerde oudere vrouwen effectief is ter preventie van een primaire heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur⁸. Anderzijds besloten we dat calcium ≥ 1200 mg/dag voor 50-plussers (meestal vrouwen) nuttig kan zijn voor de preventie van osteoporotische fracturen, zonder een bijkomend voordeel van de associatie met vitamine D (800 I.E. per dag)⁹. Bischoff-Ferrari et al. publiceerden in 2009 een meta-analyse van 12 RCT's met als conclusie: een dagelijks inname van vitamine D >400 I.E. is effectief voor de preventie van niet-vertebrale fracturen¹⁰. Deze auteurs classificeerden de WHI-studie (de grootste studie met 36282 vrouwen, 400 I.E. vitamine D plus 1000 mg

calcium) echter bij de studies met een hoge dosis vitamine D (765 I.E.), door de supplementaire inname van de deelnemers buiten het studieprotocol in rekening te brengen. De auteurs van de hier besproken meta-analyse brachten de WHI-studie onder in de groep met een lage dosis vitamine D. Bovenstaande resultaten zijn enigszins complex omdat de onderzoeksvragen in de studies niet altijd dezelfde waren. De resultaten van de hier besproken meta-analyse van individuele patiëntgegevens daarentegen geeft ons meer gedetailleerde informatie.

De auteurs stellen vast dat verschillende factoren het globale fractuurrisico verhogen (leeftijd, heupfractuur in de voorgeschiedenis, gebruik van bisfosfonaten) of verlagen (mannelijk geslacht, gebruik van hormonale substitutietherapie). Deze factoren hebben echter geen invloed op de therapeutische respons op vitamine D. De auteurs stellen een duidelijk voordeel vast van de associatie van vitamine D (10 µg/400 I.E. per dag) met calcium. Ze geven echter geen betrouwbaarheidsinterval voor hun NNT. Deze onnauwkeurigheid laat niet toe om de klinische relevantie van het resultaat goed in te schatten. Vitamine D alleen heeft geen preventief effect op fracturen. Het is verwonderlijk dat een dagelijkse dosis van 10 µg vitamine D wel en een dosis van 20 µg niet effectief is, in het bijzonder voor de preventie van heupfracturen bij patiënten met antecedenten van een fractuur (NNT van 82). In de placebogroep van de studies met 20 µg vitamine D was het fractuurrisico evenwel drie maal groter. Toediening van vitamine D via intramusculaire weg had geen significant effect. Dagelijkse inname via orale weg leverde het meeste voordeel op. Er was slechts één studie geïncludeerd met een intramusculaire, niet-dagelijkse toediening. De auteurs wijzen er op dat we geen gegevens hebben over het nut van intermitterende toediening of van hoge doses vitamine D zonder calcium.

Voor de praktijk

Ongeacht leeftijd, geslacht, al of niet antecedenten van een fractuur en al of niet gebruik van hormonale substitutietherapie bij de vrouw, is bij ouderen een dagelijkse inname van vitamine D via orale weg samen met calcium effectief voor de preventie van elke fractuur en van heupfracturen. Een dosis van 400 I.E. vitamine D per dag aan lijkt voldoende. De resultaten van een andere meta-analyse wijzen op het nut van een dosis van 700 tot 1000 I.E. per dag voor de preventie van vallen bij ouderen¹¹. Voor de preventie van fracturen is deze dosis nog onvoldoende geëvalueerd. In de hier besproken studies gebruikte men een dosis calciumsupplement van 1 gram per dag, in een andere meta-analyse beveelt men een dagelijkse dosis aan van minstens 1200 mg per dag⁵.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit en gebaseerd op individuele patiëntgegevens, toont aan dat het nuttig is om dagelijks vitamine D en calcium toe te dienen aan ouderen voor de preventie van fracturen, in het bijzonder van heupfracturen.

- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.
- Chevalier P. De rol van vitamine D in fractuurpreventie. *Minerva* 2006;5(2):26-8.
- Chevalier P. Calciumsupplementen ter preventie van fracturen. *Minerva* 2007;6(9):146-7.

- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;23:551-61.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

Oefentherapie voor het patellofemorale pijnsyndroom

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van gesuperviseerde oefeningen in vergelijking met gewone zorg bij jongeren met het patellofemorale pijnsyndroom?
- **Achtergrond** Over de aanpak van het patellofemorale pijnsyndroom is er geen consensus. Sommige artsen nemen een afwachtende houding aan ('wait and see attitude'), raden aan te rusten en pijnuitlokkende activiteiten te beperken. Anderen geven de voorkeur aan oefentherapie (versterking van de quadriceps,...). In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration vonden Heintjes et al. slechts beperkt bewijs voor het effect van oefentherapie op pijn en tegenstrijdig bewijs voor het effect op functionele verbetering¹. Een RCT die het effect van oefentherapie vergelijkt met de gebruikelijke zorg leek dus interessant.

Duiding
C. Duyver

Referentie

van Linschoten R, van Middelkoop M, Berger MY, et al. Supervised exercise therapy versus usual care for patellofemoral pain syndrome: an open label randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4074.

Bestudeerde populatie

- 131 patiënten tussen 14 en 40 jaar, gemiddelde leeftijd van 24 jaar (SD 8,2), 36% mannen, gerekruteerd in huisartspraktijken of bij sportartsen (Nederland)
- inclusiecriteria: duur symptomen minstens twee maanden en maximum twee jaar, patellofemorale pijnsyndroom gedefinieerd als aanwezigheid van minstens drie van de volgende symptomen: pijn bij het traplopen, hurken, hardlopen, fietsen of langdurig met gebogen knieën zitten, kraken van de knieschijf en positieve knieschijftest
- exclusiecriteria: knie-artrose, patellapeestendinopathie, ziekte van Osgood-Schlatter of elke andere pathologische aandoening van de knie, een knietrauma of knie-operatie in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie
- interventie: gestandaardiseerd oefenprogramma onder supervisie van een kinesitherapeut, intensiteit individueel aangepast en op geleide van de pijn, daarnaast instructie om gedurende drie maanden dagelijks 25 minuten thuis te oefenen (n= 65)
- controlegroep: gebruikelijke zorg (n=66)
- gestandaardiseerde informatie in beide onderzoeksgroepen: informatiebrochure over het patellofemorale pijnsyndroom, over de goede prognose, over de noodzaak om geen oefeningen te doen die pijn uitlokken en over het nut om dagelijks isometrische contracties van de quadriceps uit te voeren
- **intention to treat analyse.**

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaten (evaluatie na drie en twaalf maanden):

- herstel in vergelijking met de aanvang van de studie (gemeten aan de hand van een Likert-schaal op zeven punten, gaande van 'volledig herstel' tot 'volledige verergering')
- functionele capaciteit (gemeten aan de hand van de Kujala patellofemorale schaal op 100 punten, gaande van 'totale incapaciteit' tot 'volledige capaciteit')
- pijnintensiteit bij rust en tijdens activiteiten op een numerieke schaal van tien punten: 0 (geen pijn) tot 10 (ondraaglijke pijn).

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - na drie maanden
 - ~ pijnreductie: meer in de interventiegroep met een gecorrigeerd verschil van -1,07 voor pijn bij rust (95% BI van -1,92 tot -0,22; p=0,01) tot -1,00 (95% BI van -1,91 tot -0,08; p=0,03) voor pijn bij activiteit
 - ~ functionele capaciteiten: beter in de interventiegroep met een gecorrigeerd verschil van 4,92 (95% BI van 0,14 tot 9,72; p=0,04)
 - ~ herstel gerapporteerd door de patiënt: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen op basis van de uitkomstmaat 'herstel'; significant beter in de interventiegroep (NNT 3,6) op basis van de uitkomstmaat 'verbetering'
 - na twaalf maanden
 - ~ meer pijnreductie in de interventiegroep met een gecorrigeerd verschil van -1,29 (95% BI van -2,16 tot -0,42; p<0,01) voor pijn bij rust tot -1,19 (95% BI van -2,22 tot -0,16; p=0,02) voor pijn bij activiteit
 - ~ functionele capaciteiten: geen significant verschil
 - ~ herstel gerapporteerd door de patiënt: geen significant verschil.
- analyse op basis van rekrutering: significant verschil in pijn- en functiescores na drie en twaalf maanden voor de patiënten die deelnamen via de huisarts (en niet voor de patiënten die deelnamen via een sportarts)
- gebruik van NSAID's via orale of lokale weg: twee tot vier maal meer in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gesuperviseerde oefenprogramma's op korte en lange termijn tot minder pijn en tot een beter functioneren leiden dan de gebruikelijke zorg bij patiënten met het patellofemorale pijnsyndroom gerekruteerd in de huisartspraktijk. Een gesuperviseerd oefenprogramma leidt echter niet tot een significant verschil op het vlak van subjectief herstel.

Financiering: ZON-MW (Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling)

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Heintjes E, Berger MY, Bierma-Zeinstra SM, et al. Exercise therapy for patellofemoral pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4.
2. Cottrell E, Roddy E, Foster NE. The attitudes, beliefs and behaviours of GPs regarding exercise for chronic knee pain: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2010;11:4.

3. Nimon G, Murray D, Sandow M, Goodfellow J. Natural history of anterior knee pain: a 14- to 20-year follow-up of nonoperative management. *J Pediatr Orthop* 1998;18:118-22.
4. Collins NJ, Crossley KM, Damell R, Vicenzino B. Predictors of short and long term outcome in patellofemoral pain syndrome: a prospective longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:11.



Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT is goed opgezet. De auteurs stratificeerden bij aanvang volgens leeftijd en rekrutingswijze (huisarts of sportarts) en de randomisatie verliep volledig willekeurig. Voor verschillende prognostische variabelen voerden ze regressie-analyses uit en ze corrigeerden hun analyses voor de aanvangswaarden en voor mogelijke prognostische factoren. Deze RCT heeft echter ook meerdere beperkingen: geen dubbelblinde uitvoering (moeilijk zoniet onmogelijk bij oefeningen als interventie), geen blinde uitkomstmeting, de beïnvloedende rol van de superviserende kinesitherapeut als gevolg van de aandacht voor de patiënten en de hieraan verbonden mogelijk grotere motivatie in de interventiegroep (**Hawthorne-effect**). Deze beperkingen zijn des te belangrijker gezien de evaluatie van de drie primaire uitkomstmaten berustte op het subjectieve oordeel van de patiënt via een vragenlijst. De auteurs hadden geen zicht op de manier waarop de artsen de diagnose van het patellofemorale pijnsyndroom stelden. De diagnose berustte op een keuze van criteria die verschillen in **sensitiviteit** en **specificiteit**. Dat kon leiden een grote variabiliteit in diagnosestelling tussen de verschillende artsen voor gevolg hebben.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie nuanceert slechts gedeeltelijk de resultaten van de meta-analyse van Heintjes et al.¹. Heintjes et al. evalueerden alleen het effect van quadricepsversterkende oefeningen (N=12, n= 697, van 18 tot 112 patiënten per studie). In de hier besproken studie was er na drie en na twaalf maanden een verbetering op het vlak van pijn en functionele capaciteiten in de interventiegroep. De klinische relevantie van het statistisch significant verschil voor deze twee criteria is echter niet geëvalueerd. Daarnaast was het subjectieve gevoel van verbetering van de pijnsymptomen statistisch niet significant. De verbetering werd slechts significant in de interventiegroep als men ook de kleine verbeteringen in rekening bracht. Bij patiënten gerekruteerd door de huisarts (n=101) hadden oefeningen wel een effect op pijn en functionele capaciteiten wat niet het geval was bij patiënten gerekruteerd door de sportarts (n=30). Het betrouwbaarheidsinterval was echter te ruim om louter toeval uit te sluiten. De resultaten van een systematisch literatuuroverzicht (2010) toonden ook aan dat er een grote variabiliteit bestaat in attitudes en opvattingen tussen huisartsen op het vlak van nut van oefeningen als behandeling van chronische kniepijn². Na twaalf maanden was in de totale patiëntengroep het subjectieve herstel verbeterd, zonder significant verschil tussen de twee onderzoeksgroepen. Dat zou kunnen sug-

geren dat de symptomen spontaan genezen met de tijd. Uit de literatuur blijkt echter dat de symptomen eerder evolueren naar chronische pijn³. In 2010 publiceerden Collins et al. een prospectieve studie waarin ze aantoonde dat het aanhouden van de pijn na één jaar en een slechte score voor functionele capaciteiten bij het begin de belangrijkste voorspellende factoren zijn voor een slechte prognose⁴. Men moet dus snel starten met een strategie die verhindert dat symptomen chronisch worden, in de hoop hiermee de prognose te verbeteren. Verschillende studies stelden vast dat een combinatie van psychologische factoren ('fear avoidance beliefs') een grote voorspellende waarde hebben op het vlak van pijn en functionele capaciteit⁵. In de hier besproken studie was er geen significant verschil in co-interventies tussen de twee onderzoeksgroepen. De controlegroep gebruikte wel twee tot drie maal meer orale NSAID's en vier maal meer topische NSAID's, een verschil dat constant bleef gedurende de ganse studieperiode. Minerva besprak in 2010 de studie van Collins et al. over het effect van voetorthesen versus kinesitherapie of inlegsteunzolen op het patellofemorale pijnsyndroom bij volwassenen⁶. Voorgevormde voetorthesen hadden een gunstig effect op korte termijn (zes weken), maar niet op lange termijn (12 en 52 weken).

De auteurs van de hier besproken studie evalueerden in een andere publicatie ook het economische aspect⁷. De gesuperviseerde oefentherapie was kosteneffectief, in hoofdzaak omwille van een daling van het absentisme op het werk. Of dit gunstige resultaat extrapoleerbaar is naar België, moet nog onderzocht worden.

Voor de praktijk

Richtlijnen over de aanpak van het patellofemorale pijnsyndroom vinden we niet onmiddellijk terug. Heintjes et al. includeerden in hun meta-analyse alleen kleine, gecontroleerde, maar niet noodzakelijk gerandomiseerde studies, die vooral het effect onderzochten van quadricepsversterkende oefeningen¹. Ze vonden slechts beperkt bewijs voor het effect van oefentherapie op de pijn en tegenstrijdig bewijs voor het effect op functionele verbetering. De hier besproken studie evalueerde het effect van een meer uitgebreide oefentherapie (zie website). Bij patiënten die gerekruteerd waren door de huisarts, verbeterden de pijn en de functionele capaciteiten (zonder evaluatie van de klinische relevantie), maar het subjectieve herstel niet. Oefentherapie leidde tot minder werkverzuim.

We beschikken dus nog steeds niet over voldoende bewijs om onderbouwde aanbevelingen te formuleren.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat oefentherapie voor sommige uitkomstmaten effectiever is dan de gebruikelijke zorg als behandeling van het patellofemorale pijnsyndroom bij jonge volwassenen gerekruteerd in de huisartspraktijk. Over de klinische relevantie van de verbetering kunnen we echter geen uitspraak doen.

5. Piva SR, Fitzgerald CK, Wisniewski S, Delitto A. Predictors of pain and function outcome after rehabilitation in patients with patellofemoral pain syndrome. *J Rehabil Med* 2009;41:604-12.
6. Chevalier P. Patellofemorale pijnsyndroom: voetorthesen of kinesitherapie? *Minerva* 2010;9(2):18-9.

7. Tan SS, van Linschoten RL, van Middelkoop M, et al. Cost-utility of exercise therapy in adolescents and young adults suffering from the patellofemoral pain syndrome. *Scand J Med Sci Sports* 2009, Aug23 [Epub ahead of print].

Cervicale radiculopathie: halskraag, kinesitherapie of afwachtende houding?

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van een halfharde halskraag of van kinesitherapie in vergelijking met een afwachtende houding bij volwassenen met een ernstige cervicale radiculopathie?
- **Achtergrond** Cervicale radiculopathie komt vaak voor. In twee oudere, gerandomiseerde studies waren een halskraag of kinesitherapie niet effectief bij chronische radiculopathie^{1,2}. Het nut van deze behandelingen bij recent ontstane cervicale radiculopathie is nog niet onderzocht.

Duiding

A. Crismer

Referentie

Kuijper B, Tans JT, Beelen A, et al. Cervical collar or physiotherapy versus wait and see policy for recent onset cervical radiculopathy: randomised trial. *BMJ* 2009;339:b3883.

Bestudeerde populatie

- 205 van 275 door de huisarts verwezen patiënten naar drie Nederlandse ziekenhuizen omwille van recent ontstane symptomen van cervicale radiculopathie
- inclusiecriteria: tussen 18 en 75 jaar, radiculopathie sedert minder dan één maand, pijn in de arm van ≥ 40 mm op een **visuele analoge schaal (VAS)** van 0 tot 100 mm, uitstraling tot in de onderarm en minstens één van volgende tekenen: pijn in de arm uitgelokt door beweging van de nek, gevoelsstoornissen in minstens één aangrenzend dermatoom, ernstig verminderde peesreflexen in de aangedane arm, spierzwakte in minstens één aangrenzend myotoom
- exclusiecriteria: tekenen van ruggenmergcompressie, eerdere behandeling met halskraag of kinesitherapie, onvolgende kennis van het Nederlands of het Engels.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- drie interventies:
 - ~ overdag een halfharde halskraag dragen met zoveel mogelijk rust en na drie weken geleidelijk afbouwen (n=69)
 - ~ twee maal per week kinesitherapie (cervicale mobilisatie en stabilisatie) gedurende zes weken met instructies voor oefeningen thuis (n=70)
 - ~ controlegroep die wordt aangemoedigd om zoveel mogelijk de gewone dagelijkse activiteiten verder te zetten (n=66)
- gebruik van pijnstillers toegelaten (paracetamol met of zonder NSAID's, opioïden)
- follow-up na drie weken, zes weken en zes maanden; anamnese en neurologisch onderzoek bij het eerste bezoek, na zes weken en na zes maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijn in nek en arm op een VAS-schaal van 0 tot 100 mm en beperkingen gemeten aan de hand van de 100 punten 'Neck Disability Index' (met 10 vragen over functionele beperkingen, symptomen en concentratie); berekening van de gemiddelde wekelijkse verandering
- secundaire uitkomstmaten: tevredenheid over de behandeling (vijf-puntenschaal), gebruik van NSAID's en opioïden, werkverzuim
- imputatie van ontbrekende gegevens door toepassing van de 'last observation carried forward' (LOCF)-methode.

Resultaten

- vijf patiënten in de halskraaggroep, drie in de kinesitherapie- en vier in de controlegroep ondergingen chirurgie
- primaire uitkomstmaten tijdens de eerste zes weken: zie tabel
- primaire uitkomstmaten na zes maanden: geen significant verschil in gemiddelde scores tussen de drie onderzoeksgroepen
- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij recent ontstane cervicale radiculopathie het dragen van een halfharde halskraag in combinatie met rust gedurende drie weken en kinesitherapie met oefeningen thuis gedurende zes weken, in vergelijking met een afwachtende houding, na zes weken tot significant meer pijnvermindering in arm en nek leiden.

Financiering: het salaris van de onderzoeksverpleegkundige werd gefinancierd door een Nederlandse non-profit Stichting.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Vergelijking van de gemiddelde wekelijkse veranderingen in uitkomstmaten (met 95% BI en p-waarde) in de controlegroep met de supplementaire veranderingen in de halskraag- en de kinesitherapiegroep gedurende de eerste zes weken.

Uitkomstmaat	Controlegroep	Supplementaire verbetering door het dragen van een halskraag	Supplementaire verbetering met kinesitherapie
Pijn in de arm	-3,1 (-4,0 tot -2,2) p<0,001	-1,9 (-3,3 tot -0,5) p=0,006	-1,9 (-3,3 tot -0,8) p=0,007
Pijn in de nek	-0,9 (-2,0 tot 0,3) p=0,11	-2,8 (-4,2 tot -1,3) p<0,001	-2,4 (-3,9 tot -0,8) p=0,002
Beperkingen	-1,4 (-1,9 tot -0,9) p<0,001	-0,9 (-1,6 tot -0,1) p=0,024	-0,8 (-1,8 tot 0,2) p=0,090

Methodologische beschouwingen

De studie is uitvoerig beschreven, de methodologie en de meetinstrumenten zijn duidelijk uitgelegd en de randomisatieprocedure was correct. Studies met dit type van interventie kan men niet dubbelblind uitvoeren. Dit is mogelijk een beperking. Daarnaast gebeurde de neurologische evaluatie door de auteurs zelf en niet door externe onderzoekers die niet op de hoogte waren van de behandeling. Men kon slechts 205 patiënten includeren in plaats van de 240 die nodig waren om een 90% power te halen. De auteurs geven dit tekort toe. Het is opmerkelijk dat de auteurs 'pijn' en 'beperkingen in de nek' opnamen als primaire uitkomstmaat, terwijl hun steekproefberekening gebaseerd was op 'pijn in de arm' (een gemiddeld verschil van 10 mm werd aanzien als klinisch relevant).

Interpretatie van de resultaten

Vermits de rekrutering alleen op basis van klinische criteria gebeurde, hebben we waarschijnlijk te maken met een heterogene studiepopulatie. Bovendien konden zowel patiënten met spontane pijn als patiënten met pijn ten gevolge van een trauma geïncludeerd worden. De auteurs wilden zoveel mogelijk aansluiten bij de klinische praktijk. Op basis van de beschreven resultaten kunnen we niet inschatten hoeveel patiënten precies baat zouden hebben bij de interventie. De klinische relevantie van de gevonden verschillen was bovendien twijfelachtig. Op basis van studies die visuele schalen hanteerden, meenden de auteurs dat een verschil van 12 tot 17 mm op een VAS-schaal klinisch relevant is. Ze geven hierbij onmiddellijk toe dat het klinisch relevante verschil kan variëren naargelang de setting van de studie en de beginwaarden van de scores. In hun studie was de klinische relevantie van het gevonden verschil voor beperkingen duidelijk twijfelachtig. Het feit dat er geen significant verschil was op het vlak van patiënttevredenheid doet eveneens vragen rijzen over de klinische relevantie van de gevonden verschillen. Na zes maanden was er geen enkel verschil meer tussen de drie interventies. Voor dit verschil gebruikten de auteurs gemiddelde of mediane scores als resultaat. Voor de clinicus is het echter belangrijker om te weten hoeveel patiënten verbeteren of niet. Hiervoor moet men de resultaten dichotomiseren (patiënt beter/patiënt niet beter). De resultaten van deze studie zijn van toepas-

sing op patiënten die werden doorverwezen. We kunnen de resultaten dus niet extrapoleren naar patiënten in de acute fase van de aandoening.

De auteurs vonden geen significant verschil tussen immobilisatie en mobilisatie, in se twee tegengestelde attitudes. In hun discussiegedeelte bevelen ze wel aan om een halfharde kraag te dragen omwille van de lage kost en de beste werkzaamheid. Hun onderzoek bevatte echter geen kostenbatenanalyse.

Resultaten in perspectief

Cervicale pijn evolueert in de meeste gevallen gunstig. Zeer pijnlijke radiculopathie met uitstraling in de arm verbetert meestal met een chirurgische interventie. Er is maar weinig onderzoek gebeurd naar het nut van de vele niet-chirurgische behandelingen. In 2008 verscheen een meta-analyse die een beperkt effect aantoonde van mobilisatie en oefeningen voor de behandeling van cervicale pijn³. Verschillende reviews van de Cochrane Collaboration onderzochten het effect van mobilisatie, oefeningen, massage en patiëntinformatie^{4,5}. Er zijn relatief weinig argumenten die pleiten in het voordeel van één van deze behandelingsopties. De auteurs van al deze onderzoeken pleiten voor nieuwe studies. Clinical Evidence vermeldt geen enkele behandeling van cervicale radiculopathie (chirurgische, medicamenteuze of andere) met een duidelijk of met een mogelijk effect⁶.

Voor de praktijk

Cervicale radiculopathie komt veel voor en heeft een gunstig natuurlijk verloop. De hier besproken studie suggereert dat een snelle aanpak met halfharde halskraag of kinesitherapie de symptomen sneller kan doen mildereren. De studie heeft echter methodologische beperkingen en we kunnen vragen stellen bij de klinische relevantie van de gevonden verschillen. Na zes maanden is er geen enkel verschil meer tussen de interventies. Het is in elk geval een verdienste dat deze auteurs voor het eerst een studie hebben georganiseerd om een 'conservatief' beleid bij een recente cervicale radiculopathie te evalueren. Vermits we niet beschikken over andere studies die het effect van deze interventies bij cervicale radiculopathie evalueren, kunnen we geen aanbevelingen formuleren.

● Besluit Minerva

Deze studie onderzoekt het effect van een halfharde halskraag én rust en van kinesitherapie bij recent ontstane cervicale radiculopathie. In vergelijking met een afwachtende houding zijn beide interventies statistisch significant effectiever tijdens de eerste zes weken, maar de klinische relevantie van de gevonden verschillen is twijfelachtig. Na zes maanden is er geen verschil meer tussen de interventies.



1. Persson LC, Carlsson CA, Carlsson JY. Long-lasting cervical radicular pain managed with surgery, physiotherapy, or a cervical collar: a prospective, randomized study. *Spine* 1997;22:751-8.
2. Pain in the neck and arm: a multicentre trial of the effects of physiotherapy, arranged by the British Association of Physical Medicine. *BMJ* 1966;1:253-8.
3. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde C, et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the bone and joint decade

- 2000-2010 task force on neck pain and its associated disorders. *Spine* 2008;33(4 suppl):S123-52.
4. Cross A, Miller J, D'Sylva J, et al. Manipulation or mobilisation for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 1.
5. Kay TM, Cross A, Goldsmith CH, et al. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
6. Binder A. Neck pain. *Clinical Evidence*. Web publication date: 04 Aug 2008 (based on May 2007 search).

Voorkomt rosuvastatine een CVA bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van 20 mg rosuvastatine versus placebo op een cardiovasculair accident bij patiënten met een LDL-cholesterol lager dan 130 mg/l, maar met een hooggevoelige CRP $\geq 2,0$ mg/l.
- **Achtergrond** Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat een toegenomen hooggevoelige CRP (hg-CRP) leidt tot een verhoogd cardiovasculair risico en dat die stijging onafhankelijk is van de hoogte van het LDL-cholesterol¹. Ook is aangetoond dat statines het hg-CRP doen dalen². De rol van CRP als bruikbare risicovoorspeller voor cardiovasculaire aandoeningen blijft controversieel³.

Duiding
M. Lemiengre

Referentie
Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JC, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-Reactive Protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.

Bestudeerde populatie

- 17802 (van de 89890 gescreende) patiënten met een mediane leeftijd van 66 jaar (mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 60 jaar), 38,2% vrouwen, zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, LDL-cholesterol < 130 mg/dl (gemiddeld 108 mg/dl); hg-CRP ≥ 2 mg/l; triglyceriden < 500 mg/dl
- exclusiecriteria: o.a. hypolipemiserende behandeling nu of vroeger, diabetes, systolische BD > 190 mmHg, diastolische BD > 100 mmHg.

Onderzoeksopzet

- multicenter (1315 centra in 26 landen), dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met 1/1 randomisatie
- interventiegroep: 20 mg rosuvastatine (n=8901) versus placebogroep (n=8901)
- follow-up: na dertien weken en vervolgens halfjaarlijks tot vijf jaar na inclusie
- vroegtijdige stopzetting na de eerste doeltreffendheidsanalyse; het onderzoek naar ongewenste effecten werd wel geblindeerd verdergezet.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: één van de elementen van de samengestelde primaire uitkomstmaat (secundaire uitkomst) van de studie namelijk fataal en niet-fataal CVA (hemorragisch, athero-embolisch, trombo-embolisch); men meet de tijd tot het eerste voorval
- subgroepanalyse in functie van het cardiovasculaire risico
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- mediane follow-up: 1,9 jaar
- secundaire uitkomstmaat: 33 CVA's in de rosuvastatine-groep en 64 in de placebogroep, incidentie: 0,18 per 100 persoonjaren in de rosuvastatinegroep en 0,34 per 100 persoonjaren in de placebogroep (**HR** voor rosuvastatine 0,52; 95% BI van 0,34 tot 0,79, $p=0,002$)
- niet-fataal CVA: HR 0,52, 95% BI van 0,33 tot 0,80, $p=0,003$
- ischemisch CVA: HR 0,49, 95% BI van 0,30 tot 0,81, $p=0,004$
- geen statistisch verschil voor hemorragische CVA's en TIA's
- er was geen evidentie van heterogeniteit bij de evaluatie van het effect in de verschillende subgroepen
- ongewenste effecten: geen verschillen tussen de placebo- en de interventiegroep wat betreft de ongewenste klinische effecten voorzien in het studieprotocol.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rosuvastatine de incidentie van CVA met de helft verlaagt bij mannen en vrouwen met een laag LDL-cholesterol maar met een verhoogd cardiovasculair risico door een verhoogd hoog-gevoelige CRP.

Financiering: AstraZeneca verzamelde de data en coachte de verschillende centra maar speelde geen rol bij de analyse van de gegevens noch bij de publicatie. De firma had geen toegang tot de geblindeerde gegevens tot na de publicatie van het manuscript.

Belangenconflicten: alle onderzoekers hebben heel wat banden met de farmaceutische industrie. Eén onderzoeker zou mede-patenthouder zijn van de methode voor CRP-bepaling, gebruikt in dit onderzoek⁴.

1. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
3. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1342-4.
4. Lemiengre M. Voorkomt rosuvastatine cardiovasculaire aandoeningen bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP? *Minerva* 2009;8(5):62-3.
5. Campbell-Scherer DL, Montori VM. Rosuvastatin prevented cardiovascular events in people with elevated C-reactive protein. *Evid Based Med* 2009;14:48.
6. Cushman M, McClure LA, Lakoski SC, Jenny NS. Eligibility for statin therapy by the JUPITER trial criteria and subsequent mortality. *Am J Cardiol* 2010;105:77-81.
7. Lubsen J, Hoes A, Grobbee D. Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet* 2000;356:1757-9.
8. Thavandiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
10. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

Methodologische beschouwingen

Methodologisch is er weinig op te merken⁴. Vanaf de start van de studie was CVA als eindpunt vastgelegd, maar een powerberekening is niet vermeld. Een geblindeerd comité controleerde de eindpunten volgens duidelijke criteria. Het gaat hier echter om een tweede publicatie met gegevens uit een eerder gepubliceerde studie. In de nieuwe publicatie ligt de focus op één element van het samengestelde primaire eindpunt. Alle resultaten waren trouwens reeds vermeld in de eerste publicatie⁴. Men stopte de studie voortijdig. Dit heeft voor gevolg dat de precisie van de voorgestelde efficiëntie en de inschatting van de veiligheid daalt en dat een overschatting van het effect mogelijk is terwijl effecten op lange termijn onbekend blijven⁵.

Resultaten kritisch doorgelicht

De generaliseerbaarheid van de studieresultaten is moeilijk te verdedigen. Zo zijn de patiënten geselecteerd op een lage LDL-cholesterol en een hoog hg-CRP. Dat zou kunnen suggereren dat deze patiënten een laag cardiovasculair risico hadden en dus niet in aanmerking kwamen voor een behandeling met statines. Vijftig procent van de deelnemers had echter een Framingham-score voor cardiovasculair risico hoger dan 10%, 41% had een metabool syndroom. Een belangrijk deel van deze patiënten zou men dus binnen de reguliere zorg op een statine plaatsen. Wanneer men de criteria voor inclusie van de JUPITER-studie toepast op een Amerikaanse populatie van minstens 45 jaar, zou 21% meer mensen in aanmerking komen voor een behandeling met statines buiten de klassieke criteria⁶. Een significante toename van het risico van de ontwikkeling van diabetes in de rosuvastatinegroep is niet vastgesteld in andere statinestudies.

Men neemt als eindpunt CVA, maar de observatie stopt na het eerste voorval. De tijd tot het eerste voorval bepaalt de incidentie van dit voorval (proportional hazards model). De resultaten worden dan ook gepresenteerd als een incidentie per 100 persoonjaren. Zonder enige uitleg of reserveponeren de auteurs een NNT van 123 voor vijf jaar veronderstelde behandeling. Ze vermelden geen 95% BI, waardoor het onmogelijk is de precisie van deze puntschatting te beoordelen. Wanneer we de NNT berekenen op de uitkomst zoals ze vermeld zijn voor het einde van de studie, dan is er een ARV van 0,35% wat overeenkomt met een NNT van 287 (95% BI van 177 tot 752). Dat cijfer stemt overeen met de berekening van Campbell et al.⁵. Zowel de toekomstprojectie van de auteurs van de JUPITER-studie als de voorgestelde berekening zijn zinloos. Het vroegtijdige stopzetten van de studie en het berekenen van de NNT voor studies waarvan de uitkomst de tijd is tot wanneer een gebeurtenis zich voordoet blijft moeilijk, onderschatting en overschatting blijven mogelijk⁷.

Andere studies

Dit is de eerste studie die in primaire preventie een statistisch significante maar klinisch betwistbare daling kan aantonen van het aantal fatale en niet-fatale CVA's. De WOSCOPS-, AFCAPS/TextCAPS- en de Mega-studies, drie klassieke primaire preventiestudies slaagden er niet in om een significant verschil voor fataal en niet-fataal CVA aan te tonen. De auteurs van de JUPITER-studie voegden hun resultaten toe aan de resultaten van deze studies in een meta-analyse. Hierdoor kon men net een 25% reductie van het risico van CVA aantonen (RR 0,75; 95% BI van 0,57 tot 0,99, $p=0,03$). De breedte van het betrouwbaarheidsinterval maakt de puntschatting van het RR minder betrouwbaar. Er was geen statistische heterogeniteit, maar de klinische heterogeniteit maakte de resultaten minder betrouwbaar. Een andere meta-analyse analyseerde de gegevens van 21 409 patiënten (10% secundaire preventie)⁸. Voor de uitkomst fataal en niet-fataal CVA was het RR 0,86 (95% BI van 0,75 tot 0,97; $p=0,02$). Nog een andere meta-analyse die 90 056 patiënten includeerde (primaire en secundaire preventie) kwam voor CVA uit op een RR van 0,83 (95% BI van 0,78 tot 0,85, $p<0,001$)⁹. Ook deze twee meta-analyses worstelen met het probleem van de klinische heterogeniteit. De resultaten houden misschien statistisch stand, maar zonder consequenties voor de praktijk¹⁰.

Hoewel behandeling met statines bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico effect heeft op de primaire preventie van ischemische CVA's, blijft de klinische relevantie hiervan in primaire preventie problematisch. De hoge dosis rosuvastatine (minstens het dubbele of het viervoudige van de dosis gebruikt in andere studies), de kostprijs, de relevante toename van het aantal gevallen van diabetes en de klinische onbetrouwbaarheid van de interventie door het brede betrouwbaarheidsinterval van de NNT en de vervroegde stopzetting van de studie waardoor het effect uitvergroet kan zijn, zijn vijf argumenten om rosuvastatine niet te gebruiken bij patiënten met een relatief laag cardiovasculair risico.

Voor de praktijk

Voor de primaire preventie blijven de niet-medicamenteuze interventies het belangrijkste: bewegen, rookstop en gezonde voeding. Het Boland-algoritme kan helpen bij de selectie van de groep patiënten die wel baat kan hebben bij een statine¹⁰. Momenteel is er in aanbevelingen geen plaats voor het hg-CRP om het cardiovasculaire risico in te schatten.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij schijnbaar gezonde personen (40% metabool syndroom, 20% familiale antecedenten, 16% rokers en 50% met een Framingham-score >10) zonder hyperlipidemie maar met een verhoogd hooggevoelig CRP, rosuvastatine de incidentie van CVA met de helft verlaagt. De omvang en de betrouwbaarheid van het voordeel kan men echter in vraag stellen.



Bias bij het weergeven van uitkomsten

P. Chevalier

Notification bias ('reporting bias')¹

Bias of vertekening is een systematische fout in onder meer de analyse, de resultaten of de conclusies van een onderzoek. Deze vertekening kan het werkelijke resultaat zowel over- als onderschatten, ofwel niet beïnvloeden. Het is dus correcter om te spreken over een 'risico van bias'.

'Notification bias' wijst op een systematische fout bij het bekendmaken van de resultaten. Twee criteria zijn hierbij bepalend: de aard en de richting van de resultaten. In functie van deze twee criteria zijn er meerdere vormen van notificatiebias mogelijk. De meest bekende is publicatiebias. Publicatiebias betekent dat een studie met gunstige resultaten in het voordeel van een nieuwe behandeling meer kans heeft op publicatie dan een studie waarvan het resultaat niet gunstig is. Er zijn ook nog andere vormen van publicatiebias mogelijk: de publicatietijd voor een studie met gunstige resultaten duurt minder lang, deze studies krijgen gemakkelijker publicaties in tijdschriften met hoge impactfactor of studies gepubliceerd in het Engels vinden gemakkelijker hun weg naar referentielijsten. Bias bij het vermelden van uitkomsten is eveneens een vorm van notificatiebias.

Bias bij het weergeven van uitkomsten ('outcome reporting bias')

Bias bij het weergeven van uitkomsten bestaat erin dat men voor de publicatie een deel van de gevonden resultaten selecteert. Soms gaat het om de primaire uitkomstmaten van een studie. Dwan et al. vergeleken in 2008 de publicaties van onderzoeken met het oorspronkelijke, vooraf gepubliceerde protocol². Ze toonden aan dat de auteurs in 40 tot 62% van de publicaties minstens één primaire uitkomst veranderden, toevoegden of verzwegen. Deze selectieve keuze van uitkomstmaten voor publicatie is vooral misleidend bij de evaluatie van de ongewenste effecten en de veiligheid van geneesmiddelen³. Een dergelijke bias nauwkeurig opsporen lijkt niet evident. Hiervoor contacteert men best de auteurs van de oorspronkelijke studie ter bevestiging⁴. Kirkham et al. werkten een schema uit om deze vorm van bias in RCT's op te sporen: 'ORBIT' (Outcome Reporting Bias in Trials)⁵. Aan de hand van dit schema kunnen we nagaan of een bepaalde uitkomstmaat effectief gemeten en geanalyseerd is, of de resultaten volledig exact vermeld zijn en of er bepaalde elementen ontbreken. Kirkham et al. pasten dit schema toe op 283 systematische literatuuroverzichten van de Cochrane Collaboration. Meer dan de helft van deze reviews includeerde niet alle gegevens voor de primaire uitkomstmaat die de reviewers vooraf hadden gekozen. Eén derde van de reviews bevatte minstens één studie waarin zeer vermoedelijk bias bestond bij het vermelden van de resultaten van de gekozen primaire uitkomstmaat. De auteurs voerden een sensitiviteitsanalyse uit voor 81 reviews met meta-analyse beperkt tot slechts één primaire uitkomstmaat. Rekening houdende met de outcome reporting bias, verminderde het effect van de behandeling in minstens 23% van de gevallen met 20%. In één vijfde van de meta-analyses met volgens de auteurs statistisch significante resultaten, waren na correctie voor 'outcome reporting bias', de resultaten niet langer statistisch significant. In één studie op vier was het resultaat met minstens 20% overschat. De auteurs van dit opmerkelijk en zeer uitvoerig onderzoek besluiten dat bias bij het vermelden van uitkomsten een onderschat probleem is met een belangrijke impact op de resultaten van een meta-analyse.

Besluit

Bij het uitvoeren van systematische literatuuroverzichten van goede methodologische kwaliteit zoeken de auteurs meestal naar publicatiebias. De meeste auteurs hielden tot nu toe echter weinig rekening met bias bij het vermelden van uitkomsten. Aangezien 'outcome reporting bias' de resultaten van het literatuuroverzicht of van de meta-analyse kan beïnvloeden, is het nochtans zeer belangrijk om deze vorm van bias op te sporen. Wanneer we een meta-analyse kritisch lezen, moeten we er dus goed op letten of de auteurs deze vorm van bias wel degelijk opspoorde. Dat impliceert dat ze best contact opnemen met de auteurs van de oorspronkelijke RCT's.

Referenties

1. Sterne JAC, Egger M, Moher D (editors). Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.0.1 (updated September 2008). The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org. (geraadpleegd maart 2010)
2. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE* 2008;3:e3081.
3. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer C, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
4. Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 (updated September 2008). The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org. (geraadpleegd maart 2010)
5. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340:c365.



Cluster randomisatie (Eng: cluster randomisation)

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

HR - Hazard Ratio

De Hazard Ratio is het relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel. Dat is een statistisch model dat toelaat een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met covariabelen en met een ongelijke participatie van de verschillende deelnemers aan een studie.

Hawthorne-effect

Dit is het (meestal gunstige) effect van een interventie op een onderzochte persoon, dat uitsluitend te wijten is aan het feit dat deze aan een onderzoek meedoet. De naam van dit effect is afkomstig uit studies in de jaren 1940 waarbij in Amerikaanse elektriciteitscentrales (Hawthorne) het effect van een verlicht werkblad gemeten werd op de productiviteit van de werknemers; men stelde vast dat ook in de controlegroep de prestaties verbeterden.

Intention to treat

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegevoegd, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

LOCF - Last Observation Carried Forward analysis

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

Logistische regressie-analyse

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

NNT - Number needed to treat

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

Survival bias

Survival bias is een vorm van vertekening die zich voordoet wanneer in observationeel onderzoek sommige patiënten door vroegtijdig overlijden niet verder kunnen deelnemen aan de studie.

RR - Relatief Risico (Eng: relative risk, RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het relatieve risico. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep.

Sensitiviteit (Eng: sensitivity)

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieken.

Specificiteit (Eng: specificity)

De specificiteit van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.

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

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden tussen 2 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde ligt. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter.

VAS - Visueel Analoge Schaal (Eng: visual analogue scale)

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) antwoordt waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, enzovoort).

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Migraine: aspirine met of zonder metoclopramide**
 - ~ Bespreking van: Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 4.
 - ~ Besluit Minerva: voor de behandeling van een migraine-aanval mogen we, naast het effect van andere behandelingen, het potentiële nut van aspirine (1 g plus metoclopramide in het geval van nausea en/of braken) niet uit het oog verliezen.
- **Dabigatran voor veneuze trombo-embolie**
 - ~ Bespreking van: Schulman S, Kearon C, Kakkar A, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
 - ~ Besluit Minerva: de resultaten van deze studie tonen aan dat dabigatran niet inferieur is aan warfarine voor de preventie van recidieven van veneuze, symptomatische trombo-embolie na een initiële behandeling met warfarine gedurende tien dagen. De reële winst voor de praktijk is nog niet aangetoond en er blijven nog onzekerheden over de veiligheid.
- **Gonartrose: intra-articulaire toediening met hyaluronzuur of met corticosteroiden?**
 - ~ Bespreking van: Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11.
 - ~ Besluit Minerva: deze meta-analyse vergelijkt het effect van intra-articulaire toediening van hyaluronzuur met corticosteroiden. De geïnccludeerde studies zijn echter van onvoldoende methodologische kwaliteit, zodat de besluiten weinig betrouwbaar zijn. Momenteel kunnen we besluiten dat intra-articulaire injecties met hyaluronzuur of corticosteroiden geen voordeel bieden in de praktijk.
- **Recidiverende urineweginfecties bij kinderen: profylactisch behandelen met antibiotica?**
 - ~ Bespreking van: Dai B, Liu Y, Jia J, Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010;95:499-508.
 - ~ Besluit Minerva: de resultaten van deze meta-analyse bevestigen dat er geen bewijs is dat een profylactische antibioticabehandeling effectief is voor de preventie van recidiverende urineweginfecties bij kinderen. Zelfs in het geval van vesico-ureterale reflux is er geen bewijs, maar het was niet mogelijk de resultaten te analyseren in functie van de verschillende graden (graden IV en V geven een hoger risico van recidief).