

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

10

Maandblad - verschijnt niet in de maanden januari en augustus  
P. 309/15 - Afgiftekantoor Kortrijk

december 2012 volume 11

### EDITORIAAL

- Synthese van de evidentie herbekeken 118  
Barbara Michiels

### MINERVA

- Palliatieve sedatie, levensverkortend of niet? 119  
Peter Pype

- Computergestuurde zelfhulp een meerwaarde voor  
hulpzoekende adolescenten met depressieve symptomen? 121  
Tom Van Daele

- Ischias: effectiviteit van verschillende invasieve en  
niet-invasieve behandelingsopties 123  
Stefan Heytens, Tom Poelman

- Het belang van de familiale voorgeschiedenis bij het inschatten  
van het globale cardiovasculaire risico 125  
Paul De Cort

- Spinale manipulatie, medicatie of oefeningen thuis  
voor acute en subacute nekpijn 127  
Thierry Parlevliet

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 129

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

### Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

### Medewerkers

- Redactiecomité  
Hoofdredactie: Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirtdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver
- Secretariaat: Brenda Dierickx ☎ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Belangenconflict

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

### Financiering

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



### Abonnementen

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

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

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

## Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

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

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

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

**Barbara Michiels**

Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Systematische reviews staan hoog in de kennispiramide en hebben als voornaamste doel om klinici, onderzoekers en beleidsmakers in een compacte en betrouwbare vorm te informeren over een bepaalde medische interventie. Tot op heden baseren de meeste reviewers hun data op gepubliceerde studieresultaten. In het beste geval geven ze aan wanneer ze publicatiebias vermoeden (via een funnel plot)<sup>1</sup>. Over uitgevoerde klinische studies bestaat er nochtans een andere bron van informatie, die vooral door de regelgevende overheden (EMA in Europa en FDA in de V.S.A.) wordt gebruikt om te bepalen of medicatie voor een bepaalde indicatie op de markt mag komen. Het betreft hier 'clinical trial reports' die een veelvoud aan gegevens bevatten, inclusief niet-gepubliceerde studieresultaten. Cochrane reviewers stellen nu dat systematische reviews zich beter kunnen baseren op deze 'clinical trial reports' omwille van de grote discrepantie die kan bestaan tussen gepubliceerde gegevens en werkelijke studieresultaten<sup>2</sup>.

Het zijn meer bepaald Jefferson et al. (de Cochrane reviewers van de neuraminidase-inhibitoren) die de kat de bel aanbonden<sup>3,4</sup>. In een eerder editoriaal van Minerva wezen we op het besluit van deze auteurs dat men op basis van de gepubliceerde (en peer-reviewed) studies niet kan aantonen dat oseltamivir een effect heeft op complicaties zoals pneumonie<sup>5</sup>. Daarom was de meta-analyse van Kaiser et al. die wel een gunstig effect aantoonde, voor hen niet betrouwbaar<sup>6</sup>. Roche had toen onvoldoende gegevens vrijgegeven om tot een andere conclusie te komen. Jefferson et al. beseften dat het niet opnemen van de niet-gepubliceerde gegevens, een vertekening kan geven van de werkelijke effecten van oseltamivir. Om deze reden trokken ze hun Cochrane review in, mede omdat Roche beloofde om hen alsnog uitgebreide klinische rapporten ter beschikking te stellen. Uiteindelijk bleken deze vrijgegeven rapporten onvolledig te zijn. Na tevergeefse pogingen bij Roche wendden de Cochrane reviewers zich uiteindelijk tot de officiële regelgevende instanties (EMA, FDA) op basis van een 'Freedom of Information Request', een optie die pas recent (2010) mogelijk is. Specifiek voor oseltamivir zijn de rapporten van de EMA (meer dan 22000 pagina's) reeds nagelezen en verwerkt in de nieuwe versie van de Cochrane review<sup>4</sup>. De rapporten van de FDA moeten de Cochrane auteurs nog ontvangen. De rapporten van de EMA zijn uitgebreider dan de rapporten van Roche, maar blijven nog steeds onvolledig. Vandaar dat de Cochrane auteurs zich nog niet willen uitspreken over het effect van oseltamivir op complicaties (lage luchtweginfecties en gebruik van antibiotica). Verder hebben de rapporten nieuwe feiten aan het licht gebracht in verband met de ongewenste effecten en de effecten van neuraminidaseremmers op antistofontwikkeling<sup>7</sup>.

De Cochrane auteurs hebben zeker een punt wanneer ze stellen dat een betrouwbare, onafhankelijke synthese van de evidentie noodzakelijk is. Uit het verhaal van oseltamivir blijkt dat iedereen de evidentie naar eigen goeddunken gebruikte. Zo is er de terughoudendheid van de FDA (geen effect op complica-

ties), terwijl de CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) en de ECDC (de Europese tegenhanger van de CDC) nog steeds hun aanbevelingen baseren op de gecontesteerde meta-analyse van Kaiser et al. (wel een effect op complicaties). Als antwoord op de negatieve boodschap van de Cochrane auteurs heeft Roche trouwens een nieuwe meta-analyse laten uitvoeren door de prestigieuze Harvard School of Public Health<sup>8</sup>. De auteurs van Harvard konden opnieuw een positief effect op lage luchtweginfecties aantonen, maar Jefferson et al. vinden dat de auteurs van deze meta-analyse onvoldoende kritisch waren en opnieuw niet beschikten over alle studies en alle gegevens<sup>9</sup>.

Het hier geschetste probleem van onbetrouwbare en onvolledige gegevens is potentieel vooral aanwezig bij de beoordeling van de effecten van een geneesmiddel dat door één bepaald farmaceutisch bedrijf is ontwikkeld en gecommercialiseerd. Als in dergelijke gevallen het maken van een betrouwbare review alleen nog kan op basis van uitgebreide rapporten, is dat werk wel niet meer weggelegd voor de modale onderzoeker. De Cochrane auteurs geven zelf toe dat het nalezen en samenvatten van de EMA-rapporten het equivalent vroeg van twee voltijdse onderzoekers gedurende 14 maanden<sup>2</sup>. De huidige financiële middelen zijn duidelijk ontoereikend voor dergelijke reviews en daarnaast zal het ook nodig zijn om nieuwe extractie- en beoordelingstechnieken op punt te stellen. We bereiken hier duidelijk de limiet van het haalbare en misschien is een nauwere samenwerking tussen overheid en onafhankelijke onderzoekers geen slecht idee, al was het maar om dubbel werk te vermijden en de beleidsbeslissingen beter te funderen.

#### Referenties

1. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Publicatiebias opsporen en corrigeren. *Minerva* 2007;6(8):134.
2. Doshi P, Jones M, Jefferson T. Rethinking credible evidence synthesis. *BMJ* 2012;344:d7898.
3. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 2.
4. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 1.
5. Michiels B. Cochrane reviewers bij de neus genomen. *Minerva* 2010;9(8):85.
6. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
7. Michiels B. Neuraminidaseremmers tegen influenza (alle doelgroepen). *Minerva online* 28/10/2012.
8. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011;53:277-9.
9. Cochrane Neuraminidase Inhibitors Review Team. Does oseltamivir really reduce complications of influenza? *Clin Infect Dis* 2011;53:1302-3.

# Palliatieve sedatie, levensverkortend of niet?

## Klinische vraag

Heeft palliatieve sedatie in vergelijking met geen sedatie een levensverkortend effect bij patiënten met gevorderde kanker?

## Achtergrond

Ondanks de vooruitgang in de palliatieve zorg<sup>1</sup>, zijn er nog heel wat patiënten die moeten lijden onder niet-controleerbare symptomen. Palliatieve sedatie is in dergelijke situaties het enige middel om dat ondraaglijk lijden te lenigen. Sommige auteurs suggereren dat palliatieve sedatie een levensverkortend effect kan hebben, waardoor de grens met euthanasie vervaagt<sup>2</sup>.

## Duiding

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg Universiteit Gent; Equipearts Netwerk Palliatieve Zorg Midden West-Vlaanderen

## Referentie

Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol* 2012;30:1378-83.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (januari 1980 tot december 2010)
- referentielijsten van gevonden artikels.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: rapportering van de overlevingsduur van terminaal zieke volwassen patiënten met kanker, wel of niet verwezen naar palliatieve sedatie
- exclusiecriteria: case reports, brieven, reviews, editoria's, studies gericht op euthanasie en geassisteerde zelfdoding, ethische aspecten of opinies, niet-Engelstalige publicaties
- van de 59 gevonden artikels werden er uiteindelijk 11 geselecteerd; 7 retrospectieve en 4 prospectieve observationele studies.

### Bestudeerde populatie

- in het totaal 2325 patiënten; 76 tot 548 per studie; 14,6% tot 66,7% van de patiënten kreeg palliatieve sedatie; 1 studie in de thuiszorg, 4 in een hospice, 2 op een palliatieve zorgeenheid, 2 in een ziekenhuis en 2 in een ziekenhuis/hospice.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: overlevingsduur in dagen vanaf de opname in hospice of ziekenhuis of vanaf het opstarten van thuiszorg voor gesedeerde versus niet-gesedeerde patiënten
- secundaire uitkomstmaten: reden voor sedatie, gebruikte sedativa, duur van sedatie.

### Resultaten

- mediane overlevingsduur: 6,6 tot 36,5 dagen voor gesedeerde versus 3,3 tot 39,5 dagen voor niet-gesedeerde patiënten
- reden voor sedatie: delirium (13,8 tot 91,3%), psychologische distress (het belangrijkste niet-controleerbare symptoom in 7 op 10 studies), dyspnoe (8,7 tot 63%), pijn (9,5 tot 49,2%)
- gebruikte sedativa: midazolam (het meest voorgeschreven in 9 studies), haloperidol en chlorpromazine (het meest voorgeschreven in respectievelijk 1 studie)
- duur van sedatie: gemiddeld 0,8 tot 12,6 dagen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks de afwezigheid van RCT's, palliatieve sedatie geen levensverkortend effect schijnt te hebben op de overleving van patiënten met terminale kanker indien de sedatie gebeurt na een correcte indicatiestelling en volgens de regels van de kunst om ondraaglijk lijden te lenigen. In deze setting is palliatieve sedatie een medische interventie die men best beschouwt als onderdeel van een volgehouden palliatieve zorg.

### Financiering van de studie

Niet vermeld

### Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Referenties

1. Chevalier P, Sturtewagen JP. Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen? *Minerva* 2008;7(9):132-5.
2. Billings JA, Block SD. Slow euthanasia. *J Palliat Care* 1996;12:21-30.
3. Swart SJ, Rietjens JA, van Zuylen L, et al. Continuous palliative sedation for cancer and noncancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:172-81.
4. Swart SJ, van der Heide A, van Zuylen L, et al. Considerations of physicians about the depth of palliative sedation at the end of life. *CMAJ* 2012;184:E360-6.
5. Anquinet L, Rietjens JA, Seale C, et al. The practice of continuous deep sedation until death in Flanders (Belgium), the Netherlands, and the U.K.: a comparative study. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:33-43.
6. Patel B, Corawara-Bhat R, Levine S, Shega JW. Nurses' attitudes and experiences surrounding palliative sedation: components for developing policy for nursing professionals. *J Palliat Med* 2012;15:432-7.
7. Inghelbrecht E, Bilsen J, Mortier F, Deliens L. Continuous deep sedation until death in Belgium: a survey among nurses. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:870-9.
8. Siebe J, van der Heide A, Brinkkemper T, et al. Continuous palliative sedation until death: practice after introduction of the Dutch national guideline. *BMJ Support Palliat Care* 2012;2:256-63.

### Methodologische beschouwingen

De auteurs hebben bij de selectie en de gegevensverwerking van de geïncludeerde studies een vooraf vastgelegd protocol gebruikt. De zoektermen zijn beschreven, het inclusiecriteria (beschrijven van de overlevingsduur) is duidelijk en de exclusiecriteria (voornamelijk met betrekking tot studietype) zijn vermeld. Een randomisatie is in het gekozen onderzoeksdomein ethisch niet aanvaardbaar. Zoals verwacht vonden de auteurs dan ook alleen observationele studies, waarvan de kwaliteit matig tot laag (in vijf studies) en laag (in zes studies) beoordeeld werd. De selectie van de studies en de extractie van de gegevens gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. Voor de rapportering van de resultaten maakten ze gebruik van de **PRISMA-richtlijnen**. Omwille van de heterogeniteit van de geïncludeerde studies (zie verder) hadden de auteurs zich moeten beperken tot het louter beschrijven van de resultaten. Toch stellen we vast dat ze voor sommige uitkomsten (zoals 'reden voor sedatie') een statistisch niet te controleren optelsom maakten. Ook gebruikten ze in de tabellen en de tekst niet altijd dezelfde cijfers, wat voor de lezer vaak verwarrend is.

### Interpretatie van de resultaten

De heterogeniteit binnen en tussen de geïncludeerde studies maakt een duidelijke interpretatie van de resultaten zeer moeilijk. Een overzicht van de geïncludeerde studies van deze systematische review toont meteen aan dat er een belangrijke onduidelijkheid bestaat over de definitie en de praktische toepassing van palliatieve sedatie. In de tabellen staan termen als 'continu', 'intermittent', 'proportioneel', 'primaire of secundaire' en 'mild of diep' die aangeven dat de respectievelijke auteurs van de verschillende studies verschillende benaderingen van het concept palliatieve sedatie toepasten. Zelfs binnen elke studie blijkt men verschillende methoden van palliatieve sedatie te hanteren. Zonder degelijke toelichting is het bovendien niet duidelijk wat de hoger opgesomde termen betekenen. Een ander probleem bij de interpretatie van de resultaten is dat men de 'overlevingsduur' (de primaire uitkomstmaat) meet vanaf de opname op de afdeling tot het overlijden en niet vanaf de start van de sedatie tot het overlijden. Enerzijds is het bij een dergelijk opzet misschien niet anders mogelijk als men de gesedeerde patiënten wil vergelijken met de niet-gesedeerde patiënten, maar anderzijds kan men hieruit geen definitieve besluiten trekken over het levensverkortende effect van palliatieve sedatie. In geen enkele studie kon men een levensverkortend effect van palliatieve sedatie aantonen. Een studie toonde zelfs aan dat gesedeerde patiënten significant langer leven dan niet-gesedeerde patiënten (6,6 versus 3,3 dagen;  $p=0,003$ ). Voor de doelstelling van de review (ontkrachten dat sedatie levensverkortend werkt) is dit resultaat misschien niet relevant, maar het wekt wel geen vertrouwen dat de auteurs hierover verder niets meer zeggen.

### Andere studies

Deze systematische review handelt alleen over patiënten met kanker, in tegenstelling tot de huidige trend in de palliatieve zorg. Palliatieve zorg breidt zich de laatste jaren immers uit naar niet-kankerpatiënten en daar zou aangetoond zijn dat palliatieve sedatie mogelijks wel licht levensverkortend kan zijn<sup>3</sup>. Veel zou echter afhangen van het wel dan niet lege artis uitvoeren van de sedatie en van een wel dan geen correcte intentie (symptoomcontrole) voor sedatie<sup>4,5</sup>. Veel verpleegkundigen denken dat palliatieve sedatie levensverkortend werkt<sup>6,7</sup>. Een recente bevraging in Nederland toont aan dat meer dan 60% van de artsen hierover hetzelfde denkt, maar dat het hen niet tegenhoudt om palliatieve sedatie voor de juiste indicatie toe te passen<sup>8</sup>. Bij de familieleden blijkt dit niet zo'n grote bezorgdheid te zijn<sup>9</sup>, indien tenminste aan de aanhoudende informatie- en communicatiebehoefte wordt voldaan<sup>10</sup>. Dit laatste sluit aan bij de huidige richtlijn over palliatieve zorg: wanneer het gebruik van palliatieve sedatie zorgvuldig en stap voor stap gebeurt (correcte indicatie, bereiken van een consensus tussen behandelende arts, behandelend team, patiënt en naasten, correcte uitvoering) behoort palliatieve sedatie tot 'good medical practice'<sup>11</sup>. Wanneer de interventie gewettigd is door de ernst van de symptomen, primeert de intentie van de behandelaar om deze symptomen te controleren op de vraag of sedatie eventueel levensverkortend werkt<sup>12-14</sup>.

### Besluit Minerva

Op basis van de geïncludeerde heterogene observationele studies in deze systematische review met methodologische tekortkomingen, kan men niet besluiten dat correct toegepaste palliatieve sedatie het leven verkort bij patiënten met kanker.

### Voor de praktijk

Deze studie brengt geen argumenten aan om het huidige beleid inzake palliatieve sedatie, zoals beschreven in de recent bijgewerkte Vlaamse richtlijn 'palliatieve sedatie'<sup>11</sup>, aan te passen. Deze richtlijn geeft als definitie van palliatieve sedatie: "het toedienen van sedativa in doseringen en combinaties die vereist zijn om het bewustzijn van een terminale patiënt zoveel te verlagen als nodig om één of meerdere refractaire symptomen op een adequate wijze te controleren". Palliatieve sedatie is met andere woorden een doelbewust medisch handelen waarbij symptoomcontrole het doel is en de interventie plaatsvindt in samenspraak met de patiënt of zijn vertrouwenspersoon, en waarbij men de afweging maakt tussen de ernst van de symptomen en de gevolgen van de interventie.

9. Bruinsma SM, Rietjens JA, Seymour JE, et al. The experiences of relatives with the practice of palliative sedation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:431-45.
10. van Dooren S, van Veluw HT, van Zuylen L, et al. Exploration of concerns of relatives during continuous palliative sedation of their family members with cancer. *J Pain and Symptom Manage* 2009;38:452-9.
11. Richtlijn palliatieve sedatie (auteur: prof.dr. Bert Broeckaert, KU Leuven, i.s.m. A. Mullie, J. Gielen, M. Desmet, D. Declerck, P. Vanden Berghe en Stuurgroep Ethiek FPZV). 30 juni 2012. Toegankelijk via [www.pallialine.be](http://www.pallialine.be)
12. McClung JA. End of life care in the treatment of advanced heart failure in the elderly. *Cardiol Rev* 2012, Aug 7 (Epub ahead of print).
13. McIntyre A. The double life of double effect. *Theor Med Bioeth* 2004;25:61-74.
14. Hasselaar JC, Verhagen SC, Vissers KC. When cancer symptoms cannot be controlled: the role of palliative sedation. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:14-23.

# Computergestuurde zelfhulp een meerwaarde voor hulpzoekende adolescenten met depressieve symptomen?

## Klinische vraag

Kan zelfhulp onder de vorm van computergestuurde cognitieve gedragstherapie (CGT) depressieve symptomen evenveel of meer verbeteren dan gebruikelijke zorg bij hulpzoekende, depressieve adolescenten?

## Duiding

Tom Van Daele, Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin & Onderzoeksgroep voor Gezondheidspsychologie, KU Leuven

## Achtergrond

Ongeveer een kwart van alle jongeren wordt vóór hun twintigste geconfronteerd met een depressieve episode<sup>1,2</sup>. Voor dergelijke milde tot matige depressieve stoornissen bestaan verschillende effectieve behandelingen, waarvan CGT de voorkeur geniet<sup>3</sup>. Door een tekort aan hulpverleners<sup>4</sup> en een terughoudendheid om hulp te zoeken<sup>5</sup>, volgt echter minder dan een vijfde van deze jongeren een behandeling<sup>6</sup>. Computergestuurde therapie kan hiervoor een oplossing bieden. Niet alleen spreekt deze therapievorm de jongeren meer aan<sup>7</sup>, de kost ligt waarschijnlijk ook veel lager dan de gebruikelijke zorg. Daarnaast zouden dergelijke interventies ook de drempel tot behandeling kunnen verlagen<sup>8</sup>.

## Referentie

Merry SN, Stasiak K, Shepherd M, et al. The effectiveness of SPARX, a computerised self help intervention for adolescents seeking help for depression: randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2012;344:e2598.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 187 jongeren tussen 12 en 19 jaar (gemiddelde leeftijd 15,5 jaar), ruim 60% meisjes, die omwille van depressieve symptomen (score van 10 tot 19 op de **PHQ-9**-vragenlijst of ernstig genoeg voor behandeling) zelf hulp zochten in jeugdklinieken, centra voor leerlingenbegeleiding (CLB) en huisartsenpraktijken in zeven regio's van Nieuw-Zeeland
- bijkomende inclusiecriteria: minimum een jaar Engelse les gehad, toegang tot een computer
- exclusiecriteria: depressie te erg voor zelfhulp, risico van zelfverwonding of suïcide, te lage score (<30) op de **CDRS-R** (Children's Depression Rating Scale - Revised)-vragenlijst, intellectueel of fysiek niet in staat om een computer te gebruiken, co-morbiditeit van andere psychische aandoeningen, behandeling in de voorbije 3 maanden met CGT, interpersoonlijke therapie of antidepressiva.

### Onderzoekopzet

- RCT met blinding van de effectbeoordelaars
- sequentiële randomisatie, **stratificatie** op basis van studielocatie
- interventie (n=94): SPARX (Smart, Positive, Active, Realistic, X-factor thoughts): interactief 3D-computerspel waarbij de speler in de gedaante van een zelfgekozen figuurtje opdrachten moet uitvoeren in zeven werelden, die symbool staan voor sombere gedachten; een gids plaatst het spel in de juiste context, geeft educatie, peilt de gemoedstoestand en geeft opdrachten om uit te voeren in het dagelijkse leven; wanneer er geen verbetering optreedt, moedigt dezelfde gids de jongere aan om hulp te zoeken bij een arts
- controlegroep (n=93): gebruikelijke zorg: persoonsgerichte therapie door consulent of psycholoog in jeugdkliniek of CLB; behandeling bij de huisarts, aangevuld met psychologische behandeling indien nodig en beschikbaar
- follow-up na 2 maanden (einde interventie) en na 5 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in CDRS-R-score
- secundaire uitkomstmaten: RADS-2 (Reynolds Adolescent Depression Scale-second edition), MFQ (Mood and Feelings Questionnaire), PQ-LES-Q (Paediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire), SCAS (Spence Child-

ren's Anxiety Scale), HPLS (Kazdin hopelessness scale for children) en het domein 'voortgang' van de Clinical Global Impression scale (CGI); tevredenheidsenquête op het vlak van de behandeling

- zowel **per protocol analyse** als **intention to treat analyse**.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: noch na 2 maanden, noch na 5 maanden was er een statistisch significant verschil in daling van de CDRS-R-score tussen de SPARX-en de controlegroep; gemiddeld verschil in daling resp. 2,73 (95% BI van -0,31 tot 5,77) en -1,28 (95% BI van -4,35 tot 1,79) volgens de per protocol analyse (zie tabel) en resp. 1,60 (95% BI van -1,21 tot 4,41) en -0,75 (95% BI van -3,61 tot 2,12) volgens de intention to treat analyse
- secundaire uitkomstmaten: noch na 2, noch na 5 maanden deed de SPARX-groep het statistisch significant slechter dan de controlegroep.

Tabel. CDRS-R-score in de SPARX-groep en de groep met gebruikelijke zorg na 0, 2 en 5 maanden volgens de per protocol analyse.

|           | SPARX            | Gebruikelijke zorg |
|-----------|------------------|--------------------|
| 0 maanden | 44,28 (SD 11,13) | 43,78 (SD 9,67)    |
| 2 maanden | 34,14 (SD 11,93) | 36,71 (SD 11,05)   |
| 5 maanden | 29,47 (SD 9,70)  | 30,75 (SD 8,73)    |

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat SPARX een potentieel alternatief is voor gebruikelijke zorg bij adolescenten die zich in de eerste lijn aanmelden met depressieve symptomen. Deze interventie zou gebruikt kunnen worden voor een deel van de jongeren dat niet kan genieten van de gebruikelijke zorg.

### Financiering van de studie

Ministerie van Volksgezondheid (Nieuw-Zeeland), dat niet tussenkwam in de opzet en het verloop van de studie, de analyse of de rapportering van de gegevens.

### Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Deze RCT is globaal genomen van goede methodologische kwaliteit. De toewijzing van de patiënten aan de twee onderzoeksgroepen verliep geblindeerd. Bij de aanvang waren er geen verschillen in klinische of socio-demografische kenmerken tussen de interventie- en de controlegroep. De onderzoeksmedewerkers die de evaluaties uitvoerden waren niet op de hoogte van de toegewezen interventie.

De auteurs vertrokken van de hypothese dat SPARX niet minder effectief is dan gebruikelijke zorg voor de aanpak van depressieve symptomen bij adolescenten. Ze komen hierbij grotendeels tegemoet aan de strikte voorwaarden waaraan een **non-inferioriteitsstudie** moet voldoen<sup>9</sup>. Het aantal te includeren deelnemers werd nipt gehaald om met voldoende **power** de non-inferioriteit te kunnen aantonen. Door de tegenvallende rekrutering paste men, op basis van de tussentijdse resultaten, in de loop van de studie bovendien de steekproefgrootte aan. Voor hun analyse gebruikten de auteurs in de eerste plaats de per protocol gegevens. De intention to treat analyse beschouwden ze als sensitiviteitsanalyse. Een belangrijke tekortkoming van de studie is echter dat we niet kunnen achterhalen of de controlegroep (gebruikelijke zorg) effectief was. Het is inderdaad niet zeker of alle deelnemers in de controlegroep genoten van intensieve face-to-face counseling door getrainde hulpverleners. We hebben ook geen informatie over de therapietrouw in de controlegroep. Na de analyses bleek onverwacht zelfs dat 13% van de deelnemers uit de controlegroep op een wachtlijst beland was en dus geen enkele vorm van behandeling had genoten. Hierdoor waren de auteurs genoodzaakt een bijkomende sensitiviteitsanalyse uit te voeren, die de resultaten van de oorspronkelijke analyse bevestigde. De auteurs geven deze tekortkoming zelf ook aan, maar benadrukken dat de opzet van hun studie er vooral in bestond om na te gaan of SPARX een aanvaardbare alternatieve interventie is om in de eerste lijn in te zetten, vooral in settings waar men door een gebrek aan middelen niet kan opteren voor de gebruikelijke zorg.

### Interpretatie van de resultaten

Na 2 maanden zag men dat de depressieve symptomen daalden in beide groepen. Deze daling was statistisch niet significant verschillend tussen de patiënten in de SPARX-groep en de patiënten in de controlegroep. Omdat we het effect van de controlegroep niet kunnen achterhalen (*zie hoger*), is een spontaan herstel in beide groepen niet uitgesloten. Het gevolg hiervan is dat we met deze studie in feite niet kunnen bewijzen dat SPARX effectief is om depressieve symptomen bij adolescenten aan te pakken. In een kleinschalig onderzoek (n=32) kon men echter wel aantonen dat depressieve adolescenten die SPARX doorliepen, beter scoorden op de CDRS-R schaal dan adolescenten die op een wachtlijst stonden<sup>10</sup>. Deze positieve resultaten vragen echter om bevestiging in verder onderzoek<sup>11</sup>. Ook het feit dat voor sommige secundaire uitkomstmaten de deelnemers in de SPARX-groep het statistisch significant beter deden dan de groep met gebruikelijke zorg, nodigt uit tot verder onderzoek.

De potentiële voordelen van de behandeling (de auteurs benadrukken dat het hier gaat om volwaardige zelfhulp, aangezien de jongeren de interventie volledig zelfstandig doorliepen; ook de drop-out is bijzonder laag) maken plannen voor verder onderzoek zeker relevant.

### Andere studies

Studies naar de effectiviteit van computergestuurde interventies bij jongeren en adolescenten zijn zeldzaam. In een meta-analyse (2010) bij volwassenen (22 RCT's) vergeleek men de effectiviteit van computergestuurde interventies met deze van een andere behandeling (N=5) of met een wachtlijst (N=17)<sup>12</sup>. De vijf studies die computergestuurde interventies vergeleken met face-to-face therapie konden geen verschillen aantonen.

### Besluit Minerva

Deze non-inferioriteitsstudie besluit dat zelfhulp aan de hand van computergestuurde cognitieve gedragstherapie niet minder effectief is dan gebruikelijke zorg voor de behandeling van depressieve symptomen bij hulpzoekende adolescenten. Het klinische effect van deze veelbelovende therapie moet echter verder onderzocht worden in goed opgezette studies met een betrouwbare controlegroep.

### Voor de praktijk

Volgens de NICE-richtlijn is psychotherapie (individuele cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke therapie, gezinstherapie) gedurende minstens drie maanden de eerstelijnsbehandeling voor kinderen en adolescenten met matige tot ernstige depressie<sup>3</sup>. Uit de hier besproken studie blijkt dat een computergestuurde interventie zoals SPARX niet minder goed blijkt te werken dan de gebruikelijke zorg. Het effect van dergelijke computergestuurde zelfhulpinterventie vraagt om verder onderzoek. Immers, ook in België kan deze aanpak nuttig zijn, bijvoorbeeld in de context van getrapte zorg<sup>13</sup>. Hoewel patiënten autonoom met de interventie aan de slag kunnen, is er immers een belangrijke rol weggelegd voor de hulpverleners die van op afstand systematisch de evolutie van de symptomen kunnen monitoren en tijdig ingrijpen indien nodig. Dit zou het tekort aan hulpverleners kunnen opvangen en bovendien de toegankelijkheid van psychotherapie verbeteren voor jongeren die terughoudend staan ten aanzien van meer conventionele therapie.

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

# Ischias: effectiviteit van verschillende invasieve en niet-invasieve behandelingsopties

## Klinische vraag

Wat is bij volwassenen de klinische effectiviteit en veiligheid van verschillende invasieve en niet-invasieve behandelingsopties voor ischias?

## Achtergrond

Minerva besprak reeds verschillende gecontroleerde studies die zowel invasieve als niet-invasieve interventies vergeleken met inactieve controle of gebruikelijke zorg voor de behandeling van ischias<sup>1-3</sup>. Er is echter weinig onderzoek gebeurd dat verschillende behandelingen onderling vergelijkt.

## Duiding

Stefan Heytens en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgerneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

## Referentie

Lewis R, Williams N, Matar HE, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2011;15:1-578.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- elektronische databanken zoals MEDLINE, EMBASE en CENTRAL; relevante websites; studieregisters
- tot december 2009; zonder taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: elke vergelijkende studie (zowel RCT als observationele studie) bij volwassenen met ischias of lumbosacraal radiculair syndroom, klinisch vastgesteld (beenpijn erger dan rugpijn) of bevestigd door beeldvorming (aantonen van zenuw-wortelprikkeling)
- exclusiecriteria: ischias veroorzaakt door een tumor
- uiteindelijk 270 studies geïncludeerd; onderverdeeld in 18 behandelingscategorieën; 2 studies over manipulatie en educatie/advies tot 62 studies over discusheeskunde; mediaan van 55 patiënten (opioiden) tot 217 patiënten (educatie/advies) per studie.

### Bestudeerde populatie

- volwassenen, gemiddeld 30 tot 45 jaar oud, met beenpijn, in studies over invasieve behandelingen, meestal bevestigd met beeldvorming.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaten:
  - ~ globale verbetering, dichotoom gemeten, uitgedrukt in **Odds Ratio (OR)**
  - ~ pijnverlichting, gemeten op een schaal van 0 tot 100, uitgedrukt in **gewogen gemiddeld verschil (WMD)**
  - ~ verbetering van de specifieke functionele status, gemeten op verschillende schalen, uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)**
  - ~ elk gerapporteerd ongewenst effect
- conventionele meta-analyse van data op korte (<6 weken), middellange (6 weken tot 6 maanden) en lange (>6 maanden) termijn
- netwerk meta-analyse van data na 6 maanden follow-up
- sensitiviteitsanalyse na exclusie van niet-RCT's.

### Resultaten

- statistisch significant meer globale verbetering met discusheeskunde, intra-operatieve interventies, chemonucleolyse, epidurale injecties, niet-opioiden versus inactieve controle (placebo of sham) en gebruikelijke zorg (zie tabel volgende kolom)

- statistisch significant meer pijnverlichting met epidurale injecties versus inactieve controle en opioiden; met alternatieve therapie (vooral acupunctuur) versus inactieve controle, niet-opioiden, opioiden, bedrust en educatie/advies; met immunomodulators (vooral anti-TNF) versus inactieve controle, niet-opioiden, opioiden, bedrust en passieve kinesiotherapie (zie tabel website)
- statistisch significant meer verbetering van specifieke functionele status met immunomodulators (vooral anti-TNF) versus inactieve controle en niet-opioiden
- resultaten van de conventionele meta-analyse kwamen in grote mate overeen met deze van de netwerk meta-analyse.

Tabel. Statistisch significante resultaten voor verschillende behandelingsopties versus inactieve controle en gebruikelijke zorg op het vlak van globale verbetering (OR met 95% BI).

| Ten opzichte van               | Inactieve controle | Gebruikelijke zorg |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| Discusheeskunde                | 2,78 (1,37-5,59)   | 3,37 (1,7-6,8)     |
| Intra-operatieve interventies* | 4,72 (1,61-13,99)  | 5,72 (2,0-16,8)    |
| Chemo-nucleolyse               | 2,00 (1,05-3,82)   | 2,42 (1,2-5,1)     |
| Epidurale injectie             | 3,09 (1,79-5,46)   | 3,75 (1,7-8,4)     |
| Niet-opioiden                  | 2,55 (1,42-4,65)   | 3,09 (1,2-8,4)     |

\* bijkomende interventies tijdens discusheeskunde zoals gebruik van steroïden of greffen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten de effectiviteit van de huidige behandelingen voor ischias zoals niet-opioiden, epidurale corticosteroidinjecties, discusheeskunde en chemonucleolyse onderbouwen. Ze onderbouwen evenwel niet de effectiviteit van opioiden, die nochtans veel gebruikt worden in deze patiëntengroep. Hun resultaten zouden ook suggereren dat minder frequent gebruikte behandelingen zoals acupunctuur, en experimentele behandelingen zoals anti-inflammatoire immunomodulators mogelijk effectief zijn.

### Financiering van de studie

Health Technology Assessment (HTA) programme (National Institute for Health Research)

### Belangenconflicten

Niet vermeld



### Methodologische beschouwingen

Een sterk punt van deze systematische review is de zeer uitgebreide zoektocht in de literatuur, waarbij de onderzoekers zowel naar gepubliceerde als naar niet-gepubliceerde studies als naar grijze literatuur zochten. Om de **externe validiteit** van hun onderzoek te verhogen, beperkten ze de inclusie niet tot RCT's. Slechts 50% van de geïncludeerde studies over discusheelkunde, immunomodulators en chemonucleolyse bestond immers uit RCT's. Na elke (netwerk) meta-analyse voerden de onderzoekers wel een sensitiviteitsanalyse uit met alleen RCT's. Zowel de screening en de inclusie van de studies, als de gegevensextractie gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Ook de kwaliteit van de geïncludeerde studies werd met een gevalideerde beschrijvende checklist geëvalueerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Zo vond men voor chemonucleolyse, niet-opioïden, alternatieve behandelingen, passieve kinesitherapie, immunomodulators en educatie/advies geen enkele studie van goede kwaliteit. Voor heelkunde was slechts 3% van de studies van goede kwaliteit. Naast een klassieke meta-analyse voerden de auteurs ook een netwerk meta-analyse uit. Een netwerk meta-analyse heeft het voordeel dat we twee actieve behandelingen indirect met elkaar kunnen vergelijken wanneer we alleen zouden beschikken over studies waarin ze allebei met dezelfde controlegroep (zoals placebo) vergeleken zijn. Het nadeel van een dergelijk opzet is echter dat aan veel vereisten moet voldaan zijn, wil men betrouwbare besluiten formuleren<sup>4</sup>. Zo kan indirecte vergelijking van twee beleidsopties in verschillende populaties tot vertekende resultaten leiden indien de patiëntkarakteristieken invloed hebben op de onderzochte behandelingen. De auteurs geven zelf aan dat er een hoge graad van klinische (verschillende diagnostische criteria, ernst en duur van ischias, vorige behandelingen, posologie, dosering) en methodologische (studie-opzet, studiekwaliteit, uitkomstmeting, duur van follow-up) heterogeniteit bestaat tussen de geïncludeerde studies en dat de resultaten uit de netwerk meta-analyse dus met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden.

### Resultaten in perspectief

De onderzoekers vonden duidelijk meer studies over invasieve interventies (heelkunde, epidurale injectie, chemonucleolyse) dan over niet-invasieve technieken (educatie/advies, alternatieve therapieën, manipulatie en opioïde medicatie). Het gebrek aan evidentie voor pijnstillers en adjuvante pijnmedicatie bij de behandeling van ischias is reeds aangetoond in een eerdere meta-analyse<sup>5</sup>. Daarin vond men slechts één crossover studie met opioïden: er was geen effect van morfine versus placebo. Het kleine aantal studies voor sommige behandelingen en de hoge graad van heterogeniteit tussen de verschillende studies (*zie hoger*) noopt ons tot voorzichtigheid bij het formuleren van conclusies uit de netwerk meta-analyse. Daarin kon men voor heelkunde (dissectomie en intra-operatieve interventies) een duidelijke meerwaarde aantonen versus gebruikelijke zorg. In tegenstelling tot de andere resultaten van de netwerk meta-analyse bleef dit resultaat statistisch significant na uitsluiting van observationele studies. Uit de conventionele meta-analyse bleek ook dat heelkunde op korte termijn meer pijnverlichting gaf dan epidurale injectie en meer pijnverlichting en functionele verbetering dan niet-opioïde medicatie. Ook een Cochrane review (2008) kon aantonen dat dissectomie in vergelijking met conservatieve behandeling na één jaar meer subjectieve verbetering gaf bij patiënten met ischias<sup>6</sup>. Een belangrijke bedenking die de auteurs hierbij zelf formuleren is

dat in vroegere studies en ook in deze netwerk meta-analyse de effectiviteit van behandelingen steeds beoordeeld wordt zonder rekening te houden met hun mogelijke volgorde van aanwending in een stapsgewijze aanpak. In de praktijk wordt immers meestal gestart met niet-invasieve behandelingen om, bij falen, over te gaan naar meer invasieve behandelingen. Welke volgorde van behandelingen het beste is voor welke patiënten is ook uit deze meta-analyse niet af te leiden. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen wat de effectiviteit is van de verschillende behandelingen in het kader van een reeds vooraf gegeven behandeling. Als we heelkunde willen vergelijken met andere behandelingen zal de groep patiënten die heelkunde ondergaat verschillen in type, ernst en duur van de symptomen (prognose) vergeleken met de groep die conservatieve therapie krijgt. Ook het cumulatieve effect (het elkaar opvolgen van verschillende behandelingen) en de interactie van multipale interventies moet verder onderzocht worden.

Tot slot missen we in deze meta-analyse duidelijke informatie over ongewenste effecten. Dat zowel invasieve als niet-invasieve interventies meer ongewenste effecten geven dan gebruikelijke zorg of inactieve controle, is het enige wat we kunnen besluiten.

### Besluit Minerva

Deze netwerk meta-analyse van een groot aantal heterogene studies toont aan dat niet-opioïde pijnstilling, epidurale injecties met corticosteroiden, discusheelkunde en chemonucleolyse in vergelijking met andere behandelingen effectief zijn op het vlak van globale verbetering bij de behandeling van ischias. Alleen voor heelkunde, de meest onderzochte behandeling, blijven de resultaten statistisch significant na uitsluiting van observationele studies. Wanneer en in welke volgorde heelkunde en andere therapieën aan bod moeten komen tijdens de behandeling van ischias, blijft echter onduidelijk. Er bestaan geen argumenten voor het gebruik van opioïden.

### Voor de praktijk

De NHG-Standaard beveelt aan om 'lumbosacraal radiculair syndroom' stapsgewijs te behandelen met zowel een niet-medicamenteuze (bewegingsadvies, gevolgd door eventueel kinesitherapie) als een medicamenteuze behandeling (paracetamol, gevolgd door NSAID's en opioïden)<sup>7</sup>. Een spoedverwijzing voor heelkunde wordt aanbevolen in het geval van cauda equinasyndroom en acuut ontstane of progressieve parese. Ook onbeheersbare beenpijn kan een indicatie zijn voor verwijzing en eventuele heelkunde. Dezelfde adviezen vinden we grosso modo terug in de richtlijnen van Prodigy<sup>8</sup> mits toevoeging van: een kortdurende behandeling met benzodiazepine (indien spierspasmen), amitriptyline of pregabaline en epidurale injecties met corticosteroiden. Volgens Clinical Evidence is er onvoldoende onderbouwing voor het gebruik van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen<sup>9</sup>. Ook voor epidurale injecties met corticosteroiden zijn de resultaten van verschillende RCT's inconsistent. Alleen voor discusheelkunde zou er voldoende evidentie over een gunstig effect bestaan maar de plaats van heelkunde in de stapsgewijze aanpak van ischias moet nog verder onderzocht worden. De hier besproken netwerk meta-analyse sluit hierbij aan.

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

# Het belang van de familiale voorgeschiedenis bij het inschatten van het globale cardiovasculaire risico

## Klinische vraag

Is het in de praktijk haalbaar en leidt het tot de ontdekking van meer patiënten met verhoogd cardiovasculair risico wanneer bij de berekening van het globaal cardiovasculair risico ook de familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis van de patiënt op een systematische manier bevroegd en verwerkt wordt?

## Achtergrond

De aanbeveling van Domus Medica 'globaal cardiovasculair risicobeheer'<sup>1</sup> raadt aan om bij het gebruik van de SCORE-risicotabel<sup>2</sup> naast de vijf klassieke risicofactoren (leeftijd, geslacht, systolische bloeddruk, totaal cholesterol, roken) ook rekening te houden met diabetes, persoonlijke en familiale antecedenten. Bij aanwezigheid van een familiale belasting (ischemisch event bij een familielid van de eerste graad: <55 jaar vader/broer en <65 jaar moeder/zus) zou het globale cardiovasculaire risico met 1,5 vermenigvuldigd moeten worden. Observatieve studies suggereren dat men meer dan 60% van de patiënten met een hoog cardiovasculair risico kan identificeren wanneer ook met de familiale voorgeschiedenis rekening gehouden wordt<sup>3</sup>. Om het familiale cardiovasculaire risico correct te kunnen inschatten, is het uiteraard noodzakelijk om deze informatie op een systematische manier te verzamelen.

## Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

## Referentie

Qureshi N, Armstrong S, Dhiman P, et al. Effect of adding systematic family history enquiry to cardiovascular disease risk assessment in primary care. A matched-pair, cluster randomized trial. *Ann intern med* 2012;156:253-262.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 748 patiënten tussen 30 en 65 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 51 tot 52 jaar), 39% tot 49% mannen, uit 24 Britse huisartspraktijken, die op eigen verzoek of op uitnodiging hun cardiovasculair risicoprofiel bij de huisarts lieten bepalen
- exclusiecriteria: diabetes of cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis, inname van lipidenverlagende medicatie; psychologische of sociale reden om niet te kunnen deelnemen (door de huisarts bepaald).

### Onderzoeksoepzet

- **clustergerandomiseerde**, gecontroleerde studie met gematchte paren voor socio-economische achterstand en etniciteit
- twee onderzoeksgroepen:
  - ~ interventiegroep (n=390): de patiënt vult een gevalideerde vragenlijst in over familiale voorgeschiedenis
  - ~ controlegroep (n=358): de patiënt vult geen vragenlijst in
- berekenen van het globale cardiovasculaire risico met een elektronische risicocalculator, gebaseerd op het Framingham algoritme, na verzamelen van cardiovasculaire risicofactoren in het EMD van de patiënt en na verwerking van de vragenlijsten over familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis
- versturen van risicoprofiel en levensstijladvies naar zowel patiënten als huisartsen; uitnodigen van personen met een hoog cardiovasculair risico ( $\geq 20\%$  binnen 10 jaar) voor een bezoek bij de huisarts om het verhoogde cardiovasculair risico te bespreken en om leefstijladvies aan te bevelen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in procentuele toename van het aantal patiënten met een hoog cardiovasculair risico tussen de interventie- en de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten: vragenlijsten bij het begin en na 6 maanden over angst, rookgedrag, bewegingsgraad en vetinname

- bepalen van praktische haalbaarheid wat betreft het gebruik van de vragenlijst op basis van 'response rate' (aantal deelnemers dat de vragenlijst terugstuurde) en de 'completion rate' (de volledigheid van de antwoorden)
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- 98,3% stuurde de vragenlijst terug ('response'); hiervan vulde 5,9% de vragenlijst onvolledig in ('completion')
- na het invoeren van de familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis in de risicocalculator nam het percentage patiënten met een hoog cardiovasculair risico toe met gemiddeld 4,8% in de interventiegroep versus 0,3% in de controlegroep; verschil van 4,5% (95% BI van 1,7 tot 7,2);  $p=0,007$  na correctie voor praktijk- en patiëntkarakteristieken
- geen significante verschillen voor angstscore, bewegingsgraad en vetinname; wel significant meer rookvermindering en rookstop ( $p=0,001$ ) in de interventiegroep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een systematische bevraging van de cardiovasculaire familiale voorgeschiedenis de identificatie van personen met een hoog cardiovasculair risico, in aanmerking komend voor een specifiek preventiebeleid, doet toenemen en dat dit weinig of geen effect lijkt te hebben op angst.

### Financiering van de studie

Genetics Health Services Research Program, United Kingdom Department of Health

### Belangenconflicten

De auteurs gaven via de website van het tijdschrift aan geen financiële banden te hebben met de farmaceutische industrie.

### Methodologische beschouwingen

Deze studie is globaal genomen van goede methodologische kwaliteit. Om contaminatie te vermijden, gebeurde de randomisatie op praktijkniveau. De praktijken werden ook gematched op basis van socio-economische en etnische karakteristieken. Hoewel men er in slaagde de samenstelling van de interventie- en de controlegroep grotendeels gelijkwaardig te maken, zien we toch meer sociale deprivatie in de controlegroep (2 punten lager op een schaal van 7 in de interventiegroep) en een groter aantal mannelijke deelnemers en meer Aziaten in de interventiegroep. De auteurs corrigeerden achteraf de resultaten voor deze ongelijkheden. Een blinding van de artsen was natuurlijk onmogelijk, alhoewel ze omwille van de clusterrandomisatie niet op de hoogte konden zijn van de handelingen in de andere studie-arm. Alleen de personen die de gegevens invoerden en de statistici waren blind voor de randomisatie. De studie bereikte de vooropgestelde **power** voor het primaire eindpunt, maar door de vele 'missing data' na 6 maanden follow-up, zijn deze berekeningen onvolledig en minder betrouwbaar.

### Resultaten in perspectief

De deelnemers zijn gerekruteerd op vrijwillige basis tijdens een toevallig bezoek op de consultatie van de onderzoekspraktijken. De beperkte rekruteringsgraad voor de interventie- en de controlegroep (resp. 45% en 41,6%) zorgt ervoor dat de onderzoekspopulatie eerder een select bevolkingsstaal is, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten bemoeilijkt. In feite gebeurt in deze studie hetzelfde als in de huisartspraktijk: geïnteresseerde mensen nemen deel en de overgrote meerderheid van de populatie, waarover we iets willen weten, valt eruit.

Nochtans blijft de conclusie van dit onderzoek belangrijk: het systematisch verzamelen en includeren van het familiale cardiovasculaire risico bij de inschatting van het globale cardiovasculaire risico, vermeerderd de groep van hoogrisicopatiënten met bijna 5%. Het valt op dat bij de aanvang van de studie meer dan 50% van de patiëntendossiers in beide onderzoeksgroepen geen gegevens bevatte over de familiale voorgeschiedenis. Alhoewel we niet beschikken over wetenschappelijke gegevens voor België, kunnen we veronderstellen dat de situatie hier niet beter is. Een recente MaNaMathesis<sup>4</sup> wijst in die richting: in 3 onderzochte, grote Vlaamse huisartspraktijken blijkt dat de familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis slechts voor 30,7% genoteerd is in het EMD. Omdat de implementatie van deze risicofactor op bevolkingsniveau een belangrijke vooruitgang op het vlak van cardiovasculaire preventie zou kunnen betekenen, hopen we dat het Vlaamse gezondheidsbeleid het gebruik van de gezondheidsgids van Domus Medica<sup>5</sup> zal bekrachtigen.

Het vermenigvuldigen van het globale cardiovasculaire risico met 1,5 bij de aanwezigheid van een positieve familiale voorgeschiedenis is arbitrair, maar algemeen aanvaard<sup>1</sup>. Er bestaan echter nog andere risicofactoren, de zogenaamde 'qualifiers' (sedentair leven, abdominale obesitas, tekenen van vaat sclerose, lage HDL-cholesterol, lagere sociale klasse,...) die nog geen deel uitmaken van het algoritme om het globale cardiovasculaire risico te berekenen. Hier moet dringend wetenschappelijk werk rond gebeuren. Een studie heeft immers reeds aangetoond dat de klassieke risicofactoren (geslacht, leeftijd, rookgedrag, systolische bloeddruk en cholesterol) bij vrouwen slechts 43% en bij mannen slechts 38% van de variantie in globaal cardiovasculair risico verklaren<sup>6</sup>. Dat betekent dat meer dan 50% van het globale cardiovasculaire

risico wordt veroorzaakt door nog onbekende risicofactoren. Het correct berekenen in de huisartspraktijk van het globale cardiovasculaire risico impliceert ook de uitvoering van een actieplan om het risico te reduceren. Over de uitkomst van een dergelijk therapeutisch plan is ook in deze studie ondermaats gerapporteerd (missing data, beperkte resultaten). Het was echter niet de doelstelling van deze studie en de power was hierop niet berekend. Toch valt op dat in de interventiegroep na 6 maanden het roken verminderde en dat er een trend bestond tot meer gebruik van statines en aspirine.

### Besluit Minerva

Uit deze clustergerandomiseerde, gecontroleerde studie blijkt dat het systematisch schriftelijk bevragen en includeren van de familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis in de cardiovasculaire risicoberekening, statistisch significant meer risicopersonen detecteert dan een klassieke cardiovasculaire risicoberekening op basis van dossiergegevens. Hierbij nam de angst van de deelnemers niet toe. Of een betere identificatie van hoogrisicopatiënten ook resulteert in een betere klinische uitkomst kunnen we uit deze studie niet afleiden.

### Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica<sup>1</sup> en de preventieve gezondheidsgids van Domus Medica<sup>2</sup> bevelen aan om tijdens de inschatting van het globale cardiovasculaire risico, de familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis systematisch en nauwkeurig te bevragen. De 'gezondheidsgids' vormt de basis van het GMD+, die zelf een aanzet is om de gegevens over het cardiovasculaire risico meer gestructureerd te verzamelen. De hier besproken RCT toont aan dat het systematisch bevragen van de familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis winst oplevert op het vlak van identificatie van personen met een hoog cardiovasculair risico.

### Referenties

1. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Globaal cardiovasculair risicobeheer. Huisarts Nu 2007;7:339-69.
2. De Backer C, De Bacquer D, Brohet C, et al. Aanbevelingen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de klinische praktijk. Belgische Nationale Werkgroep voor de preventie van hart- en vaatziekten. Tijdschrift Geneesk 2005;61:601-13.
3. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research. Am J Cardiol 2001;87:129-35.
4. Veirman L. Globaal cardiovasculair risicomanagement in de huisartspraktijk. MaNaMathesis, ICHO 2009.
5. Baeten R, Govaerts F et al. Gezondheidsgids, handleiding voor preventie in de huisartsenpraktijk. Domus Medica 2011.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ 2008;336:1475-82.

# Spinale manipulatie, medicatie of oefeningen thuis voor acute en subacute nekpijn

## Klinische vraag

Wat is het verschil in effect op korte en lange termijn tussen spinale manipulatie, medicatie en oefeningen thuis bij patiënten met acute en subacute nekpijn?

## Duiding

Thierry Parlevliet, Dienst Fysische Geneeskunde en Revalidatie, Universitair Ziekenhuis, Gent

## Achtergrond

De incidentie van nekklachten in de Vlaamse huisartspraktijk wordt geschat op ongeveer 2 op 1 000 patiënten per jaar<sup>1</sup>. Uit een review van de Cochrane Collaboration is gebleken dat er onvoldoende evidentie bestaat over het effect van medicatie bij mechanische nekpijn<sup>2</sup>. Ook het effect op lange termijn van oefeningen en spinale manipulatie bij nekklachten is onvoldoende aangetoond<sup>3,4</sup>.

## Referentie

Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain. *Ann Intern Med* 2012;156:1-10.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 272 patiënten; gemiddeld 47 tot 48 jaar oud; 58 tot 72% vrouwen; met specifieke nekpijn sinds gemiddeld 7 (SD 3) weken
- rekrutering via gerichte e-mails, kranten- en radio-advertenties
- inclusiecriteria: 18 tot 65 jaar, mechanische specifieke nekpijn (overeenkomend met graad I en II van de classificatie van de 'Bone and Joint Decade 2000-2010 Task force on Neck Pain and Its Associated Disorders'<sup>5</sup>), duur van de pijn 2 tot 12 weken, ernst van de pijn  $\geq 3$  op een schaal van 0 tot 10
- exclusiecriteria: cervicale instabiliteit, wervelfractuur, gerefereerde nekpijn van perifere gewrichten of inwendige organen, progressief neurologische aandoeningen, cardiale ziekte waarvoor medicatie nodig, bloedstollingsstoornissen, diffuse idiopathische skeletale hyperostose, inflammatoire of destructieve weefselveranderingen van de cervicale wervelzuil, infectieuze ziekte of ander ernstig gezondheidslijden, middelennisbruik, zwangerschap of borstvoeding, voorgeschiedenis van heelkunde van de cervicale wervelzuil, lopend rechtsgeding, studiebehandeling gehad gedurende de laatste 3 maanden.

### Onderzoekopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, klinische, unicenter studie met blinding van de effectbeoordelaars
- drie behandelingsgroepen gedurende 12 weken:
  - ~ spinale manipulatie (n=91) gedurende 15 tot 20 minuten, 1 tot 2 maal per week; gecombineerd met massage, stretching, hot- en cold packs; bijkomend advies om actief te blijven of activiteiten aan te passen
  - ~ thuisoefeningen (n=90) 6 tot 8 maal per dag; voorafgegaan door twee instructiesessies van telkens 1 uur; aangevuld met boekje en fiches waarin de oefeningen beschreven zijn
  - ~ medicamenteuze behandeling (n=91) onder controle van een arts; paracetamol, NSAID's, spierontspanners als eerste en narcotische analgetica als tweede stap; bijkomend advies om actief te blijven of activiteiten aan te passen
- opvolging: vragenlijsten ingevuld door de patiënt bij de start, na 2, 4, 8 en 12 weken behandeling en 26 en 52 weken na de behandeling; meting van de cervicale spinale mobiliteit op 4 en 12 weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijn door de patiënt gescoord op een VAS-schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst mogelijke pijn) na 12 weken behandeling

- secundaire uitkomstmaten: neck disability index, globale verbetering, gebruik van pijnstillers, tevredenheid met de behandeling, SF-36, cervicale spinale mobiliteit, ongewenste effecten
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- verbetering van pijnscore versus de beginwaarde in alle onderzoeksgroepen na 12 weken behandeling (*zie tabel blz. 128*); significant meer pijnverlichting versus de beginwaarde in de spinale manipulatie- versus de medicatiegroep (0,94 (95% BI 0,37 tot 1,51; p=0,001)) na 12 weken behandeling en na 26 en 52 weken follow-up (resp. p=0,009 en p=0,005); significant meer pijnverlichting versus de beginwaarde in de thuisoefeningen- versus de medicatiegroep (p=0,021) na 26 weken follow-up; geen significante verschillen in pijnverlichting versus de beginwaarde tussen de spinale manipulatie- en de thuisoefeningengroep
- secundaire uitkomstmaten: na 12 weken behandeling en tijdens de follow-up was spinale manipulatie beter dan medicatie op het vlak van globale verbetering, patiënttevredenheid, SF-36 fysiek en na 52 weken was er ook minder medicatiegebruik; er was meer patiënttevredenheid met spinale manipulatie dan met thuisoefeningen; er was meer patiënttevredenheid en minder medicatiegebruik na 52 weken met thuisoefeningen dan met medicatie
- geen ernstige ongewenste effecten; 40% in de spinale manipulatiegroep en 46% in de thuisoefeningengroep had last van spierpijn; 60% in de medicatiegroep rapporteerde ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale symptomen en slaperigheid.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met acute en subacute nekpijn spinale manipulatie effectiever was dan medicatie zowel op korte als op lange termijn. Tijdens de behandeling en de follow-up bereikte men met geïnstrueerde thuisoefeningen meestal gelijkaardige resultaten.

### Financiering van de studie

National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, dat geen enkele rol speelde bij de opzet van de studie, het verzamelen van de gegevens, de analyse van de resultaten, de interpretatie en het uitschrijven van het artikel.

### Belangenconflicten

Twee van de zes auteurs ontvingen vergoedingen voor consultancy van verschillende farmaceutische bedrijven of andere organisaties; de overige vier auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

De rekrutering in deze unicenter RCT verliep enerzijds via gerichte e-mails naar patiënten die met nekklachten geregistreerd waren bij een gezondheidszorgverzekeraar en anderzijds via informatieverspreiding langs kranten en radio. Een selectie van geïnteresseerde patiënten is daarom niet uitgesloten. Omdat ook de exclusiecriteria zeer uitgebreid waren, zullen we zeer voorzichtig moeten zijn bij de extrapolatie van de resultaten. De randomisatie in de drie groepen gebeurde voldoende geblindeerd voor zowel onderzoekers als behandelaars. Het feit dat de patiëntengroep niet geblindeerd kon worden, vormt een belangrijke beperking voor deze studie. Het is immers mogelijk dat het verwachtingspatroon van de patiënt, naargelang de te volgen behandeling, een invloed heeft op het eindresultaat. De onderzoekers includeerden patiënten met 'aspecifieke' nekpijn. Uit de tabel met basiskenmerken kunnen we echter afleiden dat er bij ongeveer de helft van de deelnemers wel een oorzaak was voor de nekpijn. Zo verwees ongeveer 10% van de patiënten naar een auto-ongeval, wat kan wijzen op een whiplash trauma. De term 'aspecifieke nekpijn' lijkt in deze studie dus vele ladingen te dekken en introduceert belangrijke klinische heterogeniteit. Ook de medicatiegroep en de spinale manipulatiegroep waren niet homogeen. Bij geen of onvoldoende vooruitgang in de loop van de studie kon de chiropractor vrij kiezen welk behandelingsplan hij zou volgen en welke punten hij zou wijzigen. Ook het aantal behandelingssessies was vrij te bepalen en varieerde van 2 tot 23 bezoeken. In de medicatiegroep verschilde het soort medicatie en de auteurs vermelden evenmin de gebruikte doses. Vermoedelijk zijn er dus veel **versturende factoren**, waarvoor de onderzoekers niet corrigeerden. De onderzoekers verzamelden de gegevens op twee verschillende manieren. Ze registreerden de gegevens tot 12 weken bij het bezoek aan het onderzoekscentrum en de gegevens tijdens de follow-up via mail. De **powerberekening** vooraf en de intention to treat analyse verhogen de betrouwbaarheid van de resultaten.

### Interpretatie van de resultaten

Door de selectie van geïnteresseerde patiënten en de uitgebreide exclusiecriteria (zie *hoger*) gelden de resultaten van deze studie niet voor alle patiënten met aspecifieke nekklachten in de huisartspraktijk. Ook de belangrijke klinische heterogeniteit (zie *hoger*) maakt het moeilijk om de resultaten te interpreteren.

Al zien we met alle behandelingsopties een belangrijke daling van de pijnscore na 2 weken behandeling, toch lijkt spinale manipulatie het globaal genomen beter te doen dan medicatie, zowel voor de primaire uitkomstmaat als voor de meeste secundaire uitkomstmaten en zowel tijdens de behandeling als na 26 en 52 weken follow-up. Voor thuisoefeningen versus medicatie waren

de resultaten minder overtuigend, ook al is er op geen enkel ogenblik een duidelijk verschil tussen thuisoefeningen en spinale manipulatie merkbaar. Misschien is de manuele behandelingsfactor de doorslaggevende component die maakt dat het effect van spinale manipulatie versus medicatie in tegenstelling tot het effect van thuisoefeningen versus medicatie de statistische drempel haalt. Gezien het gaat om een unicenter studie moeten we de effectgrootte van de bekomen resultaten relativeren<sup>6</sup>. We moeten ons ook afvragen wat de klinische relevantie is van het verschil in pijnvermindering. Een VAS-score van 1,5 (na 12 weken spinale manipulatie) ten opzichte van 2,08 (na 12 weken medicatie) lijkt op het eerste zicht klinisch niet relevant. Uit de publicatie kunnen we jammer genoeg niet opmaken welke drempel de onderzoekers als klinisch relevant beschouwen. We willen er ook op wijzen dat 95% van de patiënten in de medicatiegroep opioïde analgetica kreeg, wat in de dagelijkse praktijk voor de behandeling van aspecifieke nekklachten eerder uitzonderlijk is, terwijl het effect van opioïde analgetica nog niet bewezen is in degelijke opgezette studies<sup>2,7</sup>.

### Besluit Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde studie besluit dat bij patiënten met acute en subacute nekpijn als gevolg van verschillende oorzaken, een 12 weken durende behandeling met spinale manipulatie tot betere resultaten leidt dan medicatie, zowel op korte als op lange termijn. Het verschil is waarschijnlijk te klein om het als klinisch relevant te kunnen beschouwen en bovendien hadden patiënten evenveel pijnvermindering met geïnstrueerde thuisoefeningen.

### Voor de praktijk

Het KCE-rapport (2009) over de diagnose en de behandeling van aspecifieke nekpijn besluit dat er alleen voor het effect van een multimodale behandeling een hoog niveau van bewijskracht bestaat<sup>8</sup>. Dergelijke multimodale behandeling bestaat uit minstens twee behandelingen, waaronder begeleide lichaams oefeningen en mobilisatie/manipulatie. Het is echter onduidelijk welke componenten van de interventie zorgen voor de doeltreffendheid van de behandeling. Daarenboven zijn er nog een aantal onbekende factoren (frequentie, duur, techniek). Deze nieuwe RCT laat niet toe om te beoordelen of het effect van alleen spinale manipulatie of alleen geïnstrueerde thuisoefeningen klinisch relevant is.

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

Tabel. Gemiddelde pijnscore op een schaal van 0 tot 10 in de spinale manipulatie-, medicatie-, en thuisoefeningengroep bij de start van de behandeling (week 0), na 2, 12, 26 en 52 weken.

|         | Spinale manipulatie | Medicatie      | Thuisoefeningen |
|---------|---------------------|----------------|-----------------|
| Week 0  | 5,27 (SD 1,57)      | 4,93 (SD 1,49) | 5,05 (SD 1,64)  |
| Week 2  | 3,77 (SD 1,86)      | 3,62 (SD 1,97) | 3,47 (SD 2,12)  |
| Week 12 | 1,50 (SD 1,70)      | 2,08 (SD 1,65) | 1,74 (SD 1,84)  |
| Week 26 | 1,90 (SD 2,24)      | 2,33 (SD 1,86) | 1,77 (SD 2,09)  |
| Week 52 | 1,60 (SD 1,53)      | 2,14 (SD 1,85) | 1,92 (SD 2,34)  |

**Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R)**

Dit screenings- en diagnostisch instrument bevat 17 symptoomgebieden die men scoort op een 5-of-7-puntenschaal. De totale score varieert van 17 tot 113.

**Clusterrandomisatie**

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. Bijvoorbeeld, bij cluster randomisatie per huisartspraktijk worden alle patiënten die behoren tot de praktijken die aan de interventie zijn toegewezen aan die interventie onderworpen. De patiënten van de overige huisartspraktijken behoren tot de controlegroep.

**Externe validiteit**

De externe validiteit of generaliseerbaarheid refereert naar de mate waarin het resultaat van het onderzoek veralgemeenbaar is naar andere populaties dan de studiepopulatie.

**Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (Eng: Standardised Mean Difference - SMD)**

Het gestandaardiseerd gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen.

**Gewogen gemiddelde verschil (Eng: Weighted mean difference - WMD)**

Bij het poolen van de individuele resultaten in een meta-analyse, kan aan de resultaten van de geïncludeerde studies een statistisch gewicht toegekend worden. Door deze wegingsfactor toe te kennen, is het mogelijk om in de analyse meer gewicht te geven aan de studies met een groter aantal patiënten of met een betere methodologische kwaliteit. Het gewogen gemiddelde verschil is het resultaat van een meta-analyse van de gepoolde en gewogen resultaten van studies met continue uitkomsten (met vermelding van gemiddeldes en standaarddeviaties)

**Intention to treat analyse**

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer

gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

**Non-inferioriteitsstudie**

In een non-inferioriteitsstudie wil men aantonen dat een experimentele behandeling niet minder effectief is dan een controlebehandeling. De nulhypothese stelt in dit geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd.

**Odds Ratio (OR)**

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

**Patient Health Questionnaire (PHQ)-9**

Deze vragenlijst scoort de negen DSM-criteria op een schaal van 0 (niet aanwezig) tot 3 (bijna elke dag aanwezig).

**Per protocol analyse**

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

**Power**

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksofzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

**PRISMA aanbevelingen**

De PRISMA-groep (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)) gebruikte het eerdere werk van de QUORUM-groep (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) om een lijst op te stellen van items die moeten opgenomen worden bij de publicatie van een systematische review of meta-analyse bovenop de flow chart van de opzoekings- en selectiefase met het aantal studies.

De groep geeft aanwijzingen over titel, samenvatting, introductie, beschrijving van de methodologie, rapportering van de resultaten, discussie en financiering. Deze auteurs stellen eerder een PICOS-systeem voor dan het klassieke PICO-systeem: P voor patiënt, I voor interventie, C voor vergelijkingsproduct/controle, O voor uitkomst (resultaat voor een eindpunt) en S voor studie-opzet. (Bron: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DC; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6:e1000097).

### Standaarddeviatie - SD (Eng: Standard deviation SD)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een verdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde, 90% van de waarden ligt tussen 1,65 standaarddeviaties en 99% van de waarden tussen 2,58 standaarddeviaties links en rechts van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

### Stratificatie

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

### Verstorende factor (Eng: confounding factor)

Een verstorende factor is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en ook aan de uitkomst. Een verstorende factor kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door 'confounding' kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend. Bijvoorbeeld, een geobserveerd verband tussen het drinken van koffie en een verhoogd risico van myocardinfarct kan in werkelijkheid veroorzaakt zijn door de relatie van roken met de blootstelling (koffie drinken) en de uitkomst (myocardinfarct). Rokers drinken wellicht meer koffie dan niet-rokers en rokers hebben meer kans op een myocardinfarct. Er zijn in observationeel onderzoek twee manieren om te corrigeren voor het potentiële effect van confounders. Enerzijds kan men bij aanvang in de opzet van de studie de onderzoekspopulaties matchen. In case-control onderzoek zoekt men bijvoorbeeld 'controls' die zo goed mogelijk gelijken op de geïdentificeerde 'cases'. Anderzijds kan men achteraf bij het analyseren van de gegevens van een uitgevoerde studie stratificeren of statistisch controleren (via multivariate regressieanalyse).

### Visueel analoge schaal - VAS (Eng: Visual Analogue Scale)

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

## Adjuvante monotherapie met letrozol is superieur aan tamoxifen bij postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker

### Referentie

Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al; BIC 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIC 1-98 randomised clinical trial at 8•1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101-8.

### Duiding

Michiel Strijbos en Véronique Cocquyt, Dienst Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent

### Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat adjuvante monotherapie met letrozol superieur is aan tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker. Een sequentiële therapie met tamoxifen en letrozol levert geen beter resultaat op dan letrozol in monotherapie.

## Bariatrische heelkunde en cardiovasculaire incidenten op lange termijn

### Referentie

1. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
2. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
3. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.

### Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

### Besluit Minerva

Deze studies bevestigen de eerdere gegevens dat bariatrische heelkunde bij obese personen effectief is om cardiovasculaire verwickelingen te voorkomen en diabetes te remediëren, maar dat deze interventie gepaard gaat met soms ernstige en/of vervelende ongewenste effecten. Medische opvolging met behandeling van deficiënties blijft dus noodzakelijk.

## Niet-farmacologische preventie van influenza

### Referentie

Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, et al. Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. *PLoS One* 2012;7:e29744.

### Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

### Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat het preventieve gebruik van mondmaskers samen met intensieve handhygiëne door niet-ziekten, nuttig is tijdens een griep epidemie. In principe zou het dragen van mondmaskers beperkt kunnen blijven tot de zieke zelf en zou handhygiëne bij iedereen gepromoot kunnen worden. Een combinatie van beiden is zinvol bij zeer zwakke, vatbare personen en/of bij de circulatie van een erg ziekmakend virustype.

## Progesteron voor de behandeling van het premenstrueel syndroom

### Referentie

Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BW. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3.

### Duiding

Christine Vandevelde, Médecine familiale, Willancourt-Musson

### Besluit Minerva

Deze systematische review vond twee heterogene studies die de werkzaamheid van progesteron voor de behandeling van het PMS niet kunnen bevestigen noch ontkennen. Bij ernstige symptomen zijn SSRI's aanbevolen (niveau van aanbeveling A).

## Urinecultuur als twijfelachtig instrument om de oorzaak van specifieke klachten bij ouderen op te sporen

### Referentie

Sundvall PD, Ulteryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam Pract* 2011;12:36.

### Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

### Besluit Minerva

Uit deze cross-sectionele studie kunnen we besluiten dat het opsporen van bacteriurie weinig of geen nuttige informatie oplevert bij bewoners van een rusthuis die verschillende specifieke klachten vertonen.