



# Minerva

8

oktober 2015 | volume 14

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

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

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

## EDITORIAAL

**EMA maakt klinisch onderzoek transparanter** 91  
Gert Laekeman, Katelijne De Nys

## MINERVA

**Nut van hydraterende crème in de preventie  
van atopisch eczeem** 92  
Hilde Lapeere

**Is het nuttig om allergenen op te sporen bij  
patiënten met astma en/of allergische rhinitis?** 94  
Patrik Vankrunkelsven

**Zijn antibiotica nuttig bij asymptomatische  
bacteriurie?** 96  
Stefan Heytens, Thierry Christiaens

**Oefentherapie als behandeling van het  
patellofemoraal pijnsyndroom** 98  
Bart Dingenen

**Vermindert een multicomponente interventie  
cognitieve achteruitgang bij ouderen?** 100  
Bram Vermeulen

## EBM-BEGRIPPEN

**Waarom continue variabelen uitdrukken  
in z-scores?** 102  
Tom Poelman

**VERKLARENDE WOORDENLIJST** 103



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

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

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



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

### Hoe komt Minerva tot stand?

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

### Redactie

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

### Medewerkers aan dit nummer

- Paul De Cort, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman

### Belangenconflicten

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

### Secretariaat

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

### MinervaF:

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

### Abonnementen

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Druk

Jobert, Wingene

### Verantwoordelijke uitgever

Roy Remmen, Pastoor De Katerstraat, 1, B-2387 Baarle-Hertog

### Financiering

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



### Copyright

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

### Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

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

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

Het uitvoeren van een klinische studie vereist vooraf een weldoordacht protocol dat bovendien voldoet aan de nodige wettelijke vereisten. De onderzoekers moeten daarna nog een aantal stappen doorlopen alvorens ze de eerste patiënt mogen includeren. Bepaalde ziekenhuizen helpen hun onderzoekers via Clinical Trial Centra om klinische studies op een transparante, efficiënte, kwaliteitsvolle en wettelijk correcte wijze te concipiëren en uit te voeren. Vervolgens geeft een Commissie Medische Ethiek een bindend advies betreffende de studie. Zonder positief ethisch advies kan een klinische studie niet uitgevoerd worden. Wanneer het over een interventionele studie met een geneesmiddel of medisch hulpmiddel gaat, moet ook het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) de studie goedkeuren. Interventionele studies met een geneesmiddel moeten bovendien worden geregistreerd in de Europese EudraCT-database. Deze databank fungeert sedert enkele jaren ook als publiek register. Vaak worden studies ook aangemeld op ClinicalTrials.gov, een databank van de US National Institutes of Health. Doel van deze aanmeldingen is om publicatiebias te voorkomen.

Als bovenstaande stappen goed verlopen zijn, kan de studie starten. Maar wat met de resultaten? Niet elk klinisch onderzoek wordt immers gepubliceerd. En als de onderzoekers publiceren, kunnen ze alsnog informatie achterhouden. Minerva pleitte in het verleden al voor een transparant doorstromen van de resultaten<sup>1-4</sup>.

Jarenlang pleidooi voor deze transparantie, ook op internationaal niveau, lijkt nu vruchten af te werpen. Een beslissing van het Europees Agentschap voor Geneesmiddelen (EMA) verplicht dat de resultaten van alle klinische studies in de nabije toekomst publiek beschikbaar zullen komen<sup>5</sup>. Dit geldt voor studies met geneesmiddelen geregistreerd volgens een centrale procedure waarbij het EMA het aanspreekpunt is, alsook bijvoorbeeld voor nieuwe indicaties van bestaande geneesmiddelen. Het is niet geheel duidelijk tot op welk niveau de resultaten beschikbaar zullen zijn. Voorlopig gaat het over de studierapporten en niet over de data die de basis vormen van deze rapporten. Het zal dus nog even wachten zijn op de individuele gegevens.

Waarom zijn dergelijke ontwikkelingen zo belangrijk? Vooreerst kunnen onderzoekers nu beschikken over rapporten van niet gepubliceerde studies. Ook wordt het een stuk gemakkelijker om de graad van evidentie kritisch na te trekken. Selectief publiceren door voordelen sterker in de verf te zetten dan de eventuele nadelen wordt tevens veel minder evident. Het kan nog tot 2019 duren vooraleer de eerste rapporten volledig voor het publiek toegankelijk zullen zijn. Het openbaar maken is slechts verplicht één jaar na het beëindigen van de studie.

Alle klinische studies zullen verschijnen in een register met een gedetailleerde wetenschappelijke abstract en een voor

het publiek verstaanbare samenvatting. Hierin verschilt de Europese regelgeving van de Amerikaanse. De Food and Drug Administration (FDA) verplicht het vrijgeven alleen voor studies die uitgevoerd zijn om een registratie te verkrijgen. In Europa geldt publiek maken tevens voor klinische studies met geneesmiddelen die niet op de markt kwamen of over eigenschappen die niet werden gehonoreerd. Bovendien zal aan de uitgever van wetenschappelijke tijdschriften verboden worden om publicaties van of over klinische studies te aanvaarden zolang de studie niet is geregistreerd in het eerder vermelde register. Sinds 15 april 2015 moeten sponsors van klinische studies bij het indienen van een nieuwe aanvraag verklaren dat alle andere lopende studies eveneens geregistreerd zijn. Er bestaan plannen om officieel aan te geven welke sponsors wel en welke niet in regel zijn met de aangiften.

Uitstel van registratie zal kunnen wanneer commercieel na-deel gevreesd wordt door het vrijgeven van confidentiële informatie: bijvoorbeeld voor fase I-studies met nieuwe substanties. Sponsors van klinische studies zullen tevens aanspraak mogen maken op vertrouwelijkheid van gegevens, bijvoorbeeld voor de chemische structuur van substanties. Het valt nog af te wachten hoe ruim deze uitzonderingen geïnterpreteerd zullen worden.

Ondertussen circuleert het document EMA/42176/2014 teneinde een consensus te bereiken over de werkwijze voor het beschikbaar stellen van de gegevens<sup>6</sup>. Het EMA beoogt een forum te creëren waarop wetenschappelijke discussie over klinische gegevens gefaciliteerd wordt. De komende jaren kondigen zich veelbelovend aan wat analyse en doorgevoerde duiding van resultaten betreft. Toch moeten we ook aandacht blijven hebben voor de mogelijke negatieve invloed van transparantie op specifiek onderzoek. Enerzijds kan onderzoek in domeinen waarin er grote commerciële competitie heerst, ontmoedigd worden, anderzijds vergt het ook kennis van zaken en de nodige objectiviteit om gepubliceerde resultaten te (her)bekijken. Zowel van de farmaceutische bedrijven als van de 'post hoc-onderzoekers' vergt dit de nodige integriteit.

Zeker op te volgen.

## Referenties

1. Michiels B. Cochrane reviewers bij de neus genomen. [Editoriaal] *Minerva* 2010;9(8):85.
2. Van Driel M. Bijna helemaal waar. Het verhaal van de coxibs. [Editoriaal] *Minerva* 2003;2(8):120-1.
3. Chevalier P. Risico/baten verhouding van geneesmiddelen: blijvende evaluatie noodzakelijk. [Editoriaal] *Minerva* 2010;9(1):1.
4. Lemiengre M. Waar zijn de data gebleven? [Editoriaal] *Minerva* 2011;10(7):79.
5. Groves T. Big strides in Europe towards clinical trial transparency. *BMJ* 2014;349:C6276.
6. European Medicines Agency: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/12/WC500179339.pdf) (geraadpleegd op 26 juli 2015).

# Nut van hydraterende crème in de preventie van atopisch eczeem

## Achtergrond

Cezien de toenemende prevalentie van atopisch eczeem<sup>1</sup> en het feit dat atopisch eczeem vaak de voorbode is van opeenvolgende allergische aandoeningen (zoals voedselallergie, astma, allergische rhinitis)<sup>2</sup>, zou de ontwikkeling van een werkzame preventieve strategie een belangrijke doorbraak voor de gezondheidszorg kunnen betekenen. Studies suggereren dat een dysfunctionele huidbarrière een belangrijke rol speelt in de progressie van atopische dermatitis en allergische sensitisatie<sup>3</sup>. Op basis hiervan zou een vroegtijdige versterking van de huidbarrière kunnen bijdragen tot het voorkomen van de ontwikkeling van atopische dermatitis.

## Samenvatting

### Duiding

Hilde Lapeere, dienst Huidziekten, UZ Gent

### Referentie

Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.

## Bestudeerde populatie

- 124 gezonde pasgeborenen met hoog risico op atopisch eczeem, gedefinieerd als het hebben van een eerstegraads verwant met atopisch eczeem, astma of allergische rhinitis, door een arts gediagnostiseerd
- exclusiecriteria: jonge (<16 jaar) moeders of moeders die *Lactobacillus rhamnosus* gebruikten tijdens de zwangerschap, prematuriteit (<37 weken), hydrops foetalis, ernstige congenitale afwijking, immuundeficiëntie syndroom, ernstige (genetische) huidziekte.

## Onderzoekopzet

- multicenter, multinationale, open-label RCT met blinding van de effectbeoordelaars
- interventiegroep (n=64): gedurende 6 maanden en binnen maximaal 3 weken na de geboorte smeren de ouders het volledige lichaamsoppervlak van hun baby dagelijks met een emolliens (olie, crème/gel of zalf) in
- controlegroep (n=60): smeert geen emolliens
- beide groepen kregen geschreven adviezen over huidverzorging voor kinderen: vermijden van zeep en schuimbad, gebruik van een milde parfumvrije synthetische reiniger speciaal voor baby's, vermijden van badolie en additieven, gebruik van een milde parfumvrije shampoo speciaal voor baby's, vermijden om de baby af te spoelen met zeepsop, vermijden van babydoekjes indien mogelijk.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het percentage families dat in aanmerking kwam en uiteindelijk bereid was om deel te nemen aan de studie
- secundaire uitkomstmaten: het percentage families dat in aanmerking kwam voor deelname aan de studie, de studie-uitval, het percentage families dat de interventie aanvaardbaar vond, mate van therapietrouw, mate van contaminatie in de controlegroep, leeftijd waarop atopisch eczeem begon en het aandeel tijdelijke gevallen, incidentie van emolliens gebonden ongewenste effecten, succes waarmee de effectbeoordelaar geblindeerd werd, cumulatieve incidentie van eczeem op de leeftijd van 6 maanden
- intention to treat analyse
- **sensitiviteitsanalyse** voor ontbrekende gegevens.

## Klinische vraag

Is het dagelijks met een emolliens volledig insmeren van de huid bij pasgeborenen met hoog risico op atopisch eczeem een veilige, haalbare en werkzame methode om de incidentie van atopisch eczeem te reduceren?

## Resultaten

- 69% van de gerekruteerde families kwam in aanmerking voor deelname aan de studie (secundaire uitkomstmaat) en daarvan nam uiteindelijk 42% deel aan de studie (primaire uitkomstmaat)
- 9 families in de interventie- en 7 in de controlegroep stapten uit de studie of werden niet verder opgevolgd
- alle families vonden de interventie aanvaardbaar
- 85% van de interventiegroep smeerde minstens 5 dagen per week
- 13,3% van de controlegroep smeerde toch een emolliens op regelmatige basis
- onvoldoende gegevens om de leeftijd waarop atopisch eczeem begon en het aandeel tijdelijke gevallen te bepalen
- geen emolliens gebonden ongewenste effecten
- geen blinding van de effectbeoordelaar mogelijk in 4% van de gevallen
- significante daling van de cumulatieve incidentie van atopisch eczeem op de leeftijd van 6 maanden in de interventie- versus de controlegroep (22% versus 43%; RR 0,50 met 95% BI van 0,28 tot 0,90; p=0,017).

## Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat het vanaf de geboorte insmeren van de huid met een emolliens, een haalbare, veilige en werkzame manier is om het ontwikkelen van atopisch eczeem te voorkomen. Indien grotere studies dit resultaat bevestigen, zou het gebruik van een emolliens vanaf de geboorte een eenvoudige en goedkope interventie kunnen zijn om de globale last van allergische aandoeningen te reduceren.

Financiering van de studie National Institute for Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs drie auteurs ontvingen financiële vergoedingen van farmaceutische firma's; de overige auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Deze modelstudie wou in de eerste plaats de haalbaarheid van een preventieve interventie voor atopisch eczeem onderzoeken. Dankzij een correcte randomisering (er was een gelijke verdeling van patiëntkenmerken) en effectieve blinding van de effectbeoordelaars (slechts in 4% was geen blinding mogelijk) kunnen er ook betrouwbare besluiten over de werkzaamheid en de veiligheid van de interventie getrokken worden. Het verloop van de studie werd op een transparante manier gerapporteerd door middel van een CONSORT- flowchart. Het feit dat de studie plaatsvond in verschillende centra van twee verschillende landen komt de externe validiteit ten goede. Het is echter niet duidelijk of de diagnose van atopisch eczeem in de verschillende centra op basis van dezelfde criteria gebeurde.

### Interpretatie van de resultaten

Ondanks het feit dat de grootte van de studiepopulatie alleen berekend was om de haalbaarheid van de interventie aan te tonen, konden de onderzoekers toch een significante daling van 50% in de ontwikkeling van atopisch eczeem vaststellen zonder significante toename van ongewenste effecten. In een gelijkaardige studie met 118 pasgeborenen met hoog risico op atopische dermatitis zag men na 32 weken een gelijkaardige daling in de ontwikkeling van atopische dermatitis en andere vormen van eczeem bij kinderen die dagelijks werden behandeld met een emolliens (HR 0,48 met 95% BI van 0,27 tot 0,86).

Om verschillende redenen moeten de resultaten van deze studies nog voorzichtig geïnterpreteerd worden. Het gaat ten eerste telkens om een vrij kleine groep pa-

tiënten. Echter, aangezien we in deze kleine groepen reeds een effect kunnen vaststellen, zal de steekproefgrootte niet veel groter moeten zijn om een **type II-fout** te vermijden. Ten tweede ligt het eindpunt van de studie al op respectievelijk 24 en 32 weken. Gegevens over langere termijn zijn nodig. Ten derde weten we niet wat er zal gebeuren bij het stoppen met smeren. Blijft de prevalentie van atopisch eczeem lager of stijgt ze opnieuw naar de prevalentie in de controlegroep? Het is immers mogelijk dat sommige kinderen al licht atopisch eczeem hadden, maar dat dit verdoezeld werd omdat het smeren ook een therapeutisch effect heeft. Bij de berekening van de steekproefgrootte van nieuwe (grotere) studies zal men ook rekening moeten houden met een belangrijk risico van contaminatie. De kinderen komen uit families met een hoger risico van atopisch eczeem waardoor de ouders uit beide groepen al ervaring hebben met het concept van hydratatie. Hierdoor zullen ouders in de controlegroep waarschijnlijk meer geneigd zijn om spon- taan te smeren.

### Referenties

1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8.
2. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
3. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;62:151-61.
4. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-30.
5. De behandeling van atopische dermatitis bij kinderen. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 4/12/2009.
6. Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MM, et al. NHG-Standaard Eczeem. *Huisarts Wet* 2014;57:240-52.
7. Morren MA. Fluticason als onderhoudsbehandeling voor atopische dermatitis. *Minerva* 2004;3(8):127-9.
8. Morren MA, Poelman T. Pimecrolimus en tacrolimus bij atopische dermatitis. *Minerva* 2006;5(7):116-8.
9. Van Winckel M. Langdurig exclusieve borstvoeding en risico van astma en allergie. *Minerva* 2008;7(4):50-1.
10. Poelman T, Van Winckel M. Biedt borstvoeding bescherming tegen allergisch eczeem op kinderleeftijd? *Minerva online* 28/04/2013.
11. Van Winckel M. Hebben probiotica een plaats in de preventie van atopie? *Minerva* 2002;31(1):48-9.

### Besluit van Minerva

Op basis van deze studie kunnen we besluiten dat het dagelijks smeren van emolliens bij pasgeborenen een haalbare strategie is om atopisch eczeem te voorkomen. Deze studie suggereert ook dat het smeren van een emolliens atopisch eczeem op een veilige manier kan voorkomen. Grotere studies zijn echter nodig om deze resultaten te bevestigen.

### Voor de praktijk

Het aanbrengen van een emolliens is de hoeksteen van de behandeling van atopisch eczeem<sup>5,6</sup>. Door de huid te hydrateren en minder doorlaatbaar te maken voorkomt men enerzijds uitdroging en barsten van de huid en anderzijds inflammatie door het binnendringen van irritantia en allergenen. Daarnaast kunnen opstoten van atopisch eczeem worden behandeld met intermitterend gebruik van lokale corticosteroiden of topische immunomodulatoren<sup>5,6</sup>. Het smeren (van emollientia of corticosteroiden) is echter tijdrovend en lokale corticosteroiden of topische immunomodulatoren hebben vaak ernstige ongewenste effecten<sup>7,8</sup>. Preventie van atopisch eczeem is daarom een belangrijk item. Borstvoeding blijkt geen invloed te hebben op de incidentie van atopisch eczeem<sup>9,10</sup>. Ook de plaats van probiotica is voor deze indicatie nog niet duidelijk<sup>11</sup>. Deze studie toont aan dat het versterken van de huidbarrière als preventieve maatregel voor het ontwikkelen van atopisch eczeem nuttig kan zijn. Bovendien is deze preventieve behandeling veilig en goedkoop in vergelijking met een therapeutische behandeling.

# Is het nuttig om allergenen op te sporen bij patiënten met astma en/of allergische rhinitis?

## Achtergrond

Men neemt aan dat het vermijden van allergenen bij patiënten met astma en allergische rhinitis de symptomen reduceert en de nood aan medicatie vermindert<sup>1,2</sup>. Het stellen van de diagnose van astma en allergische rhinitis en het opstarten van een behandeling gebeurt meestal in de huisartspraktijk zonder nauwkeurige opsporing van uitlokkende allergenen via anamnese of priktesten. Het advies om allergenen te vermijden wordt dan ook vaak niet gegeven of stemt niet overeen met de wensen van de patiënt.

## Samenvatting

### Duiding

Patrik Vankrunkelsven,  
Academisch Centrum  
Huisartsgeneeskunde  
KULeuven, directeur  
CEBAM

### Referentie

Smith H, Horney D, Goubet S, et al. Pragmatic randomized controlled trial of a structured allergy intervention for adults with asthma and rhinitis in general practice. *Allergy* 2015;70:203-11.

## Bestudeerde populatie

- 278 patiënten tussen 18 en 50 jaar (mediane leeftijd 40 jaar), van wie 35% mannen, gerekruteerd in 12 eerstelijnspraktijken in Zuid-Engeland, die op basis van hun elektronisch medisch dossier ooit de diagnose van astma en/of allergische rhinitis hadden gekregen en bij wie in het voorbije jaar een bronchodilatator, een inhalatie-corticosteroid of een nasale corticosteroidspray of in de voorbije twee jaar een antihistaminicum werd voorgeschreven
- exclusiecriteria: terminale ziekte, ernstige psychiatrische stoornis, recente ingrijpende levensgebeurtenis doorgemaakt, geen 'informed consent' kunnen geven, geen Engels verstaan.

## Onderzoeksopzet

- pragmatische open-label RCT met twee groepen:
  - ~ interventiegroep (n=149): op basis van een gestructureerde anamnese ging men na waarvoor de patiënten dachten dat ze allergisch waren, hoelang en hoe ernstig hun astma en/of allergische rhinitis verliep, wat hun klachten deed toenemen (seizoensgebonden? afhankelijk van het moment van de dag? binnen- of buitenshuis?), of er blootstelling was aan huisdieren, stof en beroepsgebonden factoren, of er andere atopische aandoeningen of een familiale voorgeschiedenis van atopie aanwezig was; vervolgens werden huidtesten uitgevoerd met gestandaardiseerde extracten van huisstofmijt, een mengeling van gras- en boompollen, katten- en hondenepitheel; tenslotte kregen de patiënten met een positieve anamnese en priktest het advies (aangevuld met een informatiefolder over boom- en graspollen, huisdieren en huisstofmijt) om de betreffende allergenen te vermijden
  - ~ controlegroep (n=129): gewone zorg met empirische behandeling van symptomen
- follow-up: 12 maanden.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: levenskwaliteit, gemeten met de Standardized Rhino-conjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)\* en de Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)\*\* in het begin en op het einde van de studie en met de EuroQoL-5D (EQ-5D)\*\*\* op bepaalde tijdstippen tijdens het verloop van de studie

## Klinische vraag

Verbetert het opsporen van allergenen, gevolgd door aangepast advies om bepaalde allergenen te vermijden, in vergelijking met gewone zorg, het algemeen welzijn van volwassen patiënten in de huisartspraktijk met al langer bestaand astma en/of allergische rhinitis?

- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ symptoomscore voor allergische rhinitis en astma
  - ~ longfunctie met spirometrie
  - ~ aantal dagen dat het niet mogelijk was om de dagelijkse activiteiten uit te voeren.

## Resultaten

- studie-uitval was 16%
- na 12 maanden was er geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep in verandering van RQLQ, AQLQ, symptoomscore voor allergische rhinitis en astma en voor longfunctie ten opzichte van de beginwaarde
- tijdens de follow-up waren er geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen in EQ-5D en in aantal dagen dat het niet mogelijk was om de dagelijkse activiteiten uit te voeren.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten die in de huisartspraktijk al langer bekend zijn met astma en/of allergische rhinitis een gestructureerde anamnese naar allergische blootstelling aangevuld met huidtesten, gevolgd door een advies op maat voor het vermijden van allergenen, na 12 maanden geen verschil geeft in symptomen, levenskwaliteit en longfunctie.

Financiering van de studie ALK-Abello, die ook de allergenen voor de huidtesten leverde.

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

### \* Standardized Rhino-conjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

Deze zelf in te vullen vragenlijst meet de functionele impact van rhino-conjunctivitis en bestaat uit 28 vragen die betrekking hebben op zeven domeinen: activiteiten, slaap, niet-rhinitis symptomen, praktische problemen, neussymptomen, oogsymptomen en emotioneel functioneren. Elke vraag wordt gescoord van 0=geen klachten tot 6=zeer veel klachten. De gemiddelde globale score en score per domein varieert van 0 tot 6.

### \*\* Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

Deze zelf in te vullen vragenlijst meet de functionele impact van astma en bestaat uit 32 vragen die betrekking hebben op vier domeinen: beperking in activiteiten, symptomen, emotioneel functioneren en blootstelling aan omgevingsstimuli. Elke vraag wordt gescoord van 1=volledige beperking tot 7=geen beperking. De globale score is het gemiddelde van alle scores en varieert van 1 tot 7.

### \*\*\* EuroQoL-5D (EQ-5D)

Deze zelf in te vullen vragenlijst meet de levenskwaliteit op het vlak van vijf gezondheidsniveaus: mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie. Elke vraag wordt gescoord van 0=geen probleem, 1=wat problemen tot 2=ernstige problemen.

## Methodologische beschouwingen

Dit is een goed uitgevoerde pragmatische interventiestudie<sup>3</sup>. De manier van rekruteren wordt zeer nauwkeurig beschreven. Omdat blijkbaar al veel deelnemers wisten voor welke allergenen ze allergisch waren (*zie verder*), is selectiebias echter niet uitgesloten. De steekproef was groot genoeg om met voldoende power een klinisch relevant effect op levenskwaliteit aan te tonen. De randomisatie verliep correct en geblindeerd. Er waren geen verschillen in basiskennmerken tussen de interventie- en de controlegroep. Omdat men per patiënt en niet per praktijk randomiseerde, is contaminatie tussen de interventie- en de controlegroep echter niet uitgesloten.

De interventie wordt duidelijk omschreven en de praktijkverpleegkundigen die de anamnese en de huidtesten moesten afnemen, kregen voldoende instructies en ondersteuning. **Informatiebias** is mogelijk omdat men in dit open-label onderzoek vooral gebruik maakte van door de patiënt zelf in te vullen vragenlijsten. Na twaalf maanden werden de deelnemers wel geëvalueerd door een geblindeerde effectbeoordelaar. Een **Cohen's kappa**-test bevestigde dat deze blinding doeltreffend was. De analyse gebeurde op een correcte manier met ANCOVA<sup>4</sup>. De resultatensectie is echter niet volledig: gegevens over de mate van blootstelling aan allergenen en over reeds genomen maatregelen om allergenen te vermijden ontbreken.

## Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze pragmatische studie<sup>3</sup> in de huisartspraktijk blijkt dat het verfijnen van de diagnose bij patiënten met bekend astma en allergische rhinitis en het geven van advies op maat om allergenen te vermijden,

noch de symptomen, noch de levenskwaliteit verbetert. Het gaat hier uitdrukkelijk wel om patiënten die al langer klachten hadden en al goed wisten aan welke allergenen ze overgevoelig waren. Dat laatste blijkt uit de bevraging (vóór het afnemen van de huidtesten) bij de patiënten in de interventiegroep. Patiënten dachten meestal dat ze aan meer allergenen allergisch waren dan in werkelijkheid het geval was. Van de 149 patiënten gaven er 116 een allergen te veel aan, slechts 7 waren allergisch aan een onvermoed allergen. Hun voorkennis was dus zeer sensitief (>95%), maar minder specifiek. Daarenboven is het niet bekend in hoeverre deze patiënten reeds vroeger al dan niet huidtesten hebben ondergaan (enkel huidtesten gedurende de laatste 2 jaar werd als exclusie criterium gebruikt). Het is daarom goed mogelijk dat ze vroeger al maatregelen namen om bepaalde allergenen te vermijden en dat het huidige advies er vooral in bestond om bepaalde allergenen niet meer te vermijden. Het is duidelijk dat dergelijk advies niet zal toelaten om klachten te verbeteren. Misschien zou dit advies wel interessant kunnen zijn om onnodige (dure) preventiemaatregelen achterwege te laten, maar dit is niet verder onderzocht. Er is ook geen evaluatie gebeurd van de opvolging van het advies dat aan de patiënten werd gegeven. We kunnen dus niet besluiten of het verfijnen van de diagnose met advies nutteloos is dan wel of het probleem vooral te maken heeft met de opvolging van het advies.

Van de 1 287 bevroegde patiënten gingen er slechts 440 in op de uitnodiging om deel te nemen. De kans is dus groot dat men daardoor ook patiënten selecteerde die al erg bezig waren met hun ziekte waardoor extra informatie weinig bijkomend effect heeft. Bovendien gaat het om patiënten van wie de symptomen al vrij goed onder controle waren en de levenskwaliteit niet echt was aangetast. Zo was de RQLQ-score gemiddeld 1,3 tot 1,7 en de AQLQ-score 5,9 tot 6,1. Misschien heeft de interventie wel effect voor een subgroep van patiënten met bekend astma en allergische rhinitis die meer ernstige symptomen vertonen.

## Besluit van Minerva

Deze pragmatische studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij patiënten in de huisartspraktijk met reeds langer bestaand astma en/of allergische rhinitis een gestructureerde anamnese om allergische blootstelling op te sporen, aangevuld met huidtesten en gevolgd door een advies op maat voor het vermijden van allergenen, na 12 maanden geen verschil geeft in symptomen, levenskwaliteit en longfunctie. De studiepopulatie had bij de aanvang van de studie echter weinig symptomen en de levenskwaliteit was niet echt aangetast. Bovendien waren de patiënten al vrij goed op de hoogte van de allergenen waarvoor ze overgevoelig waren en hadden ze misschien al maatregelen getroffen om ze te vermijden, waardoor er nog weinig marge voor verbetering bestond.

## Voor de praktijk

Als men de diagnose van astma of allergische rhinitis de novo stelt, is het nuttig om deze diagnose te verfijnen en te bepalen of de patiënt allergisch is aan bepaalde allergenen, zeker wanneer dit het slagen van de behandeling kan beïnvloeden<sup>5-8</sup>. In ons land gaat het meestal over een allergie aan huisstofmijten, graspollen, kattenepitheel, hondenepitheel, boompollen of schimmels (in afnemend voorkomen). In deze studie waar het ging om patiënten in de huisartspraktijk met reeds bekend goed gecontroleerd astma of allergische rhinitis en die al goed wisten voor welke allergenen ze overgevoelig waren, lijkt het niet nodig om de diagnose te verfijnen. Misschien bestaat er wel een subgroep van patiënten met persisterende klachten voor wie verdere diagnostische oppuntstelling toch nuttig kan zijn.

## Referenties

1. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
2. SIGN. British guideline on the management of asthma. A nationale clinical guideline. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. October 2014.
3. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
4. Poelman T. Continue variabelen analyseren met ANCOVA. *Minerva* 2014;13(8):103.
5. Allergische rhinitis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 17.1.2011.
6. Allergische rhinitis bij kinderen. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 19.11.2013.
7. Astma bij volwassenen. Domus Medica. Laatste update: 7.1.2003.
8. Diagnose en behandeling van astma bij kinderen. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 12.3.2010.

# Zijn antibiotica nuttig bij asymptomatische bacteriurie?

## Achtergrond

Screening en behandeling van asymptomatische bacteriurie wordt momenteel alleen aanbevolen voor zwangere vrouwen<sup>1</sup>. Asymptomatische bacteriurie komt echter frequenter voor bij ouderen en patiënten met diabetes mellitus<sup>2</sup>. Ondanks het gebrek aan onderbouwing wordt bacteriurie bij rusthuispatiënten vaak met antibiotica behandeld om het aantal complicaties of de mortaliteit te doen dalen.

## Samenvatting

### Duiding

Stefan Heytens en Thierry Christiaens, Vakgroep Huisartsgeroepesneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

### Referentie

Trestioreanu AZ, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 4.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Renal Group's Specialised Register tot 24/2/2015; deze databank is onder andere gebaseerd op Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE
- referentielijsten van (overzichts-)artikels
- onderzoekers van vorige studies werd gevraagd naar ongepubliceerde of onvolledige studieresultaten.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 7 RCT's en 2 **quasi-RCT's** die een antibiotische behandeling (van om het even welk type, dosering en duur) vergeleken met placebo of geen behandeling; uitgevoerd in Europa, VS en Canada
- exclusiecriteria: studie-uitval >30%.

### Bestudeerde populatie

- 1 614 volwassen (>18 jaar), mannen en vrouwen, gerekruteerd via een geriatrisch ambulant centrum of een rusthuis, met asymptomatische bacteriurie, gedefinieerd als minstens 100 000 CFU/ml van dezelfde bacterie in één (bij mannen) of twee opeenvolgende (bij vrouwen) midstream urinestalen of als minstens 100 CFU/ml van dezelfde bacterie in een gekatheteriseerd urinestaal (bij mannen en vrouwen)
- exclusiecriteria: zwangere vrouwen, patiënten met verblijfskatheder, urinaire stents of nefrostomie, transplantpatiënten, bacteriurie gerelateerd aan urologische procedures, patiënten met een rugmergletsel, gehospitaliseerde patiënten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ percentage patiënten met een symptomatische urineweginfectie
  - ~ percentage patiënten met complicaties (urosepsis, pyelonefritis)
  - ~ mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten met ongewenste effecten, die resistentie ontwikkelden, met bacteriologische genezing, met sepsis gerelateerde mortaliteit, daling in nierfunctie
- **random-** en **fixed effects model**
- **sensitiviteitsanalyse** voor randomisatieproces en **concealment of allocation**.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met asymptomatische bacteriurie het effect van een antibiotische behandeling op het verdwijnen van bacteriurie, het voorkomen van symptomatische urineweginfecties, complicaties en sterfte (door een urineweginfectie) en wat is de veiligheid van deze interventie op vlak van resistentie en ongewenste effecten?

## Resultaten

- geen verschil tussen de behandelde groep en de placebo- of niet-behandelde groep voor het percentage patiënten met een symptomatische urineweginfectie (RR 1,11; 95% BI van 0,51 tot 2,43), het percentage patiënten met complicaties (RR 0,78; 95% BI van 0,35 tot 1,74) en voor mortaliteit (RR 0,99; 95% BI van 0,70 tot 1,41)
- meer bacteriologische genezing (RR 2,32; 95% BI van 1,11 tot 4,83), maar ook meer ongewenste effecten (RR 3,77; 95% BI van 1,40 tot 10,15) met antibiotica versus placebo of geen behandeling,
- geen daling in nierfunctie
- tekort aan gegevens over het ontwikkelen van resistentie.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschillen zijn waargenomen in de ontwikkeling van symptomatische urineweginfecties, complicaties en mortaliteit tussen antibiotica en geen behandeling van asymptomatische bacteriurie. Ten opzichte van geen behandeling waren antibiotica wel superieur op het vlak van bacteriologische genezing, maar dat ging gepaard met significant meer ongewenste effecten. Op basis van de geïncludeerde studies in deze review is er volgens de auteurs dus geen klinisch voordeel voor de behandeling van asymptomatische bacteriurie.

Financiering van de studie er wordt geen externe financiering vermeld.

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



## Methodologische beschouwingen

Deze review van de Cochrane Collaboration beantwoordt, zoals verwacht, aan alle eisen van een goede methodologie. De zoektocht in de literatuur was zeer uitgebreid waarbij men ook zocht naar (nog) niet gepubliceerde studies. Omdat er zo weinig studies gevonden zijn, was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen. Aan de hand van een 'risk of bias'-testinstrument, zoals beschreven door Higgins<sup>3</sup>, onderzochten twee auteurs onafhankelijk van elkaar het risico op bias in de geïncludeerde studies. Slechts twee studies beschreven op een correcte manier het randomisatieproces en de blinding van de toewijzing. Twee van de 9 geïncludeerde studies waren quasi-RCT's met een hoger risico op selectiebias. Vier studies waren dubbelblind, één studie was enkelblind en drie studies waren open-label. Om de sterkte van hun gepoolde resultaten te controleren gebruikten de auteurs zowel een random- als een fixed effects model, maar ze konden geen verschil in resultaat vaststellen. Ook de sensitiviteitsanalyse toonde geen invloed van de kwaliteit van het randomisatieproces en de blinding van de toewijzing op de resultaten.

Voor sommige uitkomstmaten, zoals voor de primaire uitkomstmaat 'percentage patiënten met een symptomatische urineweginfectie' was de statistische heterogeniteit zeer hoog ( $I^2$  tot 91%). Er was ook een belangrijke klinische heterogeniteit. Behalve een gelijke cut-off-waarde om een urinestaal als positief te beschouwen, hanteerden de studies verschillende inclusiecriteria. Vier studies includeerden ook patiënten jonger dan 65 jaar. In vier studies werden antibiotica vergeleken met placebo, in acht studies met geen behandeling. Er was ook een grote variatie in het type antibioticum en de dosis. De duur van de behandeling varieerde van één enkele dosis tot een behandeling van 6 maanden. Ook de follow-up verschilde sterk en varieerde van 6 maanden tot 8 jaar. Er werden ten slotte verschillende definities voor bacteriële genezing gebruikt.

## Resultaten in perspectief

Dat gezonde, niet zwangere vrouwen geen behandeling hoeven voor een asymptomatische bacteriurie, was al bekend<sup>2</sup>. Bij ouderen, zeker bij ouderen in het rusthuis,

komen problemen zoals incontinentie en slecht ruikende urine frequenter voor. Samen met de vroeger beschreven oversterfte bij ouderen met bacteriurie zorgt dit ervoor dat de drang bij artsen tot op vandaag nog steeds groot is om asymptomatische bacteriurie op te sporen en te behandelen. Hoewel subgroepanalyses door een tekort aan studiegegevens niet uitgevoerd konden worden, kunnen we uit deze review van de Cochrane Collaboration toch besluiten dat er ook voor ouderen (zowel voor thuiswonende als geïnstitutionaliseerde ouderen) geen enkel klinisch verschil bestaat tussen wel en niet behandelen van een asymptomatische bacteriurie met antibiotica. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van 6 studies waarbij de geïncludeerde patiënten een gemiddelde leeftijd >80 jaar hadden. Hiermee worden ook de conclusies van een recente review<sup>4</sup> bevestigd, namelijk dat asymptomatische bacteriurie bij oudere vrouwelijke patiënten zelflimiterend is en niet geassocieerd is met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Dat een antibiotische behandeling daarentegen wel aanleiding geeft tot significant meer ongewenste effecten, wordt onvoldoende benadrukt in de conclusie van de review van de Cochrane Collaboration. Het behandelen van asymptomatische bacteriurie bij ouderen is dus niet alleen zinloos, het zou ook schadelijk zijn. Bijgevolg is het opsporen van asymptomatische bacteriurie bij ouderen evenmin zinvol. In een eerdere duiding van Minerva<sup>5</sup> over urinecultuur als twijfelachtig instrument om de oorzaak van specifieke klachten bij ouderen op te sporen kwamen we onrechtstreeks tot hetzelfde besluit.

Voor de subgroep van diabetespatiënten is er op basis van deze review van de Cochrane Collaboration geen conclusie mogelijk. Er is slechts 1 studie die expliciet ook 105 diabetespatiënten includeerde van wie er 55 behandeld werden met een antibioticum. Men zag geen verschil in de frequentie van optreden van symptomatische episoden noch van complicaties. Omdat 6 studies ouderen >80 jaar includeerden, kunnen we, gezien de hogere prevalentie van diabetes mellitus op oudere leeftijd, aannemen dat een deel van de geïncludeerde patiënten ook diabetespatiënten waren.

## Referenties

1. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
2. Lin K, Fajardo K, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:W20-4.
3. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
4. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA* 2014;311:844-54.
5. De Cort P. Urinecultuur als twijfelachtig instrument om de oorzaak van specifieke klachten bij ouderen op te sporen. *Minerva online* 28/11/2012.
6. Urineweginfectie. Duodecim Medical Publications. Laatste update:4.4.2013.
7. Van Pinxteren B, Knottnerus BJ, Geerlings SE, et al. NHC-Standaard Urineweginfecties (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:270-80.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene studies, voornamelijk uitgevoerd bij oudere patiënten, kon geen klinisch verschil aantonen tussen een antibiotische behandeling en placebo of geen behandeling van asymptomatische bacteriurie. Er was wel een betere bacteriële eradicatie ten koste van significant meer ongewenste effecten.

## Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn Urineweginfectie<sup>6</sup> en de NHC-Standaard Urineweginfecties<sup>7</sup> raden screening en behandeling van asymptomatische bacteriurie alleen aan bij zwangere vrouwen. Deze review van de Cochrane Collaboration toont aan dat een antibiotische behandeling van asymptomatische bacteriurie, vooral bij ouderen thuis of in het rusthuis, de kans op complicaties of mortaliteit niet vermindert. Opsporen en behandelen van asymptomatische bacteriurie bij ouderen thuis en in het rusthuis moet daarom afgeraden worden.

# Oefentherapie als behandeling van het patellofemoraal pijnsyndroom

## Achtergrond

Het patellofemoraal pijnsyndroom (PFPS) wordt beschreven als retropatellaire (achter de knieschijf) of peripatellaire (rond de knieschijf) pijn en komt meestal voor bij activiteiten zoals trappen doen, lopen, fietsen of langdurig zitten met gebogen knieën<sup>1</sup>. PFPS komt vooral voor bij fysiek actieve adolescenten en jongvolwassenen<sup>1,2</sup>. 70 tot 90% ontwikkelt chronische klachten<sup>1</sup>. Oefentherapie wordt aanzien als een belangrijke component van de conservatieve behandeling, maar er bestaat nog geen consensus over het globale effect van oefeningen en over welke oefenmodaliteiten het meest doeltreffend zijn.

## Samenvatting

### Duiding

Bart Dingenen, kinesitherapeut, doctoraatstudent KU Leuven, Departement Revalidatiewetenschappen, Groep Musculoskeletale Revalidatie

### Referentie

van der Heijden RA, Lankhorst NE, van Linschoten R, et al. Exercise for treating patellofemoral pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 1.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PEDro (Physiotherapy Evidence Database), CINAHL, AMED, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, Current Controlled Trials (tot mei of juni 2014)
- referentielijsten van geïncludeerde studies en van andere relevante artikels, instellingen en personen die met dit domein bezig zijn, abstracts van conferenties, geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- 25 gerandomiseerde en 6 **quasi-gerandomiseerde** gecontroleerde klinische studies die het effect van oefentherapie (alleen of in combinatie met andere niet-chirurgische interventies, thuis of gesuperviseerd) versus een controlegroep (geen behandeling, placebobehandeling, wachtlijst) bij PFPS evalueren.

### Bestudeerde populatie

- 1690 adolescenten en volwassenen (6 tot 65 per studie), gemiddeld 18 tot 41 jaar, met een klinische diagnose van PFPS sinds 4 weken tot 9 jaar; slechts 6 studies rekruteerden patiënten in de huisartspraktijk
- exclusie van andere knieaandoeningen zoals Osgood Schlatter syndroom, iliotibiale band frictie syndroom, tendinitis, knieartrose, reumatoïde artritis, traumatische letsels.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: kniepijn, gemeten met een **gevalideerde schaal** (zoals een visueel analoge schaal (VAS) of een numerieke rating schaal (NRS))
- secundaire uitkomstmaten: kniefunctie, gemeten

## Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van oefentherapie om de kniepijn te reduceren en de kniefunctie te verbeteren bij adolescenten en volwassenen met het patellofemoraal pijnsyndroom?

met een gevalideerde schaal (zoals de Anterior Knee Pain Score\* (AKPS)); subjectieve perceptie van herstel; ongewenste effecten

- zowel **fixed effects** als **random effects analyse**.

### Resultaten

- zowel op korte (<3 maanden) als op lange (>3 maanden) termijn was er meer reductie van globale kniepijn en van kniepijn tijdens activiteiten met oefentherapie versus controle (*zie tabel*)
- zowel op korte als op lange termijn was er meer verbetering van kniefunctie met oefentherapie versus controle (*zie tabel*)
- op korte termijn was er minder globale kniepijn (N=2; n=46) en kniepijn tijdens activiteiten (N=3, n=104) met de combinatie van heup- en knie-oefeningen versus knie-oefeningen alleen; er was geen verschil in kniefunctie
- op basis van twee studies was er geen statistisch significant verschil in aantal personen die hersteld waren of geen symptomen meer hadden bij follow-up (RR 1,35; 95% BI van 0,99 tot 1,84)
- ongewenste effecten zijn onvoldoende gerapporteerd.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat oefentherapie voor het patellofemoraal pijnsyndroom kan resulteren in klinisch relevante pijnreductie, verbetering van de kniefunctie en bevordering van het herstel op lange termijn. De evidentie is consistent maar van zeer lage kwaliteit. Er is onvoldoende evidentie om te bepalen welke vorm van oefentherapie het beste is en of dit resultaat geldt voor alle personen met PFPS. Er is wel enige evidentie van erg lage kwaliteit dat de combinatie van heup- en knieoefeningen effectiever kan zijn dan knieoefeningen alleen om de pijn te verminderen. Grotere multicenter RCT's van hoge kwaliteit met gestandaardiseerde diagnostische criteria en uitkomstmaten zijn noodzakelijk.

Tabel. Gemiddeld verschil voor reductie van globale kniepijn en kniepijn tijdens activiteiten en voor verbetering van kniefunctie op korte en lange termijn met oefentherapie versus controle.

	Aantal studies N; Aantal patiënten n	Gemiddeld verschil (95% BI), I <sup>2</sup>
Kniepijn tijdens activiteiten (korte termijn)	N=5; n=375	MD -1,46 (-2,39 tot -0,54), I <sup>2</sup> =74%
Kniepijn tijdens activiteiten (lange termijn)	N=2; n=180	MD -1,07 (-1,93 tot -0,21), I <sup>2</sup> =0%
Globale kniepijn (korte termijn)	N=2; n=41	SMD -0,93 (-1,60 tot -0,25), I <sup>2</sup> =0%
Globale kniepijn (lange termijn)	N=1; n=94	MD -4,32 (-7,75 tot -0,89); I <sup>2</sup> =97%
Kniefunctie (korte termijn)	N=7; n=483	SMD 1,10 (0,58 tot 1,63); I <sup>2</sup> =83%
Kniefunctie (lange termijn)	N=3; n=274	SMD 1,62 (0,31 tot 2,94); I <sup>2</sup> =94%

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse beantwoordt volledig aan de criteria van de Cochrane Collaboration. Er gebeurde een uitgebreide zoektocht in de literatuur. De methodologische kwaliteit van de gevonden studies was zwak. Zes studies waren quasi-gerandomiseerd. Slechts in 12 studies was er **concealment of allocation**. Vijf studies deden een poging om de deelnemers te blinden, maar het is niet duidelijk of dit in de praktijk gelukt is. Door het gebruik van zelfgerapporteerde vragenlijsten was de kans op detectiebias zeer groot. De invloed van de methodologische kwaliteit op de resultaten controlegeerde men met sensitiviteitsanalyses.

De gevonden studies waren klinisch zeer heterogeen. De diagnostische criteria voor PFDS en de patiëntkarakteristieken (zoals duur van de symptomen en activiteitsniveau) varieerden sterk. Ook was er veel verschil in specifieke modaliteiten van de oefeningen (type, duur, intensiteit). Omwille van het kleine aantal proefpersonen in de verschillende studies en het ondermaats rapporteren van basiskarakteristieken was het niet mogelijk om de geplande subgroepanalyses uit te voeren. In geval van sterke statistische heterogeniteit publiceerde men alleen de resultaten van de random effects-analyse.

## Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met een controlegroep (zonder behandeling, met placebobehandeling of op een wachtlijst) leidde oefentherapie tot een statistisch significante reductie van globale kniepijn en kniepijn tijdens activiteiten, zowel op korte (< 3 maanden) als op lange termijn (> 3 maanden). Op basis van eerder onderzoek<sup>3</sup> beschouwen de auteurs een verschil van 1,3 punten en van 2 punten in VAS voor respectievelijk de reductie van kniepijn tijdens activiteiten en van globale kniepijn en daarnaast een ver-

schil van 10 punten in AKPS-score voor verbetering van kniefunctie als klinisch relevant. Een pijnreductie van 1,4 punten voor kniepijn tijdens activiteiten op korte termijn en van 4,3 punten voor kniepijn op lange termijn zouden we dus als klinisch relevant kunnen beschouwen. Als we de SMD voor verbetering van kniefunctie omzetten naar een verbetering in AKPS-score<sup>4</sup>, lijkt de verbetering van 12,21 punten met oefentherapie versus controle op korte termijn ook klinisch relevant. Er was echter geen statistisch significant verschil in personen die hersteld waren of geen symptomen meer hadden na behandeling met oefentherapie versus controle.

De combinatie van heup- en knieoefeningen bleek uit deze meta-analyse op korte termijn klinisch relevant meer reductie te geven van kniepijn gedurende activiteiten en van globale kniepijn in vergelijking met alleen knieoefeningen. Deze vaststelling is echter gebaseerd op een klein aantal methodologisch zwakke studies. Door een tekort aan methodologisch sterke studies kunnen we evenmin conclusies trekken over de effectiviteit van oefentherapie versus andere conservatieve behandelingen zoals taping of versus een combinatie van verschillende oefeningen, noch over het effect van gesuperviseerde versus thuisoefeningen, gesloten versus openketenoefeningen, aërobie versus kracht- (quadriceps-)oefeningen, oefeningen van hoge versus van lage intensiteit, noch over de invloed van het oefenmedium (land versus water) en de duur van de oefeningen.

## Referenties

1. Davis IS, Powers CM. Patellofemoral pain syndrome: proximal, distal, and local factors, an international retreat, April 30-May 2, 2009, Fells Point, Baltimore, MD. *J Orthop Sports Phys Ther* 2010;40:A1-16.
2. Witvrouw E, Callaghan MJ, Stefaniak JJ, et al. Patellofemoral pain: consensus statement from the 3rd International Patellofemoral Pain Research Retreat held in Vancouver, September 2013. *Br J Sports Med* 2014;48:411-4.
3. Crossley KM, Bennell KL, Cowan SM, Green S. Analysis of outcome measures for persons with patellofemoral pain: which are reliable and valid? *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:815-22.
4. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
5. Chondromalacia patellae. *Duodecim Medical Publications*. Laatst update: 03.02.2014.
6. Barton CJ, Lack S, Hemmings S, Tufail S, Morrissey D. The 'Best Practice Guide to Conservative Management of Patellofemoral Pain': incorporating level 1 evidence with expert clinical reasoning. *Br J Sports Med* 2015;49:923-34.

**Financiering van de studie** Erasmus Medical Center, Nederland en National Institute for Health Research, VK.

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

## \* Anterior Knee Pain Score - AKPS

Deze zelf in te vullen vragenlijst scoort voorste kniepijn bij zes activiteiten: wandelen, lopen, springen, trappen op- en afgaan, hurken en langdurig zitten, alsook bijkomende symptomen: zwelling, knieatrofie, manken, geen gewichten kunnen dragen, abnormale beweeglijkheid van de patella en verminderde knieflexie. De score varieert van 0 tot 100. Hoe hoger de score, hoe meer pijn en ongemak.

## Besluit van Minerva

Op basis van deze systematische review en meta-analyse van heterogene kleine studies van slechte tot matige methodologische kwaliteit kunnen we besluiten dat oefentherapie bij personen met het patellofemorale pijnsyndroom zou kunnen resulteren in klinisch belangrijke verbeteringen in pijn en functionele mogelijkheden. De beste (combinatie van) oefenmodaliteiten blijft onduidelijk en is vermoedelijk ook sterk individueel afhankelijk.

## Voor de praktijk

Volgens de huidige richtlijnen vormt oefentherapie een essentieel onderdeel van de behandeling van het patellofemorale pijnsyndroom<sup>5,6</sup>. De Duodecimrichtlijn legt de nadruk op quadricepsoefeningen onder supervisie. Een meer gespecialiseerde richtlijn geeft de voorkeur aan gesloten keten oefeningen (tegen weerstand) die de functionele vereisten van de patiënt nabootsen. In de beginfase zou er voldoende supervisie moeten zijn om de kwaliteit van de oefeningen te controleren, maar men moet zo snel mogelijk overgaan op onafhankelijke oefeningen. Het aantal oefeningen wordt best beperkt om de compliantie hoog te houden. Ook strekoefeningen van de kuit en de hamstrings worden best meegenomen in het oefenprogramma en er moet voldoende aandacht zijn voor de heupspijzen. De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat er zwakke evidentie bestaat voor de effectiviteit van oefentherapie bij personen met PFDS. We weten echter niet welke subgroep van patiënten zal genieten van een bepaalde interventie, en ook niet of sommige oefeningen beter zijn dan andere.

# Vermindert een multicomponente interventie cognitieve achteruitgang bij ouderen?

## Achtergrond

Observationele studies tonen een verband tussen beïnvloedbare vasculaire en levensstijl-gerelateerde risicofactoren en het ontstaan van cognitieve stoornissen. Zo is wereldwijd naar schatting een derde van alle gevallen van Alzheimer gelinkt aan beïnvloedbare factoren<sup>1</sup>. Deze vaststelling zet de deur open voor preventieve maatregelen. Men zag echter meestal geen effect in studies met enkelvoudige preventiestrategieën<sup>2</sup>. Alleen voor cognitieve training en/of fysieke activiteit konden kleinere studies van korte duur een positief effect op het cognitieve functioneren aantonen<sup>3,4</sup>. Cognitieve achteruitgang en (Alzheimer-)dementie zijn complexe en multifactoriële aandoeningen. Een multicomponente aanpak met aandacht voor meerdere ziektemechanismen en risicofactoren zou daarom een beter preventief effect kunnen opleveren.

## Samenvatting

### Duiding

Bram Vermeulen,  
Lucas – Centrum voor  
Zorgonderzoek en con-  
sultancy, KU Leuven

### Referentie

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63.

## Bestudeerde populatie

- 1 260 ouderen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 69,3 (SD 4,7) jaar, 46% vrouwen, met een CAIDE Dementia Risk Score\*  $\geq 6$  en minstens één van de volgende CERAD-criteria\*\*: MMSE-score\*\*\* van 20-26 punten op 30, onthouden van  $\leq 19$  woorden van een woordenlijst met 10 woorden die driemaal herhaald worden,  $\leq 75\%$  onthouden van een woordenlijst; gerekruteerd uit eerder bevolkingsonderzoek in zes steden in Finland
- exclusiecriteria: MMSE-score  $< 20$ ; vermoeden of diagnose van dementie; aandoeningen die een (veilige) deelname aan de interventie belemmeren (zoals kwaadaardige ziekte, majeure depressie, symptomatische cardiovasculaire ziekte, revascularisatieprocedure in het voorbije jaar, ernstig gezichts- of gehoorverlies of andere communicatiestoornissen).

## Onderzoekopzet

- multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde RCT met een controlegroep (n= 629) en een interventiegroep (n=631)
- onmiddellijk na randomisatie kregen alle deelnemers gesproken en geschreven advies over gezond dieet, fysieke, cognitieve en sociale activiteiten die voordelig zijn op het vlak van cardiovasculaire risicofactoren en ziektepreventie; na randomisatie werd bij alle deelnemers op regelmatige tijdstippen bloeddruk, gewicht, BMI en heup/buikomtrek door een verpleegkundige gemeten, een klinisch onderzoek door een arts uitgevoerd en werd een laboratoriumonderzoek gevolgd door schriftelijke informatie over de klinische relevantie van de resultaten en indien nodig het advies om de huisarts te contacteren
- de interventiegroep (n=631) kreeg daarnaast vier bijkomende interventies (zowel individueel als in groep) in verband met voeding, fysieke oefeningen (individueel programma begeleid door een kinesist), cognitieve oefeningen (zowel individuele oefensessies met computer als groepsessies begeleid door een psycholoog), extra contacten met verpleegkundige en arts.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering van totale **NTB-score** (uitgedrukt in z-score)
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering van bepaalde aspecten van

## Klinische vraag

Wat is bij ouderen met verhoogd risico op dementie het effect na 2 jaar van een multicomponente interventie rond voeding, beweging, cognitieve training en monitoring van vasculaire risicofactoren op cognitieve achteruitgang in vergelijking met alleen algemeen gezondheidsadvies?

- de NTB-score (uitvoerende functies, snelheid van informatieverwerking en geheugen), vasculaire en levensstijlfactoren, depressieve symptomen en fysiek functioneren
- modified intention to treat analyse voor de primaire uitkomstmaat (minstens 1 meting na randomisatie nodig).

## Resultaten

- studie-uitval van 14% in de interventiegroep en 11% in de controlegroep na 2 jaar follow-up, zonder statistisch significant verschil tussen studiegroepen
- na 2 jaar was er een gemiddelde verandering in totale NTB z-score van 0,20 (SD 0,51) in de interventiegroep en van 0,16 (SD 0,51) in de controlegroep; statistisch significant verschil tussen beide groepen was 0,022 (95% BI van 0,002 tot 0,042) per jaar
- van de secundaire uitkomstmaten: statistisch significant verschil in uitvoerende functies, snelheid van informatieverwerking, verbetering van BMI, voedingsgewoonten en fysieke activiteit.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van deze grote, langetermijn-RCT suggereren dat een multicomponente interventie het cognitieve functioneren kan verbeteren of in stand houden bij ouderen uit de algemene populatie met een verhoogd risico op dementie.

### \* CAIDE Dementia Risk Score

De CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) Dementia Risk Score schat bij personen van middelbare leeftijd het risico in op de ontwikkeling van dementie aan de hand van verschillende risicofactoren (leeftijd, geslacht, educatie, systolische bloeddruk, BMI, totale cholesterol, fysieke activiteit). De score varieert van 0 tot 15 punten.

### \*\* CERAD-criteria

Het CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) ontwikkelde verschillende instrumenten bestaande uit neuropsychologische testen om bij patiënten de klinische diagnose van Alzheimer-dementie te stellen.

### \*\*\* Mini Mental State Examination - MMSE

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen van vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

### Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch correct uitgevoerde RCT. De rekrutering, de in- en exclusiecriteria, en de toegepaste interventies zijn nauwkeurig beschreven. Hoewel de interventie niet geblindeerd uitgevoerd kon worden, zijn de effectbeoordelaars wel blind voor de toewijzing. De studie-uitval na 2 jaar is beperkt en verschilt statistisch niet significant tussen beide groepen. Als primaire uitkomstmaat gebruikten de auteurs - zoals aanbevolen<sup>5</sup> - een samengestelde lijst van cognitieve testen. De totale score op deze lijst werd op een correcte manier uitgedrukt in een z-score<sup>6</sup>. De auteurs analyseerden de primaire uitkomstmaat met een modified intention to treat analyse<sup>7</sup>. Een aanvullende intention to treat analyse leverde geen andere resultaten op.

### Interpretatie van de resultaten

De FINGER-studie is de eerste grootschalige RCT die het effect van een multicomponente interventie na 2 jaar onderzocht op cognitieve achteruitgang bij ouderen uit de algemene bevolking met verhoogd risico op dementie. Deze studie toont aan dat het gezamenlijk inspelen op voeding, beweging, cognitieve training en vasculaire risicofactoren, de cognitieve achteruitgang kan voorkomen. Het is niet te achterhalen in welke mate elk van de 4 componenten daartoe afzonderlijk bijgedragen heeft. Op individueel vlak is het effect van de interventie echter klinisch niet relevant (**Cohen's d** van 0,13 na 2 jaar). Dat komt misschien omdat ook de controlegroep intensief opgevolgd werd. De onderzoekers beweren echter dat dit resultaat op populatieniveau toch relevant kan zijn omwille van de hoge prevalentie van dementie in de algemene bevolking. Een uitgebreidere follow-up is echter nodig om het effect op de incidentie van (Alzheimer-)dementie te achterhalen. De onderzoekers van de FINGER-studie plannen daarom een bijkomende follow-up van 7 jaar. Hoewel de interventie met 4 componenten zeer intensief is, ligt de studie-uitval laag. Deelnemers ervoeren de studie niet als tijdsintensief of stresserend. In de praktijk zal deze interventie echter alleen haalbaar zijn vanuit een integratieve en transdisciplinaire benadering van (Alzheimer-)dementie. De benodigde afstemming tussen art-

sen, verpleegkundigen, kinesisten, diëtisten en psychologen vereist bovendien een voorafgaande discussie over de financiering vanuit de betrokken stakeholders.

Voor de componenten beweging en cognitieve training maakte de studie gebruik van internationale richtlijnen. Voor de componenten voeding en monitoring van vasculaire risico's werden de nationale (Finse) evidence-based richtlijnen gehanteerd. Eventueel nieuwe studies in andere landen kunnen verder bouwen op dit multicomponente model, maar zullen het moeten aanpassen aan de bestaande nationale richtlijnen. Verder onderzoek moet ook uitklaren of bijkomende componenten aan dit model moeten toegevoegd worden, zoals stress, waarvoor bewijs bestaat dat cumulatief ervaren stress een negatieve invloed heeft op het cognitieve functioneren op latere leeftijd<sup>8</sup>.

### Referenties

1. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788–94.
2. Williams J, Plassman B, Burke J, et al. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evidence Rep Technol Assess* 2010;193:1-727.
3. Roig M, Nordbrandt S, Geertsens SS, Nielsen JB. The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1645–66.
4. Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med* 2014;11:e1001756.
5. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* 2008;7:436–50.
6. Poelman T. Waarom continue variabelen uitdrukken in z-scores? *Minerva* 2015;14(8):102.
7. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. *Minerva* 2011;10(2):25.
8. Marshall AC, Cooper NR, Segrave R, Geeraert N. The effects of long-term stress exposure on aging cognition: a behavioral and EEG investigation. *Neurobiol Aging* 2015;36:2136-44.
9. Moll van Charante E, Perry M, Vernooij-Dassen MJ, et al. NHC-Standaard Dementie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:306-17.
10. De ziekte van Alzheimer. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update 11.11.2010.

### Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde studie toont aan dat bij ouderen met een verhoogd risico op dementie een multicomponente interventie rond voeding, beweging, cognitieve training en monitoring van vasculaire risicofactoren het cognitieve functioneren na 2 jaar in beperkte mate verbetert in vergelijking met alleen algemeen gezondheidsadvies.

### Voor de praktijk

Preventie van (Alzheimer-)dementie komt niet aan bod in de huidige richtlijnen<sup>9,10</sup>. Op basis van de resultaten van deze studie lijkt het gezamenlijke benaderen van de componenten voeding, beweging, cognitieve training en monitoring van vasculaire risicofactoren een aangewezen strategie te zijn om de achteruitgang van het cognitieve functioneren bij ouderen met een verhoogd risico op dementie te beperken. Voor de klinische praktijk is het dus nuttig om deze doelgroep van ouderen aan te sporen tot een gezonde levensstijl, niet alleen voor hun lichaam, maar ook voor hun hersenen.

**Financiering van de studie** Academy of Finland, La Carita Foundation, Alzheimer Association, Alzheimer's Research and Prevention Foundation, Juho Vainio Foundation, Novo Nordisk Foundation, Finnish Social Insurance Institution, Ministry of Education and Culture, Salama bint Hamdan Al Nahyan Foundation, Axa Research Fund, EVO funding for University Hospitals of Kuopio, Oulu, and Turku and for Seinäjoki Central Hospital and Oulu City Hospital, Swedish Research Council, Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, af Jochnick Foundation.

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

## Waarom continue variabelen uitdrukken in z-scores?

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

In een recente RCT wou men bij ouderen met cognitieve achteruitgang het effect van een multicomponente interventie op het cognitieve functioneren onderzoeken<sup>1</sup>. Om een effect te kunnen meten gebruikten de onderzoekers de **Neuropsychological Test Battery** (NTB of MTB - Mental test battery) na randomisatie en na 12 en 24 maanden follow-up. De NTB bestaat uit 14 verschillende testen die allemaal verschillende schalen gebruiken. Dat maakt het onmogelijk om de verschillende scores bij elkaar op te tellen. Een globale score zal dus alleen mogelijk zijn als we de verschillende scores vooraf standaardiseren.

Een z-score geeft aan hoeveel standaarddeviaties een gevonden waarde afwijkt van de (gemiddelde) waarde die we verwachten in de populatie. De z-score van een gevonden waarde kan dus berekend worden op basis van de gevonden waarde  $X$ , de gemiddelde waarde (of de verwachtingswaarde)  $\mu$  van de populatie en de standaarddeviatie  $\sigma$  van de populatie.

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

Voor een bepaalde variabele krijgt iedere persoon aldus een plaats ten opzichte van het gemiddelde van de populatie. De gemiddelde waarden kan men schatten op basis van een steekproef. Hoe verder iemand van het gemiddelde afwijkt, hoe groter de absolute waarde van zijn z-score zal worden. Een positief en negatief teken geeft aan wie respectievelijk boven en onder het gemiddelde zit. Als de variabele normaal verdeeld is in de populatie, zal 68% van alle personen een z-score tussen -1 en 1 hebben, 95% tussen -2 en 2 en 99,7% binnen 3 standaarddeviaties ten opzichte van het gemiddelde. Personen met een z-score groter dan 3 of kleiner dan -3 kan men dus als outliers beschouwen.

Een interessant gevolg van het feit dat de gevonden waarde gedeeld wordt door de standaarddeviatie, is dat daardoor ook de meeteenheid van de variabele verdwijnt. Daardoor wordt het mogelijk om z-scores op verschillende variabelen met elkaar te vergelijken en eventueel bij elkaar op te tellen.

Als we terugkeren naar ons voorbeeld<sup>1</sup>: voor elke component van de NTB werd de z-score voor zowel de interventie- als de controlegroep berekend door gebruik te maken van het gemiddelde en de standaarddeviatie van alle deelnemers voor wie bij de start van de studie een waarde bekend was. Daarna kon de gemiddelde z-score voor NTB in de interventie- en de controlegroep berekend en vergeleken worden.

### Besluit

De z-score is een dimensieloos getal dat aangeeft in welke mate een persoon of een groep personen afwijkt van de gemiddelde waarde van een variabele in de populatie. Hierdoor kan men de waarde van verschillende variabelen beter vergelijken en eventueel optellen.

### Referenties

1. Vermeulen B. Vermindert een multicomponente interventie cognitieve achteruitgang bij ouderen? *Minerva* 2015;14(8):100-1.
2. Sedgwick P. Standardisation of outcome measures (z-scores). *BMJ* 2012;345:e6178.

### Cohen's d

Cohen's d laat toe om de effectgrootte aan te geven in een gegeven populatie ten opzichte van de nulhypothese. Klassiek gezien duidt een d van 0,20 op een klein positief effect, een d van 0,50 op een middelgroot positief effect en een d van 0,80 op een groot positief effect.

### Cohen's kappa

[Syn: Kappa-waarde]

De kappa-waarde is een maat die gebruikt wordt om de overeenstemming van twee of meer observatoren of de overeenstemming tussen meerdere observaties van dezelfde observator weer te geven. Dit noemt men respectievelijk, de interobservervariatie en de intraobservervariatie.

### Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

### Fixed effects model

[Eng: Fixed effects model]

Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies. Indien er geen statistische heterogeniteit wordt aangetoond, kan men bij meta-analyses gebruik maken van het fixed effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

### Informatiebias

Wanneer er een fout optreedt in een meting van te onderzoeken parameters of classificatie van patiënten spreekt men van informatiebias. De fout kan optreden bij de onderzoeker bv. door het ontbreken van een eenduidige definitie van de parameters. De fout kan ook de te wijten zijn aan de informatie die de patiënt geeft, bv. een belangrijk gegeven vergeten te vermelden.

### Neuropsychological Test Battery - NTB

[Syn: Mental Test Battery - MTB]

De NTB bestaat uit 14 testen die allemaal verschillende schalen gebruiken om het cognitieve functioneren te meten.

### Quasi-randomisatie

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. De

verdeling in groepen gebeurt meestal aan de hand van 'random numbers'. Men spreekt van quasi-randomisatie wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onderzoeksgroepen worden verdeeld. Dit kan bijvoorbeeld alternerend gebeuren, dit wil zeggen 'om en om' op volgorde van binnenkomst of dossieropmaak of op geboortjaar. Deze methode is een goede benadering van randomisatie, maar heeft methodologische bezwaren. Het is in dit geval bijvoorbeeld gemakkelijker te achterhalen aan welke groep een patiënt is toegewezen.

### Random effects model

[Eng: Random effects model]

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

### Sensitiviteitsanalyse

[Eng: Sensitivity analysis]

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

### Type II-fout

[Eng: Type II error]

[Syn:  $\beta$ -fout]

Dit is het onterecht aannemen van de nulhypothese, dat wil zeggen aannemen dat er geen verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid wel het geval is. De kans op een type-II-fout is  $\beta$ , welke onder andere afhangt van de steekproefgrootte. Hoe groter de steekproef, des te kleiner is  $\beta$  en des te kleiner is de kans op een type-II-fout. De kans om geen type-II-fout te maken ( $1-\beta$ ) is de power van een studie.

### Validiteit

Validiteit is de mate waarin een onderzoek of een meetinstrument of meettechniek meet wat het beoogt te meten. Om de validiteit van een meetinstrument te bepalen wordt het vergeleken met een instrument waarvan men zeker is dat dit het gewenste effect meet, de gouden standaard. In veel gevallen is het echter niet vanzelfsprekend om een geschikte gouden standaard te vinden. Validering is daarom vaak een complexe aangelegenheid.

### Vermindert (adeno)tonsillectomie het aantal episodes met tonsillitis en het aantal dagen met keelpijn?

#### Referentie

Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 11.

#### Duiding

Jan Matthys en Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

#### Besluit

Momenteel zijn er nog te weinig studies met voldoende lange follow-up om de waarde van (adeno-)tonsillectomie, zowel bij kinderen als bij volwassenen, correct in te schatten.

### Het effect van varenicline op rookstop via rookreductie

#### Referentie

Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of Varenicline on Smoking Cessation Through Smoking Reduction. JAMA 2015;313:687-94.

#### Duiding

Hedwig Boudrez, Psycholoog-tabakoloog, Hartcentrum, Anti-rookconsultaties, Universitair Ziekenhuis Gent

#### Besluit

Bij patiënten die de intentie hebben om binnen een periode van één tot drie maanden te stoppen met roken helpt varenicline in vergelijking met placebo het aantal gerookte sigaretten reduceren en doet de kans op volledige rookstop toenemen.

### Apothekers die therapietrouw voor antihypertensiva bevorderen: een gemengd resultaat

#### Referentie

Stewart K, George J, Mc Namara KP, et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomised, controlled clinical trial (HAPPY trial). J Clin Pharm Ther 2014;39:527-34.

#### Duiding

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

#### Besluit

Uit deze studie blijkt dat een uitgebreide door de apotheker uitgevoerde interventie om therapietrouw bij patiënten met hypertensie te bevorderen (waaronder thuisbloeddrukmeting) leidt tot een toename in zelfgerapporteerde therapietrouw voor antihypertensiva. Deze toename was echter statistisch niet significant verschillend met een groep patiënten die de gewone zorg kreeg. Mogelijks is dit het gevolg van te weinig power. De daling in systolische bloeddruk was wel statistisch significant groter in de interventiegroep.

### Effectiviteit van een 13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin bij gezonde 65-plussers

#### Referentie

Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372:1114-25.

#### Duiding

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

#### Besluit

Deze zeer grote RCT bij gezonde relatief jonge bejaarden toont een effectiviteit aan van het 13-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin tegen pneumonie veroorzaakt door het vaccintype. Er is echter geen significant effect aangetoond voor alle pneumonieën of voor sterfte ten gevolge van een pneumonie.

### Eerste keuze behandeling van hypertensie in de eerste lijn: is er iets nieuws?

#### Referentie

Xue H, Lu Z, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 1.

#### Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

#### Besluit

Deze review van de Cochrane Collaboration toont aan dat een startbehandeling met een renine-angiotensine-systeem-inhibitor (RAS-I) minder sterk blijkt te zijn dan een startbehandeling met thiazide om hartfalen en fatale en niet-fatale beroerte te voorkomen bij hypertensiepatiënten. Laaggedoseerde thiaziden blijven dus eerste keuze voor de behandeling van ongecompliceerde hypertensie.