

Mobilization With Movement bij Epicondylalgie Lateralis: Relatie tussen Patiëntenkenmerken en Resultaten van de Behandeling

Niels Kramer, studentnr. 1562377
Afstudeeropdracht Opleiding Fysiotherapie
Instituut voor Bewegingsstudies, Hogeschool Utrecht
April 2012

Achtergrond	Epicondylalgia Lateralis (LE) is een veel voorkomende aandoening. In recente reviews wordt geconcludeerd dat er onduidelijkheid is over wat een effectieve behandelmethode is. Onlangs is er een nieuwe manueel therapeutische therapie geïntroduceerd, genaamd Mobilization With Movement (MWM). Deze therapie biedt gunstige resultaten, echter het blijkt dat niet alle personen baat hebben bij deze behandelmethode.
Doel	Het doel van dit literatuuronderzoek is antwoord te krijgen op de vraag of er een relatie is tussen patiëntenkenmerken en behandelresultaten na MWM bij patiënten met LE.
Methode	Er is een literatuurstudie uitgevoerd. Er werd gezocht naar artikelen in de databanken PubMed en PEDro. Daarnaast werd in de literatuurlijst van de gevonden artikelen gezocht naar geschikte publicaties. Er vond een beoordeling van de artikelen plaats, gericht op methodologische kwaliteit, middels de PEDro Scale en de STROBE Statement, en op klinische relevantie. Er werden gegevens verzameld die betrekking hadden op patiëntenkenmerken, gebruik van aanvullende therapie, behandelparameters, uitkomstmaten, resultaten en follow-up periode. De artikelen werden ingedeeld in 3 groepen: 1) onvoldoende resultaat, 2) matig resultaat en 3) voldoende resultaat. De patiëntenkenmerken in de verschillende groepen werden vergeleken.
Resultaten	Er zijn 9 artikelen geïnccludeerd, waarvan 6 RCT's en 3 cohort studies. 2 RCT's scoorden 8 punten op de PEDro schaal, de rest 5 of lager. De 3 cohort studies scoorden 13 of 14 punten op de STROBE Statement. De leeftijd en het geslacht komen in de drie groepen overeen. In groep 2 is het percentage fysiek werk hoger dan in de andere groepen, in groep 1 is de maximale knijpkracht lager. Er waren onvoldoende data om de overige patiëntenkenmerken te vergelijken.
Conclusie	Er is geen relatie gevonden tussen patiëntenkenmerken en het behandelresultaat van MWM bij LE. Dit komt door een tekort aan gerapporteerde data in de verschillende onderzoeken. In toekomstige onderzoeken zullen de patiëntenkenmerken beter gerapporteerd moeten worden.
Trefwoorden	Fysiotherapie, Epicondylalgie Lateralis, Mobilization With Movement, Manuele Therapie, Patiëntenkenmerken, Behandelresultaat.

Inleiding

Epicondylalgie lateralis (LE), ook wel aangeduid als epicondylitis lateralis of tennis elleboog, is een veelvoorkomende aandoening. De incidentie van LE in de Nederlandse Huisartsenpraktijken is 5,4 episoden per 1.000 patiëntenjaren en de prevalentie is 7,2 per 1.000 patiënten (Assendelft R. et al., 2009).

LE wordt beschreven als pijn op de laterale zijde van de elleboog die verergert bij palpatie van de laterale epicondyl, bij het vastpakken van een voorwerp en bij extenderen van de pols (Abbott J., 2001; Vicenzino B., 2001; Paungmali A., 2003a; Paungmali A., 2003b; Bisset L., 2006; Amro A., 2010).

Er is veel onduidelijkheid over een effectieve behandelmethode voor patiënten met LE. In twee reviews over de verschillende behandelmethoden voor LE (De Smedt T., 2007; Bisset L., 2005) wordt geconcludeerd dat er niet genoeg bewijs is voor het effect op lange termijn van zowel operatieve als conservatieve behandelmethoden.

Een mogelijke verklaring voor het gebrek aan bewijs is dat clinical trials heterogene patiëntengroepen includeren (Delitto A., 2005). De patiënten binnen deze heterogene groepen hebben veel verschillende patiëntenkenmerken. Deze kenmerken zijn zowel sociaaldemografische kenmerken (leeftijd, geslacht en werk) als ook klinische kenmerken, (duur van de klachten en lokalisatie van de aandoening). Hoewel deze clinical trials meer inzicht geven in de effecten van een behandelmethode bij een algemene, a-specifieke populatie, is het echter niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect van deze behandelmethoden bij patiënten met bepaalde patiëntenkenmerken. Daarnaast veronderstellen Haahr & Andersen (2003) dat een hoge pijnscore bij aanvang van de behandeling, de aandoening gelokaliseerd aan de dominante zijde en een fysiek beroep prognostisch ongunstige factoren zijn voor het herstel van LE na een jaar. Het lijkt er dus op dat patiënten met LE geen homogene groep is, maar dat er sprake kan zijn van specifieke sub-populaties binnen de a-specifieke populatie van patiënten met LE.

Mobilization With Movement (MWM) is een nieuwe manueel therapeutische therapievorm waar de laatste jaren veel onderzoek naar is gedaan (Vicenzino B., 1995; Abbott J., 2001; Vicenzino B., 2001; Kochar M., 2002; Paungmali A., 2003a; Paungmali A., 2003b; Bisset L., 2006; Manchanda G., 2008; Amro A., 2010). MWM is een methode binnen de manuele therapie, ontwikkeld door Brian Mulligan, en kan gedefinieerd worden als het toepassen van een aanhoudende, 'glijdende' en externe kracht gericht op het 'verschuiven' van de botstukken van een gewricht, terwijl de patiënt actief een activiteit uitvoert die eerder als problematisch of pijnlijk werd ervaren (Mulligan, 2004). Bij EL wordt de zogenaamde 'lateral glide' toegepast. Hierbij ligt de patiënt in ruglig op een behandelbank. De therapeut staat aan de aangedane zijde en fixeert het distale gedeelte van de humerus. De andere hand omvat de mediale zijde van de ulna en oefent een lateraal gerichte kracht uit. Gedurende het uitoefenen van die kracht, voert de patiënt een activiteit uit die voor hem normaal gesproken pijnlijk is. De activiteit moet tijdens de lateral glide pijnvrij worden uitgevoerd.

Uit onderzoeken blijkt dat MWM gunstige resultaten boekt als behandeling voor LE, maar daarnaast wordt ook waargenomen dat niet alle patiënten baat hebben bij de behandelmethode (Abbott J., 2001; Vicenzino B., 2001; Paungmali A., 2003a; Bisset L., 2006). Het doel van dit literatuuronderzoek is antwoord te krijgen op de vraag of er een relatie is tussen patiëntenkenmerken en behandelresultaten na MWM bij de verschillende patiëntenpopulaties met LE.

Methode

Er werd een literatuurstudie uitgevoerd. Voor het zoeken van artikelen is gebruikt gemaakt van de databases PubMed en PEDro. De volgende trefwoorden, of een combinatie hiervan, zijn gebruikt als zoektermen: tennis elbow, lateral epicondylalgia, lateral epicondylitis, manipulation, mobilisation with movement, mobilization with movement, movement, Mulligan, lateral glide.

In PubMed is, wanneer mogelijk, gebruikt gemaakt van de MeSH termen. Daarnaast is gezocht volgens de zogenaamde 'Sneeuwbalmethode'. Hierbij worden de literatuurverwijzingen in artikelen doorgenomen en gezocht naar relevante literatuur.

De inclusiecriteria voor de artikelen zijn:

- Engels- of Nederlandstalig artikel.
- Publicatiejaar vanaf 1995.
- Verkrijgbaar in Full Text.
- Interventie: lateral glide op de elleboog volgens MWM.
- Beschrijving van de patiëntenkenmerken.
- Meetinstrumenten gericht op pijn, functie elleboog of beperkingen in activiteiten en participatie.

De exclusiecriteria zijn:

- Proefpersonen met experimenteel gesimuleerde epicondylalgie lateralis.
- Gebruik van opioïden in experimentele setting.

De geïnccludeerde artikelen werden beoordeeld op methodologische kwaliteit. De RCT's werden beoordeeld middels de PEDro Scale en de cohort studies middels de STROBE Statement (PEDro, 1999; Von Elm E., 2007). Uit onderzoek is gebleken dat de PEDRO Scale een betrouwbaar middel is om de methodologische kwaliteit te beoordelen (Mahler C., 2003). In een recentelijk onderzoek naar de kwaliteit van verslaglegging

werden cohort studies beoordeeld op de criteria beschreven in de STROBE Statement (Knobloch K., 2011). De PEDro Scale en de STROBE Statement zijn weergegeven in respectievelijk Appendix I en II. Bij het scoren door middel van de STROBE Statement werd gebruik gemaakt van de richtlijnen voor dit meetinstrument (Vandenbroucke J., 2007).

Daarnaast werden de onderzoeken gescoord op klinische relevantie. De Cochrane Back Review Group beschrijft een methode om de klinische relevantie van een onderzoek te beschrijven (Furlan A., 2009). Hierbij wordt gebruik gemaakt van 5 vragen (zie tabel 1). Voor het beantwoorden van vraag 3 worden de VAS en de Pijnvrije knijpkracht gezien als de klinisch relevante uitkomstmaten. In een review naar de uitkomstmaten bij chronische lage rugklachten werd geconcludeerd dat de keuze van de juiste uitkomstmaten per studie verschillend is (Chapman J., 2011). Er wordt aanbevolen om uitkomstmaten die gericht zijn op pijn, functie of kwaliteit van leven te kiezen als maat voor succes, waarbij voor het meten van de pijn het gebruik van de VAS wordt aangeraden. Daarnaast is aangetoond dat het meten van de Pijnvrije knijpkracht middels een handheld dynamometer een goede meetmethode is om het herstel te registreren bij patiënten met LE (Blanchette M., 2011). De twee meetinstrumenten zijn betrouwbaar; de ICC van de VAS en de Pijnvrije knijpkracht is voor beide meetinstrumenten 0,97 (Smidt N., 2002; Bijur P., 2001).

1. De patiënten worden in detail beschreven, zodat u kunt bepalen of ze vergelijkbaar zijn met diegenen die u in de praktijk ziet.	☐ Ja	☐ Nee	☐ Onbekend
2. De interventies en behandelinstellingen zijn voldoende beschreven, zodat u ze op dezelfde manier toe kunt passen bij uw patiënten.	☐ Ja	☐ Nee	☐ Onbekend
3. Alle klinisch relevante uitkomstmaten zijn gemeten en vermeld.	☐ Ja	☐ Nee	☐ Onbekend
4. De omvang van het resultaat is klinisch relevant.	☐ Ja	☐ Nee	☐ Onbekend
5. De mogelijke behandelresultaten wegen op tegen de potentiële nadelen.	☐ Ja	☐ Nee	☐ Onbekend

Tabel 1. Vragen om te bepalen of resultaten klinisch relevant zijn (vrij vertaald naar het Nederlands). Bron: Furlan A. (2009)

Voor het beantwoorden van vraag 4 wordt gebruik gemaakt van de Minimal Clinically Important Difference (MCID) van de VAS en/of de Pijnvrije knijpkracht. De MCID kan gedefinieerd worden als de kleinste waarneembare verandering die de patiënt beschouwt als belangrijk of klinisch relevant (Lehman L., 2010). De resultaten zijn klinisch relevant wanneer deze groter of gelijk zijn dan de MCID van de VAS en/of de Pijnvrije knijpkracht.

Er is geen eenduidige MCID voor de VAS vastgesteld (Ostelo R., 2008; Tashjian R., 2008). De artikelen beschrijven de MCID van de VAS bij patiënten met lage rugklachten en rotator-cuff aandoeningen, waarbij waarden worden gevonden die uiteenliepen van 14.0 tot 29.0 punten. Ostelo heeft in hetzelfde onderzoek ook de mening van verschillende experts gevraagd over de MCID van een aantal meetinstrumenten. Samen met het empirisch bewijs werd voorgesteld dat de absolute afkapwaarde voor de MCID van de VAS 15.0 punten of 30% verbetering in vergelijking tot de aanvangssituatie is.

Voor dit onderzoek is gekozen om de MCID van de VAS op 15.0 te stellen, gezien het hogere niveau van bewijs voor deze uitkomst. Er zijn geen artikelen gevonden waarin de MCID van de Pijnvrije knijpkracht wordt onderzocht. Daarom werd in dit onderzoek aangenomen dat de MCID voor Pijnvrije knijpkracht 30% verbetering t.o.v. de aanvangssituatie is (Ostelo R., 2008).

Er werden gegevens verzameld die betrekking hadden op patiëntenkenmerken, gebruik van aanvullende therapie, behandelparameters toegepast bij de MWM-methode, uitkomstmaten, resultaten, follow-up periode, methodologische kwaliteit en klinische relevantie. Wanneer de gegevens onduidelijk waren beschreven of alleen weergegeven waren in een grafiek, is ervoor gekozen om die resultaten niet te betrekken in dit onderzoek.

Op basis van de Minimal Detectable Change (MDC), ook wel Smallest Detectable Change (SDC) of Smallest Detectable Difference (SDD) genoemd, en de MCID van de VAS en Pijnvrije knijpkracht werden de artikelen in groepen geplaatst. De MDC kan gedefinieerd worden

als de kleinste drempelwaarde voor statistisch significante verandering die groter is dan de meetfout (Lehman L., 2010). De MDC voor de VAS is 36.2 punten (Ostelo R., 2007). De MDC voor de Pijnvrije knijpkracht is 1.4 kg., wat gelijk is aan 13.7N (Smidt N., 2002).

De inclusiecriteria voor de groepen zijn:

- Groep 1 De resultaten zijn kleiner dan MDC en MCID.
- Groep 2 De resultaten zijn groter dan de MDC of groter dan de MCID.
- Groep 3 De resultaten zijn groter dan zowel de MDC als de MCID.

Groep 1 werd geclassificeerd als 'onvoldoende resultaat', groep 2 als 'matig resultaat' en groep 3 als 'voldoende resultaat'.

Er werd geanalyseerd of de patiëntenkenmerken binnen de groepen overeenkwamen en of er duidelijke verschillen waren tussen de groepen.

Resultaten

Er zijn in totaal 16 artikelen gevonden, waarvan 13 in PubMed. In de database van PEDro werd nog 1 artikel gevonden. Na het doorzoeken van de gevonden artikelen werden er nog 2 artikel gevonden.

Eén artikel is geëxcludeerd omdat deze niet in full-text beschikbaar was, één artikel is geëxcludeerd omdat deze MWS op de cervicale wervelkolom toepaste, twee artikelen noemden geen patiëntenkenmerken, één artikel maakte gebruik van experimentele LE, één artikel maakte gebruik van een opioïd tijdens het onderzoek en één artikel maakte geen gebruik van meetinstrumenten die gericht waren op de functie van de elleboog of beperkingen in activiteiten en participatie. Uiteindelijk bleven er 9 artikelen over die voldeden aan de inclusie-voorwaarden (Vicenzino B., 1995; Abbott J., 2001; Vicenzino B., 2001; Kochar M., 2002; Paungmali A., 2003a; Paungmali A., 2003b; Bisset L., 2006; Manchanda G., 2008; Amro A., 2010).

In tabel 2 staat informatie over de gebruikte parameters bij de MWM-methode, aanvullende therapie en de follow-up periode.

	Artikel	Behandelparameters	Aanvullende therapieën	Meetmomenten
RCT	Amro A. (2010)	3 sets, 12 herhalingen. 12 behandelingen gedurende 4 weken.	Tapen volgens Mulligan, UG, warmtetherapie, massage, kracht- en rekoefeningen.	Baseline en 4 weken.
	Bisset L. (2006)	8 behandelingen gedurende 6 weken.	Huiswerkoefeningen (Vicenzino B., 2003)	Baseline en 3, 6, 12, 26 en 52 weken.
	Kochar M. (2002)	3 sets, 10 herhalingen. 10 behandelingen gedurende 3 weken.	UG.	Baseline en 1, 2, 3 en 12 weken.
	Manchanda G. (2008)	3 sets, 10 herhalingen. 15 behandelingen.	UG, oefentherapie bestaande uit rekken en isometrische krachtoefeningen.	Baseline en 1, 5, 10 en 15 dagen.
	Paungmali A. (2003a)	1 set, 10 herhalingen. Eenmalige behandeling.	Geen	Baseline , during- treatment en post- treatment
	Vicenzino B. (2001)	1 set, 6 herhalingen. Eenmalige behandeling.	Geen	Baseline , during- treatment en post- treatment.
Cohort Studie	Abbott J. (2001)	1 set, max. 10 herhalingen. Eenmalige behandeling.	Geen	Baseline en post- treatment
	Paungmali A. (2003b)	1 set, 10 herhalingen. 6 behandelingen	Geen	Baseline , during- treatment en post- treatment
	Vicenzino B. (1995)	1 set, 6 herhalingen. 4 behandelingen gedurende 2 weken.	Tapen volgens Mulligan, huiswerkoefening lateral-glide (Mulligan B., 2004)	2 weken en 1 week pre-treatment, pre- en post-treatment, en 2 en 6 weken na laatste behandeling.

Tabel 2. Behandelparameters, aanvullende therapieën en meetmomenten in de verschillende artikelen.
UG = Ultrageluid

Methodologische Kwaliteit en Klinische Relevantie

In tabel 3 zijn de resultaten weergegeven van de score op de PEDro Scale voor de RCT's en de resultaten van de scores op de STROBE Statement voor de cohort studies. Bij de RCT's is te zien dat 2 artikelen een 8 scoren, terwijl het overgrote deel 5 of lager scoort. Twee cohort studies behaalden op de STROBE Statement eenzelfde score, namelijk 13 van de 34 punten. De studie van Paungmali (2003b) scoorde 12 van de 34 punten.

Tabel 4 laat een overzicht zien van de antwoorden op de verschillende vragen die gericht zijn op de klinische relevantie van een artikel. Bij het Case Report van Vicenzino

konden alle vragen met ja beantwoord worden. Bij het artikel van Bisset kon alleen vraag 2 niet met ja beantwoord worden. Bij de beoordeling van het artikel van Amro konden 2 vragen met ja beantwoord worden. De rest van de artikelen behaalden een score van 3/5.

Patiëntenkenmerken

De indeling van de artikelen in de groepen is te zien in tabel 5. Kochar vermeldt geen resultaten op de VAS en de pijnvrije knijpkracht is niet als uitkomstmaat gebruikt in zijn onderzoek. Ook Paungmali (2003b) geeft geen data m.b.t. de resultaten op de VAS en de pijnvrije knijpkracht.

Artikel	In-/Excl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totaal
Amro A. (2010)	Ja	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	3/10
Bisset L. (2006)	Ja	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	8/10
Kochar M. (2002)	Ja	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	4/10
Manchanda G. (2008)	Ja	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	4/10
Paungmali A. (2003a)	Ja	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	8/10
Vicenzino B. (2001)	Ja	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	5/10

Tabel 3a. PEDro Scale score.

Artikel	1		2	3	4	5	6		7	8	9	10	11	12				
	a	b					a	b						a	b	c	d	e
Abbott J. (2001)	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	n.v.t.	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Paungmali A. (2003b)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	n.v.t.	✗	✗	✗	✓	✗	✓	n.v.t.	✗	✓	✗
Vicenzino B. (1995)	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	n.v.t.	✗	✗	✗	✗	✗	✗	n.v.t.	✗	✗	✗

Tabel 3b. Score middels de STROBE Statement. ✓ = ja, ✗ = nee, ? = onbekend, n.v.t. = niet van toepassing

Artikel	13			14			15	16			17	18	19	20	21	22
	a	b	c	a	b	c		a	b	c						
Abbott J. (2001)	✗	✗	✗	✓	✗	n.v.t.	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗
Paungmali A. (2003b)	✗	✗	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Vicenzino B. (1995)	✗	✓	✗	✓	✗	n.v.t.	✗	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗

Tabel 3b - Vervolg. Score middels de STROBE Statement. ✓ = ja, ✗ = nee, ? = onbekend, n.v.t. = niet van toepassing

Vraag	RCT						Cohort studies		
	Amro A. (2010)	Bisset L. (2006)	Kochar M. (2002)	Manchanda G. (2008)	Paungmali A. (2003a)	Vicenzino B. (2001)	Abbott J. (2001)	Paungmali A. (2003b)	Vicenzino B. (1995)
1	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja
2	Nee	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
3	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
4	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja
5	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Totaal	2/5	4/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	5/5

Tabel 4. Score Klinische relevantie, beantwoord middels de vragen voorgesteld door de Cochrane Back Review Group. Bron: Furlan A. (2009). ✓ = ja, ✗ = nee

Groep 1	Groep 2	Groep 3
Kochar M. (2002)	Abbott J. (2001)	Amro A. (2010)
Paungmali A. (2003b)		Bisset L. (2001)
		Manchanda G. (2008)
		Paungmali A. (2003a)
		Vicenzino B. (1995)
		Vicenzino B. (2001)

Tabel 5. Classificering van de artikelen in de drie groepen.

Abbott meet een pijnvrije knijpkracht van 275.8N na het toepassen van de therapie. Deze resultaten zijn groter dan de MDC, maar kleiner dan de MCID. De overige onderzoeken vermelden resultaten op de VAS en/of de pijnvrije knijpkracht die zowel groter zijn dan de MDC als de MCID. Amro meet een afname van 53.0 punten op de VAS in 4 weken. De resultaten van Bisset zijn na 12 weken groter dan de MDC en MCID. Na 12 weken is de VAS verbeterd met 39.0 punten, na 52 weken is de VAS met 50.9 punten verbeterd. Manchanda meet na 10 dagen een VAS die groter is dan de MDC en MCID. Na 10 dagen is de VAS met 44.0 punten verbeterd, na 15 dagen met 69.0 punten. Paungmali meet gelijk na de therapie een verbetering van 47.0N. Vicenzino meet in zijn cohort studie een verbetering van 61.0 punten op de VAS en 244.0N op de pijnvrije knijpkracht. In zijn RCT in 2001 meet hij een verbetering van 44.3N op de pijnvrije knijpkracht.

In tabel 6 zijn de patiëntenkenmerken per artikel weergegeven. Te zien is dat in elk artikel de leeftijd in jaren en het geslacht wordt geregistreerd. De rest van de kenmerken werd niet in alle artikelen vastgelegd. De leeftijd en het percentage vrouwen komen in alle groepen ongeveer overeen. De leeftijd varieert van 40.0 tot 49.9 jaar in groep 1, 46.0 jaar in groep 2 en van 37.8 tot 48.5 jaar in groep 3. In groep 1 varieert het percentage vrouwen onder de proefpersonen van 48% tot 79%, in groep 2 ligt het percentage op 32% en in groep 3 varieert het van 24% tot 100%. Het percentage proefpersonen dat fysiek werk uitvoert ligt in groep 2 aanzienlijk hoger dan in groep 3. In groep 1 is er geen vermelding gemaakt van het percentage fysiek werk onder de proefpersonen. De maximale knijpkracht is in groep 1 aanzienlijk lager dan in groep 2 en 3, namelijk 223.1N in groep 1 tegenover respectievelijk 363.9N en 351.2N in groep 2 en 3. Het percentage fysiek werk en de maximale knijpkracht zijn binnen de groepen moeilijk te vergelijken m.b.t. overeenkomsten, omdat deze in elke groep slechts in 1 of minder artikelen wordt genoemd.

Voor de overige patiëntenkenmerken zijn geen duidelijke verschillen te vinden tussen de groepen.

Discussie

Het doel van dit literatuuronderzoek was antwoord te krijgen op de vraag of er een relatie is tussen patiëntenkenmerken en behandelresultaten bij de verschillende patiëntenpopulaties met LE. Er zijn geen duidelijke verschillen gevonden tussen de groepen, waardoor het niet mogelijk is om patiëntenkenmerken te koppelen aan een behandelresultaat.

De verschillen in patiëntenkenmerken werden vooral verwacht tussen groep 1 aan de ene zijde en groep 2 en 3 aan de andere zijde, omdat in groep 1 onvoldoende effect is en in groep 2 en 3 matig tot voldoende effect. Verschillen tussen groep 2 en 3 zijn minder voor de hand liggend, omdat in beide groepen een resultaat is behaald.

De artikelen van Kochar (2002) en Paungmali (2003b) zijn in groep 1 geplaatst vanwege het feit dat de resultaten op de VAS en de pijnvrije knijpkracht niet gedocumenteerd zijn in hun artikel. Mogelijk zijn de resultaten die behaald zijn wel groter dan de MDC en/of MCID, maar dit is niet vast te stellen. Door de ontbrekende data kan het dus zijn dat de artikelen onterecht in groep 1 zijn geplaatst. Hierdoor kunnen de resultaten vertekend zijn.

De maximale knijpkracht bleek in groep 1 aanzienlijk lager te zijn dan in groep 2 en 3. Helaas werd de maximale knijpkracht maar in 1 artikel in elke groep gerapporteerd, waardoor het lastig wordt om een uitspraak te doen over de rol van maximale knijpkracht als patiënten kenmerk op de resultaten van de behandeling volgens MWM. Hetzelfde geldt voor het percentage personen dat fysiek werk uitvoert. Dit patiënten kenmerk is in groep 1 niet gerapporteerd, waardoor er geen vergelijking gemaakt kan worden tussen wel of geen resultaat.

	Groep 1		Groep 2	Groep 3					
	Kochar M. (2002)	Paungmali A. (2003b)	Abbott J. (2001)	Amro A. (2010)	Bisset L. (2006)	Manchanda G. (2008)	Paungmali A. (2003a)	Vicenzino B. (1995)	Vicenzino B. (2001)
Aantal proefpersonen	23	24	25	17	66	10	23	1	24
Demografische kenmerken									
Leeftijd in jaren	40.0 (9.0)	49.9 (1.5)	46.0 (29.0-60.0)	37.8	47.9 (7.2)	39.3 (8.7)	48.5 (7.2)	39	46.4 (1.7)
Vrouw (%)	11 (48)	19 (79)	8(32)	4(24)	21 (32)	4 (40)	7 (41)	1 (100)	10 (24)
Werk									
Fysiek werk (%)	-	-	18 (72)	-	21 (32)	-	-	0 (0)	-
Niet-fysiek werk (%)	-	-	6 (24)	-	36 (55)	-	-	1 (100)	-
Geen werk (%)	-	-	1 (4)	-	9 (14)	-	-	0 (0)	-
Klinische kenmerken									
Duur van de symptomen (in maanden)	-	6.4 (1.0)	-	-	4.0 (0.9 – 10.0)*	-	8.9 (8.4)	3.0	8.3 (1.7)
Dominante zijde aangedaan (%)	16 (70)	-	15 (60)	-	42 (64)	-	20 (83)	1 (100)	-
Baseline uitkomstmaten									
Pijn VAS (/100)	-	-	-	63.0 (11.0)	57.5 (25.0)	74.0 (3.1)	-	61.0	-
Score ernst volgens beoordelaar (VAS /100)	-	-	-	-	51.6 (19.3)	-	-	-	-
Pijnvrije knijpkracht (Newton)	-	122.8 (12.0)	229.5 (121.0)	-	42.4 (20.8)**	-	127.1 (55.9)	45.0	107.5
Maximale Knijpkracht (Newton)	223.1	-	363.9 (155.7)	351.2 (127.9)	-	-	-	-	-
Kracht extensoren (kg.)	0.35	-	-	-	-	0.15 (0.76)	-	-	-
Pijn-druk grens (kPa)	-	119.2 (17.8)	-	-	-	-	281.4 (142.6)	137.0	-
Temperatuur	-	-	-	-	-	-	43.8 (3.6)	-	-
Pijngrens (°Celsius)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain Free Function Questionnaire (0=pijn vrij, 100=geen functie)	-	-	-	-	75.4 (18.9)	-	-	75.0	-
Functie (0=geen functie, 100=functie)	-	-	-	-	-	-	-	64.0	-
Functional Pain Scale (0=geen ongemak, 40=extreem ongemak)	-	-	-	-	-	29.8 (1.2)	-	-	-
Patiënt-Rated Tennis Elbow Evaluation (0=geen moeite, 100=onmogelijk)	-	-	-	51.7 (14.5)	-	-	-	-	-

Tabel 6. Patiëntenkenmerken in de onderzoeken. Genoteerd in gemiddelde (SD), tenzij anders aangegeven.

*: Vermeld in range.

** : Uitgedrukt in ratio ((Aangedane zijde/Niet-aangedane zijde)x100).

De voornaamste reden dat er geen duidelijke verschillen zijn gevonden tussen de groepen is de beperkte verslaglegging in de artikelen, van zowel de patiëntenkenmerken als de uitkomstmaten.

Met betrekking tot de patiëntenkenmerken vermelden alle artikelen de gemiddelde leeftijd en het geslacht, maar de mate van intensieve arbeid, de duur van de symptomen en de lokalisatie van de aandoening c.q. aandoening aan de dominante zijde werden niet in elk artikel vermeld. Ook waren sommige data onduidelijk vermeld door de onderzoekers, waardoor deze niet konden worden gebruikt in de analyse. Zo vermeldt Abbott (2001) in zijn artikel dat bij 2 van de 25 proefpersonen de klachten minder dan een maand aanwezig waren, terwijl de gemiddelde duur van de symptomen bij de overige 23 proefpersonen 16 maanden was.

Verder is er een grote diversiteit aan gebruikte meetinstrumenten. In totaal zijn er 11 gebruikt, variërend van instrumenten die pijn of kracht meten tot vragenlijsten die zich richten op het scoren van functiebeperkingen. Door de grote diversiteit in gebruikte meetinstrumenten is het lastig om de behaalde resultaten te vergelijken. Daarnaast was een aantal uitkomsten op de meetinstrumenten onduidelijk vermeld. Een voorbeeld hiervan is de vermelding van de VAS in het artikel van Kochar (2002). Hij geeft in de tekst aan dat er een verbetering van 5.8 cm. op de VAS optreedt, maar geeft geen concrete data van de VAS bij aanvang en bij de verschillende meetmomenten. Wel geeft hij deze weer in een grafiek, maar deze is moeilijk af te lezen. Paungmali (2003b) vermeldt wel de gegevens op de baseline meting, maar de behaalde resultaten in zijn onderzoek worden alleen in een grafiek weergegeven, waardoor geen concrete data-analyse mogelijk was. Bisset (2006) vermeldt de meting van de pijnvrije knijpkracht in een verhouding tussen aangedane en niet-aangedane zijde, waardoor ook deze gegevens niet in de analyse betrokken konden worden omdat er niet berekend kon worden of de resultaten boven de MDC of MCID lagen.

Ook de verschillende follow-up periodes en het gebruik van aanvullende therapieën zorgden ervoor dat de artikelen lastig te vergelijken waren. Zo behandelden de fysiotherapeuten in de onderzoeken van Abbott (2001), Paungmali (2003a) en Vicenzino (2001) de proefpersonen in 1 sessie en voerden gelijk na de behandeling de metingen uit, terwijl de rest een follow up had variërend van 1 dag tot 52 weken. Verder gebruiken Amro (2010), Kochar (2002) en Manchanda (2008) ultrageluid als aanvullende therapie, werd een tape aangelegd in de onderzoeken uitgevoerd door Amro (2010) en Vicenzino (1995) en werd er door Amro (2010), Bisset (2006), Manchanda (2008) en Vicenzino (1995) een huiswerkschema meegegeven aan de patiënt. Abbott (2001), Paungmali (2003a) en Vicenzino (2001) hadden geen aanvullende therapie, mogelijk doordat hun behandeling maar uit 1 sessie bestond. Door het gebruik van aanvullende therapieën kan niet worden geconcludeerd dat de behaalde resultaten zijn toe te schrijven aan de behandeling volgens MWM.

De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was over het algemeen laag. Slechts 2 RCT's scoorden een 8 op de PEDro Scale. De andere RCT's scoorden 3, 4 of 5 van de 10 punten. De cohort studies van Abbott (2001) en Vicenzino (1995) scoorden slechts 13 van de 34 punten op de STROBE Statement, waarbij Paungmali (2003b) niet veel hoger scoorde. Een lage methodologische kwaliteit kan ervoor zorgen dat er verkeerde conclusies worden getrokken in systematic reviews of meta-analyses (Jüni P., 2001). Ook is de STROBE Statement niet bedoeld als beoordelingsmiddel van cohort onderzoeken, maar meer als leidraad voor onderzoekers die een artikel schrijven over een cohort onderzoek (Von Elm E., 2007; Da Costa B., 2011). Er is echter geen duidelijk alternatief. In een recente review werden meerdere beoordelingsinstrumenten onderzocht, die cohort studies op methodologische kwaliteit beoordelen. Er werd geconcludeerd dat er een geschikt meetinstrument ontwikkeld moet worden om cohort studies te beoordelen (Sanderson S., 2007).

In dit onderzoek was slechts 1 beoordelaar beschikbaar voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit en klinische relevantie van de artikelen. De scores op de PEDro zijn, wanneer mogelijk, wel vergeleken met de scores vermeld op de site van PEDro. Het was niet mogelijk om de scores op de STROBE Statement te vergelijken. De scores op 6 RCT's kwamen overeen met de score vermeld op de site. De andere 2 artikelen werden niet vermeld. Vanwege de lage methodologische kwaliteit van de artikelen in dit onderzoek en het feit dat er slechts 1 beoordelaar was, moeten de resultaten van dit onderzoek in perspectief worden geplaatst.

In de literatuur is geen waarde van de MCID voor de pijnvrije knijpkracht gevonden. Aangenomen is dat de MCID 30% verbetering is t.o.v. de baseline meting, op basis van gegevens uit het onderzoek van Ostelo (2008). Dit onderzoek is echter gericht op meetinstrumenten bij patiënten met klachten aan de wervelkolom. Mogelijk is de MCID van 30% voor de pijnvrije knijpkracht een verkeerde waarde en worden daardoor resultaten in dit onderzoek verkeerd geïnterpreteerd.

Onlangs is er een post-hoc analyse uitgevoerd met als doel een Clinical Prediction Rule (CPR) te ontwikkelen voor het identificeren van patiënten met LE die waarschijnlijk positief reageren op het behandelen van de klachten volgens MWM (Vicenzino B., 2009). De gegevens uit het onderzoek van Bisset (2006) werden gebruikt om de analyse uit te voeren. Vicenzino concludeert dat leeftijd <49 jaar, pijnvrije knijpkracht aan de aangedane zijde >112N en pijnvrije knijpkracht aan de niet-aangedane zijde <336N mogelijke kenmerken zijn die als voorspeller voor een positief resultaat bij behandeling van LE met MWM gelden. Deze gegevens komen gedeeltelijk overeen met de gegevens die in deze literatuurstudie gevonden zijn. Zo ligt de gemiddelde leeftijd in groep 2 en 3 lager dan 49 jaar. De pijnvrije knijpkracht ligt in 1 artikel in groep 3 lager dan 112N. De ontwikkelde CPR is van level IV, dus deze is nog niet gevalideerd (McGinn, 2000).

Het is belangrijk om in kaart te brengen welke meetinstrumenten valide en betrouwbaar zijn in het meten van vooruitgang bij patiënten met LE om een standaard set van instrumenten te hebben om vooruitgang bij patiënten met LE te bepalen, zowel in de experimentele setting als in de kliniek. Op dit moment is alleen knijpkracht gemeten met een dynamometer een onderbouwd meetinstrument bij LE (Blanchette M.A., 2011). Verder onderzoek is nodig om andere meetinstrumenten die gericht zijn op andere gebieden die beïnvloed worden door de klachten aan te duiden als valide en betrouwbare meetinstrumenten voor het meten van vooruitgang bij patiënten met LE.

Toekomstig onderzoek moet verder duidelijk de patiëntenkenmerken vermelden, zodat er beter vergeleken kan worden in hoeverre deze kenmerken invloed hebben op het resultaat van behandeling volgens MWM en er patiëntenpopulaties onderscheiden kunnen worden om effecten van behandelingen in kaart te brengen. Ook is het dan mogelijk om een CPR op te stellen. CPR's zijn een mooie ondersteuning in de klinische besluitvorming en zijn daarom waardevol in de praktijk (Beattie P., 2006).

Conclusie

Er is geen relatie gevonden tussen patiëntenkenmerken en het behandelresultaat van MWM bij LE. Dit komt door een tekort aan gerapporteerde data in de verschillende onderzoeken. In toekomstige onderzoeken zullen de patiëntenkenmerken en baseline metingen beter gerapporteerd moeten worden en zullen er meetinstrumenten moeten worden aangewezen die vooruitgang bij patiënten met LE betrouwbaar en valide meten om relaties te vinden tussen patiëntenkenmerken en behandelresultaat om zo verschillende patiëntenpopulaties binnen de patiënten met LE vast te kunnen stellen.

Literatuurverwijzing

- Abbott J.H., Patla C.E., & Jensen R.H. (2001). The Initial Effects of an Elbow Mobilization With Movement Technique on Grip Strength in Subjects with Lateral Epicondylalgia. *Manual Therapy*, 6(3), 163-169.
- Amro A., Diner I., Omar Bdair W., Hamed A.I., & Ilyyan D.L. (2010). The Effects of Mulligan Mobilisation With Movement and Taping Techniques on Pain, Grip Strength, And Function in Patients with Lateral Epicondylitis. *Hong Kong Physiotherapy Journal*, 28(1), 19-23.
- Assendelft W.J.J., Smidt N., Verdaasdonk A.L., Dingjan R., & Kolnaar B.G.M. (2009). NHG-Standaard Epicondylitis. *Huisarts & Wetenschap*, 52(3), 140-146.
- Beattie P., & Nelson R. (2006). Clinical Prediction Rules: What Are They and What Do They Tell Us? *Australian Journal of Physiotherapy*, 52(3), 157-163.
- Bijur P.E., Silver W., & Gallagher E.J. (2001). Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Academic Emergency Medicine*, 8(12), 1153-1157.
- Bisset L., Paungmali A., Vicenzino B., & Beller E. (2005). A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials on Physical Interventions for Lateral Epicondylalgia. *British Journal of Sports Medicine*, 39(7), 411-422.
- Bisset L., Beller E., Jull G., Brooks P., Darnell R., & Vicenzino B. (2006). Mobilisation With Movement and Exercise, Corticosteroid Injection, or Wait and See for Tennis Elbow: Randomised Trial. *British Medical Journal*, 333(7575), 939-944.
- Blanchette M.A., & Normand M.C. (2011). Impairment Assessment of Lateral Epicondylitis Through Electromyography and Dynamometry. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 55(2), 96-106.
- Chapman J.R., Norvel D.C., Hermismeyer J.T., Bransford R.J., Devine J., McGirt M.J., & Lee M.J. (2011). Evaluating Common Outcomes for Measuring Treatment Success for Chronic Low Back Pain. *Spine*, 36(21S), S54-S68.
- Da Costa B.R., Cevallos M., Altman D.G., Rutjes A.W.S., & Egger M. (2011). Uses and Misuses of the STROBE Statement: Bibliographic Study.
- Delitto A. (2005). Research in Low Back Pain: Time to Stop Seeking the Elusive "Magic Bullet". *Physical Therapy*, 85(3), 206-208.
- De Smedt T., de Jong A., van Leemput W., Lieven D., & van Glabbeek F. (2007) Lateral Epicondylitis in Tennis: Update on Aetiology, Biomechanics and Treatment. *British Journal of Sports Medicine*, 41(11), 816-819. *British Medical Journal Open.*, 1(1), 1-6.
- Furlan A.D., Pennick V., Bombardier C., & van Tulder M. (2009). 2009 Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Back Review Group. *Spine*, 34(18), 1929-1941.
- Haahr J.P., & Andersen J.H. (2003). Prognostic Factors in Lateral Epicondylitis: a Randomized Trial with One-Year Follow-Up in 266 New Cases Treated with Minimal Occupational Intervention or the Usual Approach in General Practice. *Rheumatology*, 42(10), 1216-1225.
- Jüni P., Altman D.G., & Egger M. (2001). Systematic Reviews in Health Care: Assessing the Quality of Controlled Clinical Trials. *British Medical Journal* 323(7303), 42-46.
- Knobloch K., Yoon U., Rennekampff H.O., & Vogt P.M. (2011). Quality of Reporting According to the CONSORT, STROBE and Timmer Instrument at the American Burn Association (ABA) Annual Meetings 2000 and 2008. *BMC Medical Research Methodology*, 11, 161-170
- Kocher M., & Dogra A. (2002). Effectiveness of a Specific Physiotherapy Regimen on Patients with Tennis Elbow. *Physiotherapy*, 88(6), 333-341.
- Lehman L.A., & Velozo C.A. (2010). Ability to Detect Change in Patient Function: Responsiveness Designs and Methods of Calculation. *Journal of Hand Therapy*, 23(4), 361-371.
- Manchanda G., & Grover D. (2008). Effectiveness of Movement With Mobilization compared with Manipulation of Wrist in Case of Lateral Epicondylitis. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy*, 2(1), 16-35.
- Mahler C.G., Sherrington C., Herbert R.D., Moseley A.M., & Elkins M. (2003) – Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713-721.

- McGinn T.G., Guyatt G.H., Wyer P.C., Naylor C.D., Stiell I.G., & Richardson W.S. (2000). Users' Guide to the Medical Literature: XXII. How to Use Articles About Clinical Prediction Rules. *JAMA*, 284(1), 79-84.
- Mulligan B. (2004). *Manual Therapy: NAGS, SNAGS, MWMS, etc. (5th edition)*. Wellington, New Zealand: Plane View Services Ltd.
- Ostelo R.W.J.G., Sinkels-Meewisse I.J.C.M., Knol D.L., Vlaeyen J.W.S., & de Vet H.C.W. (2007). Assessing Pain and Pain-Related Fear in Acute Low Back Pain: What is the Smallest Detectable Change? *International Journal of Behavioral Medicine*, 14(4), 242-248.
- Ostelo R.W.J.G., Deyo R.A., Stratford P., Waddell G., Croft P., Von Korf M., Bouter L.M. & de Vet H.C. (2008). Interpreting Change Scores for Pain and Functional Status in Low Back Pain. *Spine*, 33(1), 90-94.
- Paungmali A., O'Leary S., Souvlis T., & Vicenzino B. (2003a). Hypoalgesic and Sympathoexcitatory Effects of Mobilization With Movement for Lateral Epicondylalgia. *Physical Therapy*, 83(4), 374-383.
- Paungmali A., Vicenzino B., & Smith M. (2003b). Hypoalgesia Induced by Elbow Manipulation in Lateral Epicondylalgia Does Not Exhibit Tolerance. *The Journal of Pain*, 4(8), 445-454.
- PEDro. (1999). *PEDro Scale*. Verkregen via <http://www.pedro.org.au/english/downloads/pedro-scale/>
- Sanderson S., Tatt I.D., & Higgins J.P.T. (2007). Tools for Assessing Quality and Susceptibility to Bias in Observational Studies in Epidemiology: A Systematic Review and Annotated Bibliography. *International Journal of Epidemiology*, 36(3):666-676.
- Smidt N., van der Windt D.A., Assendelft W.J., Mourits A.J., Devillé W.L., de Winter A.F., & Bouter L.M. (2002). Interobserver Reproducibility of the Assessment of Severity of Complaints, Grip Strength, and Pressure Pain Threshold in Patients with Lateral Epicondylitis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(8), 1145-1150.
- Tashjian R.Z., Deloach J., Porucznik C.A., & Powell A.P. (2009). Minimal Clinically Important Differences and Patient Acceptable Symptomatic State (PASS) for Visual Analog Scales (VAS) Measuring Pain in Patients treated for Rotator Cuff Disease. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 18(6), 927-932
- Vandenbroucke J.P., von Elm E., Altman D.G., Gotzsche P.C., Mulrow C.D., Pocock S.J., Poole C., Schlesselman J.J., & Egger M. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 147(8), W163-W194.
- Vicenzino B., & Wright A. (1995). Effects of a Novel Manipulative Physiotherapy Technique on Tennis Elbow: A Single Case Study. *Manual Therapy*, 1, 30-35.
- Vicenzino B., Paungmali A., Buratowski S., & Wright A. (2001). Specific Manipulative Therapy Treatment for Chronic Lateral Epicondylalgia Produces Uniquely Characteristic Hypoalgesia. *Manual Therapy*, 6(4), 205-212.
- Vicenzino B. (2003). Lateral Epicondylalgia: a Musculoskeletal Physiotherapy Perspective. *Manual Therapy*, 8(2), 66-79.
- Vicenzino B., Smith D., Cleland J., & Bisset L. (2009). Development of a Clinical Prediction Rule to Identify Initial Responders to Mobilisation With Movement and Exercise for Lateral Epicondylalgia. *Manual Therapy*, 14(5), 550-554.
- Von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., & Vandenbroucke J.P. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *British Medical Journal*, 335(7624), 806-808.

Appendix I – PEDro Scale (PEDro, 1999)

	Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven? Ja/nee ¹	
1.	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0 / 1
2.	Is de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?	0 / 1
3.	Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0 / 1
4.	Zijn de patiënten geblindeerd?	0 / 1
5.	Zijn de therapeuten geblindeerd?	0 / 1
6.	Zijn de beoordelaars geblindeerd voor ten minste 1 primaire uitkomstmaat?	0 / 1
7.	Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten?	0 / 1
8.	Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention to treat analyse ² uitgevoerd?	0 / 1
9.	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0 / 1
10.	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0 / 1
	Somscore	

¹ NB: Dit item telt niet mee voor de totaal score.

² Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

Appendix II - STROBE Statement (Von Elm E., 2007)

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.