

# Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Juli 2013  
volume 12 ~ nummer 6  
[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

<b>EDITORIAAL</b>	<b>Testen om gerust te stellen</b> Tom Poelman	66
<b>MINERVA</b>	<b>Pre-expositie profylaxe bij personen met hoog risico van HIV-infectie</b> Jeroen De Man	67
	<b>Plaatjesremmers in mono-of bitherapie na CVA?</b> Jelle Demeestere, Vincent Thijs	69
	<b>Rookreductie versus abrupte rookstop</b> Hedwig Boudrez	71
	<b>Welke factoren beïnvloeden de kwaliteit van het levenseinde?</b> Mieke Vermandere	73
	<b>De plaats van sartanen bij chronisch hartfalen</b> Gilles De Keulenaer	75
<b>EBM-BEGRIPPEN</b>	<b>Cross-over studies: wanneer toepassen?</b> Marc Lemiengre	77
<b>VERKLARENDE WOORDENLIJST</b>		78



## 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 andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

### Hoe komt Minerva tot stand?

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

### Redactie

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

### Medewerkers aan dit nummer

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

### Belangenconflicten

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

### Secretariaat

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

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

### Abonnementen

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

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

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

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

### Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### Financiering

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



### 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, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

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

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

## Testen om gerust te stellen

Wanneer de huisarts op basis van symptomen en klinische tekens bij een patiënt oordeelt dat de kans op een ernstige diagnose een bepaalde graad van waarschijnlijkheid (de actiedrempel) bereikt heeft, stelt hij een behandeling in of verwijst hij de patiënt door naar een volgend echelon<sup>1</sup>. Zo zullen bijvoorbeeld hartpatiënten met acute pijn op de borst meteen naar de spoedgevallendienst doorverwezen worden. Patiënten consulteren de huisarts echter vaker met een breed gamma van klachten die meestal niet veroorzaakt worden door een ernstige aandoening of die medisch zelfs niet te verklaren zijn. Een observationele studie toonde aan dat medisch onverklaarde klachten tot 13% van de consultaties bij de huisarts uitmaken<sup>2</sup>. Wanneer de arts oordeelt dat de kans op een ernstige diagnose eerder onwaarschijnlijk is (of de uitsluitingsdrempel bereikt heeft), zou hij de patiënt meteen kunnen geruststellen<sup>1</sup>. Toch vragen artsen in dergelijke gevallen nog vaak bijkomende diagnostische testen aan. Medisch onverklaarde klachten zouden de kans op het aanvragen van bijkomend diagnostisch onderzoek tijdens de consultatie zelfs verdubbelen<sup>2</sup>.

Een recente systematische review wou nagaan of patiënten met klachten met een lage voorkans op een ernstige ziekte, door bijkomende diagnostische testen meer gerustgesteld kunnen worden<sup>3</sup>. De reviewers vonden 14 RCT's die een diagnostische test vergeleken met de gebruikelijke zorg of een empirische behandeling. In het totaal ging het om 3828 patiënten die kloegen van dyspepsie (N=8), lage rugpijn (N=3), hoofdpijn (N=1), hartkloppingen (N=1) of pijn op de borst (N=1). De diagnostische testen die artsen aanvroegen waren respectievelijk gastroscopie, radiografie van de rug, MRI van de schedel en EKG. De meeste studies vonden plaats in de eerste lijn. Drie studies die de invloed op ziekte-angst onderzochten, konden geen significant effect van bijkomende testen aantonen. In 10 studies zag men op lange termijn geen afname van persisterende symptomen. Na pooling van 9 studies was er wel een kleine afname in aantal nieuwe consultaties, maar de NNT om één extra consultatie te vermijden varieerde dan weer van 16 tot 26, afhankelijk van het symptoom.

In een poging om het verrassende uitblijven van positieve resultaten in verband met geruststelling te verklaren, verwijzen de auteurs naar de tijdelijkheid van emotionele verlichting bij het horen van een negatief testresultaat in tegenstelling tot een duurzamere cognitieve verlichting na het krijgen van kwaliteitsvolle gezondheidsvoorlichting. Het volatiele karakter van geruststelling op basis van negatieve resultaten van diagnostische testen werd in vroegere studies reeds aangetoond<sup>4</sup>. Daarentegen streeft gezondheidsvoorlichting op lange termijn naar 'patient empowerment'. De informatieverlening uit zich onder meer in het remediëren van verkeerde opvattingen in verband met ziekte en van een verkeerde inschatting van de waarde van diagnostische testen, alsook in het informeren over de meestal gunstige evolutie van veel klachten wanneer alarmsymptomen uitgesloten zijn. Na goede informatie kan de arts dan samen met de patiënt ('shared decision') zoeken naar een strategie die voor beide partijen aanvaardbaar is (afwachtende houding, vervolgspraak bij het uitblijven van verbetering...)<sup>5</sup>.

Naast het geringe geruststellende effect van bijkomend diagnostisch onderzoek op angstsymptomen toont de systematische review ook aan dat onnodig testen somatisering in de hand werkt en de drempel voor lichamelijke klachten verder verlaagt. Eén van de RCT's, reeds vroeger besproken in *Minerva*, illustreert dit fenomeen zeer goed<sup>6,7</sup>. Patiënten met subacute lage rugpijn die radiografie ondergingen hadden na 3 maanden meer rugklachten in vergelijking met conventionele zorg. De patiënttevredenheid op langere termijn was wel beter met radiografie maar of dit expliciet het gevolg is van de radiografie op zich stelden we in de duiding fel in twijfel. Immers, andere aspecten van de arts-patiëntrelatie kunnen tot dit resultaat bijgedragen hebben. Misschien is het inderdaad zo dat patiënten die een radiografie kregen meer voorlichting kregen over lage rugpijn en dat deze cognitieve geruststelling de tevredenheid op lange termijn verbeterde. Ook onderzoek bij patiënten met medisch onverklaarde klachten kon aantonen dat cognitieve gedragstherapie door de huisarts een positieve invloed heeft op gezondheid en ziekteverzuim<sup>8,9</sup>.

Een laatste verklaring voor de beperkte geruststellende waarde van bijkomende diagnostische testen is dat artsen er bij het begin van de consultatie verkeerdelijk vanuit gaan dat patiënten bijkomend diagnostisch onderzoek verwachten om gerustgesteld te kunnen worden<sup>10</sup>. Het lijkt vanzelfsprekend dat bijkomend onderzoek bij een patiënt die zich daaraan niet verwachtte weinig zal geruststellen, wel integendeel. Het belang van het peilen naar de ideeën, de bezorgdheden en de verwachtingen van de patiënt en de integratie ervan in het beleid hebben we reeds uitgebreid besproken in *Minerva*<sup>5,11</sup> en willen we in deze context nogmaals benadrukken.

### Referenties

1. Stolper CF, Rutten AL, Dinant CJ. Hoe verloopt het diagnostisch denken van de ervaren huisarts? *Huisarts Wet* 2005;48:16-9.
2. Van der Weijden T, van Velsen M, Dinant CJ, et al. Unexplained complaints in general practice: prevalence, patients' expectations and professionals' test-ordering behavior. *Med Decis Making* 2003;23:226-31.
3. Rolfe A, Burton C. Reassurance after diagnostic testing with low pretest probability of serious disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:407-16.
4. Lucock MP, Morley S, White C, Peake MD. Responses of consecutive patients to reassurance after gastroscopy: results of self administered questionnaire survey. *BMJ* 1997;315:572-5.
5. van Driel M. Evidence-based medicine: het perspectief van de patiënt. [Editoriaal] *Minerva* 2000;29(9):412-3.
6. Kendrick D, Fielding K, Bentley E, et al. Radiography of the lumbar spine in primary care patients with low back pain: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:400-5.
7. Dewachter J. Is radiografie zinvol bij lagerugpijn? *Minerva* 2003;2(2):32-3.
8. Van Mechelen W. Cognitieve gedragstherapie voor medisch onverklaarde klachten? *Minerva* 2008;7(3):38-9.
9. Blankenstein AH, van der Horst HE, Schilte AF, et al. Development and feasibility of a modified reattribution model for somatising patients, applied by their own general practitioners. *Patient Educ Couns* 2002;47:229-35.
10. Little P, Dorward M, Warner C, et al. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *BMJ* 2004;328:444.
11. Poelman T. Wanneer patiënt en arts tegenstrijdige verwachtingen hebben... [Editoriaal] *Minerva* 2011;10(5):53.

## Klinische vraag

Wat is het effect van orale antivirale pre-expositie profylaxe (PrEP) om HIV-besmettingen te voorkomen bij HIV-seronegatieve personen met een hoog risico van HIV-infectie?

**Referentie** Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7.

**Duiding** Jeroen De Man, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

## Achtergrond

In 2011 noteerde het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) 1 177 nieuw gediagnosticeerde gevallen van HIV-infectie in België<sup>1</sup>. Een post-expositie profylactische (PEP) behandeling wordt reeds aanbevolen na een professioneel of een niet-professioneel risico van HIV-overdracht<sup>2</sup>. Recent krijgt ook pre-expositie profylaxe (PrEP) steeds meer aandacht en in sommige landen wordt deze methode zelfs vermeld in richtlijnen over preventie en behandeling van seksueel overdraagbare infecties (SOI)<sup>3</sup>. Minerva publiceerde reeds eerder een duiding over het beschermende effect van PrEP bij homoseksuele mannen<sup>4</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE van 1980 tot april 2012; Cochrane Central Register of Controlled Trials
- WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov (voor lopende studies)
- referentielijsten van geïncludeerde studies; abstracts van conferenties
- geen taalrestrictie.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het effect van orale PrEP bestuderen bij personen met hoog risico van HIV-infectie
- exclusiecriteria: PrEP op basis van topische antiretrovirale middelen
- 12 studies geselecteerd uit 2 684 gevonden titels en abstracts; 6 afgewerkte studies geïncludeerd: dagelijkse monotherapie met TDF (tenofovir disoproxil fumarate) vs placebo; dagelijkse combinatietherapie met TDF en FTC (emtricitabine) vs placebo; dagelijkse vs intermitterende inname van combinatietherapie met TDF en FTC.

#### Bestudeerde populatie

- HIV-seronegatieve personen met hoog risico van besmetting: prostituees, personen in een serodiscordante relatie, intraveneuze druggebruikers, MSM (men who have sex with men), seksueel actieve jongvolwassenen
- exclusiecriteria: zwangere vrouwen, studies waarbij men de preventie van transmissie van moeder op kind beoogde
- in totaal 9 849 deelnemers (144 tot 4 758 per studie) tussen 18 en 65 jaar oud, vooral afkomstig uit Afrikaanse landen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in HIV-incidentie tussen de PrEP-groep en de placebogroep, uitgedrukt als relatief risico met 95% BI
- secundaire uitkomstmaat: therapietrouw voor PrEP
- ongewenste effecten van PrEP.

### Resultaten

- 2,04% HIV-infecties met TDF-FTC versus 3,92% met placebo: RR 0,49; 95% BI van 0,28 tot 0,85 (N=4 studies; n=8 918 deelnemers; I<sup>2</sup> 73%)
- 0,94% HIV-infecties met TDF versus 2,87% met placebo: RR 0,33; 95% van 0,20 tot 0,55 (N=2 studies; n=4 027 deelnemers; I<sup>2</sup> 0%)
- geen significante verschillen in therapietrouw en in ongewenste effecten tussen beide groepen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat PrEP met tenofovir (TDF) of tenofovir + emtricitabine (TDF-FTC) het risico van HIV-infectie reduceert bij personen met een hoog risico van blootstelling, waaronder serodiscordante partners, men who have sex with men, en andere mannen of vrouwen met een hoog risico.

**Financiering van de studie** Centre for Evidence-Based Health Care South Africa; Review for Africa Programme, South Africa; Nuffield Commonwealth Foundation, UK; South African Cochrane Center

**Belangenconflicten van de auteurs** geen bekend

## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review vertrekt van een zeer uitgebreide zoektocht in de literatuur naar zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies. Alleen de resultaten van gepubliceerde studies zijn geïnccludeerd in de meta-analyse. Screening, data-extractie en evaluatie van de kwaliteit van de geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De auteurs besloten dat het risico van **bias** globaal genomen beperkt was. Randomisatie en **concealment of allocation** tussen behandeling en placebo verliepen correct in alle studies. Bovendien waren op één na alle studies blind uitgevoerd. Belangrijk om op te merken is echter dat 2 van de 6 studies vroeger dan gepland onderbroken werden, omdat de preliminaire resultaten aangaven dat een beschermend effect onwaarschijnlijk was. Een mogelijke verklaring hiervoor is de lage therapietrouw die gemeten werd. Voor de verschillende subgroep analyses (naargelang type van behandeling en geslacht) is de **statistische heterogeniteit** berekend en zijn de resultaten gepoold volgens het **random effects model**. Naast statistische heterogeniteit was er ook belangrijke klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies (*zie verder*).

## Resultaten in perspectief

In deze systematische review met meta-analyse bleken zowel monotherapie met TDF als combinatietherapie met TDF en FTC effectief te zijn om het aantal besmettingen te beperken bij personen met een hoog risico van HIV-infectie. Voor beide strategieën kunnen we een NNT van ongeveer 50 berekenen. Omdat het aantal HIV-infecties per studie-arm lager was dan 200, beschouwen de onderzoekers de bewijskracht echter als matig.

De inclusie van een zeer heterogene populatie van hoogrisico personen verhoogt de externe validiteit van de studie. Anderzijds dringt de vraag zich op of een aparte analyse van deze zeer diverse risicogroepen niet beter zou geweest zijn, aangezien ze in de praktijk mogelijk een andere benadering vereisen. Hierbij merken we ook op dat een groot deel van de populatie afkomstig was uit Afrikaanse landen. Subgroep analyses op basis van risicogroep of inkomen zijn niet uitgevoerd. Het is niet duidelijk of en hoe PrEP in België kosteneffectief kan zijn. De kosten per persoon per jaar zouden momenteel meer dan 6000 euro bedragen. Recente studies in de Verenigde Staten tonen aan dat PrEP enkel kosteneffectief is bij populaties met een sterk verhoogd risicogedrag<sup>5,6</sup>. Identificatie en benadering van deze populatie blijft echter moeilijk.

Het effect van PrEP zal ook afhangen van de therapietrouw. Wat betreft therapietrouw blijkt uit deze studie dat er geen verschil was in gerapporteerde therapietrouw tussen de interventie- en de placebogroepen. We moeten echter opmerken dat de proportie van deelnemers waarbij de medicatie opspoorbaar was in het bloed significant lager was dan de gerapporteerde therapietrouw en dat er een verschil was tussen HIV-besmette en niet-HIV-besmette personen. Dat suggereert dat het gemeten effect zwakker is omwille van een lage objectief gemeten therapietrouw. Merken we hierbij echter meteen ook op dat deze situatie daarom beter aansluit bij de realiteit waar de therapietrouw mogelijk nog beperkter is omdat patiënten doorgaans minder goed en regelmatig zullen worden opgevolgd dan in studieverband. Personen met een hoog risico van blootstelling zullen wellicht hierbij nog minder therapietrouw zijn. Ook (mineure) ongewenste effecten zoals nausea en braken kunnen aan de basis liggen van verminderde therapietrouw. Naast mineu-

re ongewenste effecten zijn er mogelijk lange termijn toxische effecten verbonden aan de behandeling. In enkele van de hogergenoemde studies werd chronische nierinsufficiëntie vastgesteld die terug verdween na het stoppen van de behandeling. Dit ongewenste effect was reeds voordien gedocumenteerd<sup>7</sup>. Ook vestigen we de aandacht op het feit dat PrEP de incidentie van resistentie tegen antiretrovirale middelen zou kunnen verhogen wanneer er toch een infectie met HIV optreedt.

Tenslotte is er nog een ander uiterst belangrijk negatief punt van PrEP, namelijk de beïnvloeding van de houding van de patienten ten opzichte van andere preventiemiddelen, zoals condoomgebruik. Minerva benadrukte eerder het belang van adviezen (naast PrEP) om het risico van infectie te verminderen<sup>4</sup>. Het is echter zeer moeilijk te voorspellen hoe patiënten zullen reageren als PrEP gestart wordt. Enerzijds zou deze profylaxe een gevoel van veiligheid kunnen geven waardoor patiënten andere preventiemiddelen zoals condoomgebruik verwaarlozen<sup>8,9</sup>. Anderzijds vond men een verhoogd condoomgebruik indien het uitdelen van de medicatie gepaard ging met counseling voor risicoreductie. Met andere woorden, een correcte aanbreng van PrEP zou dus mogelijk de bewustwording van het besmettingsrisico kunnen verhogen.

## Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van methodologisch goed opgezette RCT's besluit dat pre-expositie profylaxe (PrEP) een beschermend effect heeft bij personen met een hoog risico van blootstelling aan HIV. De meeste studies vonden wel plaats in Afrikaanse landen.

## Voor de praktijk

In de meeste richtlijnen wordt pre-expositie profylaxe (PrEP) voor HIV nog niet vermeld<sup>3</sup>. Sommige aanbevelingen verwijzen echter wel naar deze aanpak<sup>4</sup>. Uit de hier besproken meta-analyse blijkt dat PrEP kan aangeraden worden aan personen met een hoog risico van blootstelling die gemotiveerd zijn om PrEP dagelijks in te nemen. Hierbij is het echter belangrijk om patiënten zeer goed in te lichten dat deze methode niet toelaat andere preventiemaatregelen achterwege te laten. Personen die risicogedrag vertonen moeten daarom nog steeds gestimuleerd worden om een condoom te gebruiken. Verder onderzoek naar de kosteneffectiviteit, therapietrouw, het effect van PrEP op andere profylactische maatregelen en op resistentie moeten eerst verder onderzocht worden vooraleer een duidelijke Belgische richtlijn kan opgesteld worden.

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

## Klinische vraag

Wat is het effect op recidiefkans en wat is de veiligheid van een mono-versus een bitherapie met plaatjesremmers, gestart tijdens de eerste drie dagen na een ischemisch CVA of TIA bij volwassen patiënten?

**Referentie** Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono anti-platelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66.

**Duiding** Jelle Demeestere, ASO Neurologie, UZ Leuven en Vincent Thijs, Dienst Neurologie, UZ Leuven

## Achtergrond

Het risico van een recidief beroerte is het hoogst de eerste uren en dagen na een TIA of een ischemisch CVA<sup>1</sup>. Om een recidief te vermijden raden de meeste richtlijnen aan om plaatjesremmers te starten nadat de diagnose van TIA of CVA gesteld is<sup>2-4</sup>. Het effect van aspirine als secundaire preventie na een ischemisch CVA is voldoende aangetoond<sup>5-7</sup>. Of het vroegtijdig (binnen de eerste drie dagen na het begin van de symptomen van een TIA of CVA) starten van een combinatie van aspirine met een andere plaatjesremmer zoals dipyridamol of clopidogrel de recidiefkans verder verkleint zonder verhoging van het bloedingsrisico, is nog onduidelijk.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

*Geraadpleegde bronnen*

- Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index; tot april 2011
- literatuurlijsten van relevante artikels en reviews.

*Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: RCT's die het gebruik van twee versus één plaatjesremmer vergelijken; <72u na het begin van een niet-embolisch TIA of CVA; zowel vrouwen als mannen ouder dan 18 jaar; zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies
- exclusiecriteria: niet-gecontroleerde studies; observationele studies; studies die mono- of bitherapie vergelijken met geen therapie; studies zonder gegevens over acute gebeurtenissen
- 12 studies geselecteerd: aspirine + clopidogrel versus aspirine (N=4), aspirine + clopidogrel versus clopidogrel (N=1), aspirine + dipyridamol versus aspirine (N=5), aspirine + dipyridamol versus dipyridamol (N=2), aspirine + dipyridamol versus clopidogrel (N=1).

*Bestudeerde populatie*

- 3 766 patiënten (25 tot 1 360 per studie) met recent ( $\leq 72$  uur) ischemisch CVA of TIA; gemiddelde leeftijd tussen 55 en 69 jaar; 53 tot 78% mannen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief CVA, zowel ischemisch, hemorrhagisch als onbepaald, zowel fataal als niet-fataal
- secundaire uitkomstmaten: combinatie van CVA, TIA, acuut coronair syndroom en sterfte; combinatie van niet-fataal CVA, MI en vasculaire dood; ernstig CVA (van lichte hinder in dagelijkse activiteiten tot overlijden); TIA; intracraniale bloeding; majeure bloeding; totale sterfte; vasculaire sterfte
- analyse volgens **random effects model**.

### Resultaten

- significante daling van het aantal recidieven van CVA met bi- (3,3%) versus monotherapie (5%); RR 0,67; 95% BI 0,49 tot 0,93;  $I^2=0\%$

- significante daling van de combinatie CVA, TIA, acuut coronair syndroom en sterfte met bi- (1,7%) versus monotherapie (9,1%); RR 0,71; 95% BI 0,56 tot 0,91;  $I^2=0\%$
- significante daling van de combinatie niet-fataal CVA, MI en vasculaire dood met bi- (4,4%) versus monotherapie (6%); RR 0,75; 95% BI 0,56 tot 0,99;  $I^2=0\%$
- geen statistisch significant verschil voor de andere secundaire uitkomstmaten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een bitherapie in vergelijking met een monotherapie van plaatjesremmers veilig en effectief blijkt te zijn om recidief CVA en een combinatie van vasculaire gebeurtenissen te reduceren bij patiënten met acuut ischemisch CVA of TIA. Deze resultaten moeten door prospectieve studies bevestigd worden.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs enkele auteurs waren betrokken bij de uitvoering van de geïncludeerde studies.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs beschrijven duidelijk het vooraf vastgelegde studieprotocol, alsook de gebruikte literatuurbronnen en zoektermen voor hun literatuurstudie. Naast het vermelden van de inclusie- en exclusiecriteria, geven ze ook een volledige lijst van de in- en uitgesloten studies. Ontbrekende gegevens zijn opgevraagd bij de eerste auteurs van de geïncludeerde studies. De reviewers zouden ook publicatiebias met behulp van een **funnel plot** nagekeken hebben, maar de resultaten hiervan vinden we niet terug in de publicatie.

De screening van de studies en de verwerking van de gegevens gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. De kwaliteit van de studies is beoordeeld volgens de methode van de Cochrane Collaboration. Voor 2 studies was de methode van randomisatie en van **concealment of allocation** niet duidelijk. Zes studies waren dubbel blind uitgevoerd en bij 8 studies gebeurde de analyse volgens intention to treat. In de plaats van een **fixed effects model** opteerden de auteurs voor een random effects model, omdat ze wilden anticiperen op een hoge graad van heterogeniteit. Na analyse van de resultaten bleek er echter geen **statistische heterogeniteit** te bestaan in de primaire onderzoeksresultaten. Uit de beschrijving van de studies kunnen we echter wel een belangrijke klinische heterogeniteit afleiden. Zo was er niet alleen een verschil in aantal geïncludeerde patiënten, maar ook in behandelingsduur en opvolgingsduur van de patiënten. Deze verschillen kunnen het uiteindelijke resultaat van de meta-analyse sterk vertekend hebben.

## Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie tonen aan dat het gebruik van twee in de plaats van één plaatjesremmer in de acute fase (<72 u) na ischemisch CVA of TIA de kans op recidief CVA verkleint, alsook de kans op 2 samengestelde eindpunten bestaande uit cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit en globale mortaliteit. Hoewel er een statistisch significante winst is in recidief CVA, valt het wel op dat de verschillende subgroepanalyses die de combinaties van aspirine + clopidogrel en van aspirine + dipyridamol vergeleken met monotherapie, geen statistisch significant winst konden aantonen.

Twee van de drie studies die de combinatie van aspirine + dipyridamol vergeleken met aspirine, zijn vroeger reeds uitgebreid besproken in Minerva<sup>8-9</sup>, alsook de enige studie die de combinatie van aspirine + dipyridamol vergeleek met clopidogrel<sup>10</sup>. We bespraken ook reeds 1 van de 5 studies die aspirine + clopidogrel vergeleken met aspirine<sup>11,12</sup> en de enige studie die aspirine + clopidogrel vergeleek met clopidogrel<sup>13</sup>.

De huidige meta-analyse gebruikt relatief kleine subgroepen van de geïncludeerde studies om het effect van een combinatie van 2 plaatjesremmers versus monotherapie in het vroege stadium (<72 u) van een TIA of een CVA te onderzoeken. Uiteindelijk gaat het om een klein aantal patiënten. Toekomstig grootschaliger prospectief onderzoek is dan ook noodzakelijk om de bijkomende meerwaarde van een bitherapie in het vroege stadium van een TIA of CVA te bevestigen. Omdat sommige componenten zoals fataal CVA, TIA, MI, hemorragisch CVA, vasculaire sterfte en globale sterfte zeer zelden voorkwamen is het zeer moeilijk om uit de secundaire samengestelde uitkomstmaten klinisch relevante besluiten te trekken<sup>14</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte meta-analyse besluit dat gebruik van twee versus één plaatjesremmer het risico van recidief cerebrale ischemie en de totale kans op vasculaire gebeurtenissen in de acute fase (<72 u) van ischemische beroerte of TIA verlaagt. Dat resultaat is echter gebaseerd op verschillende kleine subgroepen van klinisch zeer heterogene studies met vooral samengestelde uitkomstmaten. Op basis van deze studie blijft het voorlopig evenmin duidelijk of de winst opweegt tegen het gevaar van (majeure) bloedingen.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard raadt aan om na de diagnose van CVA of TIA zonder cardiale afwijkingen zoals hartritmestoornissen of kleplijden, meteen te starten met 160 mg aspirine en de behandeling met 80 mg per dag levenslang te gebruiken. Bij een CVA wordt de initiële behandeling met 160 mg aspirine verlengd tot 2 weken. Bij contra-indicaties voor aspirine is clopidogrel een goed alternatief<sup>2,3</sup>. Zich baserend op de ESPRIT-studie<sup>8</sup> en de CAPRIE-studie<sup>15</sup> raadt CKS<sup>4</sup> aan om bij TIA te starten met de combinatie aspirine en dipyridamol en bij CVA met clopidogrel in monotherapie. Omdat beide studies geen overtuigend effect konden aantonen, sluit Minerva zich voorlopig aan bij de NHC-Standaard. De bezwaren bij de resultaten van de huidige meta-analyse onderbouwen deze keuze.

## Referenties

- Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
- Van Binsbergen JJ, Verhoeven S, Van Bentum ST, et al. NHC-Standaard TIA (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:458-67.
- Verhoeven S, Beusmans CH, Van Bentum ST, et al. NHC-Standaard CVA. *Huisarts Wet* 2004;47:509-20.
- Stroke and TIA. Antithrombotic treatment. CKS 2009.
- Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
- CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
- Chevalier P. CVA of TIA: aspirine en dipyridamol combineren? *Minerva online* 27/09/2010.
- Bogaert M, Kaufman L. Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol na cerebrovasculair accident? *Minerva* 2009;8(5):60-1.
- Chevalier P. Clopidogrel: nog steeds onvoldoende CHARISMAtisch. *Minerva online* 28/03/2011.
- Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
- Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4(5):73-5.
- Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;9038:1329-39.

## Klinische vraag

Wat is de abstinentiegraad na minstens 6 maanden rookreductie versus abrupte rookstop bij rokers die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken? Wat is de veiligheid van het gebruik van farmacotherapie bij rookreductie?

**Referentie** Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.

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

## Achtergrond

Na een stoppoging hervallen de meeste rokers zonder hulp binnen 1 week en slechts 4% blijft na 1 jaar rookvrij<sup>1</sup>. Ook bij rookstopprogramma's liggen de hervalpercentages hoog. Zo zouden de gespecialiseerde rookstopcentra in het V.K. slechts 15% van de patiënten na 1 jaar rookvrij kunnen houden<sup>2</sup>. De meeste centra voor hulp bij rookstop, en ook de bestaande richtlijnen<sup>3,4</sup>, adviseren abrupte rookstop. Heel wat argumenten pleiten echter voor het promoten van een geleidelijke vermindering van het aantal sigaretten alvorens volledig te stoppen. Zo blijkt uit bevolkingsonderzoek dat ruim de helft van de rokers die van plan is te stoppen, kiezen voor de weg van de reductie<sup>5</sup>. Andere argumenten pro zijn: een tragere afbouw van nicotine geeft minder abstinentieverschijnselen, kleinere doelstellingen werken drempeleverlagend en verhogen het zelfvertrouwen, de deconditionering van rookgewoontes kan meer geleidelijk verlopen. Maar, alvorens deze methode kan worden aanbevolen is onderzoek naar de efficiëntie ervan versus abrupte rookstop noodzakelijk.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Tobacco Addiction Review Group Specialised Register met RCT's tot juli 2012, gevonden via CENTRAL, MEDLINE, EMBASE en PsycINFO
- manueel zoeken in gespecialiseerde tijdschriften, congresrapporten, referentielijsten van vroegere studies en reviews.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerd of quasi-gerandomiseerd onderzoek; rokers die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken; minstens 1 groep krijgt het advies om het aantal sigaretten te verminderen en minstens 1 groep krijgt het advies om abrupt te stoppen; gedragstherapie en farmacotherapie zijn gelijk verdeeld tussen beide groepen; rapportering van rookstop tot minstens 6 maanden na de stopdag
- inclusie van 10 studies, waarvan 7 uitgevoerd in de V.S.A., 1 in Oostenrijk, 1 in Zwitserland en 1 in Spanje; gebruik van farmacotherapie in 3 studies; 5 studies gaven face-to-face of telefonische gedragsondersteuning, 4 studies boden een handboek of een computerprogramma aan voor zelfhulp en 1 studie bood beide aan.

#### Bestudeerde populatie

- 3760 (14 tot 1277 per studie) sigarettenrokers (gemiddeld 25,4 sigaretten per dag); gemiddelde leeftijd van 42,8 jaar; evenveel mannen als vrouwen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: rookstop tot minstens 6 maanden na de stopdag; bij voorkeur biochemisch bevestigde rookstop i.p.v. (zelf-)rapportering van rookstop
- secundaire uitkomstmaten: aantal en aard van de ongewenste effecten.

### Resultaten

- geen verschil in rookstop tussen beide groepen (RR 0,94; 95% BI 0,79 tot 1,13); geen invloed van het gebruik van farmacotherapie of van gedragsondersteuning op de resultaten
- de 7 studies die geen geneesmiddelen gebruikten maakten geen melding van ongewenste effecten; de 3 studies die wel geneesmiddelen gebruikten rapporteerden ongewenste effecten die bij gebruik van nicotinevervangende therapie verwacht worden: pijnlijke mond, droge mond, gloeiende keel, hik, maagpijn.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een reductie van het aantal sigaretten vóór de stopdag gelijkaardige rookstopresultaten oplevert als abrupt stoppen met roken. Daarom kan aan patiënten de keuze gelaten worden tussen beide methodes. De reductiemethodes kan men uitvoeren met zelfhulpmateriaal en ondersteunen met gedragsbegeleiding en nicotinevervangende therapie vóór het stoppen. Om toekomstig beleid en nieuwe interventies te onderbouwen is het nodig om verder te onderzoeken welke reductiemethode het meest effectief is en welk type rokers men het meest kan helpen met een bepaalde strategie.

**Financiering van de studie** University of Birmingham; University of Vermont; National Institute for Health Research and the National Health Service; the UK Centre for Tobacco Control Studies; Fletcher Allen Health Care

**Belangenconflicten van de auteurs** alle auteurs deden consultancy-activiteiten en onderzoek voor farmaceutische bedrijven die rookstopmedicatie produceren; 1 van de auteurs verrichtte universitair onderzoek dat gefinancierd werd door een producent van nicotinevervangende producten.



## Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse verliep volgens de methode van de Cochrane Collaboration. Twee onderzoekers zochten naar relevante artikels in het Cochrane Tobacco Addiction Review Group Specialised Register, dat zich baseert op CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO en in 2012 herwerkt is. Door de aanvullende manuele zoektocht is de kans op publicatiebias eerder gering. Het kleine aantal studies maakte het echter niet mogelijk om publicatiebias op te sporen. De uiteindelijke inclusie, data-extractie en methodologische beoordeling van de geïncludeerde studies gebeurden door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De 2 recentste studies vertoonden voor de 3 onderzochte domeinen (randomisatie, **concealment of allocation** en verwerking van ontbrekende gegevens) geen enkel risico van **bias**. Een **sensitiviteitsanalyse** kon aantonen dat de resultaten van de meta-analyse niet beïnvloed waren door inclusie van 2 studies met risico van bias voor 3 domeinen en 2 studies met risico van bias voor 2 domeinen. Uit een andere sensitiviteitsanalyse bleek ook dat een wel of niet gevalideerde meting van rookstop geen invloed had op de resultaten. Niettegenstaande de afwezigheid van **statistische heterogeniteit** verschilden de studies wel in follow-up, waardoor het niet mogelijk was om de absolute cijfers van rookstop te poolen.

## Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie tonen aan dat er bij volwassen rokers die proberen om te stoppen, geen verschil bestaat in abstinentiëgraad tussen abrupte rookstop en geleidelijke vermindering. Dat resultaat moeten we echter voorzichtig interpreteren. Vooreerst is het gebaseerd op een gering aantal studies. Van de aanvankelijk 543 gevonden studies werden er uiteindelijk slechts 10 studies geïncludeerd in de meta-analyse. In vergelijking met een vorige versie<sup>6</sup> zijn er geen nieuwe studies geïncludeerd. Zeven studies dateren van vóór 2000 en alleen voor de recentste studies is het zeker dat ze methodologisch correct zijn uitgevoerd (zie hoger).

In hun discussiegedeelte suggereren de auteurs zelf enkele verklaringen voor het gevonden resultaat. Zo zouden patiënten vlugger geneigd zijn om te stoppen met roken wanneer ze kleinere doelstellingen voor ogen hebben. Resultaten uit observationeel onderzoek bevestigen dit. Rookreductie leidde niet alleen tot een afname in zelfgerapporteerde tabaksconsumptie, maar ook tot een toegenomen motivatie voor volledige abstinentie<sup>7</sup>. Ander onderzoek wijst er dan meteen weer op dat verdere en meer doorgedreven interventies noodzakelijk zijn om na initiële rookreductie blijvende rookstop te bereiken<sup>8</sup>. Een belangrijk inclusiecriteria voor deze meta-analyse was trouwens dat de deelnemers de intentie moesten hebben om volledig te stoppen met roken. Het was m.a.w. niet de bedoeling om na rookreductie verder te blijven roken. Hier volgt dan ook meteen een belangrijke implicatie voor de klinische praktijk: de primaire doelstelling van een geleidelijke afbouw blijft een volledige rookstop.

We zouden intuïtief kunnen verwachten dat een reductieprogramma wellicht meer kans op slagen heeft wanneer geneesmiddelen gebruikt worden. De subgroepanalyses tonen nochtans aan dat de resultaten niet afhangen van de manier waarop rookstopbegeleiding plaatsvindt, noch van het wel of niet gebruiken van farmacotherapie. De gebruikte geneesmiddelen beperkten zich tot nicotinevervangende middelen. Bupropion en varenicline kwamen niet aan bod en misschien is het mogelijk dat deze middelen de kans op rookstop na rookreductie versterken. Jammer ook dat we uit deze meta-analyse niet kunnen afleiden of nicotinevervangende middelen tijdens de reductiepe-

riode aanleiding geven tot meer ernstige ongewenste effecten. Volgens een recente review zou dit echter niet het geval zijn<sup>9</sup>. Door een tekort aan studies en door de klinische heterogeniteit tussen de studies kan deze meta-analyse geen antwoorden geven op vragen als: welke reductiemethode (bijvoorbeeld 'met' versus 'zonder' vast afbouwschema) is het meest effectief? wat is de ideale periode waarover een reductieprogramma kan worden uitgevoerd? welk type rokers (bv. zware rokers versus occasionele rokers) komt in aanmerking voor rookreductie? kan rookreductie ook worden geadviseerd aan rokers die niet geïnteresseerd zijn in een totale rookstop? Uit verschillende reviews blijkt immers dat advies tot rookreductie bij rokers die niet gemotiveerd zijn om te stoppen de kans op een latere stoppoging kan verhogen<sup>10,11</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch uiterst zorgvuldig uitgevoerde meta-analyse besluit op basis van 10 RCT's dat er bij rokers die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken na 6 maanden geen verschil in abstinentiëgraad bestaat tussen rookreductie en abrupte rookstop.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard over stoppen met roken spreekt zich niet uit over rookreductie versus abrupte rookstop wanneer een stopdatum is afgesproken<sup>3</sup>. CKS adviseert in de eerste plaats een abrupte rookstop. Wanneer dat niet mogelijk is kan men overwegen om vooraf met behulp van nicotinevervangende medicatie het aantal sigaretten te verminderen. De boodschap dat volledig stoppen veruit de beste optie is en dat verminderen met roken geen alternatief is voor volledig stoppen, moet hierbij gehandhaafd blijven<sup>4</sup>. De resultaten van de hier besproken meta-analyse suggereren dat rookreductie niet tot minder goede resultaten zal leiden dan abrupte rookstop. Welk type patiënt voor deze aanpak het meeste in aanmerking komt, welke de beste reductiemethode is, en over welke periode de reductie best wordt gespreid is uit deze meta-analyse niet af te leiden.

## Referenties

- Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99:29-38.
- Ferguson J, Bauld L, Chesterman J, Judge K. The English smoking treatment services: one year outcomes. *Addiction* 2005;100(suppl2):59-69.
- Chavannes NH, Kaper J, Frijling BD, et al. NHC-Standaard Stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2007;50:306-14.
- National Institute for Health and Care Excellence, Clinical Knowledge Summaries. Smoking cessation. Last revised in October 2012.
- Hughes JR, Callas PW, Peters EN. Interest in gradual cessation. *Nicotine Tob Res* 2007;9:671-5.
- Lindson N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Issue 11.
- Pisinger C, Vestbo J, Borch-Johnsen K, Jørgensen T. Smoking reduction intervention in a large population-based study. The Inter99 study. *Prev Med* 2005;40:112-18.
- Cropsey KL, Jackson DO, Hale GJ, et al. Impact of self-initiated pre-quit smoking reduction on cessation rates: results of a clinical trial of smoking cessation among female prisoners. *Addict Behav* 2011;36:73-8.
- Moore D, Aveyard P, Connock M, et al. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:867-80.
- Hughes JR, Carpenter MJ. Does smoking reduction increase future cessation and decrease disease risk? A qualitative review. *Nicotine Tob Res* 2006;8:739-49.
- Asfar T, Ebbert JO, Klesges R, Relyea GE. Do smoking reduction interventions promote cessation in smokers not ready to quit? *Addict Behav* 2011;36:764-8.

## Klinische vraag

Welke verzameling van factoren beïnvloedt het meest de levenskwaliteit tijdens het levenseinde bij terminale kankerpatiënten?

**Referentie** Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HC. Factors important to patients' quality of life at the end of life. *Arch Intern Med* 2012;172:1133-42.

**Duiding** Mieke Vermandere, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

## Achtergrond

Wanneer een curatieve behandeling bij kankerpatiënten niet langer meer mogelijk is, verandert de zorgfocus van genezing (CURE) naar optimalisering van de levenskwaliteit (CARE) tijdens het levenseinde. Een cross-sectionele studie kon reeds aantonen dat bepaalde factoren zowel voor artsen, andere professionele zorgverleners, mantelzorgers als patiënten belangrijk zijn tijdens het levenseinde. Hierbij gaat het dan bijvoorbeeld om adequate pijnstilling en symptoomcontrole, zich kunnen voorbereiden op het overlijden, het gevoel krijgen dat het levensdoel bereikt is, mee kunnen beslissen over de therapiekeuze en integrale zorgaanpak<sup>1</sup>. Welke verzameling van factoren nu het meest de levenskwaliteit aan het levenseinde bij kankerpatiënten in de terminale fase beïnvloedt is echter nog niet onderzocht.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- rekrutering van kankerpatiënten in 5 centra voor kankerbestrijding in de V.S. tussen 1/9/2002 en 28/2/2008
- inclusiecriteria: kankerpatiënten van minstens 20 jaar oud met metastasen op afstand, ziekteresistentie voor eerstelijnschemotherapie, een ingeschatte levensverwachting van minder dan zes maanden, ondersteund door een mantelzorger, beschikkend over voldoende uithoudingsvermogen
- exclusiecriteria: patiënt of mantelzorger vertoont cognitieve achteruitgang of kan geen Engels of Spaans spreken
- 1 015 patiënten kwamen in aanmerking voor deelname op basis van hun dossier en na bevestiging door hun arts; 289 patiënten weigerden deel te nemen.

### Onderzoekopzet

- multicenter, prospectieve, longitudinale cohortstudie in de V.S.
- na inclusie werden patiënten en mantelzorgers door getrainde onderzoekers ondervraagd over sociodemografische kenmerken, zelfredzaamheid, gebruikte copingstrategieën, religiositeit/spiritualiteit, voorkeuren voor zorg bij het levenseinde en of deze met de arts overlegd zijn, gebruik van pastorale en mentale zorg, aanwezigheid van depressie, angststoornis, posttraumatische stressstoornis, paniekstoornis, kwaliteit van de arts-patiëntrelatie, sociale ondersteuning, aanwezigheid van co-morbiditeit, inschatting van de levenskwaliteit met de **McGill Quality of Life Questionnaire**<sup>2</sup> en gezondheidsstatus
- na het overlijden van de patiënt werd door artsen en mantelzorgers een vragenlijst ingevuld met plaats van overlijden, toegediende zorgen en levenskwaliteit van de patiënt (psychologisch lijden, fysiek lijden, algemene levenskwaliteit) in de laatste levensweek.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: verzameling van factoren die het best de levenskwaliteit van de patiënt in de laatste levensweek voorspelt
- univariate en **multivariate analyse** van de gegevens verkregen tijdens het interview en na overlijden.

### Resultaten

- gegevens van 396 patiënten die stierven tijdens de studieperiode kon men verwerken; de gemiddelde leeftijd bedroeg 58,7 (SD 12,5) jaar; het betrof 97,5% mannen; de overlevingsduur was mediaan 125 dagen
- een verzameling van 9 factoren kon 17,7% van de variantie in levenskwaliteit voorspellen: religieus gebed of meditatie (2,5%), locatie waar de zorg geboden werd (1,8%), pastorale zorg in het ziekenhuis (1,0%) en goede zorgrelatie met de arts (0,7%) waren positieve factoren; verblijf op een afdeling intensieve zorgen in de laatste levensweek (4,4%), overlijden in het ziekenhuis (2,7%), bezorgdheid van de patiënt (2,7%), sondevoeding in de laatste levensweek (1,1%) en chemotherapie tijdens de laatste levensweek (0,8%) waren negatieve factoren voor de levenskwaliteit.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat terminale kankerpatiënten die hospitalisaties en opnames op een afdeling intensieve zorgen vermijden, die zich minder zorgen maken, die bidden of mediteren, die bezoek krijgen van een pastor in het ziekenhuis en die een goede zorgrelatie hebben met hun artsen, de beste levenskwaliteit hebben tijdens het levenseinde.

**Financiering van de studie** National Institute of Mental Health; National Cancer Institute; Center for Psychosocial Epidemiology and Outcomes Research, Dana-Farber Cancer Institute

**Belangenconflicten van de auteurs** geen gerapporteerd

## Methodologische beschouwingen

Deze cohortstudie is methodologisch van goede kwaliteit. De rekrutering en de in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven, alsook de meest frequente redenen voor niet-deelname. De onderzoekers voeren zowel een uni- als een multivariate analyse uit om de belangrijkste factoren te extraheren die de levenskwaliteit tijdens het levenseinde beïnvloeden. Tabellen geven alle relevante stappen van deze analyse uitvoerig weer. Het feit dat men de levenskwaliteit van de patiënt 2 tot 3 weken na het overlijden liet scoren door een arts en een mantelzorgverlener, kan wel voor een belangrijke **bias** gezorgd hebben. Het is haast niet te vermijden dat artsen en mantelzorgverleners op basis van hun eigen beleving (schuldgevoel, machteloosheid, berusting,...) de levenskwaliteit van een patiënt tijdens de laatste levensweek anders zullen scoren dan wanneer de patiënt zichzelf een score had moeten geven. Alhoewel we dit als een methodologische beperking kunnen beschouwen moeten we ons wel realiseren dat het niet zo evident is om hiervoor alternatieve methoden te bedenken.

## Resultaten in perspectief

Vooreerst moeten we aanmanen de resultaten van deze studie met voorzichtigheid te interpreteren. Na inclusie scoorden alle patiënten hun eigen levenskwaliteit zelf door middel van de gevalideerde McGill Quality of Life Questionnaire<sup>2</sup>. De levenskwaliteit tijdens de laatste levensweek werd echter beoordeeld door de optelsom te maken van drie scores (psychologisch, somatisch en algemeen welzijn) na het overlijden ingevuld door de arts en een mantelzorgverlener. We hadden het bij de bespreking van de methodologie reeds over de mogelijke bias die deze methode met zich meebrengt. Maar, we moeten er ook rekening mee houden dat het optellen van slechts een psychologische en somatische component indruist tegen de visie van de WCO over een palliatieve patiënt. De WCO onderscheidt namelijk 4 dimensies: een somatische, psychologische, spirituele en sociale dimensie<sup>3</sup>. Bovendien is levenskwaliteit in palliatieve en terminale zorg zeer complex en multifactorieel en bestaat er nog geen eenduidige definitie voor<sup>4</sup>.

Eerder bespraken we in Minerva een systematische review<sup>5</sup> die aantoonde dat er sterk bewijs is voor de effectiviteit van verschillende behandelingen voor kankerpijn, voor de behandeling van dyspnoe bij COPD (medicamenteus of door longrevalidatie) en voor psychosociale hulp in het geval van depressie bij kankerpatiënten. Voor interventies in verband met advance care planning, zorgcontinuïteit en werkbelasting met registratie van de tevredenheid van de zorgverleners is de effectiviteit slechts matig onderbouwd<sup>6,7</sup>. De opzet van de hier besproken studie is helemaal anders en laat niet toe om rechtstreeks conclusies te trekken over bepaalde (organisatorische) handelingen binnen de palliatieve zorg. Ze levert ons wel waardevolle inzichten over 9 factoren die ongeveer 20% van de variatie in levenskwaliteit bepalen aan het einde van het leven. Dat betekent echter ook dat 80% van de variatie nog onbekend is. Steeds meer studies suggereren immers andere factoren die van invloed kunnen zijn op de levenskwaliteit in de palliatieve zorg, zoals persoonlijkheidskenmerken<sup>8</sup>, opleidingsniveau, etniciteit, taal, culturele competenties van de zorgverleners, en de kwaliteit van de communicatie en de zorgrelatie tussen arts en patiënt<sup>9</sup>.

Zo toont deze studie aan dat de levenskwaliteit van terminale patiënten beter is als zij thuis verzorgd kunnen worden, zonder sondevoeding of chemotherapie, met een arts in de buurt met

wie ze een goede zorgrelatie hebben en wanneer men tegemoet komt aan de spirituele nood van de patiënt. Verder onderzoek naar het effect van mogelijke interventies die deze inzichten implementeren zijn echter noodzakelijk.

## Besluit van Minerva

Uit deze cohortstudie kunnen we besluiten dat de levenskwaliteit van terminale kankerpatiënten vooral zal verbeteren als deze patiënten thuis verzorgd kunnen worden, zonder invasieve therapieën, als er een goede zorgrelatie is met de behandelende arts, wanneer men tegemoet komt aan de spirituele nood van de patiënt en als patiënten ook thuis kunnen sterven.

## Voor de praktijk

Wanneer de focus van de behandeling verandert van genezen (CURE) naar verzorgen (CARE), kunnen we nog heel veel doen om de levenskwaliteit van patiënten te verbeteren. Bij de zorg om het levenseinde gaat het erom pijn en andere symptomen te voorkomen en te behandelen, zorgverleners en naasten te ondersteunen, de continuïteit van de zorg te verzekeren, onbevooroordeeld beslissingen te nemen, te waken over het spirituele welzijn, over het behoud van de functionele capaciteiten en eventueel over een verlenging van de levensduur<sup>1</sup>. De hier besproken studie toont aan dat een goede levenskwaliteit aan het einde van het leven niet alleen gelijk staat met de afwezigheid van pijn en symptomen. Uit deze studie blijkt dat we, indien mogelijk en wenselijk, moeten streven naar het thuis optimaal verzorgen van terminale kankerpatiënten en het vermijden van ziekenhuisopnames, sondevoeding of chemotherapie in de laatste levensweek.

## Referenties

1. Steinhilber KE, Christakis NA, Clipp EC, et al. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians, and other care providers. *JAMA* 2000;284:2476-8.
2. Cohen SR, Mount BM, Bruera E, et al. Validity of the McGill Quality of Life Questionnaire in the palliative care setting: a multi-centre Canadian study demonstrating the importance of the existential domain. *Palliat Med* 1997;11:3-20.
3. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:91-6.
4. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA* 1994;272:619-26.
5. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147-59.
6. Chevalier P, Sturtewagen J-P. Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen? *Minerva* 2008;7(9):132-5.
7. Chevalier P, Soenen K, Sturtewagen J-P, Vanhalewyn M. Zorg bij het levenseinde: is er ook hier nood aan 'evidentie'? [Editoriaal] *Minerva* 2008;7(9):129.
8. Siassi M, Weiss M, Hohenberger W, et al. Personality rather than clinical variables determines quality of life after major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52:662-8.
9. Zonderman AB, Evans MK. Improving patients' quality of life at the end of life: comment on "factors important to patients' quality of life at the end of life". *Arch Intern Med* 2012;172:1142-4.

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) het effect en de veiligheid van sartanen in monotherapie of in combinatie met een ACE-inhibitor versus placebo of een ACE-inhibitor?

**Referentie** Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 4.

**Duiding** Gilles De Keulenaer, Dienst Cardiologie, AZ Middelheim; Laboratorium voor Fysiologie, Universiteit Antwerpen

## Achtergrond

Bij patiënten met chronisch hartfalen en gedaalde linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) wordt sterk aanbevolen om zo vroeg mogelijk te starten met ACE-inhibitoren. Wanneer de ACE-remming hoesten uitlokt, raadt men aan om ACE-inhibitoren te vervangen door sartanen<sup>1</sup>. Het effect van sartanen bij chronisch hartfalen is echter nog onvoldoende aangetoond. Een vroegere systematische review en meta-analyse toonde met sartanen versus placebo een significante daling van totale mortaliteit en hartfalen-gerelateerde hospitalisaties<sup>2</sup>. Nochtans onderzochten verschillende RCT's ook het effect van sartanen op het totale aantal hospitalisaties (dus ook niet hartfalen-gerelateerde hospitalisaties) en medicatiestop wegens ongewenste effecten<sup>3-6</sup>. Momenteel zijn deze uitkomstmaten door geen enkele meta-analyse in rekening gebracht<sup>2,7,8</sup>. Ze zijn nochtans van belang om een duidelijker beeld te krijgen van de voor- en nadelen van sartanen voor de behandeling van hartfalen.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- bestaande systematische reviews over dit onderwerp
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, HTA, DARE vanaf mei 2001 tot juli 2010.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde studies bij patiënten met symptomatisch hartfalen; interventiegroep die een sartan en parallelle controlegroep die een placebo of ACE-inhibitor (ACE-I) kreeg; mortaliteit- en morbiditeitscijfers gerapporteerd; minstens 4 weken behandeling
- exclusiecriteria: co-behandeling met andere niet-gerandomiseerde studiemedicatie; resultaten gepubliceerd als abstract of in non-peer review tijdschriften
- 24 studies geïncludeerd; 33 tot 5 010 patiënten per studie; follow-up varieert van 4 weken tot 4 jaar.

#### Bestudeerde populatie

- 25 051 patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen (NYHA II-IV); 17 900 met LVEF  $\leq 40\%$  en 7 151 met LVEF  $> 40\%$ ; gemiddelde leeftijd 54 tot 73,5 jaar; 0 tot 60% vrouwen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: totale mortaliteit (cardiovasculaire + niet-cardiovasculaire mortaliteit), cardiovasculaire morbiditeit (CVA + myocardinfarct (MI)), totaal aantal hospitalisaties, hospitalisaties door hartfalen (verslechterende symptomen van hartfalen, complicaties van de behandeling voor hartfalen, syncope of ritmestoornis door hartfalen), hospitalisaties omwille van andere redenen
- secundaire uitkomstmaten: medicatiestop wegens ongewenste effecten
- meta-analyses volgens fixed effects model.

### Resultaten

- totale mortaliteit: niet gedaald met sartanen versus placebo (N=9 met LVEF  $\leq 40\%$  en N=2 met LVEF  $> 40\%$ ) of versus ACE-I (N=8); evenmin gedaald met sartanen + ACE-I versus ACE-I (N=7)
- cardiovasculaire morbiditeit: toename van MI (RR 1,44; 95% BI 1,03 tot 2,01; NNH=52) zonder afname van CVA met candesartan versus placebo (N=2 met LVEF  $\leq 40\%$ ); geen afname

van CVA noch van MI met sartanen versus ACE-I (N=2); afname van MI (RR 0,64; 95% BI 0,44 tot 0,92; NNT=50) zonder afname van CVA met sartanen + ACE-I versus ACE-I (N=1)

- aantal hospitalisaties:
  - ~ totaal aantal hospitalisaties: geen verschil tussen sartanen en placebo (N=2 met LVEF  $> 40\%$  en N=2 met LVEF  $\leq 40\%$ ), noch tussen sartanen en ACE-I (N=4), noch tussen sartanen + ACE-I en ACE-I (N=2)
  - ~ aantal hartfalengerelateerde hospitalisaties: geen verschil tussen sartanen en placebo bij patiënten met LVEF  $> 40\%$  (N=2) en tussen sartanen en ACE-I (N=4); significante daling met candesartan versus placebo bij patiënten met LVEF  $\leq 40\%$  (RR 0,71; 95% BI 0,61 tot 0,82; NNT=13; N=3) en met sartanen + ACE-I versus ACE-I (RR 0,81; 95% BI 0,74 tot 0,89; NNT=23; N=4)
  - ~ aantal hospitalisaties omwille van andere redenen: geen verschil tussen sartanen en ACE-I (N=4); significante toename met sartanen versus placebo (RR 1,06; 95% BI 1,01 tot 1,12; NNH=72; 2 studies met LVEF  $> 40\%$  en 2 studies met LVEF  $\leq 40\%$ ) en met sartanen + ACE-I versus ACE-I (RR 1,07; 95% BI 0,98 tot 1,18; N=2)
- medicatiestop omwille van ongewenste effecten: hoger met sartanen dan met placebo (RR 1,19; 95% BI 1,09 tot 1,30; NNH=72; N=8) en hoger met sartanen + ACE-I dan met ACE-I (RR 1,34; 95% BI 1,19 tot 1,51; NNH=27; N=4); lager met sartanen dan met ACE-I (RR 0,63; 95% BI 0,52 tot 0,76; NNT=17; N=6).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen en gedaalde of bewaarde ejectiefractie sartanen de totale mortaliteit of morbiditeit niet doen dalen in vergelijking met placebo of ACE-inhibitoren. In verband met medicatiestop omwille van ongewenste effecten worden sartanen wel beter verdragen dan ACE-inhibitoren, maar ze zijn niet even veilig en worden niet even goed verdragen als placebo. De combinatie van sartanen en ACE-inhibitoren heeft geen effect op totale mortaliteit of op het totaal aantal hospitalisaties, maar gaat gepaard met een belangrijkere medicatiestop omwille van ongewenste effecten in vergelijking met ACE-inhibitoren alleen.

Financiering van de studie NIHR, UK Cochrane Collaboration Programme Grant, UK

Belangenconflicten van de auteurs geen

## Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review werd reeds in 2001 door de Cochrane Collaboration gepubliceerd<sup>9</sup>. De resultaten werden echter in een ander tijdschrift gepubliceerd<sup>7</sup> zonder rapportering van de zoekstrategie. Hierdoor kunnen we niet beoordelen of de zoekstrategie van het oorspronkelijke protocol nauwkeurig gevolgd werd. Omdat latere meta-analyses geen studies vóór 2001 aan het licht brachten, begonnen de auteurs van de huidige systematische review hun zoektocht vanaf 2001. De **funnel plot** die de auteurs uitvoerden is niet asymmetrisch maar door het geringe aantal (N=24) studies blijft publicatiebias niet uitgesloten. De kwaliteit van de geïncludeerde studies werd door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld volgens de methode van de Cochrane Collaboration<sup>10</sup>. Van de 24 geïncludeerde studies beschreven er slechts 2 de sequentie van randomisatie en 4 de **concealment of allocation**. Blinding van de effectbeoordeelaars is niet beschreven in 9 studies en geen enkele studie controleerde of de blinding correct was uitgevoerd. Selectieve rapportering was een risico in één grotere RCT. De auteurs voerden geen **sensitiviteitsanalyse** uit op basis van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Tussen de studies bestond er belangrijke klinische heterogeniteit. De grote variatie in leeftijd en geslachtsverdeling laat vermoeden dat er ook belangrijke verschillen bestonden in co-morbiditeit en co-medicatie tussen de verschillende studiepopulaties. Ook het aantal patiënten per studie en de follow-up van de studies was sterk verschillend.

## Resultaten in perspectief

Naar analogie met vroegere meta-analyses<sup>2,7,8</sup> toont deze meta-analyse aan dat op het vlak van totale mortaliteit sartanen niet beter zijn dan ACE-inhibitoren bij patiënten met symptomatisch chronisch hartfalen en gedaalde of bewaarde LVEF. Of sartanen evenwaardig zijn aan ACE-inhibitoren mogen we uit deze studie niet afleiden. Om dit te kunnen stellen zijn er studies met een non-inferioriteitsprotocol vereist. Verwonderlijk is wel dat uit deze meta-analyse ook blijkt dat sartanen niet superieur zijn ten opzichte van placebo op het vlak van mortaliteit en morbiditeit. Misschien heeft dit te maken met de betrekkelijk korte follow-up van gemiddeld 555 dagen in de grootste studie (tot 90% van de gegevens) die deze uitkomstmaat met sartanen evalueerde of misschien hadden de patiënten in deze studie een lager risico-profiel dan deze in placebogecontroleerde studies met ACE-inhibitoren.

Een meerwaarde van deze meta-analyse is dat ze ook gegevens over hospitalisatie analyseerde. Hospitalisatie is immers een belangrijke indicator voor morbiditeit. Drie van de vier grootste studies rapporteerden over hospitalisatie, wat de externe validiteit van deze resultaten ten goede komt. Er was geen verschil in het totaal aantal hospitalisaties tussen sartanen en placebo, noch tussen sartanen en ACE-inhibitoren. Wel zien we dat de winst van sartanen versus placebo op het vlak van hartfalengerelateerde hospitalisaties bij patiënten met LVEF ≤40% teniet wordt gedaan door de ongunstige resultaten op het vlak van hospitalisaties die geen verband hadden met hartfalen. Deze 'nieuwe' vaststelling is belangrijk want in afwezigheid van een bewezen effect van sartanen op de totale mortaliteit komt de meerwaarde van sartanen bij symptomatisch hartfalen daardoor ernstig in het gedrang. In hun discussiegedeelte waarschuwen de auteurs echter dat het lang niet zeker is of deze vaststelling uniek is voor sartanen. Ze refereren hiervoor naar een meta-analyse over het effect van ACE-inhibitoren bij hartfalen<sup>11</sup>. Pooling van 2 studies

die over hospitalisatie rapporteerden toonde met enalapril een afname van hartfalengerelateerde hospitalisaties (RR 0,69; 95% BI 0,63 tot 0,77), maar een toename van hospitalisaties door andere oorzaken (RR 1,10; 95% BI 1,04 tot 1,16).

Behandeling met een sartaan leidde tot meer onderbrekingen van de behandeling omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo, maar minder frequent in vergelijking met een ACE-inhibitor. De auteurs waarschuwen echter voor een selectie van patiënten in sommige geïncludeerde studies. De uitsluiting van patiënten die vooraf slecht hadden gereageerd op sartanen of ACE-inhibitoren zou kunnen geleid hebben tot een onderschatting van de ongewenste effecten met sartanen.

Deze meta-analyse toont tenslotte ook aan dat de combinatie van sartanen en ACE-inhibitoren tot een belangrijke toename van ongewenste effecten leidt, zonder additionele winst op het vlak van mortaliteit en morbiditeit. De belangrijke toename van ongewenste effecten met een combinatietherapie werd ook voor andere indicaties aangetoond<sup>12</sup>.

## Besluit van Minerva

Uit deze systematische review kunnen we besluiten dat sartanen in vergelijking met placebo en ACE-inhibitoren geen meerwaarde hebben op het vlak van totale mortaliteit en totaal aantal hospitalisaties bij patiënten met symptomatisch hartfalen en dit onafhankelijk van de linkerventrieklejectiefractie. Sartanen geven minder aanleiding tot medicatiestop omwille van ongewenste effecten. Met sartanen zien we wel een stijging van het aantal hospitalisaties omwille van andere oorzaken dan hartfalen, maar het is op basis van deze studie niet zeker of dit alleen geldt voor sartanen en niet voor ACE-inhibitoren. De combinatie van een sartaan en een ACE-inhibitor bij patiënten met een LVEF ≤40% heeft geen effect op de totale mortaliteit en het totaal aantal hospitalisaties, maar doet het aantal ongewenste effecten toenemen.

## Voor de praktijk

Bij patiënten met chronisch hartfalen en gedaalde linkerventrieklejectiefractie (LVEF) start men zo vroeg mogelijk met ACE-inhibitoren (GRADE 1A). Bij klinisch stabiele patiënten voegt men aan deze behandeling een bèta-blokker toe (GRADE 1A). Wanneer de ACE-inhibitor hoesten uitlokt, wordt hij vervangen door een sartaan (GRADE 1A). Is de combinatie ACE-remmer/bèta-blokker of sartaan/bèta-blokker onvoldoende effectief, dan voegt men spironolacton toe (GRADE 1A)<sup>1,13</sup>. Het effect van ACE-inhibitoren en sartanen bij chronisch hartfalen en bewaarde LVEF is niet aangetoond<sup>1,8,13</sup>. De resultaten van de hier besproken systematische review wijzigen deze aanbevelingen niet.

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

## Cross-over studies: wanneer toepassen?

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en  
Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Cross-over studies zijn minder geschikt om uitkomsten te bestuderen die blijvend zijn zoals bijvoorbeeld overlijden of CVA. We gebruiken ze bij voorkeur om interventies te bestuderen waarvan het effect alleen aanhoudt zolang de interventie duurt m.a.w. wanneer na het stoppen de deelnemer terugkeert naar een staat van vóór de interventie. Intermediaire uitkomstmaten bij stabiele chronische aandoeningen die op relatief korte termijn meetbaar zijn zoals bloeddruk, pijn, glykemie of longfunctie lenen zich dus goed voor een cross-over design.

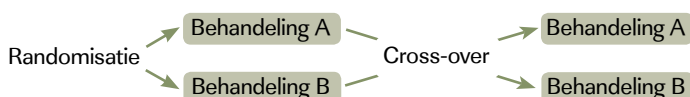
Cross-over studies zijn een alternatief voor studies met parallelle groepen. Het belangrijkste voordeel is dat er minder patiënten nodig zijn voor inclusie. Echter, dezelfde regels i.v.m. blinding en randomisatie bij studies met parallelle groepen zijn ook hier van toepassing. Het 'carry-over' effect en een belangrijke uitval zijn de belangrijkste bronnen voor onbetrouwbare resultaten.

### Voorbeeld

De controle van het hartritme is een doelstelling bij de behandeling van voorkamerfibrillatie. Er zijn echter weinig gegevens over de relatieve doeltreffendheid van calciumantagonisten en bèta-blokkers en van de verschillende geneesmiddelen in elke klasse. Om dit te bestuderen werd een cross-over studiedesign gebruikt: men randomiseerde 60 patiënten toegesteld aan 4 verschillende geneesmiddelen (diltiazem 360 mg/d, verapamil 240 mg/d, metoprolol 100 mg/d of carvedilol 25 mg/d) die een invloed hebben op het hartritme. Om de invloed van het 'carry-over' effect te minimaliseren, was zowel de startmedicatie als de volgorde van de verschillende behandelingen gerandomiseerd. Als uitkomstmaat koos men voor het hartritme over 24 uur gemeten met holtermonitoring. Er was een uitval van 25% wat de betrouwbaarheid van de uitkomst hypothekeert. De redenen van uitval zijn wel uitgebreid toegelicht in de resultatensectie.

### Het design

De meest voor de hand liggende opzet van een cross-over studie is het AB/BA design. De deelnemers aan de studie randomiseert men niet voor de behandeling zoals bij een studie met parallelle groepen maar randomiseert men voor de opeenvolging van de verschillende behandelingen. Elke deelnemer aan de studie zal dus elke onderzochte behandeling tijdens opeenvolgende periodes krijgen. De uitkomsten meet men dan aan het einde van elke periode. De uitkomsten vergelijkt men op het niveau van elke individuele deelnemer en niet tussen de deelnemende groepen zoals bij een studie met parallelle groepen.



Wanneer iemand deelneemt aan een studie in parallelle groepen heeft hij 50% kans om een placebo of een 'standaard' therapie te krijgen. Bij het berekenen van de power (de omvang van de populatie die men moet includeren om een verschil te kunnen aantonen) in een cross-over studie hoeft men geen rekening te houden met de variatie tussen de geïncludeerde individuen. Enkel de variatie per individu speelt een rol. Die variatie per individu is meestal kleiner dan de variatie binnen een groep. Daarom zijn er doorgaans minder patiënten nodig in een cross-over studie, in tegenstelling tot een studie met parallelle groepen waar men wel met de variatie binnen de groep rekening houdt. Wat is nu die variatie per individu? Men drukt dit uit als de correlatie tussen herhaalde metingen bij één individu. Hoe groter de samenhang hoe kleiner de variatie en hoe lager het aantal patiënten dat men moet includeren. Meestal is er wel een goede samenhang tussen herhaalde metingen bij één individu (bv. bloeddruk, Tiffenau-index, cholesterol,...). De precieze omvang van de studiepopulatie berekent men ook hier op basis van eerdere studies of van gegevens uit een pilotstudie.

### 'Carry over' effect

In een cross-over studie stelt men patiënten bloot aan twee opeenvolgende behandelingen. Het is dus goed mogelijk dat het effect van de eerste interventie nog speelt tijdens de tweede periode. Dit 'carry over' effect kan men neutraliseren door tussen de twee interventies een wash-out periode (zonder behandeling) in te lassen. Bij het vastleggen van de duur van die uitwasperiode wordt dan ook best rekening gehouden met de werkingsduur van de behandeling. Is dat niet mogelijk (noodzakelijke behandeling), dan kan men de interventieperiodes langer maken om op die manier het effect van de vorige interventie te neutraliseren. Er is dan misschien nog een 'carry over' effect bij de start, maar bij de meting op het einde van de periode speelt dat niet meer mee.

### Uitval

Uitval van deelnemers heeft grotere consequenties in een cross-over studie dan in een studie met parallelle groepen. De vergelijking van de interventies gebeurt op individueel niveau en deze vergelijking kan men niet maken wanneer een deelnemer uitvalt vooraleer hij alle interventies heeft doorgemaakt. Elke deelnemer draagt immers bij tot de precisie (betrouwbaarheid van het resultaat) van de studie, elk individu is zijn eigen controle. Wanneer deelnemers uitvallen heeft dat dus snel belangrijke gevolgen voor de betrouwbaarheid van het resultaat.

### Referentie

Bonten TN, Siegerinck B, van der Bom J. Cross-over studies. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:309-5.

## Bias

[Syn: vertekening]

Wanneer bias of vertekening optreedt wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

## 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.

## Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (*E: funnel*), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord). In een funnel plot volgens de methode van Begg wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen de standaard fout (standard error) van het gestandaardiseerde gemiddelde verschil.

## Geheimhouding van de toewijzing

[Eng: 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'.

## McGill Quality of Life Questionnaire

Vragenlijst die peilt naar het fysiek en psychologisch welbevinden van de patiënt. In het deel over fysiek welbevinden moet de patiënt zijn meest hinderlijke fysieke symptomen van de laatste twee dagen opsommen en scoren op een schaal van 0 (geen probleem) tot 10 (zeer groot probleem). In het deel over psychologisch welbevinden scoort hij op een schaal van 0 tot 10 symptomen als depressie en angst, maar ook hoe hij de laatste twee dagen dacht over de zinvolheid van het leven, angst voor de toekomst en ondersteuning van de omgeving.

## Multivariate analyse

Multivariate analyse duidt op het analyseren van vele variabelen. Het is een verzamelnaam voor een aantal analysetechnieken die de aard en de mate van samenhang tussen waarnemingen beschrijven. Men kan met behulp van deze technieken bijvoorbeeld het verband bestuderen tussen de onderzochte variabelen en andere variabelen die de onderzochte relatie kunnen verstoren (de zogenaamde confounders). Hierdoor kan men corrigeren voor het effect van de versturende variabelen.

## 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 een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.

## Statistische heterogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden, door het plotten van de resultaten van de verschillende studies of met behulp van een statistische toets. De Q-toets of de Higgins  $I^2$  worden hiervoor gebruikt.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Zoutrestrictie in de voeding bij patiënten met chronisch systolisch hartfalen?**

**Referentie**

DiNicolantonio JJ, Pasquale PD, Taylor RS, Hackam DC. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. Heart 2012. Published Online First 21 August 2012.

**Duiding**

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

**Besluit**

We kunnen besluiten dat het debat betreffende al dan niet zoutrestrictie in het geval van chronisch hartfalen, op basis van verschillende studies meer en meer de richting inslaat van een normale zoutconsumptie. Meer specifiek onderzoek bij patiënten met hartfalen is echter noodzakelijk.

- **Verkoudheden behandelen met zink**

**Referentie**

Science M, Johnstone J, Roth DE, et al. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2012;184:E551-61.

**Duiding**

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

**Besluit**

Deze meta-analyse van kleinschalige, zeer heterogene studies wijst op een mogelijk bescheiden effect van zinkacetaat om de duur van een verkoudheid bij volwassen patiënten te verkorten. Verder grootschalig onderzoek met deze subgroep is echter nodig om de grootte van het effect correct in te schatten.

- **Veilig een longembolus uitsluiten in de huisartspraktijk**

**Referentie**

Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. BMJ 2012;345:e6564.

**Duiding**

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

**Besluit**

Deze eerste prospectieve cohortstudie in de huisartspraktijk bevestigt dat de huisarts een longembolie veilig kan uitsluiten bij een Wells score  $\leq 4$  gecombineerd met een negatieve D-dimeer test.

- **Gelocaliseerde prostaatcancer: lange termijn ongewenste effecten van prostatectomie en externe radiotherapie**

**Referentie**

Resnick MJ, Koyama T, Fan KH et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. N Engl J Med 2013;368:436-45.

**Duiding**

Laurent M<sup>1,2</sup>, Claessens F<sup>1</sup>, Van Poppel H<sup>3,4</sup>, Haustermans K<sup>4,5</sup>  
<sup>1</sup> Laboratorium voor Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven; <sup>2</sup> Dienst Inwendige Geneeskunde, UZ Leuven; <sup>3</sup> Dienst Urologie, UZ Leuven; <sup>4</sup> Leuvens Kanker Instituut; <sup>5</sup> Dienst Radiotherapie, UZ Leuven

**Besluit**

Deze observationele studie toont aan dat bij de behandeling van gelocaliseerde prostaatcancer de verschillen in ziektespecifieke functionele uitkomsten tussen radicale prostatectomie en externe radiotherapie progressief afnemen en op lange termijn verdwijnen. In de praktijk is het belangrijk de patiënt te informeren over de ongewenste effecten van prostatectomie en radiotherapie. De beschikbaarheid van nieuwere technieken kan een belangrijke rol spelen bij het multidisciplinaire, individuele advies waarbij men rekening houdt met de beperkte evidentie.

- **Geen nut van amoxicilline voor ongecompliceerde lage luchtweginfecties bij gezonde 60-plussers**

**Referentie**

Little P, Stuart B, Moore M, et al; GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2013;13:123-9.

**Duiding**

Niels Adriaenssens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg (ELIZA), en Labo Medische Microbiologie, Vaccinatie- en Infectieziekten Instituut (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

**Besluit**

Deze studie toont aan dat amoxicilline geen gunstig effect heeft op de duur en de ernst van symptomen van een ongecompliceerde lage luchtweginfectie (niet pneumonie) bij gezonde 60-plussers. Bovendien zien we een grotere kans op ongewenste effecten zoals nausea, huiduitslag of diarree. Dit resultaat ondersteunt de Belgische antibioticagids voor wat betreft acute lage luchtweginfecties bij volwassenen.