

## Inhoud mei 2023 volume 22 nummer 4

### Duiding

- Het verband tussen gezonde voedingspatronen en globale en oorzaaksspecifieke mortaliteit  
Barbara Michiels 67
- Effectiviteit van rookstopinterventies bij COPD-patiënten  
Hedwig Boudrez 71
- Inname van bloeddrukmedicatie 's morgens of 's avonds?  
Paul De Cort 75
- Training van functionele taken op korte termijn effectief bij oudere personen met milde cognitieve achteruitgang  
Leen De Coninck 79

### Methodologie

- Is de Surface Under the Cumulative Ranking-curve (SUCRA) een betrouwbare manier om de resultaten van een netwerk meta-analyse klinisch te interpreteren?  
Tom Poelman 83

# Het verband tussen gezonde voedingspatronen en globale en oorzaakspecifieke mortaliteit

## Referentie

Shan Z, Wang F, Li Y, et al. Healthy eating patterns and risk of total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2023;183:142-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.6117

## Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het verband tussen 4 ‘gezonde’ voedingspatronen en globale en oorzaakspecifieke mortaliteit?

## Achtergrond

Het wordt algemeen aanvaard dat een gezonde voeding een van de belangrijkste pijlers is voor een optimale gezondheid (1,2). Recent is de focus verlegd naar globale voedingspatronen in plaats van naar één enkel nutriënt. Het best gekende voedingspatroon is het mediterraan dieet. Zowel in observationele studies als in RCT's is een gunstig effect aangetoond voor tal van chronische aandoeningen (3-8). Er is echter een tekort aan langlopende prospectieve studies met verschillende meetmomenten die het effect onderzoeken van een voedingspatroon in plaats van een individueel nutriënt op een sterke uitkomstmaat zoals mortaliteit.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusie van:
  - 75 230 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 50,2 (SD 7,2) jaar; vanaf 1984\* gerekruteerd uit de Nurses' Health Study (NHS), een prospectieve cohortstudie die in 1976 startte met 121 700 vrouwelijke verpleegkundigen tussen 30 en 55 jaar
  - 44 085 mannen met een gemiddelde leeftijd van 53,3 (SD 9,6) jaar; vanaf 1986\* gerekruteerd uit de Health Professionals Follow-up Study (HPFS), een andere prospectieve cohortstudie die in 1986 startte met 51 529 mannelijke zorgverleners tussen 40 en 75 jaar
- exclusiecriteria: deelnemers die bij de start leden aan cardiovasculaire aandoeningen, kanker of diabetes; personen die geen dieetinformatie gaven; vrouwen die minder dan 600 kcal of meer dan 3 500 kcal en mannen die minder dan 800 kcal of meer dan 4 200 kcal per dag innamen.

\* het jaar waarin men voor het eerst een gevalideerde vragenlijst voor voeding gebruikte.

### Studieopzet

Prospectieve cohortstudie (9)

- om de 2 tot 4 jaar nam men een semikwantitatieve voedingsvragenlijst af met meer dan 130 items
- met de verkregen informatie berekende men de scores voor vier voedingsindices:
  - *Healthy Eating Index 2015 (HEI-2015)*: includeert 13 componenten (totaal fruit, volledige vruchten, totaal groenten, bladgroenten en bonen, volle granen, zuivel, totaal voedingseiwitten, vis-en schaaldieren en plantaardige eiwitten, vetzuren, geraffineerde granen, natrium, energieprocent toegevoegde suikers en energieprocent verzadigde vetzuren), met een score die varieert van 0 tot 100 (hogere scores wijzen op meer naleven van de Amerikaanse dieetrichtlijnen (10))

- *Alternate Mediterranean Diet (AMED)*: includeert 9 componenten (groenten, fruit, volle granen, noten, peulvruchten, vis, verhouding enkelvoudige tot verzadigde vetten, rood en bewerkt vlees, alcohol), met een score die varieert van 9 tot 45 (hogere scores wijzen op een gezonder mediterraneet)
- *Healthful Plant-based Diet (HPDI)*: includeert 18 componenten (gebundeld in 3 categorieën: gezond plantaardig voedsel (volle granen, fruit, groenten, noten, peulvruchten, plantaardige oliën, thee en koffie), minder gezond plantaardig voedsel (vruchtensappen, geraffineerde granen, aardappelen, met suiker gezoete dranken, snoep, desserts), dierlijk voedsel (dierlijk vet inclusief boter of reuzel, zuivelproducten, eieren, vis en zeevruchten, vlees en diverse dierlijke voedingsmiddelen), met een score die varieert van 18 tot 90 (hogere scores wijzen op het volgen van een gezonder plantaardig dieet)
- *Alternate Healthy Eating Index (AHEI)*: includeert 10 componenten (hogere inname van groenten, fruit, volle granen, noten en peulvruchten, lange keten n-3-vetten en meervoudig onverzadigde vetzuren, lagere inname met van suiker gezoete dranken en vruchtensap, rood en bewerkt vlees, transvetten, natrium en alcohol) die op basis van een uitgebreide review geassocieerd zijn met een lager risico van chronische aandoeningen (11), met een score die varieert van 0 tot 100.

### **Uitkomstmeting**

- verband tussen de mediane score van elk kwintiel van de 4 voedingsindices en globale en oorzaaksspecifieke mortaliteit, voor elk cohort afzonderlijk en voor beide cohorten samen in een fixed effects meta-analyse
- Cox proportional hazard regressiemodel gecorrigeerd voor de leeftijd
- multivariable analyse gecorrigeerd voor leeftijd, kalenderjaar, ras en etniciteit, huwelijksstatus, alleen of samenwonend, familiale voorgeschiedenis van myocardinfarct, diabetes, kanker, menopauzale status en gebruik van menopauzale hormonen (alleen voor patiënten uit NHS-studie), gebruik van multivitaminen, aspirinegebruik, totale energie-inname, rookstatus, alcoholgebruik (niet voor de AMED-score), fysieke activiteit, hypertensie, hypercholesterolemie en BMI
- het effect van bovenstaande confounders op het verband tussen voeding en mortaliteit werd verder onderzocht in subgroepanalyses.

### **Resultaten**

- tijdens de follow-up van 3 559 056 persoonsjaren, stierven 31 263 (42%) vrouwen en 22 900 (52%) mannen
- wanneer men de hoogste met de laagste kwintiel van de 4 voedingsindices vergeleek zag men een gepoolde gecorrigeerde HR voor totale mortaliteit van
  - 0,81 (95% BI van 0,79 tot 0,84) voor HEI-2015
  - 0,82 (95% BI van 0,79 tot 0,84) voor AMED
  - 0,86 (95% BI van 0,83 tot 0,89) voor HPDI
  - 0,80 (95% BI van 0,77 tot 0,82) voor AHEI
- alle onderzochte voedingsindices waren omgekeerd geassocieerd met sterfte door cardiovasculaire aandoeningen, kanker en respiratoire aandoeningen
- de AMED- en AHEI-score waren ook omgekeerd geassocieerd met sterfte door neurodegeneratieve aandoeningen
- alle omgekeerde verbanden waren consistent in de verschillende subgroepanalyses
- HR's waren lager bij vrouwen dan bij mannen, lager bij rokers en ex-rokers dan bij niet-rokers en lager bij gebruikers van multi-vitaminen.

### **Besluit van de auteurs**

In deze cohortstudie van twee grote prospectieve cohorten met 36 jaar follow-up, was grotere trouw aan verschillende gezonde voedingspatronen consistent geassocieerd met een lager risico van totale en

oorzaakspecifieke sterfte. Deze bevindingen ondersteunen de Amerikaanse dieetrichtlijnen dat verschillende gezonde voedingspatronen kunnen aangepast worden aan individuele eetgewoonten en voorkeuren.

### **Financiering van de studie**

De studie werd gesponsord door verschillende beurzen afkomstig van verschillende (overheids)instanties

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Sommige auteurs gaven aan financieel ondersteund te worden door enkele bedrijven zoals een Japans voedingsbedrijf, een farmaceutisch databedrijf of ondersteund te worden door verschillende overheidsinstanties.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De auteurs maakten gebruik van de gegevens van twee bestaande langlopende grootschalige cohortonderzoeken: de Nurses Health Study (NHS) en de Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Deze cohorten waarbij tal van gezondheidsgegevens op regelmatige basis werden opgevolgd, inclusief de voedingsanamnese en tal van beïnvloedende factoren zoals socio-economische status, familiale ziektegeschiedenis, roken, bewegen en voeding gedurende 34 jaar (HPFS) en 36 jaar (NHS), bieden een schat aan informatie. Voor het huidige onderzoek excludeerde men de deelnemers die een extreem hoge of lage energie-inname opgaven om vertekening door outliers tegen te gaan. Vanaf het moment dat bij een deelnemer de diagnose van kanker of een andere ernstige aandoening werd gesteld, rekende men de voedingsinname niet meer mee omdat ziekte het voedingspatroon kan beïnvloeden. Om de uitkomstmaat mortaliteit te bepalen gebruikten de onderzoekers officiële registers en/of de aangifte door nabestaanden. De specifieke doodsoorzaak werd geverifieerd via nazicht van medische dossiers. Zelfs bij het ontbreken van gegevens tijdens de opvolging bleven de deelnemers toch geïnccludeerd omdat het mogelijk bleef om sterfte en oorzaak van sterfte te achterhalen. Daardoor is de studie-uitval tot een minimum beperkt. Er kunnen vragen gesteld worden over het gebruik van zelfgerapporteerde voedingsenquêtes. Nochtans werden deze vragenlijsten grondig gevalideerd en als betrouwbaar beschouwd (12). Wel is het zo dat over een periode van 34 tot 36 jaar voedingspatronen zelden constant blijven. Door om de 2 jaar de voedingsenquête te herhalen kon men in deze studie hiermee rekening houden. De auteurs hebben in hun analyse correcties voor belangrijke confounders uitgevoerd en een paar subgroepanalyses toegevoegd, die gebaseerd zijn op deze confounders. Het blijft natuurlijk een observationele studie, waarbij niet gekende confounders de uitkomsten kunnen beïnvloeden.

### **Bespreking van de resultaten**

De vier verschillende voedingspatronen hebben allemaal een gunstig effect op mortaliteit. Dat lijkt logisch aangezien de verschillende componenten van de voedingspatronen grotendeels overlappen. De nadruk wordt telkens gelegd op veel groenten en fruit, volle granen, gezonde vetten met een beperking voor dierlijke eiwitten en verzadigd vet, zout en toegevoegde suikers. De AMED focust op extra visinname en noten en laat een kleine hoeveelheid alcohol toe. In Europa wordt vooral dit mediterrane voedingspatroon aanbevolen, waarvan het gunstige resultaat op chronische aandoeningen reeds in verschillende studies is aangetoond (3-8). Bij HPDI scoren vooral plantaardige voedingsbronnen hoog en dierlijke voedingsbronnen laag. De AHEI is gebaseerd op voedingsmiddelen/bestanddelen die consistent geassocieerd worden met een lager risico van chronische aandoeningen in klinische en epidemiologische studies (11). De focus ligt op omega 3-vetzuren en andere poly-onverzadigde vetten en een lagere inname van met suiker gezoete dranken, rood en bewerkt vlees, transvetten, zout en alcohol. Belangrijk om op te merken is dat in deze voedingspatronen maar gedeeltelijk rekening gehouden wordt met het effect van de bereidingswijze: een rauw, gekookt, gefrituurd, gebakken of gefermenteerd voedingsmiddel kan zeer verschillende

gezondheidseffecten genereren: denk bijvoorbeeld aan de grote verschillen in glykemische index tussen gekookte aardappelen versus purée en frieten.

Mortaliteit is een sterke uitkomstmaat maar het is belangrijk om de tijd tot sterven mee in rekening te brengen. Uiteindelijk zullen alle deelnemers sterven: na meer dan 34 jaar opvolging waren er in de NHS 42% (=31263/75230) vrouwen en in de HPFS 52% (= 22900/44085) mannen gestorven. Over kwaliteitsvolle levensjaren kan deze studie geen uitspraak doen. Nochtans is dit een belangrijke uitkomstmaat in het aanbevelen van voedingsadviezen (13). De verschillen in effect bij vrouwen, (ex-)rokers en gebruikers van multivitaminen is niet eenduidig te verklaren. Een belangrijk nadeel van deze studie is het feit dat men de effectgrootte niet zomaar kon extrapoleren naar de algemene bevolking. Er werden immers uitsluitend gezondheidswerkers opgevolgd. Het effect is dus alleen aangetoond voor een bevolkingsgroep die op vergelijkbare wijze aandacht besteedt (of kan besteden) aan gezondheid.

### **Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?**

De Hoge Gezondheidsraad heeft in zijn Voedingsaanbevelingen voor de Belgische volwassen bevolking de nadruk gelegd op het gebruik van meer volle granen, groenten en fruit, peulvruchten en noten, minder zout en minder bewerkte voeding (2). De Amerikaanse richtlijnen geven aan dat er verschillende eetpatronen mogelijk zijn die allen ongeveer hetzelfde gezondheidsvoordeel opleveren als zij in grote mate aan dezelfde algemene samenstelling voldoen: rijk aan groenten en fruit, volle granen, vis en zeevruchten, noten; matig in vetarme melkproducten en alcohol (volwassenen); laag in rood en bewerkt vlees; laag in gezoete voeding en dranken en geraffineerde koolhydraten (1).

## **Besluit van Minerva**

Deze correct uitgevoerde cohortstudie van een groot aantal deelnemers die een gezondheidszorgberoep uitoefenen toont aan dat vier verschillende maar grotendeels overlappende gezonde voedingspatronen een gunstig effect hebben op globale en oorzaakspecifieke mortaliteit na correctie voor heel wat confounders.

**Referenties:** zie website

# Effectiviteit van rookstopinterventies bij COPD-patiënten

## Referentie

Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362

## Duiding

Hedwig Boudrez, klinisch-psycholoog, tabacoloog, UZGent.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de meest effectieve medicamenteuze, gedragsmatige of gecombineerde interventie om bij COPD-patiënten rookstop te bereiken?

## Achtergrond

In 2019 bedroeg de wereldwijde prevalentie van COPD 11,7 tot 15,8% en was het de derde doodsoorzaak, verantwoordelijk voor 3,3 miljoen overlijdens per jaar (1,2). In België schatte men de prevalentie van zelf gerapporteerde COPD in 2014 op 4,0% bij personen ouder dan 15 jaar (3). Roken is, hoewel niet de enige, toch de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van COPD en is verantwoordelijk voor 90% van de prevalentie en de mortaliteit als gevolg van COPD (4,5). Stoppen met roken verbetert zowel de respiratoire klachten als de mortaliteit (5,6). COPD-patiënten kenmerken zich onder meer door een hoge mate van angst en depressie, wat de therapeutische compliantie voor een rookstopinterventie kan belemmeren (7). In 2014 bespraken we in Minerva een RCT die het belang aantoonde van gedragsinterventies door een team van huisarts, assistent en verpleegkundige gedurende 2 jaar voor het slagen van rookstop zonder bijkomende medicamenteuze ondersteuning bij COPD-patiënten (8,9). Een systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonde aan dat men bij COPD-patiënten meer rookstop kan bereiken met een combinatie van farmaca en psychologische ondersteuning (10). Sedert deze publicaties werden nieuwe RCT's uitgevoerd die mogelijk de verworven bevindingen kunnen beïnvloeden en/of bijsturen.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyse (11)

### Geraadpleegde bronnen

- Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP, Chinese Biomedical Databases; tot 1 september 2021
- WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinical Trials.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die de effectiviteit van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor rookstop vergelijken, zowel onderling als ten opzichte van placebo of gebruikelijke zorg, op vlak van het aantal COPD-patiënten dat stopt met roken op het einde van de behandeling
- exclusiecriteria: alleen abstracts of studies met onvolledige gegevens (zoals studieprotocollen
- uiteindelijke inclusie van 23 studies met farmacologische (varenicline, bupropion, nortriptyline, nicotinesubstitutie), niet-medicamenteuze (cognitieve gedragstherapie, counseling) of gecombineerde rookstopinterventies.

### *Bestudeerde populatie*

- 13 480 COPD-patiënten met tabaksverslaving bewezen op basis van een CO-concentratie  $\geq 10$  ppm in de uitgeademde lucht (N=14) of een cotinine-concentratie  $\geq 60$  ng/ml in de urine (N=2) of vastgesteld op basis van zelfrapportage (N=7)
- de gemiddelde leeftijd was  $>50$  jaar; de gemiddelde consumptie bedroeg  $>20$  sigaretten/dag; in de meeste studies werden patiënten met comorbiditeit uitgesloten.

### **Uitkomstmeting**

- rookstop, in de meeste studies gedefinieerd als 0 gerapporteerde sigaretten/dag en een CO-concentratie  $\leq 10$  ppm
- ongewenste effecten
- random effects model
- resultaten uitgedrukt in odds ratio met 95% BI
- surface under the cumulative ranking-curve (SUCRA) (12).

### **Resultaten**

- men vergeleek 13 verschillende interventies (8 monotherapieën en 5 combinatietherapieën), in 23 directe en 55 indirecte vergelijkingen
- in vergelijking met gebruikelijke zorg bereikte men meer rookstop met varenicline (OR 13,02 met 95% BI van 5,18 tot 13,74), nicotinesubstitutie (OR 31,59 met 95% BI van 9,72 tot 102,70), cognitieve gedragstherapie + nicotinesubstitutie (OR 28,48 met 95% BI van 4,94 tot 164,04), cognitieve gedragstherapie + bupropion (OR 6,15 met 95% BI van 3,04 tot 12,41), cognitieve gedragstherapie alleen (OR 5,95 met 95% BI van 2,05 tot 17,34)
- SUCRA rangschikte de 13 interventies als volgt: cognitieve gedragstherapie + bupropion (85%), counseling + varenicline (82%), varenicline (73,5%), cognitieve gedragstherapie + nicotinesubstitutie (63,2%), cognitieve gedragstherapie (61,3%), bupropion (51%), nortryptiline (47,7%), counseling + bupropion (35,9%), counseling + nicotinesubstitutie (35,3%), placebo (34,8%), nicotinesubstitutie (33,1%), counseling (32,7%), usual care (13,8%)
- slechts 4 studies rapporteerden over ongewenste effecten: versus placebo werden meer klachten gerapporteerd van droge mond en insomnia bij gebruik van bupropion (OR 1,84 met 95% BI van 1,22 tot 2,77) en meer fysieke ongemakken met varenicline (OR 1,49 met 95% BI van 1,02 tot 2,19).

### **Besluit van de auteurs**

De verkregen resultaten tonen aan dat een combinatie van farmacotherapie en gedragstherapie de sterkste interventie is om rookstop bij COPD-patiënten te bereiken. Onderzoekers zouden meer moeten focussen op de veiligheid van farmacologische interventies. Bovendien moeten er meer studies van hoge kwaliteit uitgevoerd worden om de bewijskracht van verschillende interventies voor rookstop te onderzoeken.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen belangenconflicten gemeld.

### **Financiering van de studie**

National Natural Science Foundation of China, the Fundamental Research Funds for the Central Universities, the Gansu Special Project of Soft Science.



## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Deze netwerk meta-analyse vertoont een aantal sterke punten: een literatuurzoektocht in meerdere databanken en een selectie van studies door 2 onafhankelijke onderzoekers op basis van vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria, een beoordeling van de methodologische kwaliteit op basis van de Cochrane tool voor RCT's door 2 onafhankelijke onderzoekers met een derde auteur bij onduidelijkheid, bepaling van de zekerheid van het bewijs voor alle vergelijkingen met het GRADE-systeem. Van de 23 studies vertoonden er 8 studies een hoog risico van bias wegens gebrekkige blinding en slechts 7 studies een laag risico van bias. De overige 8 studies hadden een onduidelijk risico van bias door onvoldoende informatie over randomisering en/of blinding. Samen met de mate van nauwkeurigheid van de resultaten (laag tot zeer laag in 10 directe vergelijkingen) vertaalt zich dat in een lage tot zeer lage GRADE voor 15 van de 23 directe vergelijkingen. Hoewel men tijdens de dataextractie een onderscheid maakte tussen continue abstinentie en puntprevalentie-abstinentie, wordt dit onderscheid niet overgenomen in de uitkomstmeting van de meta-analyse. Ook met de manier om abstinentie te meten (biochemisch of via zelfrapportering) houdt men verder geen rekening. De onderzoekers stellen de resultaten van de netwerk meta-analyse voor aan de hand van een grafisch netwerk en een matrixtabel. Ze gebruiken de cumulatieve ranking curve (SUCRA) om de effectiviteit van de behandelingen te vergelijken. Deze laatste heeft echter belangrijke methodologische tekortkomingen die we in een apart artikel bespreken (12). Tot slot stellen we een slordigheid vast bij de voorstelling van de studiegroep. De tekst vermeldt namelijk een inclusie van 13 480 rokers terwijl de som van het aantal deelnemers in een overzichtstabel van 23 studies 13 560 deelnemers bevat.

### Bespreking van de resultaten

De resultaten van deze netwerk meta-analyse tonen aan dat een combinatie van gedragstherapie en farmacotherapie superieur is ten opzichte van monotherapie. Dat bevestigt het resultaat van een eerdere systematische review van de Cochrane Collaboration (10). Andere resultaten staan echter haaks op vroeger onderzoek. Zo bleek men ten opzichte van gebruikelijke zorg minder rookstop te bereiken met varenicline (OR van 13,02 met 95% BI van 5,18 tot 32,74) dan met nicotinesubsstitutie (OR van 31,59 met 95% BI van 9,72 tot 102,70). Nicotinesubsstitutie zou 2,4 keer efficiënter zijn dan varenicline. Dat staat haaks op eerder wetenschappelijk onderzoek (13,14). Mogelijk heeft deze tegenstrijdigheid te maken met onnauwkeurigheid van de resultaten (brede betrouwbaarheidsintervallen die mekaar overlappen) of met een belangrijke heterogeniteit van de 'gebruikelijke zorg' waarmee men vergeleek.

Op basis van de SUCRA zou cognitieve gedragstherapie + bupropion er als beste therapie uitkomen. Daarnaast levert SUCRA vaak merkwaardige resultaten op. Zo geeft men bupropion als monotherapie een hogere ranking (51%) dan bupropion + counseling (35,9%), wat indruist tegen eerder onderzoek (10). Ook staat placebo (34,8%) hoger gerangschikt dan nicotinesubsstitutie (33,1%), wat zou betekenen dat placebo effectiever is dan nicotinesubsstitutie. Eigenaardig is ook dat varenicline als monotherapie beter scoort dan bupropion. In combinatie met cognitieve gedragstherapie scoort bupropion dan blijkbaar weer beter dan varenicline + counseling, wat we moeilijk kunnen verklaren. Wegens belangrijke klinische heterogeniteit in studiepopulatie (we weten zelfs niet of het om lichte, matige of ernstige COPD gaat), in interventieparameters (duur, opvolging, ...) en in uitkomstmeting (zelf gerapporteerde rookstop of biochemisch bepaald), alsook wegens een belangrijke inconsistentie tussen directe en indirecte vergelijkingen mogen we uit deze resultaten echter geen conclusies trekken (12).

We kunnen ons ook afvragen in hoeverre het in dit thema opportuun is om studies ouder dan 30 jaar te combineren met recente(re) studies met nieuwe inzichten, zowel wat betreft de eigenschappen van de participanten als van de interventies. Een groot deel van de studies werd overigens uitgevoerd in China (9/23; 28% van alle participanten), met een zeer hoge rookprevalentie vooral onder de mannelijke bevolking.



## Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk

De Europese Tobacco Cessation Guidelines for High-Risk Groups (TOB-G) bevelen de combinatie van intensieve counseling + farmacotherapie als de meest effectieve strategie aan voor de behandeling van rookstop bij COPD-patiënten (15).

## Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse toont aan dat de combinatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling tot meer abstinentie leidt bij COPD-patiënten die roken en wensen te stoppen met roken. Op basis van deze analyse kunnen we echter niet bepalen welke combinatie het meest effectief is.

### Referenties

1. Singh D, Agusti A, Ansueto A, et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C. et al, GBD 2019 Disease and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Wijnant SA, Lahousse L, De Buyzere ML, et al. Prevalence of asthma and COPD and blood eosinophil count in a middle-aged Belgian population, *J Clin Med* 2019;8:1122. DOI: 10.3390/jcm8081122
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking cessation. A report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020.
6. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 GOLD report.
7. Volpato E, Toniolo S, Pagnini F, Banfi P. The relationship between anxiety, depression and treatment adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Dis* 2021;16:2001-21. DOI: 10.2147/COPD.S313841
8. Chevalier P. Rookstop bij COPD-patiënten: effect van gedragsinterventies. *Minerva Duiding* 15/11/2014.
9. Lou P, Zhu Y, Chen P, et al. Supporting smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease with behavioral intervention: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2013;14:91. DOI: 10.1186/1471-2296-14-91
10. Van Eerd EA, Van der Meer RM, Van Schayck OC, Kotz D, et al Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD010744.pub2
11. Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362
12. Poelman T. Is de Surface Under the Cumulative Ranking-curve (SUCRA) een betrouwbare manier om de resultaten van een netwerk meta-analyse klinisch te interpreteren? *Minerva* 2023;22(4):83-6?
13. Guo K, Wang S, Shang X, et al The effect of varenicline and bupropion on smoking cessation: a network meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Addict Behav* 2022; 131:107329. DOI: 10.1016/j.addbeh.2022.107329
14. Guo K, Zhou L, Shang X, et al Varenicline and related interventions on smoking cessation: a systematic review and network analysis. *Drug Alcohol Depend* 2022;241:109672. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109672
15. Behrakis P. TOB-G: tobacco cessation guidelines for high risk populations. *Tob Prev Cessation* 2016;2(April Supplement):39. DOI: 10.18332/tpc/62428

# Inname van bloeddrukmedicatie 's morgens of 's avonds?

## Referentie

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022;400:1417-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X

## Duiding

Paul De Cort, em.  
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Bestaat er een klinisch voordeel om patiënten met hypertensie de antihypertensiva 's avonds in plaats van 's morgens te laten innemen?

## Achtergrond

De klinische studies, uitgevoerd op het einde van de 20<sup>e</sup> eeuw, die de cardiovasculaire voordelen van een behandeling voor hypertensie aantoonde, baseerden zich op een ochtendlijke inname van antihypertensiva (1). Het feit dat een thiazidediureticum, toen al een eerste keuze behandeling, gepaard gaat met een verhoogd risico van nycturie vormde een extra argument voor deze posologie. Later ontdekte men met de ambulante 24-u bloeddrukmonitoring het typische circadiaan profiel van de bekomen bloeddrukcurve en de afwezigheid hiervan bij sommige hypertensieve patiënten. De afwezigheid van de nachtelijke daling of zelfs een verhoging van deze curve ten opzichte van overdag resulteert in een slechtere klinische prognose (2,3). Vandaar dat men de meerwaarde van een avondinname van bloeddrukmedicatie verder onderzocht. Minerva besprak hierover een studie bij patiënten met goed gecontroleerde type 2-diabetes en hypertensie zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis (4,5). Men zag minder cardiovasculaire gebeurtenissen wanneer minstens één antihypertensivum 's avonds werd ingenomen. We duidden tevens een grotere studie van dezelfde Spaanse onderzoeksgroep bij patiënten waarbij hypertensie met een ambulante bloeddrukmonitoring was vastgesteld (6,7). Daaruit bleek dat het toedienen van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan het risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen met de helft reduceert ten opzichte van het innemen van alle antihypertensiva meteen na het ontwaken. De hier geciteerde studies vertonen echter belangrijke methodologische beperkingen en er bestaat zelfs twijfel of de laatste studie wel een echte RCT is. Een nieuw en langverwacht onderzoek over dit onderwerp, de TIME studie, moest hierover meer zekerheid bieden (8).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering via screening van de patiëntenlijsten van de NHS (National Health Service) voor eerstelijnszorg van het Verenigd Koninkrijk, gevolgd door aanschrijving van potentieel geschikte patiënten voor deelname
- inclusiecriteria: woonachtig in het Verenigd Koninkrijk, minstens 18 jaar oud, met hypertensie en inname van minstens 1 antihypertensivum per dag, geregistreerd bij een huisarts in Verenigd Koninkrijk, beschikken over een e-mail adres
- exclusiecriteria: nachtwerk, inname van antihypertensiva met meer dan 1 dosis per dag
- van de 24 610 gescreende personen werden er uiteindelijk 21 104 geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 65,1 (SD 9,3) jaar; 57,5% mannen en 42,5% vrouwen; 90% blank; gemiddelde bloeddruk 135/79 mmHg; gemiddelde BMI van 28,4 kg/m<sup>2</sup>; 12,9% met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.

## Onderzoeksopzet

Prospectieve pragmatische gedecentraliseerde gerandomiseerde gecontroleerde open-label superioriteitsstudie met parallelle groepen en met geblindeerde effectbeoordelaars

- twee interventiegroepen:
  - inname van alle antihypertensiva 's avonds tussen 20 uur en middernacht (n=10 503), met uitzondering van diuretica die in de vroege avond (18 uur) mochten ingenomen worden bij persistente nycturie
  - inname van alle antihypertensiva 's morgens tussen 6 uur en 10 uur (n=10 601)
- aan deelnemers die thuis een bloeddrukmeter bezaten werd na randomisatie gevraagd om 's morgens en 's avonds de bloeddruk te meten en om hun meetresultaten driemaandelijks via een online portaal naar het onderzoekcentrum door te sturen
- de deelnemers werden gevraagd om vanaf een maand na de randomisatie driemaandelijks een online vragenlijst in te vullen waarin men peilde in hoeverre de antihypertensiva op het toegewezen tijdstip zijn ingenomen en of er zich cardiovasculaire gebeurtenissen of ongewenste effecten hebben voorgedaan
- hospitalisaties en overlijdens werden opgevraagd via NHS Digital.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld cardiovasculair eindpunt als de som van sterfte of hospitalisatie door vasculaire oorzaak, hospitalisatie voor niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte
- secundaire uitkomstmaat: hospitalisatie voor niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor niet-fatale beroerte, sterfte door vasculaire oorzaak, globale mortaliteit, hospitalisatie of sterfte wegens hartfalen, therapietrouw aan het toegewezen medicatieschema, ongewenste effecten, hospitalisatie voor glaucoom
- intention-to-treat-analyse.

## Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 5,2 jaar (IQR 4,9-5,7)
- er was een studie-uitval van 529 (5%) patiënten in de avondgroep en 318 (3%) patiënten in de ochtendgroep
- voor de primaire uitkomstmaat was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen
- voor de secundaire uitkomstmaten van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen
- tussen beide groepen was er wel een statistisch significant verschil in gerapporteerde therapietrouw aan het toegewezen medicatieschema: onvoldoende therapietrouw voor 39% van de avondgroep versus 22,5% van de ochtendgroep ( $p < 0,0001$ ); ook het innametijdstip voor diuretica werd meer aangepast in de avondgroep (5,2%) dan in de ochtendgroep (0,7%) ( $p < 0,0001$ )
- er werden minder valincidenten gemeld in de avond- versus de ochtendgroep (21,1% versus 22,2%;  $p = 0,048$ ) zonder verschil in geregistreerde fracturen
- tussen beide groepen was er geen verschil in hospitalisatie voor glaucoom
- minder patiënten in de avond-versus de ochtendgroep rapporteerden één of meerder ongewenste effecten (69,2% versus 70,5%;  $p = 0,041$ ); ijlhoofdigheid, maagklachten, diarree en spierzwakte kwamen minder voor in de avondgroep terwijl pollakisurie en nycturie meer voorkwamen in de avondgroep
- de gemiddelde ochtendbloeddruk was 1,8 mmHg systolisch ( $p < 0,0001$ ) en 0,4 mmHg diastolisch ( $p = 0,023$ ) lager in de avondgroep terwijl de gemiddelde avondbloeddruk 1,1 mmHg systolisch ( $p < 0,0001$ ) en 0,9 mmHg diastolisch ( $p = 0,0001$ ) lager was in de ochtendgroep.

### **Besluit van de auteurs**

De avondinname van antihypertensiva was niet verschillend van de ochtendinname op vlak van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. Men kan patiënten aanbevelen om hun gebruikelijke antihypertensieve medicatie in te nemen op het meest geschikte tijdstip teneinde het optreden ongewenste effecten te beperken.

### **Financiering van de studie**

Universiteit van Dundee (Schotland) en Universiteit van Glasgow (Verenigd Koninkrijk) voor de data-analyse.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

Alle auteurs zijn hypertensie-experten en worden geconsulteerd door meerdere farmaceutische firma's.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze grootschalige pragmatische interventiestudie kent een objectieve rekrutering via een ad random aanschrijven van gekende behandelde hypertensiepatiënten, voornamelijk vanuit de patiëntenlijsten van de NHS (National Health Service) voor eerstelijnszorg van het Verenigd Koninkrijk. Maar toch bestaat er een risico van selectiebasis omdat de meer gezondheidsbewuste personen mogelijk vlotter ingingen op de uitnodiging voor deelname. Dit wordt geïllustreerd met het feit dat er minder rokers (4%) zijn dan in de algemene populatie en dat het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen lager uitvalt dan voorspeld uit recent bevolkingsonderzoek (9). Daarenboven beschikken opvallend veel proefpersonen over een thuisbloeddrukmeter en sturen ze ook hun metingen plichtsgetrouw door (82% in de avondgroep en 80% in de morgengroep). Er wordt vermeld dat er andere rekruteringskanalen dan de NHS-databank gebruikt zijn maar gegevens hierover ontbreken. De vragenlijsten over cardiovasculaire uitkomstmaten en ongewenste effecten werden door de onderzoekers zelf ingevuld, wat de kans van rapporteringsbias vergroot.

De aselecte verdeling over de 2 onderzoeksgroepen gebeurde met een computer algoritme en de proefpersonen werden via e-mail van hun allocatie op de hoogte gebracht. De studie is noodgedwongen open-label uitgevoerd. Patiënten en onderzoekers konden onmogelijk geblindeerd worden voor het innametijdstip van de bloeddrukmedicatie. De effectbeoordelaars waren wel geblindeerd wat de kans op detectiebias vermindert. Over de rol van de huisarts of apotheker wordt in het protocol niets gezegd. Misschien konden veel personen van de avondgroep hun gewoontegedrag (inname van medicatie 's morgens) niet loslaten omdat ze dit onvoldoende konden bespreken met hun huisarts of apotheker en dat is misschien de reden voor een slechtere therapietrouw in de avondgroep. De onderzoekers berekenden dat er minstens 631 deelnemers geïnccludeerd moesten worden om een verschil van 20% in de primaire uitkomstmaat tussen de avondinname en de ochtendinname met 80% power te kunnen aantonen. Maar, omdat in andere studies met gelijkaardige patiënten een lager aantal cardiovasculaire gebeurtenissen werd vastgesteld, verhoogde men de steekproefgrootte tot 20 000 (10). Het gaat dus om een zeer belangrijke uitbreiding van de steekproefgrootte en mathematische gegevens over deze aanpassing zijn niet voorhanden. De onderzoekers kozen voor een 'superioriteitsonderzoek' en voerden daarom terecht een intention-to-treatanalyse uit. Vanuit methodologisch standpunt kunnen we daarom alleen concluderen dat er 'geen bewijs van verschil' is maar 'een bewijs van geen verschil' kunnen we hiermee niet hard maken (11).

### **Bespreking van de resultaten**

Voor wat betreft het effect op de primaire uitkomstmaat bleek er na 5,2 jaar follow-up geen verschil te bestaan tussen de inname van alle antihypertensiva 's avonds ten opzichte van een ochtendinname. De extrapolatie van deze studie uit het Verenigd Koninkrijk naar de Belgische eerstelijnsituatie is gehypothetiseerd door de bovengenoemde mogelijke selectiebias van deelnemers.

Men zag een iets hogere systolische en diastolische thuisbloeddruk 's ochtends in de avondgroep, maar omgekeerd ook een iets hogere systolische en diastolische thuisbloeddruk 's avonds in de ochtendgroep. Kunnen deze geringe en complementaire verschillen in bloeddruk de afwezigheid van een verschil in primaire uitkomstmaat tussen de avond- en ochtendname verklaren? Merk wel op dat de zelfmetingen mogelijks niet altijd gebeurden met een gevalideerd toestel en evenmin getoetst zijn aan een ambulante 24 uur-bloeddrukmonitoring. Evenmin konden er voor de primaire uitkomstmaat verschillen in vooraf gedefinieerde subgroep analyses aangetoond worden. Noch leeftijd, noch cardiovasculaire voorgeschiedenis, noch klasse van antihypertensiva leverden een verschillend resultaat op. Mogelijks schuilt hier wel een tekort aan power bij enkele klinische subgroepen. In sommige omstandigheden is het misschien toch klinisch relevant te weten of een bepaalde medicatiegroep bij voorkeur 's morgens of 's avonds wordt ingenomen. Verder onderzoek is daarom zeker nuttig in subgroepen, zoals patiënten met hartfalen, non-dippers of 'nachtelijke hypertensie', geïsoleerde systolische hypertensie,...

#### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Noch de aanbeveling van Domus Medica, noch de NHG-richtlijnen, noch Ebpracticenet doen uitspraken over het ideale tijdstip voor inname van antihypertensiva.

### **Besluit van Minerva**

Deze prospectieve pragmatische gedecentraliseerde gerandomiseerde gecontroleerde open-label superioriteitsstudie met parallelle groepen en met geblindeerde effectbeoordelaars toont geen verschil aan tussen een ochtend- of avondname van antihypertensiva op vlak van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire gebeurtenissen. Wegens de keuze voor een superioriteitsprotocol en een mogelijke selectiebias bij de rekrutering kunnen we niets definitief concluderen over het ideale tijdstip van inname van antihypertensiva.

**Referenties:** zie website

# Training van functionele taken op korte termijn effectief bij oudere personen met milde cognitieve achteruitgang

## Referentie

Law LL, Mok VC, Yau MK, Fong KN. Effects of functional task exercise on everyday problem-solving ability and functional status in older adults with mild cognitive impairment-a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2022;51:afab210. DOI: 10.1093/ageing/afab210

## Duiding

Leen De Coninck, ergotherapeut, gerontoloog.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van training van functionele taken met een fysieke en cognitieve component versus enkelvoudige oefeningen, cognitieve training of geen interventie op het probleemoplossend vermogen en de functionele status van oudere personen met MCI?

## Achtergrond

Studies hebben aangetoond dat een beperkte achteruitgang in het uitvoeren van instrumentele activiteiten in het dagelijks leven (IADL) de progressie van milde cognitieve achteruitgang (of Mild Cognitive Impairment of MCI) naar dementie kan voorspellen (1,2). In tegenstelling tot dementie kan MCI wel omkeerbaar zijn (3). Personen met MCI kunnen zelfstandig functioneren maar hebben problemen bij het uitvoeren van complexe IADL, zoals een maaltijd bereiden. Training van functionele taken kan zowel de neurogenese en neuroplasticiteit als het lichamelijk functioneren verbeteren (4,5). Het effect van functionele training bij personen met cognitieve achteruitgang werd echter nog niet aangetoond (6). In 2003 werd door Law et al. 'FcTSim' (waarin 'Sim' staat voor 'gesimuleerde' en 'FcT' voor 'functionele taken') ontwikkeld (7). Dat programma combineert een cognitieve en fysieke training in gesimuleerde visuospatiële functionele taken. Het komt hierop neer dat men in een gecontroleerde setting taken moet uitvoeren waarvan de opeenvolgende acties en de bewegingspatronen steeds complexer worden.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen ouder dan 60 jaar, subjectieve geheugen en of cognitieve klachten, objectieve cognitieve problemen voor minstens één domein gemeten met behulp van de **Neurobehavioral Cognitive Status Examination (NCSE)**, intacte basisvaardigheden voor zelfzorg, geen bevestigde dementie
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van hersenletsel, psychoactief middelenmisbruik en comorbiditeit met cognitieve en/of functionele beperking, klinisch significante depressie, cognitieve beperkingen van psychiatrische origine, medische toestand die het voor de persoon onmogelijk maakt om fysieke activiteiten uit te voeren, medicatiegebruik met significante impact op cognitief functioneren, significante gezichts-, hoor-, of communicatieproblemen die deelname aan het programma kunnen verhinderen
- uiteindelijke inclusie van 145 patiënten, 93 vrouwen en 52 mannen, met een gemiddelde leeftijd van 75,3 (SD 7,26) jaar, gerekruteerd via 2 dagziekenhuizen en 1 dienstencentrum.

### Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars met 4 onderzoeksgroepen (8)



- FcTSim (n=34): krijgen 12 sessies groepstraining (4-6 deelnemers per groep) in complexe functionele taken; sessies duren 60 minuten, worden gespreid over 8 weken en gesuperviseerd door een getrainde ergotherapeut; deelnemers krijgen telkens 1 tot 2 taken die ze in 1 tot 3 sets van telkens 5 herhalingen moeten uitvoeren, afhankelijk van de individuele progressie
- cognitieve training (n=38): krijgen 12 sessies digitaal ondersteunde groepstraining (4-6 deelnemers per groep) in aandacht, uitvoerende functies en visueel perceptuele vaardigheden; sessies duren 60 minuten, gesuperviseerd door een ergotherapeut
- fysieke training (n=37): krijgen 12 sessies groepstraining (4-6 deelnemers per groep) met matig intensieve aerobe oefeningen van het ganse lichaam, onderste (fietsen) en bovenste ledematen; sessies duren 60 minuten, worden gespreid over 8 weken en gesuperviseerd door een ergotherapeut en een assistent
- controlegroep (n=36): worden gevraagd om de normale activiteiten en oefeningen verder te zetten
- follow-up na de interventie en na 5 maanden.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten
  - algemeen cognitief functioneren, gemeten met de Neurobehavioral Cognitive Status Examination (NCSE)
  - uitvoerende functies, gemeten met de **Verbal Fluency Test (VFT)** en de **Trail Making Test (TMT)**
  - probleemoplossend vermogen voor dagelijkse activiteiten, gemeten met de **Problems in Everyday Living Test (PEDL)**
  - functionele status, gemeten met de **Activities of Daily Living Questionnaire (ADLQ)** en de **Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (Lawton-IADL)**
- secundaire uitkomstmaten
  - gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, gemeten met de **Short Form-12 Health Survey (SF-12)**
  - fysiek vermogen, gemeten met de **Chair Stand Test (CST)** en de **Berg Balance Scale (BBS)**
- intention-to-treatanalyse met **last observation carried forward (LOCF)**
- men gebruikte ANCOVA om het verschil tussen de groepen na de interventie en na 5 maanden te evalueren, waarbij men controleerde voor verschillen in beginscores, alsook voor de basiskarakteristieken leeftijd, educatie, mate van mobiliteit en oefenpatronen
- **Cohen's d** werd gebruikt om de effectgrootte van statistisch significante verschillen tussen groepen te bepalen.

### **Resultaten**

- follow-up metingen beschikbaar voor 135 (93,1%) deelnemers na de interventie en 133 (91,7%) deelnemers na 5 maanden; geen verschil in studie-uitval tussen de onderzoeksgroepen, noch na de interventie, noch na 5 maanden
- van de primaire uitkomstmaten
  - na de interventie en na 5 maanden zag men voor geen enkele onderzoeksgroep een statistisch significante verbetering in cognitief functioneren
  - in de FcTSim-groep zag men meer verbetering in uitvoerende functies versus de groep met cognitieve training ( $p=0,003$  en  $d=0,67$  voor VFT) en de controlegroep ( $p=0,018$  en  $d=0,72$  voor VFT); alsook meer verbetering in probleemoplossend vermogen versus de groep met cognitieve training ( $p<0,001$  en  $d=1,10$  voor PEDL), de groep met fysieke training ( $p<0,001$  en  $d=0,99$  voor PEDL) en de controlegroep ( $p<0,001$  en  $d=1,09$  voor PEDL); alsook meer verbetering in functionele status versus de controlegroep ( $p=0,002$  en  $d=0,79$  voor ADLQ;  $p<0,001$  en  $d=0,99$  voor Lawton-IADL)
  - na 5 maanden follow-up bleef men meer verbetering zien in uitvoerende functies versus de groep met cognitieve training ( $p=0,019$  en  $d=0,26$  voor TMT B/A) en de



controlegroep ( $p=0,012$  en  $d=0,79$  voor VFT); alsook meer verbetering in probleemoplossend vermogen versus de groep met cognitieve training ( $p<0,001$  en  $d=0,89$  voor PEDL), de groep met fysieke training ( $p<0,001$  en  $d=1,25$  voor PEDL) en de controlegroep ( $p<0,001$  en  $d=0,60$  voor PEDL); alsook meer verbetering in functionele status versus de controlegroep ( $p=0,044$  en  $d=0,72$  voor ADLQ;  $p<0,001$  en  $d=1,01$  voor Lawton-IADL)

- van de secundaire uitkomstmaten
  - zowel na de interventie als na 5 maanden follow-up zag men meer verbetering op vlak van fysiek vermogen in de FcTSim-groep versus de controlegroep
  - na 5 maanden follow-up zag men meer verbetering op vlak van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit in de FcTSim-groep versus de controlegroep en de groep met cognitieve training.

### **Besluit van de auteurs**

Training van functionele taken kan effectief zijn om het dagelijks probleemoplossend vermogen en de functionele status te verbeteren bij oudere personen met MCI. De uitkomst van deze studie onderbouwt de stelling dat de combinatie van cognitieve en fysieke training een additief en zelfs een synergetisch effect heeft.

### **Financiering van de studie**

The Research Grants Council, University Grants Committee of Hong Kong, SAR, China (UGC/FDS17/M01/16).

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen belangenconflicten gemeld.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De randomisatie in deze RCT verliep computergestuurd. Het is echter niet duidelijk of er concealment of allocation was. Selectiebias is daarom niet uitgesloten. Wegens blinding van de effectbeoordelaars is detection bias weinig waarschijnlijk. Door de aard van de interventies was blinding van deelnemers in deze RCT niet mogelijk. Performance bias is niet uitgesloten omdat een van de fysieke uitkomsten (CST) ook deel uitmaakte van de gestructureerde interventie. Attrition bias is weinig waarschijnlijk omdat er geen verschil in uitval bestond tussen de vier onderzoeksgroepen. De steekproefgrootte werd berekend op basis van een eerdere studie (9). Er waren 142 deelnemers nodig om een matig tot groot effect op probleemoplossend vermogen van dagelijkse problemen aan te tonen met 0,05% significantie en een power van 80%. Deze powerberekening blijft echter vaag en het is niet duidelijk in hoeverre het vooropgestelde resultaat ook klinisch relevant is. De steekproefgrootte laat zeker niet toe om subgroepanalyses uit te voeren (op basis van leeftijdscategorie, geslacht, cognitief functioneren of opleidingsniveau). Een van de gebruikte meetinstrumenten, met name de Berg Balance Scale vertoont een plafondeffect waardoor men bij personen met een betere mobiliteit het effect mogelijk niet kan meten. De Berg Balance Scale werd immers genormeerd bij personen met een hoger afhankelijkheidsprofiel (residenten van WZC en acute ziekenhuisafdelingen) (10).

Er werd een intention-to-treatanalyse uitgevoerd, wat een goede weergave is van hoe effectief de interventie in de werkelijke wereld zou kunnen zijn. De onderzoekers gebruikten terecht de ANCOVA techniek om de verschillen tussen de groepen te bepalen (11).

### **Beoordeling van de resultaten**

Belangrijk is om erop te wijzen dat er voor geen enkele interventie een verbetering van het cognitieve functioneren gezien werd. Mogelijk komt dit door een gebrek aan power (de grootte van de onderzoekspopulatie werd hierop niet berekend) of was de studie van te korte duur om een effect te kunnen waarnemen. Of een gecombineerde interventie de progressie naar dementie bij personen met MCI zal voorkomen is dus nog onzeker, ook al toonde eerder onderzoek aan dat zowel cognitieve als fysieke training een impact heeft op de cognitie en op de hersenen (12,13). Ten opzichte van de andere interventies scoorde de gecombineerde interventie wel beter op vlak van uitvoerende functies, dagelijks probleemoplossend vermogen en fysieke status. De effecten waren matig tot sterk. Of deze effecten op lange termijn zullen aanhouden moet verder onderzocht worden. Het effect van gecombineerde training op levenskwaliteit was reeds bekend (14). Deze gerandomiseerde studie bouwt verder op een eerder uitgevoerde pilot studie bij dezelfde populatie van Chinese oudere personen (15). Enerzijds moet extrapolatie van de resultaten naar Westerse populaties kritisch bekeken worden. Anderzijds werd de therapie wel ontwikkeld voor de Australische populatie die dicht aanleunt bij de Europese populatie.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De American Academy of Neurology publiceerde een richtlijn omtrent MCI waarin de niet-farmaceutische interventies aan bod komen (16). Concreet worden 2 keer per week cognitieve interventies aanbevolen als onderdeel van een algemene aanpak (niveau B). Er worden geen aanbevelingen (nog voor of tegen) geformuleerd aangaande gecombineerde functionele oefeningen.

## **Besluit van Minerva**

Deze open-label RCT met geblindeerde effectbeoordelaars toont aan dat gestructureerde gecombineerde cognitieve en fysieke training van functionele taken effectief is voor het verbeteren van het dagelijks probleemoplossend vermogen, de functionele status en het mentale welzijn van oudere personen met MCI ten opzichte van cognitieve training, fysieke training of een controlegroep. Studies op lange termijn in een Westerse populatie zijn nodig om dit resultaat te bevestigen.

**Referenties:** zie website

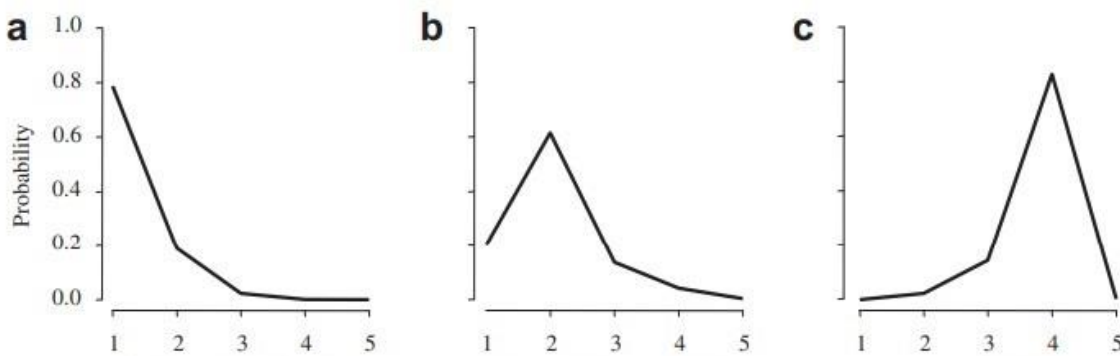


# Is de Surface Under the Cumulative Ranking-curve (SUCRA) een betrouwbare manier om de resultaten van een netwerk meta-analyse klinisch te interpreteren?

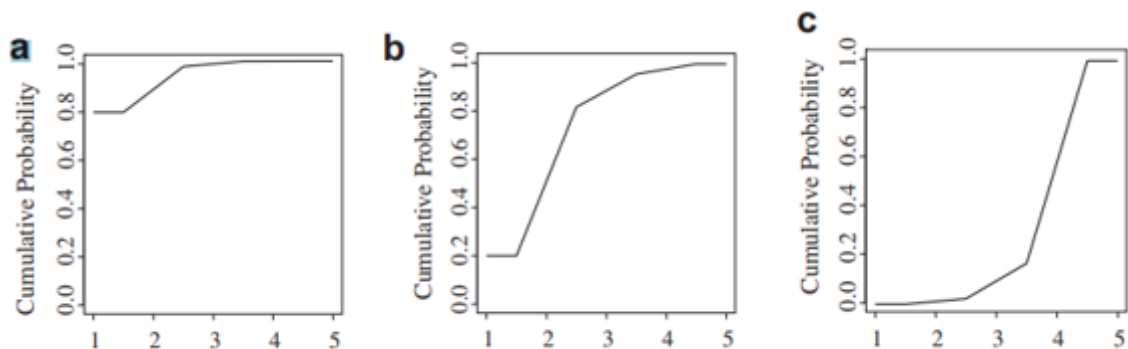
Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Een ‘klassieke’ meta-analyse combineert de resultaten van meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies die een interventie direct vergelijken met placebo of met een alternatieve interventie. Het doel is om een nauwkeurigere schatting van het effect te bekomen. Maar, in de klinische praktijk komen voor eenzelfde indicatie vaak meerdere alternatieve behandelingen in aanmerking die niet vergeleken zijn met placebo, noch met elkaar onderling in head-to-head-studies. Netwerk meta-analyses proberen dit hiaat op te vullen door directe vergelijkingen te combineren met indirecte vergelijkingen (1-3). Ook hier is het doel om de nauwkeurigheid van de schatting van het effect te vergroten. Het nut en de valkuilen van een netwerk meta-analyse kwamen in Minerva reeds meermaals aan bod (2,3). Zo moeten de geïncludeerde studies voldoende homogeen, vergelijkbaar en consistent zijn om betrouwbare conclusies te kunnen trekken (3).

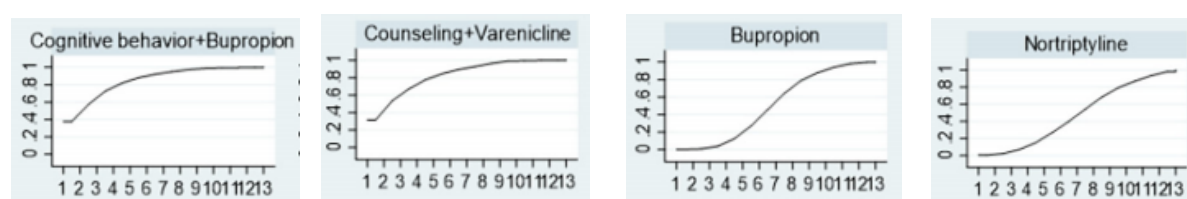
Vaak is het moeilijk om de resultaten van een netwerk meta-analyse correct te interpreteren door de overload aan effectschattingen van de verschillende directe en indirecte vergelijkingen (4). Elke puntschatting gaat bovendien gepaard met een bepaalde graad van onzekerheid. De clinicus moet echter een keuze kunnen maken en stelt zich in de eerste plaats de vraag: ‘Wat is *mogelijk* de beste behandeling voor deze indicatie?’ Op basis van de resultaten van de netwerk meta-analyse kan men voor elke behandeling grafisch voorstellen hoe waarschijnlijk (0,0 tot 1,0 in de Y-as) ze de beste, tweede beste, derde beste,... (X-as) is. In het voorbeeld hieronder zien we dat behandeling A 80% kans heeft om de beste behandeling te zijn en behandeling C 0% kans heeft om de beste behandeling te zijn (5).



Wanneer er veel behandelingen vergeleken worden, wordt het op een bepaald ogenblik moeilijk om op basis van deze grafieken te zien hoe behandelingen zich ten opzichte van elkaar verhouden (4). Daarom is het nuttig om de onderzochte behandelingen te rangschikken op basis van een cumulatieve waarschijnlijkheid. Voor elke behandeling kan men dan grafisch voorstellen hoe waarschijnlijk (0,0 tot 1,0 in de Y-as) ze de beste optie is, maar ook hoe waarschijnlijk ze bij de beste twee, beste drie,...behandelingen behoort (X-as). In het voorbeeld hieronder zien we dat behandeling A 80% kans heeft om de beste behandeling te zijn, maar dat ze daarnaast 90% kans heeft om bij de twee beste behandelingen te behoren en 98% kans heeft om bij de drie beste behandelingen te behoren (5).



Zo zien we in de duiding van de studie over rookstop bij COPD-patiënten (6,7) dat de combinatie cognitieve gedragstherapie + bupropion 40% kans en de combinatie cognitieve gedragstherapie + varenicline 30% kans heeft om de ‘beste’ behandeling te zijn, terwijl de kans voor bupropion alleen en nortriptyline alleen 0% bedraagt om ten opzichte van de andere behandelingen er als beste voor rookstop uit te komen.



Op basis van deze curves lijkt cognitieve gedragstherapie + bupropion er als beste uit te komen, maar... kan je op basis van deze grafieken ook iets zeggen over de onderlinge ranking van bupropion alleen of nortriptyline alleen?

Om dit op te lossen berekent men voor elke behandeling de **AUC** onder de cumulatieve waarschijnlijkheidscurves. Met de zogenaamde Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) kunnen we dan met één cijfer de positie van elke behandeling in de rangschikking voor beste behandeling bepalen. De waarde varieert van 0 tot 100%. Hoe hoger de SUCRA-waarde, hoe meer waarschijnlijk een bepaalde behandeling in de top van de rangorde zit. Hoe lager de SUCRA-waarde, hoe meer waarschijnlijk een bepaalde behandeling onderaan de rangorde bengelt.

Zoals misschien wel te verwachten was, blijkt in de duiding van de studie over rookstop bij COPD-patiënten (6,7) cognitieve gedragstherapie + bupropion de hoogste SUCRA te hebben, zijnde 85%, gevolgd door counseling + varenicline met een SUCRA van 82%. Moeten we als clinicus nu cognitieve gedragstherapie + bupropion verkiezen boven cognitieve gedragstherapie + varenicline? Op basis van de rangorde lijkt bupropion (51%) nu ook beter te zijn dan nortriptyline (47,7%). Merkwaardig is wel dat de SUCRA voor bupropion alleen groter is dan voor counseling + bupropion (35,9%). De duider wijst er terecht op dat dit een hoogst onwaarschijnlijk resultaat is dat indruist tegen eerder onderzoek.

Daarom gaan we in de volgende paragraaf in op de betrouwbaarheid van SUCRA om de keuze voor een bepaalde behandeling te verantwoorden (4).

### 1) SUCRA houdt geen rekening met de graad van bewijs van de directe en indirecte vergelijkingen.

De SUCRA-ratings kunnen afkomstig zijn ofwel van een groot aantal studies met weinig methodologische beperkingen en dus een hoge zekerheid van bewijs, ofwel van een klein aantal studies met een hoog risico van bias (geen concealment of allocation, geen blinding, hoge en ongelijke studie-uitval), met studieresultaten die onnauwkeurig (brede betrouwbaarheidsintervallen), inconsistent (veel statistische heterogeniteit) en indirect (veel klinische heterogeniteit in studiepopulatie of uitkomstmeting) zijn, met een groot risico op publicatiebias en dus een lage tot zeer lage zekerheid van bewijs. Er werd bovendien aangetoond dat het aantal studies, de studiegrootte en de consistentie bepalend zijn voor de robuustheid van de SUCRA-ratings (8).

Wanneer we terugkeren naar onze duiding over rookstop bij COPD-patiënten (6,7) zien we dat volgens SUCRA cognitieve gedragstherapie + bupropion op de eerste plaats en counseling + varenicline op de tweede plaats staat. Wanneer we echter in het supplement de tabel met directe en indirecte vergelijkingen raadplegen zien we dat beide vergelijkingen gebaseerd zijn op een indirect resultaat (geen head-to-head-studies beschikbaar), met belangrijke inconsistentie en onnauwkeurigheid waardoor het resultaat gepaard gaat met een zeer lage zekerheid van het bewijs. Ook voor de vergelijking van bupropion met bupropion + counseling kunnen we niets besluiten als we rekening houden met deze evidentietabel. De SUCRA-rangschikking voor cognitieve gedragstherapie + bupropion, counseling + varenicline, bupropion en bupropion + counseling is dus zeer zwak onderbouwd. Bijgevolg zou het dan ook onjuist zijn om met deze rangschikking veel rekening te houden bij de keuze voor een bepaalde behandeling.

Certainty assessment							N° of patients		Effect	Certainty
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Intervention-1	Intervention-2	OR with 95% CI	
<b>Bupropion vs Counseling+Bupronion</b>										
-	RCT	Not serious	Serious	Very serious	Not serious	Undetected	-	-	1.31 (0.42,4.11)	Very Low
<b>Cognitive behavior+Bupronion vs Counseling+Varenicline</b>										
-	RCT	Not serious	Serious	Very serious	Serious	Undetected	-	-	2.69 (0.49,14.80)	Very Low

**2) SUCRA houdt rekening met één uitkomstmaat, terwijl de clinicus vaak geïnteresseerd is in verschillende relevante uitkomstmaten.** Een behandeling met de meeste winst voor een bepaalde uitkomstmaat kan er voor een andere uitkomstmaat (zoals veiligheid) als slechtste behandeling uitkomen.

In een eerdere duiding van Minerva over het effect van geneesmiddelen bij paniekstoornissen hield men wel rekening met twee relevante uitkomstmaten (9,10). SUCRA rangschikte benzodiazepines, tricyclische antidepressiva en SSRI's bovenaan op vlak van remissie. Maar, omdat benzodiazepines en tricyclische antidepressiva meer ongewenste effecten hadden, wonnen SSRI's het pleit voor de 'beste' behandeling.

**3) SUCRA houdt geen rekening meer met de grootte van de verschillen in effect tussen twee behandelingen.** Dat maakt het voor de clinicus moeilijk om in te schatten of het verschil wel klinisch relevant is.

Zo zien we in ons voorbeeld over rookstop bij COPD-patiënten (6,7) dat het verschil tussen cognitieve gedragstherapie + bupropion versus counseling + varenicline in een indirecte vergelijking statistisch niet significant is, waardoor de klinische relevantie zelfs niet te bepalen is.

**4) SUCRA blijft het resultaat van een netwerk meta-analyse waarbij verschillen tussen behandelingen louter op toeval kunnen berusten.**

SUCRA houdt dus geen rekening met de breedte van de betrouwbaarheidsintervallen van de directe en indirecte vergelijkingen (8,11). Merken we hierbij ook op dat de winst in nauwkeurigheid door het poolen van indirecte vergelijkingen lager is dan van directe vergelijkingen. Vier gerandomiseerde onderzoeken met indirecte vergelijkingen geven slechts evenveel winst in nauwkeurigheid als één RCT met een directe vergelijking (1). De nauwkeurigheid neemt verder af wanneer er meer schakels in het netwerk worden opgenomen (1). Het is bijgevolg belangrijk dat het te onderzoeken geneesmiddel in ieder geval één keer direct is verbonden met het netwerk (1).

## Besluit

Netwerk meta-analyses zijn nuttig om verschillende behandelingen met elkaar te vergelijken. Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) werd ontwikkeld om de clinicus te helpen bij de interpretatie van het resultaat van een netwerk meta-analyse. Wanneer het aantal directe vergelijkingen echter beperkt is en wanneer de graad van bewijs van de directe en indirecte vergelijkingen laag tot zeer laag is, mogen we als clinicus geen rekening houden met het resultaat van de SUCRA.

## Referenties

1. Stolk LM. Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen. *GEBU* 2020;54:89-95. DOI: 10.35351/gebu.nl.2020.8.15|13-08-2020
2. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
3. Chevalier P. Indirecte vergelijkingen (vervolg). *Minerva* 2011;10(6):77.
4. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017;6:79. DOI: 10.1186/s13643-017-0473-z
5. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011;64:163-71. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016
6. Boudrez. Effectiviteit van rookstopinterventies bij COPD-patiënten. *Minerva* 2023;22(4):71-4.
7. Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362
8. Daly CH, Neupane B, Beyene J, et al. Empirical evaluation of SUCRA-based treatment ranks in network meta-analysis: quantifying robustness using Cohen's kappa. *BMJ Open* 2019;9:e024625. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024625
9. Catthoor K. Het effect van verschillende geneesmiddelen bij paniekstoornis. *Minerva Duiding* 21/03/2023.
10. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2022;376:e066084. DOI: 10.1136/bmj-2021-066084
11. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:58. DOI: 10.1186/s12874-015-0060-8