

'weak' en 'normal' uitkomstmaten zijn; 'absent' en 'weak' worden als positief beoordeeld. In de review, waarvan voor de NHG-Standaard gebruik is gemaakt, is overigens een onderzoek opgenomen waarbij ook geen melding gemaakt wordt van blinding.³

Anders dan de auteurs van de standaard beweren, zal niet de sensitiviteit veranderen bij een hogere prevalentie van PAV in de onderzochte populatie, maar de voorspellende waarden zullen dat wél. Wij zijn het ook niet eens met de makers van de standaard dat aanwezige pulsaties niet kunnen fungeren om PAV uit te sluiten. Conform epidemiologische uitgangspunten is bij screening in een laagprevalente populatie een test met een hoge specificiteit juist wel geschikt om een diagnose uit te sluiten.

Wij zijn het met makers van de NHG-Standaard overigens wel eens dat palpa-

tie van de perifere arteriën onvoldoende is om de diagnose PAV te stellen; hiervoor is de enkel-armindex een betere maat dan het voelen van de pulsaties.⁴ In de dagelijkse praktijk behoort men bij een patiënt met klachten of een belaste voorgeschiedenis natuurlijk nooit uit te gaan van één onderdeel van het lichamenteel onderzoek. De combinatie van anamnese en lichamenteel onderzoek (pulsaties, souffles, temperatuur en kleur van de extremiteit, capillaire refill) heeft eigen testkenmerken. Slechts de voorspellende waarde van de combinatie is relevant. Pas dan wordt besloten of aanvullende onderzoek geïndiceerd is.

Concluderend stellen wij, overeenkomstig de POEM, dat palpatie van de voetarteriën als geïsoleerde test slechts een zeer beperkte diagnostische waarde heeft om de diagnose PAV te stellen. Het is uiteraard geheel aan de auteurs van de stan-

daard of zij de resultaten van dit onderzoek al dan niet bij de herziening van de richtlijn betrekken.

Just Eekhof en Arie Knuistingh Neven

- 1 Collins TC, Suarez-Almazor M, Peterson NJ. An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease. *Fam Med* 2006;38:38-42.
- 2 McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med* 1998; 158:1357-64.
- 3 Boyko EJ, Ahroni JH, Davignon D, Stensel V, Prigeon RL, Smith DG. Diagnostic utility of the history and physical examination for peripheral vascular disease among patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1997;50:659-68.
- 4 Bartelink ML, Stoffers HEJH, Boutens EJ, Hooij JD, Kaiser V, Boomsma LJ. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:848-58.

Cochrane-reviews

Chemotherapie bij hormoonrefractair prostaatcarcinoom

Mike Shelley, Craig Harrison, Bernadette Coles, John Staffurth, Timothy J Wilt, Malcolm D Mason. *Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD005247.pub2.

Achtergrond De behandeling van mannen met gemetastaseerd prostaatkanker met daarbij pijnlijke botmetastasen is moeilijk. Gegevens van recente RCT's naar de effecten van chemotherapie geven aan dat deze behandeling de levensduur kan verlengen, de pijn kan verminderen en de kwaliteit van leven verbeteren. Er worden eigenlijk altijd bijwerkingen gerapporteerd die vaak heftig zijn. Chemotherapie biedt weliswaar een behandelingsoptie voor mannen met een hormoonrefractair prostaatcarcinoom (HRPC), maar zowel de patiënt als de dokter moeten zorgvuldig afwegen of zij hiervoor willen kiezen.

Doel Het evalueren van de behandeling

van mannen met gemetastaseerd HRPC, waarbij in eerste instantie is gekeken naar gewonnen levensjaren. Daarnaast hebben de reviewers ook de effecten op pijnreductie, daling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA), kwaliteit van leven en bijwerkingen beoordeeld.

Zoekstrategie en methode De reviewers hebben gezocht naar RCT's over chemotherapie bij gemetastaseerd prostaatkanker. Zij gebruikten databases zoals MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Lilacs en Sigle en zochten ook handmatig in literatuur (*Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, *Cancer* en *Journal of Clinical Oncology*). In de beoordeling zijn zowel fase-II- als fase-III-onderzoeken meegenomen. Patiënten in de trials hadden HRPC waarbij ziekteprogressie kon worden aangetoond doordat er nieuwe metastasen op de botscan zichtbaar waren of de PSA was gestegen bij testosteronwaardes die al tot castraatniveau waren teruggelopen. Zowel symptomatische als asymptomatische patiënten werden ingesloten. Niet meegenomen in

deze review zijn trials waarin patiënten voor het eerst chemotherapie ondergingen bij recent ontdekte botmetastasen of waarin patiënten nog niet eerder hormoontherapie hadden gehad. De chemotherapeutische interventies die in de trials waren gebruikt bestonden uit medicatie met estramustine, vinblastine, docetaxel, paclitaxel, mitoxantron, cyclofosfamide, 5-fluoracil, carboplatine en prednisolon; zij werden meestal in combinatie met elkaar ingezet. Primaire uitkomsten waren: overlevingswinst en PSA-respons (een daling met meer dan de helft vanaf het niveau vóór de behandeling). Secundaire uitkomstmaten waren de mate van pijnreductie, het optreden van bijwerkingen en de mate van verandering van kwaliteit van leven.

Resultaten De reviewers selecteerden 47 onderzoeken gepubliceerd tussen 1977 en 2005. Zij hadden betrekking op 6929 patiënten. Gerandomiseerde onderzoeken met vergelijkingen tussen verschillende therapieprotocollen met chemotherapeutica en met medicatie versus optimale

zorg en placebo waren voor deze review relevant.

De kwaliteit van een aantal trials was matig door povere verslaglegging, kleine patiëntenaantallen en een slechte onderzoeksopzet. Alleen de onderzoeken waarin doxatol werd ingezet rapporteerden een significante overlevingswinst, al was het absolute resultaat in tijd maar gering, namelijk ten hoogste 2,5 maand bij een mediane overleving van 18,9 maanden. Het gemiddelde percentage patiënten dat ten minste 50% reductie van het PSA-gehalte bereikte, varieerde van 20% (5-fluoracil) tot 52% (doxatol). Pijnreductie werd bij 35-76% van de patiënten gerapporteerd en gold voor zowel mono- als combinatietherapie. Alle inzet van chemotherapie ging gepaard met toxische bijwerkingen: beenmergsuppressie, cardiale en gastro-intestinale bijwerkingen, neuropathie en kaalheid. De kwaliteit van leven verbeterde significant met doxatol vergeleken met mitoxantron met prednisolon.

Conclusie Vanwege de bijwerkingen en vaak slechte therapierespons wordt chemotherapie bij HRPC niet standaard ingezet. Recente gegevens uit RCT's laten zien dat er toch hoopvolle verbeteringen zijn in overlevingswinst, palliatie en kwaliteit van leven. Dit geldt met name voor het gebruik van doxatol. De reviewers vinden de inzet van chemotherapie bij patiënten met HRPC een optie die het overwegen waard is, hoewel in goed overleg de voordelen en nadelen moeten worden afgewogen.

Commentaar

Hoewel de auteurs erin zijn geslaagd om een relatief grote patiëntengroep met HRCPC te selecteren, zijn er wel methodologische kanttekeningen te plaatsen. De meta-analyse wordt bemoeilijkt door verschillen in methodologische kwaliteit tussen de afzonderlijke onderzoeken en door verschillen in de hoeveelheid patiënten per trial. Negen onderzoeken hadden betrekking op minder dan 50 patiënten, 11 onderzoeken sloten tussen de 51 en 100 patiënten in en bij 27 onderzoeken ging het om meer dan 100 mannen (101-

1006). Het onderzoek naar doxatol waarin dit middel in combinatie met prednisolon met mitoxantron-prednisolon wordt vergeleken, is methodologisch en getalmatig wel goed onderbouwd: een groot aantal mannen met HRPC (1006) en een heldere onderzoeksopzet.¹ Het resultaat is significant, al kun je bij een absolute overlevingswinst van 2,5 maand nog lang niet spreken van een doorbraak.

De uitkomstmaten van de review zijn vanuit de optiek van de patiënt juist gekozen; het gaat bij hen immers om levensverlenging, pijnreductie en verbetering van de kwaliteit van leven.

De uitkomst van de analyse is voor de huisartsenpraktijk niet een resultaat om in het palliatieve beleid van mannen met een hormonaal uitbehandelde prostaatkanker nu direct de bakens te verzetten. De chemokuren met de taxolen kennen bijwerkingen en geven bovendien als negatief bijeffect dat er dagen bijkomen waarin de patiënt in ziekenhuisomgeving moet verblijven: toch een verlies van de kwaliteit van leven. De optie om bij mannen met HRPC met pijnlijke botmetastasen in eerste instantie externe, lokale bestraling toe te passen, blijft een juiste stap, gevolgd door de mogelijkheid van het inzetten van interne radiotherapie met strontium-89. Deze interventie is meerdere malen toe te passen, wordt verhoudingsgewijs goed verdragen, maar slaat niet altijd aan: in een kwart van de gevallen heeft de patiënt er geen baat bij.²

Wel brengt het onderzoek in beeld dat er naast de gangbare opties een therapievorm bij is gekomen. In die zin is de uitkomst relevant voor de huisarts bij de beslissing tot verdere behandeling van een patiënt met een doorbraak van gemetastaseerd prostaatkanker. De inzet van deze chemotherapeutica zal niet bij iedereen een optie zijn en is mede afhankelijk van de wens en de context van de patiënt, maar is het bespreken waard wanneer het eind in zicht komt en de dagen krapper worden.

Wouter van der Heide

1 Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Doxatol plus prednisolon or mitoxantron plus prednisolon for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.

2 Jager PL, Mensink HJA, Van den Bergh ACM, Piers DA. Een injectie met strontium-89: een eenvoudige behandeling voor patiënten met pijnlijke botmetastasen bij hormonaal uitbehandeld prostaatkarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:969-73.

Pneumokokkenvaccinatie bij patiënten met COPD

Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub2.

Achtergrond Richtlijnen zoals de NHG-Standaard COPD: behandeling en de CBO-richtlijn Ketenzorg COPD¹ adviseren geen standaardvaccinatie voor pneumokokken bij patiënten met COPD omdat in geïndustrialiseerde landen deze vaccinatie niet effectief is om (pneumokokken) pneumonieën of sterfte daaraan te voorkomen. In 2006 verscheen bovengenoemde review met een iets andere insteek: hier zijn met name de acute exacerbaties de primaire uitkomstmaat.

Doel Meten van de effectiviteit en de veiligheid van pneumokokkenvaccinaties in vergelijking met een placebo ten aanzien van acute COPD-exacerbaties. Secundaire uitkomstmaten waren: pneumonie-episodes, ziekenhuisopnames, bijwerkingen, effect op functioneren, verandering in longfunctie, sterfte en kosteneffectiviteit.

Methode Alle RCT's werden geselecteerd die het effect en/of de veiligheid van pneumokokkenvaccinatie per injectie beoordeelden bij patiënten met COPD. De reviewers doorzochten het Cochrane Airways Group COPD trials register. Zij namen ook handmatig samenvattingen van symposia door.

Resultaten De reviewers vonden vier RCT's. In één onderzoek werden acute