

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Socio-economische achterstelling: een risicofactor om rekening mee te houden P. Chevalier en M. Roland	135
Minerva	Hoe diepe veneuze trombose uitsluiten in de eerste lijn? M. Lemiengre	136
	ACE-inhibitoren bij patiënten met coronair lijden zonder hartfalen P. De Cort en W. Van Mechelen	138
	Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? P. Chevalier	140
	Verhoogt orale anticonceptie het risico van premenopauzale borstkanker? L. Peremans	142
	Is noodanticonceptie effectiever wanneer ze op voorhand wordt afgeleverd? P. Chevalier	144
	Calciumsupplementen ter preventie van fracturen P. Chevalier	146
	Bij mild astma: enkel puffen bij piepen met inhalatiecorticosteroïd en salbutamol? G. Laekeman	148
	EBM-begrippen Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses	150
	Verklarende woordenlijst	

November 2007

volume 6 ~ nummer 9



Colofon

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

medewerkers

• Redactiecomité

Algemene hoofdredactie: Marc De Meyere
Hoofdredactie: Mieke van Driel, Pierre Chevalier
Bureauredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Jean-Luc Belche, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Michel Roland, Etienne Vermeire

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandeveld, Tom Poelman, Kris Soenen, Mieke van Driel

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Marlies Vereycken (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Marc De Meyere, Bergbos 233
B-9820 Merelbeke

Belangenvermenging

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 belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica, SSMG en het Intermutualistisch Agentschap.



met de steun van

november 2007

Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven
- M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- L. Peremans, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- M. Roland, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- M. van Driel, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- W. Van Mechelen, huisarts in beroepsopleiding
- E. Vermeire, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Socio-economische achterstelling: een risicofactor om rekening mee te houden

P. Chevalier en M. Roland

Marjorie is 35 jaar oud, heeft zes kinderen en is werkloos. Met veel moeite maakte ze de lagere school af. Nadien volgde ze enkele jaren beroepsopleiding zonder dat af te maken. Ze heeft dus geen enkel diploma. Evenals haar werkloze partner rookt ze en drinkt ze meerdere glazen bier per dag. Haar levensverwachting bedraagt nog ongeveer 45 jaar. Ze heeft verschillende gezondheidsproblemen. Op basis van haar opleidingsniveau bedraagt haar levensverwachting in goede gezondheid 24,4 jaar (dit betekent levensverwachting zonder beperkingen). Deze leeftijdsgrens

Cecile is een 35-jarige tandarts. Zij let op haar voeding (eet biologisch), rookt niet, drinkt geen alcohol en doet regelmatig aan sport in een fitnesscentrum. Haar levensverwachting bedraagt nog 48,5 jaar. Bij Cecile kan verwacht worden dat ze in totaal 49,1 jaar doorbrengt in goede gezondheid.

Is de minder rooskleurige gezondheidsprognose van Marjorie enkel te wijten aan haar risicovolle levensstijl?

Talrijke nationale¹ en internationale studies hebben aangetoond dat sociale ongelijkheid een impact heeft op de gezondheidstoestand. Dit kwam reeds eerder aan bod in Minerva². In Zweden onderzocht men recent of er bij het risico van een CVA (cerebrovasculair accident) een socio-economische gradiënt aanwezig is, en of deze gradiënt verklaard kan worden door risicofactoren voor CVA of door psychosociale risicofactoren³. 49 259 vrouwen tussen 30 en 50 jaar namen deel aan dit onderzoek. Hun socio-economische status werd bepaald aan de hand van het aantal jaren onderwijs dat zij volgden. Na 10 jaar opvolging stelden de auteurs vast dat er een omgekeerde relatie bestaat tussen opleidingsniveau en risico van CVA (hazard ratio voor het verschil tussen het hoogste en het laagste opleidingsniveau 2,1; 95% BI 1,4 tot 2,9; p<0,001). Na correctie voor de bekende risicofactoren voor CVA (vooral roken en alcohol drinken) vermindert

dit verband, maar er lijkt geen relatie te bestaan met psychosociale factoren (stress op het werk, sociale ondersteuning). Het risico van CVA speelt een grote rol bij het inschatten van de gezondheid. Dit risico is overigens afhankelijk van andere bekende risicofactoren.

Net als andere studies beklemtoont ook dit onderzoek het belang van de ongelijke verdeling van risicofactoren in functie van de socio-economische status, die hier bepaald is aan de hand van het opleidingsniveau. Andere studies gebruiken werkloosheid, kleine behuizing, geen wagen, sociale klasse of recente immigratie als indicator voor sociale achterstand. Dit onderzoek toont eveneens aan dat ongelijkheid met betrekking tot ziekte globaal gezien niet geëvalueerd kan worden door enkel rekening te houden met de klassieke risicofactoren. Morbiditeit kan beschouwd worden als een versturende variabele voor socio-economische achterstelling. Altijd en overal ter wereld zijn het de minder gegoeden die vroeger sterven, en tevens na méér jaren van invaliditeit. Alleen de oorzaak van de sterfte is met de tijd veranderd: vroeger stierf men eerder door infectieziekten, tegenwoordig eerder door beschavingsziekten.

Hoe kunnen we nu rekening houden met het socio-economische risico van iemands gezondheid?

In Schotland beschikt men over de 'Scottish Index of Multiple Deprivation'⁴ die regelmatig wordt bijgewerkt. De laatste versie (2006) bevat 37 indicatoren in 7 domeinen: huidig inkomen, werk, gezondheid, kwalificaties en beroepsopleiding, toegang tot publieke diensten (en vervoer), behuizing en criminaliteit. De index definieert ook nauwkeurig omschreven en afgegrensde geografische gebieden.

Deze 'deprivation index' is, naast de klassieke cardiovasculaire risicofactoren, opgenomen in de Schotse cardiovasculaire risicoscore ASSIGN⁵. Een dergelijke index kan bruikbaar zijn bij het opzetten van gerichte, positief discriminerende preventiecampagnes. Het lijkt ons noodzakelijk deze index te gebruiken in nieuwe klinische studies en in aanbevelingen voor de praktijk, zodat klinici ze gemakkelijker kunnen toepassen⁶. Maar het is vooral en absoluut noodzakelijk deze index mee te nemen in onze criteria voor de evaluatie van een gezondheidsrisico, al of niet cardiovasculair.

Wanneer zal er bij ons een score ontwikkeld worden die ook een item over de socio-economische toestand includeert?

1. Willems S. *The socio-economic gradient in health: a never-ending story? A descriptive and explorative study in Belgium.* [Doctoraat] Gent, Universiteit Gent, 2005.
2. Chevalier P, Soenen K. *Sociaal-economische ongelijkheid, medisch zorggebruik, gezondheid en de illusie van globaliteit.* [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(7):103.
3. Kuper H, Adami HO, Theorell T, Weiderpass E. *The socioeconomic gradient in the incidence of stroke: a prospective study in middle-aged women in Sweden.* *Stroke* 2007;38:27-33.

4. SIMD. *Using the Scottish Index of Multiple Deprivation 2006.* Scottish Executive National Statistics Publication. <http://www.scotland.gov.uk/simd>
5. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline.* February 2007.
6. De Jonghe M, Roland M. *Sociaal-economische evidentie opnemen in klinische richtlijnen.* [Editoriaal] *Minerva* 2004;3(8):120.

Hoe diepe veneuze trombose uitsluiten in de eerste lijn?

Klinische vraag

Wat is de diagnostische precisie van de regel van Wells, al of niet aangevuld met een D-dimeertest, ter uitsluiting van diepe veneuze trombose in de eerste lijn?

Duiding

M. Lemiengre

Bespreking van

Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005;143:100-7.

Achtergrond

Door gebruik te maken van gegevens afkomstig van patiënten in de tweede lijn, hebben Wells et al. een diagnostische regel ontwikkeld om de kans op aanwezigheid van een diepe veneuze trombose (DVT) in te schatten^{1,2}. De toepasbaarheid van deze regel in een eerstelijnssetting bij patiënten met een vermoeden van DVT is tot op heden niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

- gebied in Nederland met 250 000 inwoners, 110 huisartsen (100% participatie in de studie) en drie ziekenhuizen
- inclusiecriteria: patiënten >18 jaar bij wie de huisarts een DVT vermoedde op basis van zwelling, roodheid of pijn in een been sinds ≤30 dagen
- exclusiecriteria: patiënten met vermoeden van longembolus
- deelnemers: 1 295 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 60 (SD 17) jaar.

Onderzoeksoepzet

- huisartsen registreerden op gestandaardiseerde formulieren anamnese, klinische tekens en de negen elementen van de regel van Wells (zie kader blz. 137)
- tevens werd een inschatting van de kans op DVT genoteerd:
 - DVT zeer waarschijnlijk, geen alternatieve diagnose mogelijk
 - DVT minder waarschijnlijk, alternatieve diagnose mogelijk
 - DVT weinig waarschijnlijk, alternatieve diagnose zeker
- indien de kans op DVT als minder of weinig waarschijnlijk werd ingeschat, trok men twee punten van de positieve score af: score ≤0 laag risico; score 1 of 2 matig risico; score ≥3 hoog risico
- alle patiënten werden verwezen voor compressie-echografie (met geblindeerde onderzoeker) en hoog sensitieve D-dimeerbepaling: een normale compressie-echografie werd herhaald na 7 dagen, een abnormale bevestigde de diagnose.

Uitkomstmeting

Sensitiviteit, specificiteit, negatieve voorspellende waarde en negatieve likelihood ratio

Resultaten

- op basis van de regel van Wells had 39% van de patiënten een laag, 25% een matig en 36% een hoog risico van DV
- de prevalentie van DVT op basis van compressie-echografie

is geschat op 22% (12% in de laagrisicogroep, 16,5% in de matigrisicogroep en 37,5% in de hoogrisicogroep)

- wanneer men de laagste (≤0) versus de twee hoogste (≥1) scores van Wells als drempel beschouwt, dan is de sensitiviteit van de regel van Wells 78,9% (95% BI 74 tot 84), de specificiteit 44,3% (41 tot 47), de negatieve voorspellende waarde 88,0% (85 tot 91) en de negatieve likelihood ratio 0,48 (0,38 tot 0,60)
- wanneer men de regel van Wells combineert met de resultaten van de D-dimeertest, verhoogt de doeltreffendheid van de test om een DVT uit te sluiten: sensitiviteit 98% (97 tot 100), specificiteit 22% (19 tot 24), negatieve voorspellende waarde 98% (96 tot 10) en negatieve likelihood ratio 0,08 (0,03 tot 0,19) of ontkenkende kracht 12,5. Met deze combinatie werd 2,3% van de DVT's gemist (zie figuur).

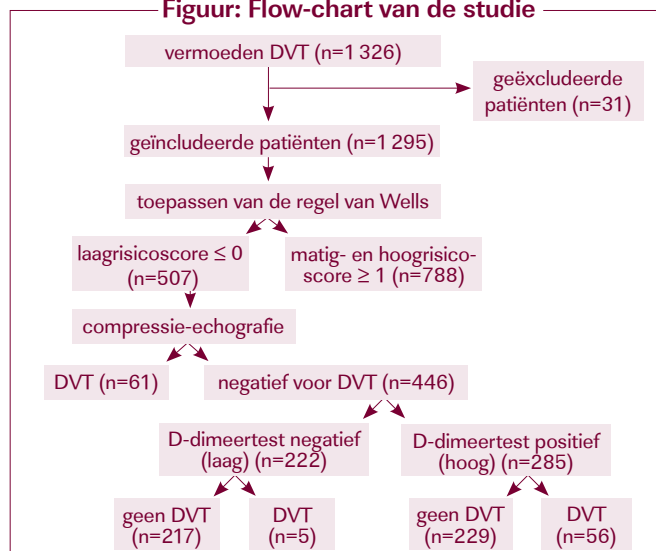
Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de regel van Wells alleen of in combinatie met een D-dimeertest geen accurate schatting garandeert van het risico van DVT bij patiënten die zich op de eerste lijn aanbieden met een vermoeden van DVT.

Financiering: Stichting Gezondheidszorg Onderzoek 'Ijsselmond' Zwolle, Nederland en ZonMw

Belangenvermenging: geen aangegeven

Figuur: Flow-chart van de studie



1. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pre-test probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
2. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
3. Maelen T, Raina C. Accuracy of the Wells rule in diagnosing venous thrombosis in primary health care. *N Z Med J* 2007;120:U2705.
4. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;143:129-39.
5. Oudega R, Moons KG, Hoes AW. Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer test-

ing. *Thromb Haemost* 2005;94:200-5.

6. Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, et al. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. *J Fam Pract* 2006;55:613-8.
7. Qasseem A, Snow V, Barry P, et al; Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med* 2007;5:57-62.
8. Lemiengre M, Vanhee L. De waarde van D-dimeertest bij vermoeden van DVT. *Minerva* 2005;4(3):36-8.
9. Lemiengre M, Vanhee L. Welke D-dimeertest is de beste om DVT of longembolie uit te sluiten? *Minerva* 2005;4(3):42-4.

Bespreking van de resultaten

Het onderzoek naar de doeltreffendheid van de regel van Wells om de voorkans op een DVT in te schatten, gebeurde tot nu toe uitsluitend bij patiënten die zich aanmeldden in ziekenhuizen^{1,2}. Het belangrijkste verschil tussen de resultaten van deze studie en de resultaten in de studies van Wells is de prevalentie van DVT in de verschillende cohorten. Voor de laagste score komen Oudega et al. uit op 12%, wat viermaal hoger is dan in de studie van Wells. Is er een verklaring voor het grote verschil in prevalentie van DVT tussen de huisartspraktijk en het ziekenhuis? Werd er selectiever geïncludeerd? Het is juist de hoge prevalentie van DVT die ervoor zorgt dat een negatieve likelihood ratio van 0,08 (Wells-regel plus negatieve D-dimeertest) toch gepaard gaat met een onaanvaardbaar hoog aantal (2,3%) vals-negatieven. Het gaat hier immers om een levensbedreigende aandoening.

Methodologische opmerkingen

Oudega et al. lieten de inschatting van de voorkans gebeuren door huisartsen. Die hebben hun werk goed gedaan, want per huisarts werden gemiddeld meer dan tien patiënten geïncludeerd. Een studie met eenzelfde setting in Nieuw-Zeeland includeerde nog niet één patiënt per huisarts³. Dit zijn de enige twee studies die classificatie van patiënten met de Wells-regel lieten uitvoeren door huisartsen. Het is de sterkte, maar ook de zwakte van de studie. In een ziekenhuis kan men het personeel dat patiënten includeert beter opleiden en eventueel bijsturen en is het aantal verschillende artsen ook veel kleiner waardoor interobserverbias vermeden kan worden. Ook lag de gemiddelde leeftijd van de onderzochte cohort wat hoger dan in de cohort onderzocht door Wells (60 vs 57 jaar). De meta-analyse van Goodacre⁴ suggereert dat de Wells-regel minder goed scoort bij patiënten ouder dan 60 jaar (negatieve likelihood ratio 0,30 in vergelijking met 0,24 bij jongere patiënten). Verder wijzigde Oudega de Wells-regel door één vraag ('Is een alternatieve diagnose op zijn minst even waarschijnlijk als een DVT?') te vervangen door een vraag met drie antwoordcategorieën. Dat was net bedoeld om interobserverbias te vermijden. Verder koos Wells voor een eenmalige compressie-echografie en een follow-up onderzoek na drie maanden als gouden standaard voor de diagnose DVT. Het is de vraag of compressie-echografie een onderbouwde gouden standaard is. Oudega liet de echografie na één week herhalen na een eerste negatief resultaat. Indien men het onderzoek had aangevuld met een follow-up periode van drie maanden, zou de teller wellicht nog toegenomen zijn en zou het verschil met de bevindingen van Wells nog groter zijn. Wells sloot patiënten met een DVT in de voorgeschiedenis uit.

Ook dit kan een verklaring zijn voor de hogere incidentie bij Oudega¹. Oudega heeft echter de prevalentie van DVT herberekend voor de patiënten zonder DVT in de voorgeschiedenis en kwam opnieuw uit op dezelfde percentages.

Regel van Oudega

Door gebruik te maken van de gegevens uit zijn onderzoekscohort ontwikkelde Oudega een nieuwe diagnostische regel om DVT uit te sluiten aan de hand van acht items die, indien positief, een score opleveren (zie kader). Wanneer hij deze regel toepast op zijn onderzoekscohort en als afkappunt ≤ 3 punten neemt, dan is de prevalentie van DVT in deze groep nog 0,7%. Dit betekent een gevoeligheid (sensitiviteit) van 99,3% (95% BI 98,4 tot 100), een specificiteit van 28,9% (26,1 tot 31,7) en een negatieve likelihood ratio gelijk aan 0,02. Helaas werd deze regel nog niet getest in andere populaties^{5,6}.

Regel van Oudega		Regel van Wells	
1. man	1	1. aanwezigheid van kanker	1
2. gebruik contraceptie	1	2. paralyse, parese of immobilisatie van de onderste ledematen	1
3. aanwezigheid van kanker	1	3. bedlegerig sinds 3 dagen, of majeure chirurgie tot 4 weken	1
4. recente heekunde	1	4. gelokaliseerde gevoeligheid ter hoogte van het diepe veneuze systeem	1
5. afwezigheid van beentrauma	1	5. volledig been gezwollen	1
6. uitgezette vene	1	6. kuit 3 cm dikker aan de symptomatische kant	1
7. kuit 3 cm dikker	1	7. pitting oedeem groter aan de symptomatische kant	1
8. abnormaal resultaat D-dimeertest	3	8. collaterale niet-vari-ceuze venen	1
		9. alternatieve diagnose is waarschijnlijker dan DVT	-2
som maken		som maken	
≤ 3 punten = laag risico		≤ 0 = laag risico 1 of 2 = matig risico ≥ 3 = hoog risico	

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de regel van Wells, al of niet in combinatie met een D-dimeertest, en toegepast door huisartsen in een eerstelijnssetting, onvoldoende nauwkeurig is om patiënten met een zeer lage voorkans op DVT ($<3\%$) te identificeren. In verschillende studies met patiënten die zich aanboden op de spoedopname was dit wel mogelijk. Bij patiënten met een lage voorkans op DVT bepaalt men de D-dimeren met een hoog sensitieve test. Indien deze test negatief is, kan men een DVT uitsluiten. Bij patiënten met een gemiddelde of hoge voorkans op DVT is compressie-echografie van de onderste ledematen de volgende diagnostische stap⁷⁻⁹.

Klinische vraag

Wat zijn de langetermijneffecten van ACE-inhibitoren versus placebo op mortaliteit en majeure cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met coronair lijden zonder systolische disfunctie van de linker ventrikel?

Duiding

P. De Cort
W. Van Mechelen

Bespreking van

Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:787-96.

Achtergrond

Het voordeel van ACE-inhibitoren in cardiovasculaire preventie is bewezen bij patiënten met hartfalen of met coronair lijden én linker ventrikel systolische disfunctie^{1,2}. Gerandomiseerde studies waarin het gebruik van ACE-inhibitoren werd bestudeerd bij patiënten met coronair lijden en intacte linker ventrikel functie gaven tegenstrijdige resultaten³⁻⁵.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1990-2004), EMBASE (tot en met 2004), IPA of databases, Cochrane Controlled Trials Register (tot en met 2004)
- literatuurlijsten van geselecteerde publicaties, reviews, commentaren, wetenschappelijke bijeenkomsten (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology).

Geselecteerde studies

- placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies die gedurende minstens 2 jaar het effect bestuderen van ACE-inhibitoren op de evolutie van atherosclerotische aandoeningen bij patiënten met stabiel coronair lijden zonder tekens van hartfalen en zonder gedocumenteerde linker ventrikel systolische disfunctie (gedefinieerd als LVEF >35%)
- van de 1 146 publicaties werden 7 RCT's (n=33 960) met een gemiddelde follow-up van 4,4 (2-5) jaar geselecteerd. Het aantal deelnemers per studie varieerde van 460 tot 12 218.

Bestudeerde populatie

- gemiddelde leeftijd van de deelnemers: 58 tot 66 jaar
- man/vrouw verhouding varieerde van 73 tot 89%
- vijf studies (n=24 046) includeerden patiënten met stabiel coronair lijden
- één studie (n=9 297) includeerde, naast patiënten met coronair lijden (80% van de populatie), ook diabetici >55 jaar met minstens één bijkomende risicofactor

- één studie (n=617) includeerde, naast patiënten met coronair lijden (68% van de populatie), ook patiënten met een andere atherosclerotische aandoening (TIA, claudicatio intermittens)
- 26 tot 77% van de studiepopulatie nam een β -blokker, 9 tot 30% diuretica, 0 tot 47% calciumantagonisten en 73 tot 95% plaatjesremmers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct
- secundaire uitkomstmaten: CVA/TIA, hartstilstand, coronaire revascularisatie, hospitalisatie voor instabiele angor of hartfalen, ontwikkeling van diabetes mellitus
- analyse gebeurde met het **fixed effects model**.

Resultaten

Behandeling met ACE-inhibitoren versus placebo gaf een significante daling in primaire en secundaire eindpunten (zie tabel)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ACE-inhibitoren in vergelijking met placebo de totale mortaliteit en andere cardiovasculaire eindpunten significant reduceren bij patiënten met coronair lijden zonder linker ventrikel systolische disfunctie of hartfalen.

Financiering: deze studie werd niet gesponsord en werd uitgevoerd onafhankelijk van alle farmaceutische bedrijven die ACE-inhibitoren op de markt brengen.

Belangenvermenging: vier van de zes auteurs waren spreker of 'consultant' of ontvingen onderzoeksgelden van Sanofi-Aventis (producent van ramipril) en Servier Medical (producent van perindopril). Eén auteur was lid geweest van het Critical Events Committee van de EUROPA-studie.

Tabel: Het gepoolde effect van ACE-inhibitoren versus placebo (Odds Ratio met 95% BI en p-waarde) op primaire en secundaire uitkomstmaten.

Uitkomstmaat	Aantal studies	Odds Ratio (95% BI)	p-waarde	p-waarde (heterogeniteit)
Mortaliteit	7	0,86 (0,79 tot 0,93)	<0,001	0,87
Cardiovasculaire mortaliteit	7	0,81 (0,73 tot 0,90)	<0,001	0,24
Myocardinfarct	7	0,82 (0,75 tot 0,89)	<0,001	0,31
CVA/TIA	6	0,77 (0,66 tot 0,88)	<0,001	0,15
Hartstilstand	7	0,58 (0,41 tot 0,84)	<0,001	0,76
Hospitalisatie voor onstabiele angor	4	0,97 (0,89 tot 1,07)	0,06	0,73
Revascularisatie	6	0,92 (0,87 tot 0,98)	0,008	0,35
Hospitalisatie voor hartfalen	5	0,76 (0,66 tot 0,88)	<0,001	0,48
Ontwikkeling van diabetes mellitus	2	0,77 (0,68 tot 0,88)	<0,001	0,13

Methodologische beschouwingen

Op het eerste gezicht lijkt dit een meta-analyse van behoorlijke kwaliteit, want aan de meeste kwaliteitscriteria is voldaan: grondige zoektocht in de literatuur, gebaseerd op RCT's van goede kwaliteit en weergave van de resultaten met niet-heterogene forest plots. Toch vallen de aandachtige lezer enkele tekortkomingen op. Een funnel plot ter uitsluiting van publicatiebias is uitgevoerd, maar niet terug te vinden in het artikel. De Jadad-score van de verschillende RCT's vinden we evenmin terug. De berekening van de heterogeniteit (nooit significant) is beperkt tot de Chi²-test (geen Higgins-test). Maar, ook al is de statistische heterogeniteit niet significant, toch zijn de onderzochte patiëntengroepen klinisch moeilijk te vergelijken! Zij verschillen o.a. met betrekking tot de definities en de graad van coronair lijden. In de Camelot-studie (n=1 328) en de SCAT-studie (n=460) was minstens een angiografische stenose van 20% vereist en had resp. 39% en 70% een acuut myocardiinfarct in de voorgeschiedenis. In de QUIET-studie (n=1 750) onderging iedereen vóór inclusie een succesvolle PTI. De prevalentie en de graad van hypertensie verschillen eveneens, maar het meest opvallend is het verschil in prevalentie van diabetes: van 38% in de HOPE-studie tot slechts 9% in de PART-studie. Dat de studipopulaties klinisch heterogeen zijn, wordt waarschijnlijk het best geïllustreerd aan de hand van de jaarlijkse mortaliteit in de placebogroepen: 1,9% cardiovasculaire dood plus hartinfarct plus hartstilstand in de CAMELOT-studie en 4,3% in de HOPE-studie. Daarnaast wordt in alle studies een andere ACE-inhibitor gebruikt.

De resultaten in context

Deze meta-analyse komt, met slechts één (kleinere) studie méér, tot dezelfde bevindingen als deze van Al Mallah (n=33 500; 4,4 jaar follow-up; gepubliceerd in 2006)⁶. Door pooling bekomen de auteurs een significante daling van de totale en cardiovasculaire sterfte met een ACE-I, wat voor de individuele studies alleen kon worden aangetoond in de HOPE-studie. Als we de HOPE-studie weglaten, blijft de statistische significantie bestaan, maar worden de resultaten minder relevant. Een reden voor het gebrek aan significantie voor de individuele studies zou een gebrek aan power kunnen zijn (te weinig patiënten geïncludeerd). Maar zou het resultaat van de HOPE-studie ook niet in de hand gewerkt zijn door het bekende gunstige effect van ACE-I op cardiovasculaire eindpunten bij diabetici, die toch prominent aanwezig zijn in deze studie³? Immers, de 2 andere

grote studies, namelijk de EUROPA- en de PEACE-studies (resp. n=12 218 en n=8 290), tonen geen significante verbetering van de totale en cardiovasculaire sterfte en beroerte.

Effect door bloeddrukcontrole?

Kan het gunstige effect op de cardiovasculaire eindpunten niet (gedeeltelijk) worden toegeschreven aan de bekomen bloeddrukdaling (gemiddeld 3 tot 6 mm Hg voor systolische bloeddruk) met een ACE-I bij deze patiënten met matige hypertensie? We kunnen helaas niet vergelijken met een meta-analyse van studies van gelijkaardige patiëntengroepen en andere medicatie. Er bestaan wel 2 RCT's met calciumantagonisten, maar die zijn te klein en de resultaten werden nooit gepoold. Er is in dat verband de amlodipine-arm van de Camelot-studie^{7,8}. De studie-arm met enalapril versus placebo is opgenomen in deze meta-analyse. In de twee studie-armen met actieve behandeling werd, ondanks een gemiddelde bloeddrukdaling van 4,8/2,5 mm Hg, noch met de calciumantagonist, noch met de ACE-I een significante verbetering van het primaire eindpunt vastgesteld. Daarnaast is er de ACTION-trial (n=7 665; duur gemiddeld 4,2 jaar), waarin men het effect van nifedipine onderzoekt bij een gelijkaardige groep patiënten en met dezelfde eindpunten⁹. De systolische bloeddruk-reductie van 6 mm Hg had geen gunstig effect op totale mortaliteit en incidentie van myocardiinfarct. Omwille van de niet-significante betrouwbaarheidsintervallen (HR 0,97; 95% BI 0,88 tot 1,07) kan de nulhypothese niet verworpen worden (geen verschil tussen nifedipine en placebo voor de incidentie van samengestelde cardiovasculaire eindpunten). Deze studie is trouwens opgezet toen de calciumantagonisten in een slecht daglicht stonden met betrekking tot cardiovasculaire preventie en men was al heel tevreden dat de nulhypothese niet verworpen werd. Dat het gunstige effect van een ACE-I méér is dan het louter bloeddrukverlagende effect, kan dus niet aangetoond worden. Dit zou enkel onderzocht kunnen worden aan de hand van een gelijkaardige meta-analyse, waarbij andere geneesmiddelen (calciumantagonisten bijvoorbeeld) eenzelfde bloeddrukdaling zouden geven. Opvallend is ook dat er veel statistisch opelwerk is verricht om bij deze patiënten significante voordelen van een ACE-I aan te tonen. Een NNT van 91 voor het vermijden van één overlijden en zelfs een NNT van 125 voor het vermijden van één cardiovasculair overlijden, illustreren dit. Met andere woorden, het voorspelde individuele voordeel door deze behandeling is eerder gering.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten met ischemisch hartlijden maar zonder hartfalen of linker ventrikel systolische disfunctie, het toevoegen van een ACE-inhibitor de mortaliteit en de kans op cardiovasculaire accidenten vermindert. Dit gunstige resultaat is echter vooral gebaseerd op de HOPE-studie, waarin patiënten met een sterk verhoogd cardiovasculair risico (zoals diabetes mellitus) waren opgenomen. De populaties van de verschillende studies in deze meta-analyse zijn klinisch heterogeen, zodat het niet mogelijk is om besluiten te trekken voor een individuele patiënt. Er is nood aan meta-analyses met individuele patiëntgegevens om het effect voor beter omliggende populaties te kunnen bepalen.

De resultaten van deze meta-analyse veranderen de huidige richtlijnen over de behandeling van hypertensieve patiënten met een coronair lijden zonder hartfalen niet¹⁰. De basisbehandeling bestaat uit aspirine, een statine en nitraten. Na een diureticum en een bètablokker kan, indien nodig, een ACE-inhibitor toegevoegd worden.

Referenties: zie blz. 143

Klinische vraag

Wat is het effect van de combinatie perindopril + indapamide bij patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risicoprofiel op (macro- en micro-) cardiovasculaire preventie?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.

Achtergrond

Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is de belangrijkste risicofactor bij patiënten met type 2-diabetes. Bij patiënten die daarnaast ook hypertensie hebben, blijkt dat alle belangrijkste klassen van antihypertensiva het (macrovasculaire) risico van een CVA en coronaire ischemie reduceren¹. Antihypertensiva zouden een preventief effect hebben op diabetesgerelateerde oogletsels². Is de combinatie van een ACE-inhibitor en een diureticum effectief bij alle diabetici (niet alleen bij diabetici met hypertensie), maar in het bijzonder bij diabetici met een toegenomen cardiovasculair risico omwille van andere redenen dan diabetes?

Bestudeerde populatie

- 11 140 type 2-diabetici van minstens 55 jaar oud
- diabetes gediagnosticeerd na de leeftijd van 30 jaar
- majeure cardiovasculaire antecedenten of een andere cardiovasculaire risicofactor: majeure microvasculaire aandoening (bijvoorbeeld microalbuminurie, diabetische proliferatieve retinopathie, maculair oedeem), roken, totaal cholesterol >230 mg/dl, HDL-cholesterol <40 mg/dl, diabetes sinds meer dan 10 jaar, ouder dan 65 jaar
- exclusiecriteria: absolute indicatie of contra-indicatie voor één van de onderzochte geneesmiddelen of in functie van de streefwaarde H_{1A1c}; insulinentherapie vereist.

Onderzoekopzet

- internationale, multicenter (215), gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- 6 weken **inloophase** met perindopril 2 mg en indapamide 0,625 mg/dag
- voortzetting van andere medicatie toegelaten uitgezonderd diuretica, alle ACE-inhibitoren werden omgezet naar open-label perindopril
- personen die de behandeling verdragen werden gerandomiseerd in een groep met perindopril 2 mg (4 mg na 3 maanden) + indapamide 0,625 mg (1,25 mg na 3 maanden) (n=5569) of met placebo (n=5571)
- stratificatie volgens verschillende kenmerken (bijvoorbeeld cardiovasculaire anamnese)
- tijdens een gemiddelde follow-up van 4,3 jaar werden de patiënten teruggezien na 3, 4 en 6 maanden en nadien om de 6 maanden
- analyse volgens intention to treat.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (oorspronkelijk protocol): aantal majeure macro- en microvasculaire gebeurtenissen
- primaire uitkomstmaat (tijdens het verloop van de studie herwerkt protocol): aantal majeure macrovasculaire en microvasculaire gebeurtenissen al of niet in een samengestelde uitkomstmaat
- talrijke secundaire uitkomstmaten waaronder globale mortaliteit, cardiovasculaire sterfte, majeure coronaire gebeurtenissen, majeure cerebrovasculaire gebeurtenissen, hartfalen.

Resultaten

- 13,5% verlaat de studie tijdens de inloophase
- samengestelde primaire uitkomstmaat: 861 (15,5%) in de perindopril + indapamidegroep versus 938 (16,8%) in de placebogroep: RRR 9% (95% BI 0 tot 17); p=0,041; NNT 66 (34 tot 1068) voor 5 jaar behandeling
- afzonderlijke primaire uitkomstmaten (oorspronkelijk protocol): geen significant verschil voor majeure macrovasculaire gebeurtenissen RRR 8% (95% BI -4 tot 19); p=0,16 en voor majeure microvasculaire gebeurtenissen RRR 9% (95% BI -4 tot 20); p=0,16
- secundaire uitkomstmaten: significante daling in globale mortaliteit: 408 (7,3%) versus 471 (8,5%): RRR 14% (95% BI 2 tot 25), NNT 79 op 5 jaar (43 tot 483), p=0,025; daling van het aantal coronaire gebeurtenissen: 8,4% versus 9,6% RRR 14% (2 tot 24), p=0,020; tevens daling van het aantal renale gebeurtenissen, althans voor microalbuminurie; geen verschil voor de andere criteria.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat toediening van een vaste combinatie van perindopril en indapamide bij type 2-diabetici goed verdragen wordt en het risico van majeure vasculaire gebeurtenissen waaronder mortaliteit doet dalen. Alhoewel het betrouwbaarheidsinterval groot is, suggereren de resultaten dat hiermee over een periode van 5 jaar, sterfte door gelijk welke oorzaak vermeden wordt voor 79 patiënten (95% BI 43 tot 483).

Financiering: Servier en het National Health and Medical Research Council of Australia die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

Belangenvermenging: niet vermeld

1. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.

2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.

3. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Methodologische bedenkingen

Deze RCT werd uitgevoerd op basis van een goed protocol en met een grote patiëntenpopulatie. Deze publicatie rapporteert slechts een gedeelte van de studie, die in een **factorieel opzet** een intensief behandelingschema met gliclazide vergelijkt met een controlegroep met gangbare glykemiecontrole. Dit deel van de studie is echter nog niet afgelopen. De studiepopulatie werd zo berekend om met een **power** van 90% een relatieve risicoreductie van minstens 16% voor elk van de primaire uitkomsten van het oorspronkelijke protocol te kunnen aantonen. Halverwege de initieel vastgelegde studieduur zagen de auteurs dat de incidentie van de onderzochte gebeurtenissen veel kleiner uitviel dan voorzien. Ze hebben vervolgens de primaire uitkomstmaat veranderd om voldoende power te behouden en combineerden dan de twee primaire uitkomstmaten om er een samengesteld eindpunt van te maken. De blinding van de randomisatie is niet beschreven. Een per protocol analyse zou complementair zijn en kunnen helpen bij het interpreteren van de resultaten.

Analyse van de resultaten

Deze studie betreft een populatie van diabetici met een bijzonder groot cardiovasculair risico: ongeveer 1/3 van de patiënten heeft een majeure macrovasculaire en ongeveer 10% een majeure microvasculaire gebeurtenis doorgeemaakt. De gemiddelde bloeddruk bij aanvang was 145/81 mm Hg. Slechts 41% had een tensie lager dan 140 systolisch en 90 diastolisch, waarden die als té hoog worden beschouwd voor diabetici (streefwaarde 130/80 mm Hg)³. Deze patiënten waren dus vooral diabetici met een te hoge bloeddruk. Het verschil in bereikte bloeddrukverlaging tussen de twee behandelgroepen is gemiddeld 5,6 (SD 0-2) mm Hg voor de systolische en 2,2 mm Hg (SD 0-1) voor de diastolische bloeddruk. Dit is misschien de verklaring voor het feit dat er in de perindoprilgroep (74%) versus de controlegroep (83%) minder antihypertensiva werden gebruikt. Het verschil lijkt groter te zijn voor de calciumantagonisten (32% versus 43%). Een eventuele invloed van dit verschil in gebruik van deze soorten antihypertensiva op de resultaten moet verder onderzocht worden. Het is tevens mogelijk dat het gevonden voordeel enkel of vooral te wijten is aan de bloeddrukverlaging. Deze opmerking werd reeds eerder

gemaakt in verband met de ASCOT-studie⁴ waarin amlodipine (+ eventueel perindopril) vergeleken werd met atenolol (+ eventueel bendroflumethazine): een verschil van 2,7 mm Hg in systolische bloeddruk kon het voordeel van de eerste behandeling t.o.v. de tweede behandeling verklaren⁵. Verassend is ook dat, ondanks het toelaten van elke andere antihypertensieve behandeling (waaronder ACE-inhibitoren in de vorm van perindopril open-label), de behandelende artsen de streefwaarde voor de bloeddruk in de placebo-groep niet nastreefden of behaalden. De vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit leverde de grootste bijdrage aan de gunstige resultaten in de primaire uitkomstmaat. De NNT voor deze mortaliteit is zeer hoog en het betrouwbaarheidsinterval reikt tot meer dan duizend patiënten.

Andere studies en aanbevelingen

Deze studie toont het voordeel van een combinatie van antihypertensiva bij type 2-diabetici met een verhoogd cardiovasculair risico als gevolg van de aanwezigheid van een cardiovasculaire pathologie (secundaire cardiovasculaire preventie) of risicofactoren. Op basis van de literatuur blijven, bij afwezigheid van nierinsufficiëntie of microalbuminurie, thiazidediuretica in een lage dosis de eerstekeuzebehandeling⁶. Deze studie onderschrijft de plaats van een (verwant) thiazidediureticum in de behandeling van hypertensie bij type 2-diabetici. In geval van microalbuminurie worden ACE-inhibitoren (ramipril is het beste bestudeerd) de eerste keuze, gecombineerd met een thiazidediureticum indien de bloeddruk niet voldoende daalt. Deze studie bevestigt dat een dergelijke combinatie effectief is. Het behandelen van andere cardiovasculaire risicofactoren blijft essentieel: aspirine en, indien geïndiceerd, een statine voorschrijven (zie ook meta-analyse⁷ in Minerva⁸).

Ongewenste effecten

Patiënten stopten de studie vooral vanwege hoest (3,3% versus 1,3%), hypotensie, vertigo (1,2% versus 0,4%) of ernstige ongewenste effecten (1,2% versus 1,2%). Hoest komt zeer weinig voor, maar dit is mogelijk te wijten aan het feit dat 50% van de deelnemers reeds een ACE-inhibitor nam vóór aanvang van de studie en dat op die manier de 'ACE-geïnduceerde hoesters' reeds waren uitgeleerd.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een combinatie van antihypertensiva effectief is voor preventie van macrovasculaire eindpunten bij patiënten met type 2-diabetes, die tevens andere cardiovasculaire risicofactoren hebben en van wie de meerderheid een bloeddruk heeft boven de aanbevolen streefwaarden voor type 2-diabetici (130/85 mm Hg)³. Deze studie bevestigt eerdere studies die het belang aantoonde van bloeddrukcontrole bij diabetici en de plaats van (eraan verwante) thiazidediuretica in de behandeling van hypertensie bij diabetici. Het behandelen van het geheel aan cardiovasculaire risicofactoren van de patiënt met diabetes blijft fundamenteel.

4. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

5. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005;366:869-71.

6. Diabète de type 2 et microalbuminurie: limiter surtout le risque cardiovasculaire. *Rev Prescr* 2004;24:760-8.

7. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.

8. Chevalier P, van Driel M. Hypolipemiërende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes? *Minerva* 2007;6(2):19-21.

Verhoogt orale anticonceptie het risico van premenopauzale borstkanker?

Klinische vraag

Is er een verband tussen het gebruik van orale contraceptiva en het risico van borstkanker bij premenopauzale vrouwen?

Duiding

L. Peremans

Bespreking van

Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.

Achtergrond

Risicofactoren zoals familiale voorgeschiedenis van borstkanker, vroege menarche of late menopauze, nullipariteit en het niet geven van borstvoeding zijn eerder geassocieerd met een verhoogd risico van borstkanker. De Wereldgezondheidsorganisatie classificeerde recent zowel orale contraceptiva (OC) als hormonale substitutietherapie (HST) als groep 1 carcinogenen bij borstkanker.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (Pubmed)
- literatuurlijsten van studies en meta-analyses.

Geselecteerde studies

- 34 **case-control studies** gepubliceerd in of na 1980
- premenopauzale vrouwen of vrouwen jonger dan 50 jaar
- gebruik van hormonale contraceptie gedurende >6 maanden vóór de eerste zwangerschap
- 14 studies zijn uitgevoerd in het ziekenhuis.

Bestudeerde populatie

- inclusie: 18 105 patiënten met borstkanker vergeleken met 27 343 vrouwen zonder borstkanker
- leeftijd bij inclusie varieerde van 20-34 tot <50 jaar
- vrouwen afkomstig uit verschillende landen in Amerika, Europa en Azië.

Uitkomstmeting

Het verband tussen optreden van borstkanker en gebruik van orale contraceptiva

Resultaten

- globaal ging gebruik van OC gepaard met een verhoogd risico van borstkanker: gepoolde OR 1,19 (95% BI 1,09 tot 1,29)
- OR voor nullipara die ooit OC gebruikten 1,24 (0,92 tot 1,67)
- OR voor nullipara die meer dan vier jaar OC gebruikten 1,29 (0,85 tot 1,96)

- OR voor primi- en multipara die ooit OC gebruikten 1,29 (1,20 tot 1,40)
- OR voor primi- en multipara die OC gebruikten vóór de eerste zwangerschap 1,44 (1,28 tot 1,62)
- OR voor primi- en multipara die OC gebruikten gedurende minstens vier jaar vóór de eerste zwangerschap 1,52 (1,26 tot 1,82)
- OR voor primi- en multipara die OC gebruikten na de eerste zwangerschap 1,15 (1,06 tot 1,26).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van orale contraceptiva gepaard gaat met een verhoogd risico van borstkanker, vooral bij gebruik vóór de eerste zwangerschap bij primi- en multipara vrouwen.

Financiering: National Institutes of Health

Belangenvermenging: niet vermeld

1. James WH. Association between oral contraceptive use and premenopausal breast cancer: mediated by hormonal confounders? *Mayo Clin Proc* 2007;82:385.
2. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651-4.

3. Jernström H, Loman N, Johannson OT, et al. Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer* 2005;41:2312-20.

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze meta-analyse gebruikten een juiste zoekstrategie, waarbij alle publicaties werden geanalyseerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Opvallend is dat zij slechts drie recente case-control studies vonden in de laatste tien jaar. De extractie van de gegevens gebeurde volgens een vooraf opgestelde checklist, maar er is geen vermelding van de interrater variabiliteit. Bovendien is er geen kwaliteitsanalyse gebeurd van de oorspronkelijke studies. Er bestaat een duidelijke heterogeniteit tussen de verschillende studies, maar de auteurs kunnen de oorzaak hiervan niet achterhalen. Hierdoor kan het reële effect wel overschat zijn. Zoals ook James¹ in een reactie op het artikel opmerkt, houden de auteurs geen rekening met mogelijke **confounders**. Het vroegtijdige gebruik van orale anticonceptie hangt mogelijk samen met ander risicogedrag zoals roken, ongewenste zwangerschap, enzovoort. De resultaten konden ook niet gecorrigeerd worden voor de dosis van de hormonale preparaten, maar vermoedelijk beïnvloedt dit de uitkomst niet. De meeste vrouwen namen pillen met afnemende dosis oestrogenen, maar dan wel weer met potentieel krachtiger progestagenen. Dit maakt het moeilijk om uit te maken of het optreden van kanker eerder te maken heeft met de hogere dosis oestrogenen of met het type progestageen.

Andere studies en bespreking van de resultaten

Een recent gepubliceerde cohortstudie van de Royal College of General Practitioners volgde vrouwen met een gemid-

delde leeftijd van 29 jaar bij inclusie op tot in de postmenopauze. De auteurs stellen dat dit één van de sterke punten is van hun onderzoek, aangezien op die leeftijd de incidentie van borstkanker het hoogst is². Uit deze studie blijkt dat er een statistisch significante daling is van het totale aantal kankers bij pilgebruiksters (gecorrigeerde RR 0,88; 95% BI 0,83 tot 0,94). Voor de meest voorkomende kanker, namelijk borstkanker, was er geen verschil tussen pilgebruiksters en niet-gebruiksters. Gezien de slechtere prognose van premenopauzale borstkanker is het jammer dat de onderzoekers bij hun analyse geen onderscheid maakten tussen pre- en postmenopauzale borstkankers. Een recente case-control studie van Jernström et al. in Zweden onderzocht de incidentie van borstkanker bij 245 vrouwen jonger dan 40 jaar en sluit daarmee beter aan bij de klinische vraag van de hier besproken meta-analyse. Interessant is dat deze studie wel rekening hield met confounders, zoals familiaal voorkomen van borstkanker, roken en fertiliteit. Bovendien waren er betrouwbare gegevens over het type oraal contraceptivum dat werd gebruikt. De gecorrigeerde OR was 2,10 (95% BI 1,32 tot 3,33) voor vrouwen met OC-gebruik jonger dan 20 jaar en 1,63 (1,02 tot 1,62) voor vrouwen met gebruik vóór hun eerste zwangerschap. Elk jaar van OC-gebruik vóór de leeftijd van 20 jaar ging gepaard met een significant verhoogd risico van borstkanker op jonge leeftijd³. Deze studie bevestigt dus de resultaten van de hier besproken meta-analyse.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van case-control studies en ook een recent case-control onderzoek suggereren dat gebruik van orale contraceptiva, vooral op jonge leeftijd (vóór de eerste zwangerschap), gerelateerd is aan een verhoogd risico van premenopauzale borstkanker. Uitgebreid cohortonderzoek bij jonge pilgebruiksters met registratie van het aantal premenopauzale borstkankers is dringend nodig.

Orale anticonceptie blijft een veilige contraceptieve methode, maar voldoende tijd nemen voor een goede counseling en grondig bespreken van de voor- en nadelen van pilgebruik zijn steeds nodig. In de praktijk is een zorgvuldige opvolging van deze jonge vrouwen op gebied van opsporing van borstkanker aangewezen. Over de modaliteiten hiervan is er echter nog geen consensus.

Referenties bij 'ACE-inhibitoren bij patiënten met coronair lijden zonder hartfalen' (blz. 138)

1. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data of individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
2. Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115:473-9.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53. [erratum in *N Engl J Med* 2000;342:748 en *N Engl J Med* 2000;242:1376]
4. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril on reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
5. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
6. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1576-83.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
8. De Cort P. Antihypertensiva bij normotensieve patiënten met coronaire hartziekte. *Minerva* 2006;5(5):79-82.
9. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al; A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
10. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;8:387-411.

Is noodanticonceptie effectiever wanneer ze op voorhand wordt afgeleverd?

Klinische vraag

Wat is het effect op het aantal zwangerschappen, seksueel overdraagbare aandoeningen en op seksueel en contraceptief gedrag van het op voorhand afleveren van noodanticonceptie aan vrouwen?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, et al. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

Achtergrond

Noodanticonceptie kan een ongewenste zwangerschap na een onbeschermd seksueel contact voorkomen. Voor sommige vrouwen is de toegang tot deze noodanticonceptie moeilijk. Het vooraf geven zou obstakels voor tijdig gebruik kunnen wegnemen.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, EMBASE, POPLINE, MEDLINE en een gespecialiseerde gegevensbank voor noodanticonceptie
- literatuurlijsten van gevonden studies
- experts.

Geselecteerde studies

- RCT's die het vooraf verschaffen van noodanticonceptie vergelijken met de gebruikelijke toegankelijkheid (counseling met of zonder informatie over noodanticonceptie of op vraag afleveren van noodanticonceptie in het ziekenhuis of in de apotheek)
- 8 RCT's geïncludeerd
- alleen Engelstalige publicaties
- exclusie: studies die het aantal zwangerschappen in beide studiearmen niet duidelijk vermelden en waarvan de auteurs geen precieze data gaven.

Bestudeerde populatie

- 6 389 geslachtsrijpe vrouwen, het merendeel uit de V.S., of uit China en India
- vooral jonge populatie: adolescente moeders (één studie); vrouwen in het postpartum (twee studies)
- gerekruteerd in centra voor gezinsplanning of in een ziekenhuis
- medicamenteuze noodanticonceptie: combinatie van oestroprogestagenen (methode van Yuzpe), enkel levonorgestrel, mifepriston, afgifte van één tot drie kuren in de 'voorraadgroep'
- motieven voor exclusie in deze studies: gebruik van hormonale contraceptie via intra-uteriene weg of via implantaat, borstvoeding (één studie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: zwangerschap en infectieuze seksueel overdraagbare aandoeningen

- secundaire uitkomstmaten: frequentie van gebruik van noodanticonceptie, aantal niet-beschermd contacten, gebruik van een effectievere contraceptiemethode, gebruik van een condoom, interval tussen niet-beschermd seksueel contact en het nemen van noodanticonceptie, kennis met betrekking tot deze contraceptie
- analyse van de heterogeniteit (test I²), volgens intention to treat, volgens **random effects model** met **sensitiviteitsanalyse** (voor studieuitval).

Resultaten

Vooraf afleveren versus conventioneel afleveren

- aantal zwangerschappen: OR 1,00 (95% BI 0,78 tot 1,29) over 12 maanden follow-up; OR 0,91 (0,69 tot 1,19) over 6 maanden follow-up; OR 0,49 (0,09 tot 2,74) over 3 maanden follow-up (één studie); weinig wijziging van resultaten in sensitiviteitsanalyse van studies met een studieuitval van <20%; geen verandering volgens het type noodanticonceptie
- gebruik van noodanticonceptie: eenmalig OR 2,52 (1,72 tot 3,70); meermaals OR 4,13 (1,77 tot 9,63); sneller gebruik: gewogen gemiddelde verschil -14,6 uur (-16,77 tot -12,4)
- zwangerschap als gevolg van een seksueel contact zonder contraceptie: het niet nemen van noodanticonceptie: 64% in de 'voorraadgroep', 100% in de controlegroep
- seksueel overdraagbare infectieuze aandoeningen: OR 0,99 (0,73 tot 1,34)
- relatieve stijging van het aantal niet-beschermd seksuele contacten; geen verandering in contraceptieve methode
- vergelijkbaar gebruik van een condoom bij al of niet gebruik van noodanticonceptie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het vooraf afleveren van noodanticonceptie versus de gebruikelijke toegankelijkheid van postcoïtale contraceptie het aantal zwangerschappen niet vermindert. Het vooraf afleveren heeft geen negatieve invloed op gedrag en uitkomsten met betrekking tot seksualiteit en voortplanting. Vrouwen moeten een gemakkelijke toegang hebben tot noodanticonceptie omdat dit het risico van ongewenste zwangerschap kan doen dalen. De interventies in de tot nu toe onderzochte populaties konden het aantal zwangerschappen echter niet verminderen.

Financiering: geen externe bronnen; interne bron: Ibis Reproductive Health USA

Belangenvermenging: twee coauteurs zijn tevens coauteur van verschillende geïncludeerde studies.

1. Contraception postcoïtale. Idées-Forces de la Revue Prescrire. Mise à jour au n°279 (janvier 2007). *Rev Prescr* 2007;280:134-6.
2. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003;67:259-65.

3. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-33.

Noodanticonceptie

De kans op zwangerschap na een seksueel contact zonder gebruik van contraceptie wordt geschat op 7%¹. Er zijn verschillende methodes van noodanticonceptie: ofwel medicamenteus (de enige die hier is onderzocht), ofwel mechanisch/chemisch door het postcoïtaal inbrengen van een koperhoudend intra-uterien spiraaltje. Het meest recente literatuuronderzoek suggereert dat de combinatiemethode (methode van Yuzpe) de kans op zwangerschap (afhankelijk van de studie) reduceert met 47 tot 53%². Met levonorgestrel zou het effect 59 tot 94% bedragen met tevens minder kans op nausea en braken^{3,4}; een andere bron¹ citeert een risico van zwangerschap van 1,66%. De bekende barrières tegen het gebruik van dit type contraceptie zijn: beperkte kennis van patiënten over anticonceptie, gebrek aan routinecounseling door de voorschrijver of de apotheker, noodzaak van een voorschrift, psychologische belemmering om het te vragen aan de behandelende arts, afwezigheid van een behandelend arts. Tevens maken vrouwen geen gebruik van noodanticonceptie omdat ze zich te weinig bewust zijn van het risico van zwangerschap, uit vrees voor ongewenste effecten of omdat het gebruik te ingewikkeld is.

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze meta-analyse hebben een goede zoekstrategie gebruikt en correct geanalyseerd. Ze beperkten zich echter tot Engelstalig gepubliceerde studies, maar dit wordt niet meer beschouwd als een belangrijke bias. Ze zochten niet naar mogelijke publicatiebias via een funnel plot, maar verantwoordden dit terecht door het gebrek aan voldoende studies om tot een significant resultaat te kunnen komen. De kwaliteit van de geïncludeerde studies is zeer wisselend: in de meeste studies zijn de randomisatie en blinding correct uitgevoerd, maar het percentage studieuitval varieert sterk. Een sensitiviteitsanalyse toont echter geen verschil voor de studies met minder dan 20% studieuitval versus alle studies. We weten niet hoe betrouwbaar de rapportage van patiënten is over hun gebruik van noodanticonceptie, over de frequentie van onbeschermd contacten en hun contraceptieve gewoontes. Daar is geen objectieve verificatie van. Misschien kan de vergelijking met de in realiteit lage frequentie van ongewenste zwangerschappen in sommige studies toegeschreven worden aan een toevlucht tot abortus. De resultaten van studies die systematisch zwan-

gerschapstesten uitvoerden waren nochtans niet verschillend van deze waarin de zwangerschappen gesignaleerd werden door de vrouwen zelf. Ook zijn de controlegroepen in de geïncludeerde studies uiteenlopend wat betreft de uitgevoerde interventie met onder andere informatie en/of snelle toegang tot verschillende vormen van noodanticonceptie. Slechts twee studies hadden voldoende power om een eventueel verschil in aantal zwangerschappen tussen de twee groepen te kunnen aantonen.

Bespreking van de resultaten

Kan het slecht opvolgen van de instructies voor inname van noodanticonceptie het aantal zwangerschappen verklaren? Weinig studies rapporteren de gegevens die nodig zijn om hierover te kunnen oordelen. Eén studie toont dat 17% van de patiënten in de 'voorraadgroep' tegenover 0% in de controlegroep de tweede dosis levonorgestrel onjuist innam⁵. Een andere studie rapporteert dat de helft van de vrouwen die zwanger werden ondanks gebruik van noodanticonceptie, dit onjuist gebruikten⁶. Is dit eventueel te wijten aan het feit dat de hulpverlener de instructies voor gebruik herhaalt op het moment dat de vrouw de anticonceptie effectief inneemt? In één studie bleek een betere theoretische kennis van noodanticonceptie in de 'voorraadgroep' in vergelijking met de controlegroep niet voldoende om een adequaat gebruik ervan in alle gevallen te garanderen⁶. Maar het huidige regime met één enkele dosis levonorgestrel (1,5 mg) zou het probleem met twee doses uit de weg moeten ruimen. Noodanticonceptie is effectiever dan placebo om ongewenste zwangerschap te voorkomen, maar de discrepantie tussen het theoretische en het praktische effect van een contraceptieve methode kan belangrijk zijn en de reden daarvoor zou beter onderzocht moeten worden. De twee methoden die in de besproken studie geëvalueerd worden, zijn even effectief ter preventie van ongewenste zwangerschap, maar verschillen wel wat betreft frequentie en uitstel van gebruik van noodanticonceptie. Dit illustreert dat deze uitkomsten niet goed bruikbaar zijn om het risico van zwangerschap in te schatten.

Ongewenste effecten

De meest voorkomende ongewenste effecten van levonorgestrel zijn nausea, braken en frequente maar tijdelijke verstoring van de menses¹. Enzyme-inducerende medicatie kan het effect van levonorgestrel verminderen.

● Aanbeveling Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat voor de preventie van ongewenste zwangerschap, op voorhand afleveren van noodanticonceptie niet effectiever is dan op de gebruikelijke wijze afleveren. Het tekort aan power van de studies en de onzekerheid over de betrouwbaarheid van de geregistreerde gegevens kunnen de resultaten vertekend hebben. Het is belangrijk om vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd systematisch te informeren over de mogelijkheid van postcoïtale contraceptie. In de Belgische apotheek is noodanticonceptie zonder voorschrift beschikbaar. Het wordt alleen (volledig) terugbetaald voor vrouwen ≤20 jaar mits aflevering van een voorschrift.

- Trussell J, Stewart F, Raymond EG. Emergency contraception: a cost-effective approach to preventing unintended pregnancy. July 2006. <http://ec.princeton.edu/questions/EC-review.pdf>
- Lo SS, Fan SY, Ho PC, Clasier AF. Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behaviour: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2004;19:2404-10.

- Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception - a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003;102:8-16.

Klinische vraag

Vermindert het gebruik van calcium met of zonder vitamine D het risico van osteoporotische fracturen bij personen ouder dan 50 jaar?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.

Achtergrond

De kosten gerelateerd aan osteoporotische fracturen is hoog en hoger dan bijvoorbeeld voor borstkanker (in de V.S.). Sommige preventieve behandelingen zouden even duur kunnen zijn als fracturen (afgezien van de kosten op persoonlijk vlak). Een goedkopere maar effectieve preventieve behandeling, zoals bijvoorbeeld calciumsupplementen, zou dus nuttig zijn. Het effect van deze behandeling ter preventie van fracturen is echter onduidelijk.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Current Contents, CINAHL, Cochrane DARE, CENTRAL en CDSR
- niet-gepubliceerde of lopende studies (trial registers, websites van instellingen)
- literatuurlijsten van gevonden studies
- reviews, abstracts van congressen
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- RCT's die patiënten ≥ 50 jaar oud includeren
- behandeld met calcium of calcium gecombineerd met vitamine D
- gegevens over fracturen en/of osteoporotisch botverlies
- exclusie: dubbele publicatie, afwezigheid van placebo- of controlegroep, calcium als voedingssupplement, in (vitamine-) complex of samen met een andere behandeling voor osteoporose (fluoride, hormonen, antiresorberende middelen), vitamine D zonder calcium
- inclusie: 29 geselecteerde RCT's uit 7867 potentieel relevante referenties; 13 met de combinatie calcium + vitamine D, de andere RCT's enkel met calcium.

Bestudeerde populatie

- 63 897 patiënten, 92% vrouw, gemiddelde leeftijd 67,8 jaar (SD 9,7)
- gemiddeld initieel fractuurrisico van 16% (10-22) op een niet-gedefinieerde schaal.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: elke fractuur (heup, wervel, pols) uitgedrukt als risk ratio
- secundaire uitkomstmaat: verandering van botdensiteit ten opzichte van de beginwaarde uitgedrukt in gemiddeld procentueel verschil
- gemiddelde studieduur: 3,5 jaar
- analyse volgens **random effects model**.

Resultaten

- 17 studies met fractuur als uitkomstmaat: RR 0,88 (95% BI 0,83 tot 0,95; $p=0,0004$); NNT 63 om één fractuur over 3,5 jaar te vermijden
- 24 studies met botdensiteit als uitkomstmaat: minder botverlies t.h.v. de heup van 0,54% (0,35 tot 0,73; $p<0,0001$) en vertebraal van 1,19% (0,76 tot 1,61; $p<0,0001$)
- subgroepanalyse:
 - grotere reductie van fracturen in studies met betere therapietrouw ($p<0,0001$), met minder inbreng van calcium in de voeding en bij oudere personen
 - meer effect voor doses groter versus kleiner dan 1 200 mg calcium en groter versus kleiner dan 800 IE vitamine D
 - resultaten niet beïnvloed door fractuurlocatie, geslacht, voorgeschiedenis van fractuur, toevoeging van vitamine D of initiële plasmawaarde van vitamine D (statistisch niet-significante verschillen voor deze twee laatste items).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er evidentie bestaat voor het effect van calcium of calcium met vitamine D als preventieve osteoporosebehandeling bij personen ouder dan 50 jaar. Zij bevelen aan dagelijks minstens 1 200 mg calcium en minstens 800 IE vitamine D (in geval van gecombineerde behandeling) te nemen.

Financiering: Australische overheid die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenvermenging: geen vermeld.

1. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Sea B, Wells G, Cranney A, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
3. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
4. Chevalier P. De rol van vitamine D in fractuurpreventie. *Minerva* 2006;5(2):26-8.
5. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Giovannucci E, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
6. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257-70.
7. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Falls. The assessment and prevention of falls in older people. *Clinical Guideline* 21. November 2004.
8. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn: Preventie van valincidenten bij ouderen. 2004.
9. Chevalier P. «Pre-validatie» en valpreventie bij kwetsbare bejaarden. *Minerva* 2003;2(4):59-62.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is een schoolvoorbeeld van de correcte testen en analyses voor dit soort onderzoek. De auteurs hebben de volgende analyses uitgevoerd:

- interobservervariatie in data-extractie (Kappa-waarde: 0,882 = goede overeenkomst) (Kappa + 1 = volledige overeenkomst)
- analyse van de methodologische kwaliteit van de studies en **sensitiviteitsanalyse** volgens de methodologische kwaliteit (RR is groter bij minder goede kwaliteit, maar het verschil is niet significant)
- analyse volgens het random effects model na onderzoek van de heterogeniteit met de Cochrane Q-test en de I² test (toont een significante heterogeniteit voor enkele criteria zoals heupfractuur)
- **meta-regressie** voor de effectiviteit van een behandeling in functie van de leeftijd, het initiële fractuurrisico, het lichaamsgewicht, de studieduur, de therapietrouw
- analyse van de invloed van elke studie op de **effectgrootte** (geen invloed vastgesteld)
- onderzoek van de klinische heterogeniteit en subgroep-analyses volgens biologische factoren (leeftijd, initiële serumconcentratie van vitamine D, medicatiedosis) of in functie van risicofactoren (wel of niet geïnstitutionaliseerd, voorgeschiedenis van fractuur)
- **cumulatieve meta-analyse** in functie van de publicatiedatum met onderzoek naar de mogelijke invloed van nieuwe studies (resultaten consistent in de tijd, niet gewijzigd door recente studies (met grotere populatie))
- onderzoek naar publicatiebias (die aanwezig is): schatting van het aantal studies noodzakelijk om de conclusies te veranderen ('fail-safe' methode) (100 studies met een niet-significant resultaat of 22 studies met een ongunstig effect). De auteurs besluiten dat het hoogst onwaarschijnlijk is dat deze publicatiebias van belang is.

Eén tekortkoming moet vermeld worden, namelijk de p-waarde die als statistisch significant beschouwd wordt, is voor alle testen vastgesteld op minder dan 0,05. Dit is onvoldoende in de subgroepenanalyses en deze hebben dan ook enkel een hypothetische waarde.

Andere studies

De auteurs citeren zelf eerdere meta-analyses en vermelden de beperkingen hiervan: kleinere populatie¹, enkel met calcium zonder calcium + vitamine D², beperkt tot heupfracturen³ en ook het feit dat hun resultaten niet overeenstemmen. In Minerva⁴ bespraken we reeds een meta-analyse⁵ die het effect evalueerde van de toediening van vitamine D (met calcium in de meeste geïncludeerde studies). Deze meta-analyse toonde aan dat een dagelijkse dosis vitamine D van 700 of 800 IE effectief is bij oudere vrouwen, maar kon geen besluiten trekken over de dosis calcium. De toediening van vitamine D-supplementen (met calcium) bij oudere, geïnstitutionaliseerde personen heeft een (in RCT's) bewezen voordeel op de reductie van osteoporotische fracturen⁶. De hier besproken meta-analyse includeert alle meest recente publicaties.

Resultaten bruikbaar voor de praktijk?

De auteurs berekenen voor de primaire uitkomstmaat (statistisch significant verschil) een NNT van 63 om na 3,5 jaar behandeling één fractuur te vermijden. In subgroepenanalyses schatten de auteurs deze NNT op 30 voor oudere patiënten (> 70 jaar), met weinig calcium in de voeding, in geval van institutionalisering, of in geval van goede follow-up. Het gaat hier echter enkel om hypothesen. Er zijn geen studies met alleen mannen, noch met patiënten met secundaire osteoporose of belangrijke co-morbiditeit. Het is dus onmogelijk om besluiten te trekken voor deze patiëntenpopulatie. Op basis van deze studie kunnen we evenmin uitmaken wat het effect is op respectievelijk primaire of secundaire preventie. Er is geen evaluatie van bijkomende interventies zoals valpreventie. Hiervoor bevelen de richtlijnen^{7,8} een multifactoriële en multidisciplinaire aanpak aan om het risico van een val met letsel te verminderen⁹.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont het belang van calcium $\geq 1\ 200$ mg/dag voor personen ouder dan 50 jaar (het merendeel vrouwen) in de preventie van osteoporotische fracturen. De plaats van toediening van calcium versus een toegenomen hoeveelheid calcium in de voeding en specifiek in primaire (afwezigheid van fractuur) of secundaire preventie, wordt door deze meta-analyse niet onderbouwd. De associatie met vitamine D (800 IE/dag) biedt geen merkbaar bijkomend voordeel, maar blijft desondanks aanbevolen voor geïnstitutionaliseerde personen. Een programma ter preventie van fracturen bij ouderen moet tevens bestaan uit valpreventie.

Bij mild astma: enkel puffen bij piepen met inhalatiecorticosteroid en salbutamol?

Klinische vraag

Is een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en salbutamol effectiever dan alleen salbutamol als redmedicatie bij patiënten met mild persisterend astma, die al of niet een onderhoudsbehandeling krijgen?

Duiding

G. Laekeman

Bespreking van

Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.

Achtergrond

Volgens de huidige GINA-richtlijnen is dagelijks gebruik van inhalatiecorticosteroiden aangewezen bij mild persisterend astma en is een kortwerkend β_2 -mimeticum aanbevolen bij exacerbaties¹. Een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden zou een alternatief zijn bij exacerbaties, maar dit lijkt niet effectief²⁻⁴. Of een combinatie van inhalatiecorticosteroiden met een kortwerkend β_2 -mimeticum als redmedicatie beter is dan alleen een kortwerkend β_2 -mimeticum, is nog niet onderzocht. Het is evenmin bekend of deze behandeling de onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden zou kunnen vervangen.

Bestudeerde populatie

- 455 patiënten tussen 18 en 65 jaar (gemiddeld 38 jaar)
- mild persisterend astma sinds meer dan zes maanden
- FEV₁ >75% ten opzichte van de voorspelde waarde, minstens 12% stijging na inhalatie van 200 µg salbutamol, minstens 20% daling bij positieve metacholinetest (<1 mg)
- gemiddelde FEV₁ 2,96 l (88% van de voorspelde waarde).

Onderzoekopzet

- internationale, multicenter (25 centra), dubbelblinde, dubbel dummy, gerandomiseerde studie
- in een **inloophase** van vier weken kregen alle patiënten tweemaal daags 250 µg beclometasondipropionaat (BCP) en salbutamol (S) indien nodig (dosis per puf: 100 µg), daarna werden de patiënten met gecontroleerd astma gedurende zes maanden gerandomiseerd in vier groepen (zie tabel 1)
- patiënten noteerden in een dagboek: ochtend- en avondpiekstroom, ernst van astmasymptomen (score 0 = geen symptomen; score 4 = symptomen gedurende gans de dag of de nacht), aantal keer nachtelijk ontwaken en medicatiegebruik (inclusief redmedicatie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ochtendpiekstroom op het einde van de studie

- secundaire uitkomstmaten: andere longfunctietesten, symptoomscores, aantal en ernst van exacerbaties.

Tabel 1. Studiegroepen

Groep	Onderhoudsbehandeling 2x daags	Redmedicatie
1	placebo	beclometason 250 µg + salbutamol 100 µg
2 (controle)	placebo	salbutamol 100 µg
3	beclometason 250 µg	salbutamol 100 µg
4	beclometason 250 µg + salbutamol 100 µg	salbutamol 100 µg

Resultaten

- de resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten zijn beschreven in *tabel 2*
- exacerbaties kwamen minder voor in groep 1 (0,74/patiënt/jaar) en in groep 3 (0,71) dan in groep 2 (1,63; p<0,001 voor het verschil met groep 1 en 3) en in groep 4 (1,76; p<0,001 voor het verschil met groep 1 en 3)
- de cumulatieve hoeveelheid BCP was significant lager bij vrij gebruik van de vaste combinatie dan bij tweemaal daags BCP of tweemaal BCP + S: 18,48 ± 25,25 mg versus respectievelijk 76,97 ± 17,35 mg en 77,07 ± 17,55 mg (p<0,001)
- geen duidelijke verschillen in ongewenste effecten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met mild astma gebruik van beclometasondipropionaat + salbutamol in een vaste combinatie volgens noodzaak dezelfde therapeutische resultaten geeft als het geregelde (=dagelijkse) gebruik van inhalatiecorticosteroiden met salbutamol als redmedicatie.

Financiering: Chiesi Farmaceutici sponsorde de studie.

Belangenvermenging: verschillende auteurs deden 'consultancy' voor diverse farmaceutische firma's.

Tabel 2: Primaire en secundaire eindpunten voor groep 1 in vergelijking met de andere groepen.

Criteria	Groep	Vershil (95% BI)	p-waarde
Ochtendpiekstroom	1 versus controle	9,47 (0,83 tot 18,11)	0,03
	1 versus 3	-2,49 (-11,40 tot 6,42)	
	1 versus 4	-1,36 (-10,13 tot 7,42)	
FEV ₁ waarde (% van de voorspelde waarde)	1 versus controle	3,89	0,05
	1 versus 3	2,04 (-0,71 tot 4,79)	
	1 versus 4	1,79 (-0,95 tot 4,54)	
Score op symptomen overdag	1 versus controle	-0,28	0,11
	1 versus 3	-0,03 (-0,38 tot 0,32)	
	1 versus 4	-0,18 (-0,52 tot 0,16)	

BI: betrouwbaarheidsinterval
FEV₁: één seconde waarde

Methodologische beschouwingen

In- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven en de patiënten in de vier groepen zijn vergelijkbaar. Randomisatie gebeurde correct met blokken aangepast aan de mogelijkheden van de meewerkende centra. Voor een **power** van 80% moesten 552 patiënten geïnccludeerd worden. Uiteindelijk konden 455 patiënten geëvalueerd worden. We hebben dus ongeveer 100 patiënten te weinig. Uit de berekening van de hoeveelheid geregeld geïnhaleerd corticosteroid blijkt een aanvaardbare **therapietrouw** van ongeveer 85%. De vaste combinatie beclometason + salbutamol bestaat niet in België.

Bespreking van de resultaten

Patiënten met mild persisterend astma hebben in deze studie baat bij het inhaleren van een vaste combinatie beclomethason + salbutamol in geval van symptomen. Zij kregen voordien nog geen onderhoudsbehandeling. Mild persisterend astma heeft een symptomatisch karakter. De aandoe-ning kan beschouwd worden als 'gedeeltelijk onder controle' (of 'niet onder controle'). Volgens GINA correspondeert deze situatie met de overgang naar een volgend stadium van de therapie, meer bepaald de toevlucht tot een inhalatiecorticosteroid. Wat kan het voordeel zijn van toediening volgens noodzaak versus dagelijkse onderhoudsbehandeling? De auteurs berekenen een reductie van maar liefst 75% van de cumulatieve dosis inhalatiecorticosteroiden in de interventiegroep ten opzichte van de groep met dagelijks inhalatiecorticosteroiden. Dit verschil oogt spectaculair, maar heeft betrekking op een beperkte periode van zes maanden. Het belang van dit verschil moet afge-wogen worden tegenover de eventuele risico's. Astma vraagt een nauwgezette opvolging. In de dagelijkse praktijk zal die opvolging minder strikt zijn in vergelijking met deze in een klinische studie. Kortom, we weten niet in hoeverre de verschillende strategieën de toestand van mild persisterend astma beïnvloeden op langere termijn. Er treden meer exacerbaties (secundaire uitkomstmaat) op in de groep met dagelijks de vaste combinatietherapie en in de placebogroep. Meer exacerbaties in de placebo-groep is nog te begrijpen. Met geregeld gebruik van de vaste combinatie verwachten we dat fenomeen niet. De auteurs geven er echter geen verklaring voor. Ze beperken zich tot de vermelding dat de 'power' van de

studie niet voldoende was om exacerbaties te evalueren. Betrouwbaar vergelijken van het aantal exacerbaties is met deze studieopzet niet mogelijk. We kunnen ons dus vragen stellen over de waarde van deze observatie. De auteurs vergelijken de hoeveelheid extra salbutamol ingenomen in de vier groepen. Deze wijze van vergelijken geeft de realiteit onvolledig weer. Patiënten op de vaste combinatie nemen immers cumulatief een veel grotere hoeveelheid kortwerkend β_2 -mimeticum in dan deze met salbutamol als redmedicatie. Dat is een belangrijk punt, aangezien de veiligheid van intensief β_2 -mimeticagebruik niet vaststaat. Voor het uitdrukken van de dosis beclometasondipropionaat houden ze wel rekening met de hoeveelheid corticosteroid geïnhaleerd op geregelde basis. Ze gebruiken dus twee maten en twee gewichten. Bij patiënten met een onderhoudsbehandeling heeft een vaste combinatie van corticosteroid + salbutamol geen voordeel in vergelijking met salbutamol alleen.

Een andere kleine studie

Hoge doses budesonide, geïnhaleerd volgens noodzaak, zijn in één studie effectief in de behandeling van mild persisterend astma⁵. Het ging om 225 volwassen patiënten (18-65 jaar). Net zoals in de hier besproken studie was de ochtendpiekstroom de primaire uitkomstmaat. De patiënten werden gerandomiseerd in drie groepen: tweemaal daags placebotabletten + tweemaal daags 200 µg budesonide; tweemaal daags zafirlukast (20 mg) + tweemaal daags placebo-inhalatie; tweemaal daags placebo comprimés + tweemaal daags placebo inhalatie (de groep met zuiver intermitterende behandeling). Bij een exacerbatie inhaleerden de patiënten tweemaal daags 800 µg budesonide gedurende maximum tien dagen of namen ze tweemaal daags 0,5 mg/kg prednisolontabletten gedurende maximum vijf dagen. De drie regimes leidden tot een equivalente stijging van de ochtendpiekstroom. De groep met intermitterende behandeling gebruikte gemiddeld slechts een halve week budesonide over de gehele studieperiode, maar wel aan een veel hogere dosis in vergelijking met de onderhoudsbehandeling. We beschikken niet over andere gelijkaardige studies, waarin enerzijds inhalatiecorticosteroiden (al of niet met salbutamol) en anderzijds enkel salbutamol worden ingezet.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een vaste combinatie beclometasondipropionaat (250 µg) + salbutamol (100 µg) volgens noodzaak een gunstiger effect heeft op de ochtendpiekstroom dan salbutamol alleen bij volwassen patiënten met mild persisterend astma en zonder onderhoudsbehandeling. Deze studie heeft belangrijke beperkingen, maar er zijn onvoldoende andere studies.

De huidige richtlijnen blijven daarom van toepassing: een goede onderhoudsbehandeling die ook wordt opgevolgd, is nodig voor een optimale controle van astma.

1. <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.aspx?i1=2&i2=1&intId=60> (accessed 27.09.2007)
2. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, et al; Canadian Asthma Exacerbation Study Group. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.
3. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.

4. Buffels J. Langwerkende beta-2-mimetica of hooggedoseerde inhalatiesteroiden? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(6):274-6.
5. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.

In deze rubriek brengt de redactie korte teksten over gangbare begrippen in Evidence-Based Medicine (EBM). Dit is het derde artikel in de reeks over meta-analyses, publicatiebias, heterogeniteit van studies, methodologische kwaliteit van meta-analyses en het kritisch lezen van een meta-analyse.

Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses

P. Chevalier, M. van Driel, E. Vermeire

Een belangrijk probleem bij systematische reviews en vooral bij meta-analyses is het bestaan van heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Homogeniteit betekent dat alle resultaten van de geïncludeerde studies onderling vergelijkbaar zijn¹. Maar, als de studieresultaten niet homogeen zijn, is het door de heterogeniteit niet mogelijk om de resultaten zomaar te poolen.

Heterogeniteit vaststellen

Er bestaat geen toets om homogeniteit van studies op te sporen. Eventuele heterogeniteit onderzoeken is echter wel mogelijk.

Studies kunnen heterogeen zijn op *klinisch vlak*. De geïncludeerde patiënten kunnen immers per studie verschillen, zowel wat diagnose als wat in- en/of exclusiecriteria betreft. De behandeling kan verschillen in dosering, duur of adjuvante behandeling. Ten slotte kunnen ook de eindpunten in de studies variëren. Klinische heterogeniteit kunnen we opsporen door zorgvuldig het protocol en de bestudeerde populatie van de oorspronkelijke onderzoeken te vergelijken. Als de resultaten van de studies sterk uiteenlopen kan er sprake zijn van *statistische heterogeniteit*. Dit kan verband houden met aanwezigheid van publicatiebias, methodologische tekortkomingen of gebruik van incorrecte uitkomstmaten². Statistische heterogeniteit kunnen we zien op de forest plots van de meta-analyse: de betrouwbaarheidsintervallen van het effect in de verschillende studies overlappen elkaar onvoldoende. Er zijn ook testen beschikbaar om heterogeniteit op te sporen. Deze zijn nauwkeuriger, maar toch blijft het moeilijk om heterogeniteit vast te stellen³. Een veel gebruikte methode is de Chi-kwadraat test². Deze test is echter niet erg goed in het detecteren van heterogeniteit³. Volgens Haynes wordt de heterogeniteit door de test zelfs 'gecamoufleerd' of op zijn minst is ze onvoldoende informatief⁴. Dit geldt niet voor de I²-test van Higgins et al.⁵, die toetst in welke mate studies onderling niet vergelijkbaar zijn ('inconsistency'). Een waarde van I² < 0,25 wijst op geringe heterogeniteit, tussen 0,25 en 0,50 gaat het om matige en boven de 0,50 om sterke heterogeniteit.

Hoe heterogeniteit interpreteren en ermee omgaan?

Wanneer auteurs heterogeniteit vaststellen kunnen ze hier op verschillende manieren mee omgaan. Ze kunnen beslissen om geen meta-analyse uit te voeren en zich te beperken tot een systematische review. Ze kunnen ook, aan de hand van een sensitiviteitsanalyse, de studies uitsluiten die aanleiding geven tot de heterogeniteit. Hierin wordt onderzocht welk element in deze studies de heterogeniteit veroorzaakt. Ten slotte kunnen de auteurs verbanden zoeken tussen de resultaten en één of meerdere covariabelen door middel van subgroepanalyses, door een model op te bouwen van het effect op basis van de gepoolde resultaten of door gebruik te maken van uni- of multivariate modellen van individuele patiëntgegevens. We wezen reeds eerder op de beperkingen van subgroepanalyses en op het feit dat de resultaten ervan louter hypothesevormend zijn⁶. Dit is vooral het geval wanneer de subgroepanalyses post hoc gebeuren en de patiënten dus niet via randomisatie in deze subgroepen terecht komen. In alle meta-analyses gebeuren subgroepanalyses post hoc. Meta-regressie is een techniek waarbij een model van de effectgrootte wordt opgebouwd in functie van één of meerdere covariabelen. In geval van heterogeniteit kan het random effects model gebruikt worden, dat is ontwikkeld door DerSimonian en Laird. Bij dit model neemt men aan dat de gemeten verschillen in effect berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Deze techniek heeft echter ook beperkingen die vooral te maken hebben met de aard van de gepoolde gegevens en ze leert ons meestal niet méér dan een goed uitgevoerde subgroepanalyse⁷. Een belangrijk nadeel van het random effects model is dat we een eventuele klinisch belangrijke interactie tussen een covariabele en het effect van de behandeling uit het oog verliezen. In geval van homogeniteit kunnen we gebruik maken van het fixed effects model, dat deze beperkingen niet heeft.

Om de valkuil van heterogeniteit te omzeilen kunnen onderzoekers voor hun meta-analyse de individuele patiëntdata gebruiken. Hierbij moeten ze van alle geïncludeerde patiënten de individuele gegevens opzoeken, de gedetailleerde patiëntkarakteristieken en de daarbij behorende resultaten. Zo kunnen alle mogelijke interacties beter worden geëxploreerd. Dat is een lastig karwei, maar het levert ook iets op: de mogelijkheid om survivalcurves te maken (het effect in verloop van tijd), een standaardisering van de uitkomstmaten, multivariatanalyses, nieuwe analyses met toepassing van intention to treat analyse, en indien dat nog niet gebeurde grondig onderzoek van de methodologische kwaliteit van de studies⁷. Omgaan met heterogeniteit wordt zo een leerzame weg naar het formuleren van klinische conclusies. We dienen echter voorzichtig te blijven bij het interpreteren ervan, aangezien covariabelen, zowel binnen als tussen studies, tot vertekening van de resultaten kunnen leiden².

In Minerva bespreken we reeds enkele meta-analyses op basis van individuele patiëntgegevens^{8,9}. Met behulp van deze techniek kon men bv. binnen een groep kinderen met acute otitis media de kinderen identificeren die het meeste baat hadden van antibiotica. Een dergelijke betrouwbare en relevante klinische conclusie is slechts mogelijk wanneer met de individuele patiëntgegevens een nieuwe, voldoende grote groep kinderen met verhoogd risico gevormd kan worden. Het resultaat is een meta-analyse zonder heterogeniteit.

Bij het lezen van een meta-analyse is het dus belangrijk na te gaan of de auteurs het bestaan van heterogeniteit onderzochten en of ze hiermee rekening hielden bij het kiezen van de analysetechnieken voor het poolen van de resultaten.

Referenties

- Greenhalgh T. How to read a paper. London: BMJ, 2000.
- Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ, 2001.
- Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. BMJ 1997;315:1533-7.
- Haynes B. Conducting systematic reviews. In Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology. How to do clinical practice research. London: Lippincott Williams & Wilkins 2006, p. 496.
- Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327:557-60.
- Chevalier P. De valkuilen van subgroepanalyses. [Editoriaal] Minerva 2006;5(10):154.
- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
- Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. Lancet 2006;368:1429-35.
- Chevalier P. Welke kinderen met OMA hebben baat bij antibiotica? Minerva 2007;6(2):32-3.

Case-control studies

In een case-control onderzoek gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of te onderzoeken uitkomsten ('cases') en een groep personen zonder deze eigenschappen ('controls'). Men meet en vergelijkt de blootstelling aan een mogelijke risicofactor in elk van beide groepen. Het relatieve risico van blootstelling wordt in een case-control onderzoek uitgedrukt als de Odds Ratio.

Confounders

Een confounder of 'versturende variabele' is een factor die in verband staat met de te onderzoeken factor of blootstelling en die tevens de uitkomst beïnvloedt. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of zelfs een in werkelijkheid afwezig verband suggereren.

Cumulatieve meta-analyse

In een cumulatieve meta-analyse worden studies één voor één toegevoegd in een bepaalde volgorde (bv. op basis van de publicatiedatum of de methodologische kwaliteit). De resultaten van studies worden door middel van een meta-analyse telkens één voor één samengevoegd met het vorige bekomen resultaat.

Effectgrootte

Deze effectmaat wordt gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. De verschillende studies die bij een meta-analyse worden samengevoegd (gepoold) zijn vaak zeer uiteenlopend en rapporteren verschillende uitkomstmaten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men een standaardisatietechniek. Continue uitkomsten (zoals scores op een schaal) worden meestal weergegeven als een gemiddelde. Van elke studie kan een gemiddeld verschil tussen de groepen worden berekend. Bij het standaardiseren wordt per studie een wegingsfactor toegepast. Dit is het gewogen gemiddelde verschil (WMD). De gepoolde (gecombineerde) schatting van het effect is de gewogen som van alle individuele WMD's.

Factorieel opzet

Een 'factorial design' wordt gebruikt om twee of meer factoren tegelijkertijd te evalueren. De behandelingen zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Fixed effects model

Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Indien er geen statistische heterogeniteit wordt aangetoond kan men gebruik maken van analyse met behulp van het fixed effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat.

Inloophase (Eng: run-in period)

Dit is de periode zonder behandeling vooraleer een studie start. De gegevens over deze studiefase zijn zelden bruikbaar bij het beoordelen van het resultaat. Ze kunnen wel waardevol zijn om te weten welke patiënten niet in aanmerking kwamen voor de studie of therapie-ontrouw waren. Deze

fase wordt 'washout' periode genoemd wanneer patiënten de behandeling, die ze namen vóór ze in de studie stapten, stopzetten.

Meta-regressieanalyse

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekeurmerken en studieresultaten.

Negatieve likelihood ratio (LR⁻)

De negatieve likelihood ratio (LR⁻) geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. $LR^- = (1 - \text{sensitiviteit}) / \text{specificiteit}$.

Negatieve voorspellende waarde

De voorspellende waarde van een negatieve test is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen.

Ontkennende kracht

De ontkennende kracht is de inverse van de negatieve likelihood ratio ($1/LR^-$) en dus groter dan 1.

Power

De power is de mogelijkheid van de studie om een bestaande associatie aan te tonen. De power wordt bepaald door een aantal factoren: de prevalentie van de bestudeerde aandoening, de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef.

Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men bij analyse gebruik maken van het random effects model. Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op werkelijke variatie tussen de studies.

Sensitiviteit

De sensitiviteit van een test is de proportie van zieken in de populatie bij wie een positief resultaat werd gevonden ten opzichte van alle zieke personen. Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

Sensitiviteitsanalyse

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.

Specificiteit

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben. Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.