



### Systematische reviews en meta-analyses: een inleiding

Iedere huisarts zal erkennen dat systematische reviews en meta-analyses zinvol zijn voor de praktijk. Hierin zijn verschillende studies met dezelfde onderzoeksvraag samengebracht. Het is echter niet altijd gemakkelijk om de informatie uit dit soort publicaties te begrijpen en te interpreteren. In een reeks editoriazen zullen we dieper ingaan op de synthese van resultaten van klinische studies in de vorm van systematische reviews en meta-analyses. In het eerste van deze reeks bespreken we de belangrijkste principes ervan.

Klinisch onderzoek is ofwel observationeel ofwel experimenteel. In het eerste geval beschrijven we wat we observeren zonder in te grijpen, bijvoorbeeld bij het evalueren van zeldzame ongewenste effecten gerelateerd aan geneesmiddelen. In experimentele studies doen we een 'experiment' waarin we het toeval laten beslissen wie welke behandeling krijgt. De 'randomized controlled trial' (RCT) is hierbij de gouden standaard en vormt de hoeksteen van 'evidence-based medicine' (EBM). Door de gegevens van deze studies samen te brengen, verkrijgen we een nauwkeuriger beeld van de incidentie van bepaalde aandoeningen of ongewenste effecten of van de effecten van interventies en geneesmiddelen. EBM leverde een belangrijke bijdrage aan de ontwikkeling van deze methodologie. Hierbij lag vooral de nadruk op synthese van RCT's in de vorm van systematische reviews en meta-analyses. De synthese van observationele of kwalitatieve studies is momenteel nog volop in ontwikkeling. Een combinatie van beide vormen van synthese is vaak nodig om complexe vragen te kunnen beantwoorden<sup>1</sup>.

Een systematische review of meta-analyse begint met een systematische zoektocht naar relevante literatuur volgens vooraf vastgelegde criteria en bij voorkeur in meerdere databanken. Tijdens de verschillende stappen van dit proces trachten de auteurs het risico van vertekening (bias) zoveel mogelijk te beperken door uitgebreid te zoeken naar (alle) relevante studies, deze te evalueren en te selecteren op basis van valide criteria en vervolgens de resultaten op een overzichtelijke wijze samen te brengen<sup>2,3</sup>. In deze fase is publicatiebias één van de eerste valkuilen: studies die een voordeel aantonen van een nieuwe behandeling, hebben meer kans om gepubliceerd te worden. Andere vormen van vertekening spelen echter ook een rol. Engelstalige artikels rapporteren vaker positieve resultaten dan anderstalige, wat kan leiden tot vertekening<sup>3</sup>.

**Literatuur zie p. 31**

Het beoordelen van de methodologische kwaliteit van de te includeren studies is eveneens belangrijk. Dit wordt meestal gedaan met behulp van methodologische scorelijsten door tenminste twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Bij discrepantie wordt een derde persoon ingeroepen. Vervolgens worden de resultaten nauwkeurig bekeken: hoe is de uitkomst gedefinieerd, wat is de omvang van het resultaat en is dit statistisch significant? De studies worden onderling vergeleken: gaat het over dezelfde populatie, komen de protocollen voldoende overeen om te kunnen samenvoegen en zijn de gebruikte meetinstrumenten vergelijkbaar? Indien de studies teveel verschillen, te 'heterogeen' zijn, kunnen de auteurs besluiten om zich te beperken tot een systematische review zonder meta-analyse. Wanneer de studies echter ook op basis van een statistische toets voldoende 'homogeen' zijn, kan er 'gepooled' worden in een meta-analyse.

Een betrouwbare meta-analyse is gebaseerd op trials van goede methodologische kwaliteit en op een correcte systematische review. Meestal worden de resultaten van de verschillende studies 'gewogen' naargelang de precisie van de resultaten, die onder andere afhangt van de grootte van de populatie. Een meta-analyse levert een schatting van het effect die nauwkeuriger is dan die van de afzonderlijke studies (te zien aan het smalle betrouwbaarheidsinterval), maar het resultaat kan beïnvloed worden door de bovenvermelde bronnen van vertekening.

In plaats van het poolen van de effectschattingen van afzonderlijke studies kan men de individuele patiëntengegevens samenbrengen. Op die manier is het mogelijk om verschillende vormen van bias te omzeilen en de klinische relevantie te vergroten. De publicatie van Rovers et al. in dit nummer van Minerva is hiervan een voorbeeld<sup>4,5</sup>. Van een meta-analyse verwachten we niet alleen een nauwkeurige en statistisch significante schatting van het effect, maar vooral ook dat we geen verkeerde conclusies trekken. De vraag is of we de besluiten van de meta-analyse kunnen extrapoleren naar de patiënt die ons raadpleegt om bijvoorbeeld zijn hypertensie te behandelen<sup>6</sup>.

In volgende editoriazen komen aan bod: publicatiebias, statistische en klinische heterogeniteit en het interpreteren van de resultaten van een meta-analyse.

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

## Hypolipemiërende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes?

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.

Duiding: P. Chevalier, M. van Driel

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is de effectiviteit van hypolipemiërende middelen voor primaire of secundaire cardiovasculaire preventie verschillend voor patiënten met of zonder diabetes?

#### Achtergrond

Diabetici hebben een hoog cardiovasculair risico: voor diabetici zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct is het risico vergelijkbaar met niet-diabetici die reeds een myocardinfarct doormaakten<sup>1</sup>. Ongeveer de helft van de overlijdens binnen tien jaar na de diagnosestelling van diabetes is gerelateerd aan een cardiovasculaire aandoening. Richtlijnen bevelen aan om alle diabetici met een hypolipemiërend middel te behandelen<sup>2</sup>. Dit is echter gebaseerd op de resultaten van subgroep-analyses en op studies en meta-analyses met methodologische tekortkomingen.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE (1966 tot 2004), EMBASE (1980 tot 2004), Cochrane Library en literatuurlijsten van geïdentificeerde artikels. De zoektocht was beperkt tot publicaties in het Engels.

#### Geselecteerde studies

Gepubliceerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies. Selectiecriteria: minstens 500 diabetici en evenveel niet-diabetici, die omwille van primaire of secundaire preventie werden behandeld met een hypolipemiërend middel (hoofdzakelijk statine, maar ook gemfibrozil); resultaten voor elke groep afzonderlijk vermeld; follow-up gedurende minstens drie jaar; cardiovasculaire eindpunten vermeld. Van 581 geïdentificeerde publicaties voldeden er twaalf aan de vastgelegde criteria. De methodologische kwaliteit van de studies is door twee auteurs afzonderlijk geëvalueerd.

#### Bestudeerde populatie

Zes studies vermeldden gegevens over primaire preventie en acht over secundaire preventie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten varieerde van 47 tot 66 jaar en 0 tot 52% was vrouw. Het percentage diabetici varieerde van 2,3 tot 35%. Bij 10 838 diabetici en 30 920 niet-diabetici ging het om primaire preven-

tie en bij 5 441 diabetici en 33 626 niet-diabetici om secundaire preventie.

#### Uitkomstmeting

De gepoolde effectiviteit werd geschat op basis van een samengesteld primair eindpunt van majeure coronaire gebeurtenissen: overlijden door coronaire oorzaak, incidentie van niet-fataal myocardinfarct of cardiale revascularisatie. De secundaire uitkomstmaten waren: overlijden door coronaire oorzaak of optreden van niet-fataal myocardinfarct, coronaire revascularisatie, CVA en verandering van de lipidenconcentratie in het bloed (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden). Primaire en secundaire preventie werden afzonderlijk geëvalueerd.

#### Resultaten

De incidentie van majeure coronaire gebeurtenissen was hoger bij diabetici dan bij niet-diabetici, zowel in de placebogroep als in de groep met hypolipemiërende behandeling en zowel voor primaire als voor secundaire preventie. De resultaten per subgroep zijn weergegeven in de tabel (p. 20). In primaire preventie was het verschil tussen diabetici en niet-diabetici voor majeure coronaire gebeurtenissen niet significant. In secundaire preventie was er een verschil in het voordeel van diabetici voor de volgende secundaire uitkomsten: coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, revascularisatieprocedure en CVA. De daling van de lipidenwaarden was vergelijkbaar bij diabetici en niet-diabetici. De daling veroorzaakt door gemfibrozil was echter kleiner dan met statines.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er sterke evidentie is dat een hypolipemiërende behandeling, in het bijzonder statines, het cardiovasculaire risico significant doet dalen bij zowel bij diabetici als bij niet-diabetici. Het voordeel is groter voor diabetici, zowel in primaire als in secundaire preventie. De drempelwaarde waarboven men tot behandeling overgaat, en de lipidenstreefwaarden moeten nog bepaald worden, vooral in primaire preventie.

#### Financiering

Academische sponsoring zonder externe financiering

#### Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven



Tabel: Relatieve risicoreductie (RRR) en absolute risicoreductie (ARR) van een majeure coronaire gebeurtenis in primaire of secundaire preventie bij diabetici en niet-diabetici.

Preventie	Diabetes	RRR			ARR		
		%	95% BI	p-waarde	%	95% BI	p-waarde
Primaire	ja	21	11 tot 30	<0,0001	-0,02	-0,04 tot -0,00	0,1
	neen	23	12 tot 33	0,0003	-0,02	-0,02 tot -0,01	<0,00001
Secundaire	ja	21	10 tot 31	0,0005	-0,07	-0,11 tot -0,03	0,0003
	neen	23	19 tot 26	<0,00001	-0,05	-0,06 tot -0,04	<0,00001

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is correct uitgevoerd. We weten echter niet waarom men minstens 500 patiënten per studie-arm includeert en evenmin waarom men zich beperkt tot Engelstalige publicaties. De auteurs zien hun meta-analyse als een 'verbeterde versie' van de eerdere meta-analyse van Vijan et al. over het effect van hypolipemiërende behandeling bij diabetici<sup>2</sup>. Deze meta-analyse is gebaseerd op de gepubliceerde data van primaire en secundaire preventie bij subgroepen met diabetes mellitus type 2. Beide meta-analyses stellen heterogeniteit vast bij de studies over secundaire preventie en poolen deze data, zoals het hoort, met een random effects model. De conclusies zijn dan ook dezelfde: diabetici hebben baat bij een hypolipemiërende behandeling. Maar hier wringt nu juist het schoentje! Beide auteurs baseren hun conclusie op de relatieve risicoreductie voor cardiovasculaire uitkomsten. Als we echter goed lezen, zien we dat de absolute risicoreducties in de meta-analyse van Costa et al. niet significant verschillend zijn bij pooling van primaire preventiestudies. Dit in tegenstelling tot de meta-analyse van Vijan et al. die zelfs een NNT berekent. Een verschillende definitie van het eindpunt is mogelijk de oorzaak van deze discrepantie. De publicatie van Vijan et al. is echter zeer vaag over de inhoud van het samengestelde eindpunt. Het lijkt erop dat zij de eindpunten uit de studies overnemen, terwijl deze niet altijd op dezelfde manier zijn gedefinieerd. Zo creëert de manier van werken in wetenschappelijk onderzoek, namelijk dat iedereen het net weer even iets anders doet, gelegenheid tot manipulatie.

### Misleidend abstract

Gemanipuleerd voelen we ons zeker als we het abstract lezen: men zwijgt in alle talen over het feit dat er geen significante absolute risicoreductie is gevonden voor diabetici in primaire preventie<sup>3</sup>. Deze absolute risicoreductie is nu juist een gegeven dat ons helpt om de klinische relevantie van het gevonden effect in te schatten. We kunnen het uitgangrisico van de populatie afleiden uit het risico van een cardiovasculair incident in de placebogroep. In de meta-analyse van Costa et al. bedraagt dit risico in primaire preventiestudies 8% voor niet-diabetici. Door behandeling met een statine (of gemfibrozil) kan dit risico met 2% worden verlaagd

tot 6%. Voor diabetici is het uitgangrisico een beetje hoger, namelijk 10%. Ook hier zou het met 2% verminderen, maar dit verschil is niet statistisch significant, zodat geen conclusies mogelijk zijn. We begrijpen niet waarom de auteurs voor het vermijden van een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis een NNT berekenen die niet overeenkomt met de absolute risicoverschillen in de tekst van hun artikel. Het is jammer dat de redactie van de BMJ, die zich al eerder aansloot bij een pleidooi van hoofdredacteuren van grote tijdschriften om een objectieve rapportering van studies te bewaken<sup>4</sup>, hier toelaat dat in het abstract een conclusie verschijnt die niet gebaseerd is op duidelijke evidentie. Het abstract is niet alleen het meest gelezen stuk van een artikel, vaak is dit ook het enige wat men leest over een studie of de enige informatie die beschikbaar is. Het wijst er op hoe voorzichtig we hiermee moeten zijn.

### Ongewenste effecten

De geïncludeerde studies gebruiken verschillende statines en gemfibrozil. Gemfibrozil is niet meer verkrijgbaar in België en de statines worden beschouwd als 'veilige geneesmiddelen'. Ongewenste effecten op de spieren zijn echter niet zeldzaam: een CPK-stijging bij 3 tot 5% van de patiënten met een tienvoudige stijging bij 0,1 tot 0,5%<sup>5</sup>. Waarschijnlijk wordt dit risico nog onderschat<sup>6</sup>. Deze spieraandoening kan, wanneer ze ernstig is (rhabdomyolyse), leiden tot nierinsufficiëntie. Het risico is groter voor bepaalde statines: cerivastatine (teruggetrokken van de Belgische markt), en rosuvastatine<sup>7</sup> vooral in associatie met andere geneesmiddelen (fibraten en voor enkele statines, behalve pravastatine: erythromycine, clarithromycine, ketocanazol, itraconazol, ciclosporine en verapamil, omwille van interacties op niveau van cytochroom CYP3A4). Talrijke andere ongewenste effecten zijn vermeld in de bijsluiter of gerapporteerd in farmacovigilantie: interstitiële longziekten, dermatosen, ...<sup>8</sup>.

### Andere behandelingen

Recente richtlijnen bevelen aan om bij diabetici een hypolipemiërende behandeling alleen te starten wanneer naast diabetes het cardiovasculaire risico is verhoogd<sup>9,10</sup>. Aangezien de SCORE-tabellen niet geschikt zijn voor diabetici, zijn hiervoor andere evaluatietabellen beschikbaar<sup>11,12</sup>. Simvastatine en atorvastatine zijn de best bestudeerde statines voor diabetici (vooral de

CARDS- en de HPS-studie)<sup>10</sup>. In een recente studie met 10 mg atorvastatine was er op gebied van cardio-

vasculaire preventie geen verschil tussen diabetici met en zonder andere cardiovasculaire risicofactoren<sup>13</sup>.

## BESLUIT



De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een hypolipemiërende behandeling, in het bijzonder statines, het cardiovasculaire risico significant doet dalen zowel bij diabetici als bij niet-diabetici. Het voordeel is groter bij type 2-diabetici. In secundaire preventie is de indicatie voor een hypo-lipemiërende behandeling bij zowel diabetici als niet-diabetici voldoende onderbouwd. In primaire preventie echter is het absolute risicoverschil niet statistisch significant en hangt de winst af van het cardiovasculaire risico van de patiënt. Op basis van deze meta-analyse zijn er dus geen argumenten om aan te nemen dat er in primaire preventie voor diabetici en niet-diabetici een verschil zou zijn in doeltreffendheid van een hypolipemiërende behandeling. Bij het voorschrijven van een statine moet men rekening houden met het risico van potentieel ernstige ongewenste effecten.

## Literatuur

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
- van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes. Abstract was misleading [letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
- Effets indésirables musculaires des statines. *Rev Prescr* 2003;23:509-14.
- McGuire T, Moses G. 'Statins' and muscle symptoms. *Aust Prescr* 2005;28:102.
- Rosuvastatine: risque rénal et rhabdomyolyses. *Rev Prescr* 2006;26:504-5.
- Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses et, peut-être, troubles de l'érection. *Rev Prescr* 2005;25:672.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. NICE 2006. [www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English](http://www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English)
- Atorvastatine, simvastatine, dans l'hypercholestérolémie de type III: préférer la simvastatine, mieux évaluée cliniquement par ailleurs. *Rev Prescr* 2005;25:92.
- [www.dtu.ox.ac.uk](http://www.dtu.ox.ac.uk)
- Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006;29:1231-6.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.

## Insuline glargine of rosiglitazon toevoegen als combinatietherapie faalt bij type 2-diabetici?

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006; 29:554-9.

Duiding: F. Nobels

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat zijn bij patiënten met diabetes mellitus type 2 de doeltreffendheid en de veiligheid van insuline glargine versus rosiglitazon toegevoegd aan een falende combinatietherapie van een hypoglykemiërend sulfamide en metformine?

### Achtergrond

Wanneer de glykemie niet meer onder controle is met de combinatie van metformine en een hypoglykemië-

rend sulfamide is toevoegen van een dagelijkse injectie met een langwerkend insuline de volgende stap<sup>1,2</sup>. Sinds de introductie van de glitazonen is het echter ook mogelijk om de orale therapie voort te zetten.

### Bestudeerde populatie

In 42 centra in de Verenigde Staten rekruteerde men personen >18 jaar met type 2-diabetes, die onvoldoende onder controle was (HbA<sub>1c</sub> 7,5 tot 11%) met een combinatietherapie van metformine (≥1 gram) en een





CARDS- en de HPS-studie)<sup>10</sup>. In een recente studie met 10 mg atorvastatine was er op gebied van cardio-

vasculaire preventie geen verschil tussen diabetici met en zonder andere cardiovasculaire risicofactoren<sup>13</sup>.

## BESLUIT



De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een hypolipemiërende behandeling, in het bijzonder statines, het cardiovasculaire risico significant doet dalen zowel bij diabetici als bij niet-diabetici. Het voordeel is groter bij type 2-diabetici. In secundaire preventie is de indicatie voor een hypo-lipemiërende behandeling bij zowel diabetici als niet-diabetici voldoende onderbouwd. In primaire preventie echter is het absolute risicoverschil niet statistisch significant en hangt de winst af van het cardiovasculaire risico van de patiënt. Op basis van deze meta-analyse zijn er dus geen argumenten om aan te nemen dat er in primaire preventie voor diabetici en niet-diabetici een verschil zou zijn in doeltreffendheid van een hypolipemiërende behandeling. Bij het voorschrijven van een statine moet men rekening houden met het risico van potentieel ernstige ongewenste effecten.

## Literatuur

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
- van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes. Abstract was misleading [letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
- Effets indésirables musculaires des statines. *Rev Prescr* 2003;23:509-14.
- McGuire T, Moses G. 'Statins' and muscle symptoms. *Aust Prescr* 2005;28:102.
- Rosuvastatine: risque rénal et rhabdomyolyses. *Rev Prescr* 2006;26:504-5.
- Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses et, peut-être, troubles de l'érection. *Rev Prescr* 2005;25:672.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. NICE 2006. [www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English](http://www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English)
- Atorvastatine, simvastatine, dans l'hypercholestérolémie de type III: préférer la simvastatine, mieux évaluée cliniquement par ailleurs. *Rev Prescr* 2005;25:92.
- [www.dtu.ox.ac.uk](http://www.dtu.ox.ac.uk)
- Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006;29:1231-6.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.

## Insuline glargine of rosiglitazon toevoegen als combinatietherapie faalt bij type 2-diabetici?

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006; 29:554-9.

Duiding: F. Nobels

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat zijn bij patiënten met diabetes mellitus type 2 de doeltreffendheid en de veiligheid van insuline glargine versus rosiglitazon toegevoegd aan een falende combinatietherapie van een hypoglykemiërend sulfamide en metformine?

### Achtergrond

Wanneer de glykemie niet meer onder controle is met de combinatie van metformine en een hypoglykemië-

rend sulfamide is toevoegen van een dagelijkse injectie met een langwerkend insuline de volgende stap<sup>1,2</sup>. Sinds de introductie van de glitazonen is het echter ook mogelijk om de orale therapie voort te zetten.

### Bestudeerde populatie

In 42 centra in de Verenigde Staten rekruteerde men personen >18 jaar met type 2-diabetes, die onvoldoende onder controle was (HbA<sub>1c</sub> 7,5 tot 11%) met een combinatietherapie van metformine (≥1 gram) en een



hypoglykemiërend sulfamide ( $\geq 50\%$  van de maximale dosis). Exclusiecriteria waren: recente voorgeschiedenis van coronair lijden en hartfalen, verminderde nier- en leverfunctie, ongevoeligheid voor hypoglykemie en alcoholabusus. Uiteindelijk werden 217 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 55 jaar (SD 11) en een gemiddelde BMI van  $34 \text{ kg/m}^2$  (SD 7) in de studie opgenomen. Ze hadden gemiddeld ongeveer 8 jaar (SD 5) diabetes en de gemiddelde  $\text{HbA}_{1c}$  was 8,7 tot 8,8% (SD 1,0).

### Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter **open-label** gerandomiseerd onderzoek. Na een titratiefase van vier weken, waarin de dosis metformine werd opgedreven tot 2 gram per dag, randomiseerde men de patiënten in een groep die dagelijks voor het slapengaan 10 IE insuline glargine subcutaan injecteerde ( $n=104$ ) en een groep die dagelijks 4 mg rosiglitazon oraal innam ( $n=112$ ). De startdosis insuline glargine werd volgens een vast schema opgetitreerd en de dosis rosiglitazon werd verhoogd tot maximaal 8 mg/dag, tot een nuchtere glykemie  $\leq 100 \text{ mg/dl}$  werd bereikt. De doses van metformine en het hypoglykemiërende sulfamide bleven onveranderd. De behandelingsfase duurde 24 weken.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het verschil in  $\text{HbA}_{1c}$  tussen beide groepen. Secundaire eindpunten waren: aantal patiënten met een  $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ , aantal hypoglykemieperiodes (glykemie  $< 70 \text{ mg/dl}$ ), nuchtere glykemie, lipidenconcentratie, lichaamsgewicht en oedeem. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

### Resultaten

Tussen insuline glargine en rosiglitazon was er geen significant verschil in daling van het  $\text{HbA}_{1c}$  (op het

einde van de studie respectievelijk 7,1 en 7,2%), maar in de subgroep van patiënten met een  $\text{HbA}_{1c} \geq 9,5\%$  was de daling groter met insuline glargine dan met rosiglitazon ( $p < 0,05$ ). Het totale cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden waren gedaald in de groep die behandeld werd met insuline glargine, terwijl deze parameters toenamen (met 4,4%) in de rosiglitazon-groep (significante verschillen tussen beide groepen;  $p < 0,05$ ). Er traden vaker hypoglykemieën op met insuline glargine dan met rosiglitazon: 7,7 (95% BI 5,5 tot 10,8) versus 3,4 (95% BI 2,3 tot 5,0) episodes per patiënt per jaar ( $p=0,007$ ). Andere medicatiegerelateerde ongewenste effecten traden frequenter op met rosiglitazon dan met insuline glargine (26,6 versus 6,7%;  $p < 0,0001$ ). De belangrijkste waren perifeer oedeem (12,5 versus 0%;  $p=0,001$ ) en gewichtstoename (+3,0 versus +1,7 kg;  $p=0,02$ ).

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat toevoegen van insuline glargine aan een combinatietherapie van metformine en een hypoglykemiërend sulfamide dezelfde daling in  $\text{HbA}_{1c}$  geeft als toevoegen van rosiglitazon. Insuline glargine was doeltreffender dan rosiglitazon wanneer het  $\text{HbA}_{1c}$  bij aanvang van de behandeling  $\geq 9,5\%$  was. Insuline glargine veroorzaakte vergeleken met rosiglitazon meer episodes van hypoglykemie, maar ook minder gewichtstoename, geen oedeem en betere lipideffecten.

### Financiering

Aventis Pharmaceuticals

### Belangenvermenging

De studie werd opgezet en uitgevoerd door Aventis en drie van de vijf auteurs zijn werknemers bij deze firma.

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

De populatie van deze, volledig door de producent van insuline glargine uitgevoerde studie, bestond uit relatief jonge zwaarlijvige patiënten. Dit is weinig representatief voor de groep type 2-diabetici die de Belgische huisarts behandelt. Uit de inclusiecriteria kunnen we bovendien afleiden dat het merendeel van de patiënten waarschijnlijk niet de optimale dosis metformine en hypoglykemiërend sulfamide innam. Resultaten van de titratiefase met metformine vóór randomisatie zijn helaas niet vermeld. De exclusiecriteria waren zeer ruim: elke patiënt met een cardiale voorgeschiedenis werd uitgesloten. De open studie-opzet en het feit dat de patiënten dagelijks hun nuchtere glykemie moesten meten, zullen ongetwijfeld de resultaten beïnvloed hebben. Deze studie kijkt enkel naar surrogaatparameters en niet naar harde eindpunten. Om de lipidenwaarden te kunnen beoordelen zou de verhouding van het totale cholesterol en HDL-cholesterol (een betere maat voor cardiovasculair risico) informatiever zijn geweest,

te meer omdat het HDL-cholesterol verbeterde in de rosiglitazongroep en niet in de groep die met insuline glargine werd behandeld. Als de auteurs spreken van een beter lipidenprofiel is dat dus niet juist. Bovendien is de duur van de follow-up kort (24 weken).

### Wat leren we uit deze studie?

Men zou uit deze studie kunnen besluiten dat zowel toevoegen van insuline glargine als van rosiglitazon de glykemieregeling kan verbeteren. De auteurs suggereren dat men bij hogere  $\text{HbA}_{1c}$ -waarden meer succes zal hebben met insuline, maar dit is gebaseerd op een subgroepanalyse van (een niet gerapporteerd aantal) patiënten met een  $\text{HbA}_{1c} \geq 9,5\%$ . De resultaten van een dergelijke analyse zijn zuiver hypothesevormend<sup>3</sup>. Met rosiglitazon zijn er iets minder hypoglykemieën, maar de incidentie van ernstige hypoglykemische episodes, waarvoor hulp van derden nodig is, is niet verschillend tussen beide groepen.

In de PROactive-studie met pioglitazon bij type 2-diabetici met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, werd

een belangrijke toename van klinisch hartfalen gezien<sup>4,5</sup>. De vraag is dus niet zozeer of glitazonen de glykemieregeling van patiënten met secundair falen op andere orale antidiabetica kunnen verbeteren, maar eerder of zij een veilig alternatief zijn voor insuline. De huidige studie draagt slechts in beperkte mate bij tot dit debat.

Het is moeilijk om conclusies te trekken uit de kostenanalyse, omdat geen rekening werd gehouden met belangrijke elementen zoals de kosten van educatie (wellicht duurder bij gebruik van insuline) en de kosten van ongewenste effecten (wellicht duurder bij hartfalen door glitazonen)<sup>6</sup>.

#### Voor de praktijk

Praktisch bekeken heeft het toevoegen van één injectie met een langwerkend insuline veel voordelen<sup>7</sup>. Het schema is eenvoudig en gemakkelijk voor de patiënt, het kan veilig ambulante opgestart worden en is bruikbaar in de eerste lijn. Slechts één injectie per dag (die 's avonds gegeven kan worden) en beperkte glykemie-zelfcontrole zijn nodig en het risico van ernstige hypoglykemie is gering. Een belangrijk voordeel is ook dat men er nadien gemakkelijk op kan voortbouwen. Wanneer het HbA<sub>1c</sub> onvoldoende onder controle komt met één dagelijkse injectie (bij 40 à 50% van de patiënten), of wanneer na een tijd het HbA<sub>1c</sub> opnieuw begint op te lopen (bij iedereen), kan men bijvoorbeeld snelwerkend insuline vóór de belangrijkste maaltijd toevoegen. Daarentegen is voortbouwen op triple orale therapie niet wenselijk, enerzijds omwille van de kostprijs, anderzijds wegens de hogere incidentie

van vochtretentie en hartfalen bij combinatie van een glitazon met insuline. Deze combinatie wordt daarom in Europa niet toegestaan. Bij onvoldoende effect van triple therapie moet men het glitazon dus stoppen. Hierdoor zal de glykemieregeling extra verslechteren. Men zal dan moeten overgaan op een meer ingewikkelde insulinebehandeling, wat de toepasbaarheid in de eerste lijn bemoeilijkt.

#### Welke insuline?

De aanbeveling diabetes<sup>7</sup> en de NHG-Standaard<sup>8</sup> bevelen aan om bij therapiefalen met orale antidiabetica een langwerkend insuline toe te voegen vóór het slapengaan. In beide richtlijnen wordt als eerste keuze het middellangwerkende NPH-insuline aangeraden en wordt het ultralangwerkende insulineanalogue glargine als alternatief voorgesteld. Eén studie vergeleek NPH-insuline met glargine bij type 2-diabetici met onvoldoende glykemiecontrole onder orale antidiabetica<sup>9</sup>. Het HbA<sub>1c</sub> verbeterde in beide groepen, maar behandeling met insuline glargine ging gepaard met minder episodes van hypoglykemie (5 tot 20% minder<sup>10</sup>). Een bijkomend argument voor NPH-insuline als eerste keuze boven glargine is het grote prijsverschil (respectievelijk € 35 versus € 67 voor 5 x 3 cc). Insuline glargine zou een goede tweede keuze kunnen zijn wanneer een behandeling met NPH-insuline faalt (HbA<sub>1c</sub> >7,5%) of gepaard gaat met episodes van ernstige hypoglykemie (nood aan hulp door derden), maar het nut hiervan is niet duidelijk aangetoond<sup>10</sup>. Dit is overeenkomstig de terugbetalingscriteria in België.

## BESLUIT



Deze studie bij relatief jonge, zwaarlijvige type 2-diabetici toont aan dat er geen verschil is in glykemiecontrole tussen insuline glargine en rosiglitazon, toegevoegd aan een falende behandeling met metformine en een hypoglykemiërend sulfamide. De glitazonen kunnen hartfalen uitlokken en gegevens over veiligheid van rosiglitazon en insuline glargine op lange termijn ontbreken. Op basis van deze studie kan daarom geen wetenschappelijk onderbouwde keuze worden gemaakt. Omwille van de praktische voordelen voor de patiënt kunnen we kiezen voor insuline. NPH-insuline geniet de voorkeur omwille van de lange ervaring en de lagere prijs.

## Literatuur

- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
- Chevalier P, van Driel M. De valkuilen van subgroep-analyse.[Editoriaal]. *Minerva* 2006;5(10):154.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
- Sunaert P, Nobels F, Feyen L, et al. Insuline starten bij diabetes type 2-patiënten in de eerste lijn. Een leidraad voor opstart met één injectie. *Huisarts Nu* 2006;35:439-43.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Nu* 2004;33(2):58-68.
- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:137-52. <http://nhg.artsennet.nl>
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- Insuline glargine (Lantheus) for type 1 and diabetes mellitus. NPS Radar. [www.npsradar.org](http://www.npsradar.org) (geraadpleegd op 20/02/2007)

## Snelwerkende insulineanalogen bij diabetes

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.

Duiding: M. Van de Castele



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van (ultra)snelwerkende insulineanalogen versus snelwerkende humane insulines bij patiënten met diabetes mellitus?

#### Achtergrond

Insulineanalogen hebben, vergeleken met het humane fysiologische insuline, een iets andere moleculaire structuur. Sommige studies tonen aan dat gebruik van (ultra)snelwerkende insulineanalogen leidt tot betere glykemiecontrole en minder hypoglykemie.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE, literatuurlijsten van publicaties, abstracts voor congressen en artikels uit *Diabetologia*, *Diabetic Medicine*, *Diabetes Care* en *Diabetes*. Tevens werden firma's (Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk), EMEA en FDA gecontacteerd.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die bij type 1- en type 2-diabetici het effect van een snelwerkend insulineanaloog vergelijken met dit van humaan insuline gedurende minstens vier weken. Alle mogelijke schema's van subcutane insulinetoediening waren toegelaten. Van de 1 529 gescreende studies werden er 49 geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

De 49 RCT's includeerden samen >8 000 diabetici, van wie ongeveer 6 000 met type 1-diabetes, 2 000 met type 2 en een honderdtal met zwangerschapsdiabetes. Er waren vijf studies met kinderen of adolescenten. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 36 jaar voor de type 1-diabetici versus 58 jaar voor de type 2-diabetici. Tussen beide groepen was er tevens een verschil in duur van diabetes (16 versus 12 jaar) en BMI (24 versus 29).

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten: glykemiecontrole ( $HbA_{1c}$ ), aantal episodes van (ernstige) hypoglykemie en levenskwaliteit (Diabetes Treatment Satisfaction

Questionnaire - DTSQ). De secundaire uitkomsten: ongewenste effecten (locale reacties, ketoacidose, kanker), diabetescomplicaties (nefropathie, retinopathie, neuropathie), diabetesgerelateerde mortaliteit (hyper- en hypoglykemie, myocardinfarct en CVA), globale mortaliteit en kosten.

#### Resultaten

De gemiddelde studieduur was 3,6 (1 tot 12) maanden. Het gewogen gemiddelde verschil in  $HbA_{1c}$  tussen analoge en humane insuline was -0,1% (95% BI van -0,2 tot -0,1) voor type 1-diabetici (22 studies) en 0,0% (95% BI van -0,1 tot 0,0) voor type 2-diabetici (vijf studies). Bij de type 1-diabetici met insulinepomp werd een verschil van -0,2% (95% BI van -0,3 tot -0,1) in het voordeel van insulineanalogen vastgesteld. In studies bij kinderen en zwangeren was er geen verschil in  $HbA_{1c}$ . Er was geen significant verschil voor de globale incidentie van hypoglykemie, noch voor ernstige en nachtelijke hypoglykemie, noch voor andere ongewenste effecten. Er waren onvoldoende gegevens over ongewenste effecten op lange termijn (nefropathie, retinopathie, neuropathie), mortaliteit en kosten. Vier studies vonden een significant betere DTSQ-score met insulineanalogen, drie andere studies vonden geen verschil.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er slechts een klein klinisch voordeel is bij gebruik van ultrasnelwerkende insulineanalogen vergeleken met snelwerkend humaan insuline bij de meerderheid van diabetici die met insuline worden behandeld. Zolang er geen gegevens zijn over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, moeten we voorzichtig blijven omgaan met insulineanalogen.

#### Financiering

Niet vermeld

#### Belangenvermenging

De onderzoeksgroep participeerde met Aventis, Eli Lilly en Novo Nordisk in verschillende studies over kort- en langwerkende insulineanalogen. Pieber is tevens 'consultant' voor deze firma's.

### BESPREKING

#### Methodologische bedenkingen

Zelfs na twee selectierondes beoordeelden de auteurs de methodologische kwaliteit van 43 studies (op 49) als 'slecht' en de resterende zes studies als intrinsiek behoorlijk. Het methodologische probleem bij vele

van de geselecteerde klinische studies lag vooral in de blinding van de uitkomst.

#### Is een significant $HbA_{1c}$ -verschil van 0,1% relevant?

Bij sommige insulinstudies wordt nogal eens vergeten dat er bij het meten van  $HbA_{1c}$  een analytische variatie



## Snelwerkende insulineanalogen bij diabetes

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.

Duiding: M. Van de Castele



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van (ultra)snelwerkende insulineanalogen versus snelwerkende humane insulines bij patiënten met diabetes mellitus?

#### Achtergrond

Insulineanalogen hebben, vergeleken met het humane fysiologische insuline, een iets andere moleculaire structuur. Sommige studies tonen aan dat gebruik van (ultra)snelwerkende insulineanalogen leidt tot betere glykemiecontrole en minder hypoglykemie.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE, literatuurlijsten van publicaties, abstracts voor congressen en artikels uit *Diabetologia*, *Diabetic Medicine*, *Diabetes Care* en *Diabetes*. Tevens werden firma's (Aventis, Eli Lilly, Novo Nordisk), EMEA en FDA gecontacteerd.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die bij type 1- en type 2-diabetici het effect van een snelwerkend insulineanaloog vergelijken met dit van humaan insuline gedurende minstens vier weken. Alle mogelijke schema's van subcutane insulinetoediening waren toegelaten. Van de 1 529 gescreende studies werden er 49 geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

De 49 RCT's includeerden samen >8 000 diabetici, van wie ongeveer 6 000 met type 1-diabetes, 2 000 met type 2 en een honderdtal met zwangerschapsdiabetes. Er waren vijf studies met kinderen of adolescenten. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 36 jaar voor de type 1-diabetici versus 58 jaar voor de type 2-diabetici. Tussen beide groepen was er tevens een verschil in duur van diabetes (16 versus 12 jaar) en BMI (24 versus 29).

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten: glykemiecontrole ( $HbA_{1c}$ ), aantal episodes van (ernstige) hypoglykemie en levenskwaliteit (Diabetes Treatment Satisfaction

Questionnaire - DTSQ). De secundaire uitkomsten: ongewenste effecten (locale reacties, ketoacidose, kanker), diabetescomplicaties (nefropathie, retinopathie, neuropathie), diabetesgerelateerde mortaliteit (hyper- en hypoglykemie, myocardinfarct en CVA), globale mortaliteit en kosten.

#### Resultaten

De gemiddelde studieduur was 3,6 (1 tot 12) maanden. Het gewogen gemiddelde verschil in  $HbA_{1c}$  tussen analoge en humane insuline was -0,1% (95% BI van -0,2 tot -0,1) voor type 1-diabetici (22 studies) en 0,0% (95% BI van -0,1 tot 0,0) voor type 2-diabetici (vijf studies). Bij de type 1-diabetici met insulinepomp werd een verschil van -0,2% (95% BI van -0,3 tot -0,1) in het voordeel van insulineanalogen vastgesteld. In studies bij kinderen en zwangeren was er geen verschil in  $HbA_{1c}$ . Er was geen significant verschil voor de globale incidentie van hypoglykemie, noch voor ernstige en nachtelijke hypoglykemie, noch voor andere ongewenste effecten. Er waren onvoldoende gegevens over ongewenste effecten op lange termijn (nefropathie, retinopathie, neuropathie), mortaliteit en kosten. Vier studies vonden een significant betere DTSQ-score met insulineanalogen, drie andere studies vonden geen verschil.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er slechts een klein klinisch voordeel is bij gebruik van ultrasnelwerkende insulineanalogen vergeleken met snelwerkend humaan insuline bij de meerderheid van diabetici die met insuline worden behandeld. Zolang er geen gegevens zijn over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, moeten we voorzichtig blijven omgaan met insulineanalogen.

#### Financiering

Niet vermeld

#### Belangenvermenging

De onderzoeksgroep participeerde met Aventis, Eli Lilly en Novo Nordisk in verschillende studies over kort- en langwerkende insulineanalogen. Pieber is tevens 'consultant' voor deze firma's.

### BESPREKING

#### Methodologische bedenkingen

Zelfs na twee selectierondes beoordeelden de auteurs de methodologische kwaliteit van 43 studies (op 49) als 'slecht' en de resterende zes studies als intrinsiek behoorlijk. Het methodologische probleem bij vele

van de geselecteerde klinische studies lag vooral in de blinding van de uitkomst.

#### Is een significant $HbA_{1c}$ -verschil van 0,1% relevant?

Bij sommige insulinstudies wordt nogal eens vergeten dat er bij het meten van  $HbA_{1c}$  een analytische variatie

bestaat<sup>1</sup>. In België wordt in een kwaliteitscontrole van Volksgezondheid een variatie tot 0,4% als acceptabel beschouwd en dit is zelfs het streefdoel voor laboratoria<sup>2</sup>. Daarom gaan statistici die powerberekeningen maken voor insulinstudies, uit van een verschil van ten minste 0,4%. Alleen verschillen >0,4% zijn klinisch relevant<sup>3</sup>. In dit licht is het HbA<sub>1c</sub>-verschil van 0,1% in deze Cochrane review niet klinisch relevant. Wellicht kan de internationale standaardisering van het HbA<sub>1c</sub> in de toekomst dit interval van irrelevante verschillen versmallen. Maar of in de toekomst een verschil van 0,1% tussen twee patiëntengroepen echt als klinisch relevant beschouwd zal worden, staat vandaag nog niet vast. Het is wel bekend dat er geen 'grenswaarde' bestaat voor HbA<sub>1c</sub> waaronder de diabetespatiënt vrij zal blijven van diabetesgerelateerde complicaties op lange termijn. "The lower the better" blijft vandaag nog steeds de praktische boodschap voor de HbA<sub>1c</sub>-waarde.

#### Welke dosis insuline?

In alle discussies over HbA<sub>1c</sub>-verschillen tussen twee groepen diabetici zou eigenlijk steeds de hoeveelheid insuline aangegeven moeten worden. Dat is in deze Cochrane review helaas niet gebeurd. Verschillen in HbA<sub>1c</sub> tussen twee groepen zijn daarom moeilijk te interpreteren. Het is iets te gemakkelijk om te besluiten dat insuline A beter is dan insuline B op basis van een lagere gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarde met insuline A, wanneer meer van insuline A werd toegediend dan van B. Zo hadden we graag voor beide studie-armen de dagelijkse dosis insuline gekend in de subgroep van patiënten met continue subcutane insuliepomp,

voor wie het gebruik van insulineanalogen gepromoot wordt<sup>1</sup>. Enkel met kennis van de dagelijkse doses kan men correct de verschillen in HbA<sub>1c</sub>-waarden van beide groepen interpreteren.

#### Andere onafhankelijke meta-analysen?

In 2006 publiceerde het Duitse 'Kenniscentrum', Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, een meta-analyse over insuline-analogen versus snelwerkende humane insuline, enkel bij type 2-diabetici<sup>4</sup>. De auteurs besluiten dat er geen verschil is in glykemiecontrole, noch in optreden van hypoglykemieën, hoe men deze ook definieert. Zij vestigen ook de aandacht op het feit dat de soepelheid van toedienen van insulineanalogen rond het moment van de maaltijd niet leidt tot betere glykemieregeling of minder hypoglykemieën<sup>4</sup>. De flexibiliteit van toedienen rond het uur van de maaltijd is een gebruikscomfort van de insulineanalogen bij elk type diabetes mellitus<sup>1</sup>. Voor snelwerkende humane insuline dient immers een vast tijdsinterval van 20 à 30 minuten voor de maaltijd gerespecteerd te worden. Voor ultrasnelwerkende insulineanalogen ligt dit tijdsinterval niet vast; ze mogen zelfs tijdens de maaltijd toegediend worden. Dat kan voor jonge diabetici met onregelmatige etenstijden, bijvoorbeeld wegens professionele bezigheden, een belangrijk voordeel zijn. Ook de Cochrane review kan geen hardere argumenten aandragen dan het gebruikscomfort van ultrasnelwerkende insulineanalogen. De klinische studies in deze meta-analyse lopen over periodes tot maximaal 'meerdere maanden'. Door gebrek aan klinische data over langdurig gebruik, is farmacovigilantie belangrijk.

## BESLUIT



Deze Cochrane review en een andere overzichtsstudie<sup>4</sup> besluiten dat er geen klinisch relevant verschil is in glykemiecontrole of ongewenste effecten tussen snelwerkende insulineanalogen en humane insulines. Het enige voordeel van de ultrasnelwerkende insulineanalogen is het gebruiksgemak voor de patiënt (toediening rond het moment van de maaltijd). Gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn ontbreken momenteel.

## Literatuur

1. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-83.
2. Debacker N, Nobels F, Scheen A, et al. Initiatief voor Kwaliteitsbevordering en Epidemiologie bij Diabetes: rapport resultaten 2003-2004. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. [www.iph.fgov.be/epidemioprogram/prog33.htm](http://www.iph.fgov.be/epidemioprogram/prog33.htm)
3. Niskanen L, Jensen LE, Rastam J, et al. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004;26:531-40.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2: final report. Report n° A05-04, April 2006. [www.iqwig.de/download/A05-04\\_Finalreport.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-04_Finalreport.pdf)

## Productnamen

Soort	Preparaten	Opgenomen in deze meta-analyse?
Ultrasnelwerkend	Apidra®	ja
	Humalog®	ja
	Novorapid®	ja
Mengsel van ultrasnelwerkende zonder en met protaminekristallen	Humalog Mix 25®	neen
	Humalog Mix 50 Novomix 30®	neen
Langwerkend	Lantus®	neen
	Levemir®	neen

## Vergemakelijkt medicamenteuze behandeling de passage van ureterstenen?

Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:1171-9.

Duiding: P. Chevalier



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Zijn calciumantagonisten en alfa-blokkers doeltreffend bij het evacueren van een uretersteen bij volwassenen?

#### Achtergrond

Nierkolieken komen niet frequent voor in de huisartspraktijk (2,4 per 1 000 patiëntcontacten per jaar)<sup>1</sup>, maar 5 tot 12% van de bevolking maakt minstens één nierkoliek door in de loop van het leven<sup>2</sup> en de aandoening is dikwijls recidiverend. Vaak is een dringende interventie nodig ter verlichting van de pijn, maar ook om passage van de steen door de ureter te bevorderen. Calciumantagonisten en alfa-blokkers zouden evacuatie kunnen bevorderen en/of versnellen. Stenen  $\leq 5$  mm evacueren spontaan in 71 tot 98% van de gevallen. Een meta-analyse over de behandeling van nierstenen is nog niet uitgevoerd.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten zonder taalrestrictie naar studies (tot juli 2005) in MEDLINE, PreMEDLINE, CINAHL, EMBASE en naar abstracts van wetenschappelijke vergaderingen (niet-gepubliceerde studies).

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een follow-up van minstens één week, die het effect van calciumantagonisten en alfa-blokkers evalueren bij nierstenen. De kwaliteit werd beoordeeld met de scorelijst van de Cochrane Collaboration.

#### Bestudeerde populatie

Negen studies met een follow-up van 15 tot 48 dagen en in totaal 693 patiënten met een niersteen in het distale 1/3 van de ureter (behalve in één studie) werden geselecteerd. Van de deelnemers was 25 tot 60% vrouw, en de gemiddelde leeftijd varieerde van 34,4 tot 46,5 jaar. Redenen voor exclusie van patiënten zijn niet vermeld.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was evacuatie van de steen.

### BESPREKING

#### Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is zorgvuldig opgezet. De auteurs beschrijven duidelijk hun motivatie om bepaalde studies uit te sluiten. Studies waarin de medicamenteuze

Bij analyse werd gebruik gemaakt van **fixed- en random effects modellen**. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**. Tevens werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij één voor één een studie werd weggelaten.

#### Resultaten

Bij patiënten die een calciumantagonist of een alfa-blokker kregen was de kans op evacuatie van de steen 65% groter dan bij patiënten die deze geneesmiddelen niet kregen. Het RR voor passage was 1,65 (95% BI 1,45 tot 1,88;  $p < 0,0001$ ) en de absolute risicoreductie (ARR) was 0,31 (95% BI 0,25 tot 0,38) met een NNT van 4. Voor de alfa-blokkers was het RR 1,54 (95% BI 1,29 tot 1,85) en voor de combinatie calciumantagonisten en steroïden 1,90 (95% BI 1,51 tot 2,40), met een klein voordeel voor de combinatietherapie vergeleken met de monotherapie met een calciumantagonist. In de controlegroep evacueerde gemiddeld 47% van de ureterstenen spontaan. De gemiddelde evacuatielijktijd varieerde van zes dagen bij meerdere behandelingsgroepen tot 20 dagen bij een controlegroep, maar met een kortere tijd in geval van behandeling.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat, wanneer een conservatieve behandeling mogelijk is, medicamenteuze interventie de evacuatie van een niersteen kan bevorderen en zo een chirurgische ingreep kan vermijden. Een gerandomiseerde studie van goede methodologische kwaliteit blijft echter noodzakelijk.

#### Financiering

Alle auteurs kregen financiële steun van fondsen en/of nationale onderzoeksagentschappen. De sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

#### Belangenvermenging

Twee (van de zeven) auteurs vermelden dat ze 'consultant' zijn geweest voor een farmaceutische firma, maar niet voor de producenten van de onderzochte geneesmiddelen.

behandeling gecombineerd wordt met een chirurgische behandeling zijn uitgesloten, evenals studies waarin patiënten in de controlegroep geneesmiddelen kregen die evacuatie van de steen kunnen bevorderen

(antispasmodica, anticholinergica of corticosteroiden). Ze selecteren slechts twee geneesmiddelenklassen, waarvan de effectiviteit bij evacuatie van een uretersteen bekend is, en excluderen de antispasmodica en de anticholinergica. Een vergelijking met deze geneesmiddelen is dus niet mogelijk. Gezien de lage methodologische kwaliteit van de studies zijn de resultaten weinig betrouwbaar: in de onderzoeksgroepen zijn meestal minder dan 40 patiënten opgenomen. De auteurs vermelden de exclusiecriteria van de verschillende studies niet, maar benadrukken wel dat dergelijke studies slechts uitgevoerd kunnen worden als er geen indicatie is voor decompressie (bij één nier, pyelonefritis of obstructie) en als analgesie mogelijk is. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers is laag, zodat we geen besluiten kunnen trekken voor oudere patiënten, die gevoeliger zijn voor deze geneesmiddelen.

#### Klinische effectiviteit

Bij 20 tot 80% van de patiënten in de placebogroepen evacueerde de steen spontaan. Met calciumantagonisten (nifedipine) en alfa-blokkers (vier van de vijf studies met tamsulosine) waren er meer evacuaties, behalve in twee studies waarin het voordeel niet statistisch significant was. Er waren geen duidelijke verschillen tussen de twee klassen geneesmiddelen (twee studies zonder verschil, één met een voordeel voor alfa-blokkers). Er is dus een meer frequente evacuatie, maar ook

een vullere passage (in meerdere studies) met minder pijn en minder analgetica. De gebruikte doses zijn helaas niet vermeld in deze meta-analyse, waardoor het moeilijk is om de conclusies te vertalen naar de praktijk. De ongewenste effecten zijn zeer slecht beschreven, zodat we noch de frequentie noch de ernst ervan kunnen inschatten. Eerder bespraken we in Minerva een meta-analyse over het effect van analgetica (opioiden, NSAID's) bij nierkolieken<sup>3,4</sup>. Alhoewel men veronderstelt dat NSAID's doeltreffend zijn bij de evacuatie van een steen, is dit nog niet aangetoond in placebogecontroleerde studies. De subgroepanalyse in deze meta-analyse kan deze hypothese evenmin ondersteunen. Richtlijnen over dit onderwerp vonden we niet.

#### In vergelijking met invasieve interventies

Als een interventie niet dringend noodzakelijk is, wordt ze best vermeden omwille van de risico's: 10 tot 20% complicaties bij een ureteroscopie en ernstige complicaties (ureterperforatie, avulsie, stenose) in 3 tot 5% van de gevallen<sup>5</sup>. Een lithotripsie moet dikwijls meerdere malen herhaald worden en kan een bloeding onder het nierkapsel veroorzaken. De kosten verbonden aan invasieve interventies zijn hoger dan deze van medicatie. Tel daarbij ook nog de eventuele hospitalisatiekosten. De besproken meta-analyse geeft echter geen informatie over de setting waarin de patiënten hun medicamenteuze behandeling kregen.

## BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat bij jongere volwassenen (gemiddelde leeftijd 35 tot 45 jaar) met een uretersteen hoofdzakelijk in het distale 1/3 van de ureter, bij wie een invasieve interventie niet geïndiceerd is, een calciumantagonist (nifedipine) of een alfa-blokker (vooral tamsulosine) vaker en dikwijls ook sneller leidt tot evacuatie van de steen. Deze conclusie is gebaseerd op studies met kleine aantallen patiënten en dient daarom in verder onderzoek met grotere groepen patiënten bevestigd te worden.

## Literatuur

1. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huispraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Integro-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisarts-geneeskunde, 2001.
2. Tiselius HG. Epidemiology and medical management of stone disease. *BJU Int* 2003;91:758-67.
3. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328:1401-4.
4. Chevalier P. Opioiden of NSAID's bij nierkolieken? *Minerva* 2006;5(2):32-3.
5. Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *J Urol* 2001;166:538-40.

## Productnamen

**Nifedipine:** Adalat®, Doc Nifedipine®, Hypan®, Nifedipine-Ratiopharm®

**Tamsulosine:** Doc Tamsulosine®, Merck-Tamsulosine®, Omic®, Tamsulosine EG®, Tamsulosine HCl Yamanouchi®, Tamsulosine Sandoz®, Tamsulosine Teva®, Tamsulosine-Ratiopharm®



## Vitamine B<sub>12</sub> oraal of intramusculair toedienen?

Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85.

Duiding: P. Chevalier



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Heeft orale toediening van hogere doses vitamine B<sub>12</sub> hetzelfde effect als intramusculaire toediening op hematologische en klinische criteria van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie?

#### Achtergrond

De absorptie van vitamine B<sub>12</sub> ter hoogte van het terminale ileum hangt af van de aanwezigheid van de intrinsieke factor die ter hoogte van de maag wordt aangemaakt. Ook via passieve diffusie wordt vitamine B<sub>12</sub> opgenomen en deze absorptie is niet aangetast bij personen met pernicioze anemie of na een gastroduodenale resectie. Kan deze passieve resorptie van vitamine B<sub>12</sub> (1 tot 2% van de totale absorptie) de symptomen van vitamine B<sub>12</sub>-tekort corrigeren? Geldt dit ook in geval van een malabsorptiesyndroom?

#### Methode

Systematische review

#### Geraadpleegde bronnen

De auteurs raadpleegden de Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE en LILACS (2004), en consulteerden auteurs van relevante studies, experts en firma's die vitamine B<sub>12</sub>-preparaten produceren.

#### Geselecteerde studies

Al dan niet gepubliceerde, gerandomiseerde studies die het effect evalueren van orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> voor de behandeling van een vitamine B<sub>12</sub>-tekort. Studies over cardiovasculaire preventie (lage doses vitamine B<sub>12</sub> en afwezigheid van een vitamine B<sub>12</sub>-tekort), primaire foliumzuurdeficiëntie, terminale nierinsufficiëntie of hemodialyse werden uitgesloten. Van de 57 gevonden RCT's, beantwoordden er slechts twee (niet-geblindeerde) aan de selectiecriteria.

#### Bestudeerde populatie

Bij 108 personen met een vitamine B<sub>12</sub>-tekort (serumconcentratie <240 pg/ml) werd orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> vergeleken met intramusculaire toediening.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de vitamine B<sub>12</sub>-con-

centratie in het serum. De andere uitkomstmaten waren homocysteïnemie, concentraties van methylmalonzuur en hemoglobine, MCV, klinische tekens en symptomen van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie, kosten, aanvaarding door de patiënt en levenskwaliteit van de patiënt.

#### Resultaten

De gebruikte doses vitamine B<sub>12</sub> waren per os 1 000 tot 2 000 µg en intramusculair 1 000 µg. Wegens de heterogeniteit van beide studies konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren. In de eerste studie met een duur van vier maanden was de vitamine B<sub>12</sub>-serumconcentratie na twee maanden significant hoger met orale toediening van 2 000 µg per dag (n=18; 643 ± 328 pg/ml) vergeleken met intramusculaire toediening van 1 000 µg op de dagen 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 en 90 (n=15; 306 ± 118 pg/ml; p<0,001 voor het verschil). Na vier maanden bleef het verschil significant (p<0,0005). Bij vier patiënten in elke groep verbeterden de neurologische symptomen (paresthesieën, ataxie, geheugenverlies). In de tweede studie kregen patiënten gedurende tien dagen een initiële dosis van 1 000 µg vitamine B<sub>12</sub> per os (n=26) of intramusculair (n=34). In de vier daarop volgende weken werd deze dosis 1 maal per week toegediend en nadien levenslang 1 maal per maand. In beide groepen was de vitamine B<sub>12</sub>-serumconcentratie verhoogd en waren de cognitieve functie, de sensorische neuropathie en de vibratiezin verbeterd, zonder statistisch verschil tussen beide groepen.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten, ondanks de beperkte bewijskracht, dat orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> (2 000 µg en 1 000 µg per dag, vervolgens wekelijks en daarna maandelijks) op hematologisch en neurologisch gebied even effectief is als intramusculaire toediening.

#### Financiering

Geen belangenvermenging aangegeven

#### Belangenvermenging

Eén van de auteurs is 'consultant' en aandeelhouder bij een firma die oraal vitamine B<sub>12</sub> commercialiseert.

### BESPREKING

#### Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review hanteerden een correcte zoek- en evaluatiestrategie (alle publicaties

werden geanalyseerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar, extractie van gegevens gebeurde gestandaardiseerd, evaluatie van de methodologische

kwaliteit gebeurde volgens Schulz en Jadad en men onderzocht bronnen van vertekening). Het resultaat van hun zoektocht is echter teleurstellend: slechts twee RCT's met een zeer klein aantal deelnemers en van korte duur. De duur van de studies was zelfs korter dan de tijd die nodig is om de reserves van vitamine B<sub>12</sub> in het lichaam uit te putten (480 dagen). Volgens de auteurs is dat dus onvoldoende. Daarnaast zijn beide studies **open-label** (in één studie zelfs zonder beschrijving van de randomisatie) en zonder intention-to-treat analyse. Geen van beide studies vond plaats in de eerste lijn.

#### Andere studies

Deze systematische review werd eerder door dezelfde auteurs als Cochrane-review gepubliceerd<sup>1</sup>. Zij vonden talrijke niet-gerandomiseerde studies die aantonen dat orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> effectief is. Het is echter niet duidelijk hoeveel patiënten met malabsorptie en/of een deficiënte voedselinname opgenomen waren, zodat het moeilijk is conclusies te trekken. In

een 'dose-finding' studie<sup>2</sup> wordt de minimale orale dosis geschat op 500 µg. Bij dementie die gepaard gaat met een verminderde B<sub>12</sub>-serumconcentratie, is er onvoldoende evidentie dat vitamine B<sub>12</sub> de cognitieve functies verbetert<sup>3</sup>. Het is evenmin bewezen dat vitamine B<sub>12</sub>-supplementen een effect hebben op cognitieve stoornissen veroorzaakt door pernicious anemie<sup>4</sup>.

#### Voor de praktijk

Hoewel vitamine B<sub>12</sub>-tekort frequent voorkomt zijn er zeer weinig studies gevonden over de behandeling ervan. Momenteel is vitamine B<sub>12</sub> voor orale toediening in België niet beschikbaar. Enkele vitamine B-complex producten bevatten doses van pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) die een perifere polyneuropathie kunnen veroorzaken bij te hoge inname (meer dan 3 g per dag voor vitamine B<sub>6</sub>) of bij langdurig verlengd gebruik. Grotere studies zijn nodig om de doeltreffendheid van orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> bij symptomatische deficiëntie te evalueren. Op dit gebied kan nog veel bespaard worden op inzet van geld en personen.

## BESLUIT



In deze systematische review van slechts twee studies bij 108 personen met een vitamine B<sub>12</sub>-tekort is vitamine B<sub>12</sub> per os even effectief als intramusculaire toediening op hematologische en neurologische uitkomsten. De bewijskracht is echter zeer zwak. Meer onderzoek is nodig om te bepalen welke patiënten (bijvoorbeeld met malabsorptie) baat kunnen hebben bij de orale behandeling.

#### Literatuur

1. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167-72.
3. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B<sub>12</sub> for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
4. Vitaminen. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2006:1000-12. [www.cvzkompassen.nl/fk/](http://www.cvzkompassen.nl/fk/)

## Waarde van funduscopie bij hypertensie

van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JB, et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73-7.

Duiding: P. De Cort

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de meerwaarde van het routinematig uitvoeren van funduscopie bij een patiënt met hypertensie?

### Achtergrond

In 1939 beschreven Keith, Wagener en Barker vier stadia van hypertensieve retinopathie. Sindsdien is funduscopie een routineonderzoek bij de oppuntstelling van de patiënt met hypertensie. Tegenwoordig wordt de waarde ervan bij hypertensie in vraag gesteld. In de meest recente Europese richtlijnen voor arteriële

hypertensie wordt funduscopie nog wel aanbevolen<sup>1</sup>, maar de Belgische aanbeveling vermeldt het niet<sup>2</sup>.

### Methode

Systematische review

### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE en Cochrane Library

### Geselecteerde studies

De auteurs zochten naar alle publicaties over hypertensie en retinopathie, gepubliceerd na 1990. Studies over



kwaliteit gebeurde volgens Schulz en Jadad en men onderzocht bronnen van vertekening). Het resultaat van hun zoektocht is echter teleurstellend: slechts twee RCT's met een zeer klein aantal deelnemers en van korte duur. De duur van de studies was zelfs korter dan de tijd die nodig is om de reserves van vitamine B<sub>12</sub> in het lichaam uit te putten (480 dagen). Volgens de auteurs is dat dus onvoldoende. Daarnaast zijn beide studies **open-label** (in één studie zelfs zonder beschrijving van de randomisatie) en zonder intention-to-treat analyse. Geen van beide studies vond plaats in de eerste lijn.

#### Andere studies

Deze systematische review werd eerder door dezelfde auteurs als Cochrane-review gepubliceerd<sup>1</sup>. Zij vonden talrijke niet-gerandomiseerde studies die aantonen dat orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> effectief is. Het is echter niet duidelijk hoeveel patiënten met malabsorptie en/of een deficiënte voedselinname opgenomen waren, zodat het moeilijk is conclusies te trekken. In

een 'dose-finding' studie<sup>2</sup> wordt de minimale orale dosis geschat op 500 µg. Bij dementie die gepaard gaat met een verminderde B<sub>12</sub>-serumconcentratie, is er onvoldoende evidentie dat vitamine B<sub>12</sub> de cognitieve functies verbetert<sup>3</sup>. Het is evenmin bewezen dat vitamine B<sub>12</sub>-supplementen een effect hebben op cognitieve stoornissen veroorzaakt door pernicious anemie<sup>4</sup>.

#### Voor de praktijk

Hoewel vitamine B<sub>12</sub>-tekort frequent voorkomt zijn er zeer weinig studies gevonden over de behandeling ervan. Momenteel is vitamine B<sub>12</sub> voor orale toediening in België niet beschikbaar. Enkele vitamine B-complex producten bevatten doses van pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) die een perifere polyneuropathie kunnen veroorzaken bij te hoge inname (meer dan 3 g per dag voor vitamine B<sub>6</sub>) of bij langdurig verlengd gebruik. Grotere studies zijn nodig om de doeltreffendheid van orale toediening van vitamine B<sub>12</sub> bij symptomatische deficiëntie te evalueren. Op dit gebied kan nog veel bespaard worden op inzet van geld en personen.

## BESLUIT



In deze systematische review van slechts twee studies bij 108 personen met een vitamine B<sub>12</sub>-tekort is vitamine B<sub>12</sub> per os even effectief als intramusculaire toediening op hematologische en neurologische uitkomsten. De bewijskracht is echter zeer zwak. Meer onderzoek is nodig om te bepalen welke patiënten (bijvoorbeeld met malabsorptie) baat kunnen hebben bij de orale behandeling.

#### Literatuur

1. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B<sub>12</sub> versus intramuscular vitamin B<sub>12</sub> for vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167-72.
3. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B<sub>12</sub> for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
4. Vitaminen. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2006:1000-12. [www.cvzkompassen.nl/fk/](http://www.cvzkompassen.nl/fk/)

## Waarde van funduscopie bij hypertensie

van den Born BJH, Hulsman CAA, Hoekstra JB, et al. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73-7.

Duiding: P. De Cort

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de meerwaarde van het routinematig uitvoeren van funduscopie bij een patiënt met hypertensie?

### Achtergrond

In 1939 beschreven Keith, Wagener en Barker vier stadia van hypertensieve retinopathie. Sindsdien is funduscopie een routineonderzoek bij de oppuntstelling van de patiënt met hypertensie. Tegenwoordig wordt de waarde ervan bij hypertensie in vraag gesteld. In de meest recente Europese richtlijnen voor arteriële

hypertensie wordt funduscopie nog wel aanbevolen<sup>1</sup>, maar de Belgische aanbeveling vermeldt het niet<sup>2</sup>.

### Methode

Systematische review

### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE en Cochrane Library

### Geselecteerde studies

De auteurs zochten naar alle publicaties over hypertensie en retinopathie, gepubliceerd na 1990. Studies over



**interobservervariatie** werden enkel geselecteerd als de fundusbeelden door minstens twee onafhankelijke onderzoekers waren beoordeeld en een **kappa**-waarde was berekend. Bij de correlatiestudies mocht er geen voorkennis zijn van bloeddruk en cardiovasculair risico. Uiteindelijk werden achttien studies geïncludeerd.

#### *Bestudeerde populatie*

Men includeerde enkel studies met personen ouder dan 18 jaar. Voor de associatie van retinopathie met eindorgaanschade werden alleen studies met hypertensiepatiënten geselecteerd. Studies met diabetici en studies waarin patiënten een hypertensieve crisis doormaakten, werden geëxcludeerd.

#### **Uitkomstmeting**

De volgende uitkomsten worden gerapporteerd: de interobservervariatie (kappa-waarde) bij de interpretatie van de fundusbeelden, de relatie tussen hypertensieve retinopathie en bloeddruk (**sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde**), en het verband tussen hypertensieve retinopathie en eindorgaanschade en cardiovasculair risico (odds ratio).

#### **Resultaten**

##### *Interobservervariatie*

Zes studies beoordeelden de interobservervariatie op basis van retinafoto's. Voor de beoordeling van microvasculaire retinaveranderingen was er weinig overeenkomst (kappa 0,3 tot 0,4 voor focale arteriolaire vernauwingen en kappa 0,4 tot 0,6 voor 'arterioveneuze inkeping'). Voor hemorragie en exsudatie was de overeenkomst goed (kappa 0,7 tot 0,9).

## **BESPREKING**

#### *Methodologie*

Het is opmerkelijk dat over een onderwerp dat zo uitvoerig bestudeerd is (de zoektocht leverde 2 869 artikels op!) er slechts een beperkt aantal kan worden opgenomen in een systematische review met enkele goed omschreven onderzoeksvragen. Vooral door het ontbreken van gestandaardiseerde uitkomstmaten zijn statistische berekeningen niet zinvol. De auteurs beperken zich dan ook terecht voornamelijk tot een overzicht van de literatuur. Enkel voor de relatie van echografische linkerkamerhypertrofie en retinopathie konden vier studies gepoold worden, omdat er geen statistische heterogeniteit was. Door het ontbreken van een accurate beschrijving van de geïncludeerde studies is het ook moeilijk om zelfs zonder statistiek hierover iets te zeggen. Vaagheid is hier troef: hoe zijn de studiepopulaties samengesteld (leeftijd, geslacht, co-morbiditeit, graad van hypertensie, 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> lijn ...), hoe verliep de procedure voor funduscopie (door oogarts of eerstelijnsartsen, met of zonder dilatatie, welk toestel?...) en waarom was de verscheidenheid van terminologie bij de beschrijving van de retinabeelden zo groot? Om al deze redenen hebben de conclusies van deze systematische review een beperkte graad van

#### *Relatie retinopathie en bloeddruk*

In vier studies werd het verband tussen hypertensieve retinopathie en bloeddruk nagegaan. De positieve en negatieve voorspellende waarde voor de associatie tussen hypertensieve retinopathie en bloeddruk was laag (respectievelijk 47 tot 72% en 32 tot 67%).

#### *Relatie retinopathie en eindorgaanschade*

De gepoolde odds ratio voor linkerventrikelhypertrofie bij patiënten (n=996 in vier studies) met hypertensieve retinopathie was 2,22 (95% BI 1,36 tot 3,62).

#### *Relatie retinopathie en cardiovasculair risico*

In zes studies (drie prospectieve populatiestudies) waren de correlaties tussen microvasculaire retinaafwijkingen en cardiovasculair risico niet consistent, behalve voor beroerte. In de langst lopende populatiestudie (n=2 302 met >15 jaar follow-up) was de odds ratio voor beroerte 3,4 (95% BI 1,0 tot 11,3) voor matige tot ernstige retinopathie. In een andere studie was de verhoogde kans op beroerte eveneens aanwezig bij normotensieve patiënten met retinopathie.

#### **Conclusies van de auteur**

De auteurs menen dat er onvoldoende evidentie is om te besluiten dat funduscopie een meerwaarde biedt in het beleid van de hypertensieve patiënt.

#### **Financiering**

Geen

#### **Belangenvermenging**

Geen belangenvermenging aangegeven

evidentie. Niettemin zijn er enkele merkwaardige en belangrijke vaststellingen.

#### *Accuraatheid van funduscopie bij hypertensie*

Ten eerste is er de grote interobservervariatie bij de interpretatie van fotografische retinabeelden (van slechts één oog per patiënt!). Enkel voor ernstige afwijkingen (hemorragieën en exsudaten) is er voldoende overeenkomst. We weten echter niet of het hier over ervaren funduscopisten gaat en evenmin of deze vaststellingen ook gelden in geval van rechtstreekse funduscopie. Toch is dit een eerste gegeven dat ons doet nadenken. Is het immers niet in het beginstadium van hypertensie en zeker als de metingen eerder borderline afwijkend zijn, dat bijkomend technisch onderzoek de arts zou helpen bij het beslissen of hij een rigoureuze behandeling instelt? Funduscopie is hierbij dus niet bruikbaar, alleen al op basis van de slechte betrouwbaarheid voor reproduceren. Maar er is meer. De sensitiviteit is 3 tot 21%, wat betekent dat slechts 3 tot maximaal 21 van de 100 patiënten met hypertensie, retino-afwijkingen hebben bij funduscopie. Hoewel in de studie niets vermeld staat over de graad van hypertensie, kunnen we gerust veronderstellen dat het over de meest ernstige vormen gaat. Deze



lage sensitiviteit illustreert dus dat retinopathie een zeldzame afwijking is bij patiënten met hypertensie. Daarnaast is de positieve voorspellende waarde voor retinopathie laag: minder dan de helft van de retina-afwijkingen is geassocieerd aan hypertensie. Dit is ook het geval voor ernstige beelden, zoals hemorrhagieën en exsudaten: 47 tot 72% voorspelt hypertensie! De auteurs hadden hier beter de positieve likelihood ratio of positieve aantonende kracht gerapporteerd, omdat die minder rekening houden met de prevalentie van de aandoening. Wij berekenen een LR+ tussen 1,83 en 2,0. Zeer laag dus. Inderdaad, ook vele andere factoren zijn geassocieerd met 'hypertensieve' retinopathie: roken, etniciteit, intima-media verdikking, plaques ter hoogte van de carotiden, serumcholesterol, diabetes en body mass index<sup>3</sup>. Anderzijds betekent de hoge specificiteit (88 tot 98%) dat er zeer weinig mensen zijn met een normale bloeddruk, die toch retinopathie vertonen. Maar de lage voorspellende waarde van de negatieve test (32 tot 59% voor vernauwde retina-bloedvaten) geeft aan dat minstens de helft van de patiënten zonder retinopathie, toch hypertensie heeft.

De negatieve likelihood ratio's zijn hier respectievelijk 0,93 en 0,91. Of de ernst van de retinopathie afhangt van de duur en de graad van hypertensie kan niet uit deze studie afgeleid worden.

#### Correlatie met cardiovasculair risico

Op basis van deze besliskundige analyse kunnen we concluderen dat een pathologisch retinabeeld ons weinig leert. Om de correlatie van retinopathie met het cardiovasculaire risico te bepalen zijn zes bevolkingsonderzoeken op een rij gezet. Opmerkelijk is dat er voor de minimale afwijkingen praktisch geen correlaties met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit worden gevonden. Bij ernstige retinopathie wordt wel systematisch een significant hogere kans op complicaties vastgesteld, vooral voor beroerte. Maar dit verband tussen retinopathie en beroerte is ook aanwezig bij normotensieve patiënten. De Belgische aanbeveling<sup>2</sup> en de NHG-Standaard Hypertensie<sup>4</sup> spreken zich niet uit over de plaats van funduscopie bij de aanpak van hypertensie.

### BESLUIT



Deze systematische review toont aan dat het uitvoeren van een funduscopie in het kader van de op puntstelling van de hypertensiepatiënt geen meerwaarde heeft. De interobserver-variantie is te groot en de aantonende en uitsluitende kracht zijn te laag. Bovendien beïnvloedt het resultaat van een funduscopisch onderzoek het verloop van de behandeling niet.

### Literatuur

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein R, et al. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159:819-23.
- Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.

### Literatuur bij Editoriaal p. 18

- Vermeire E. Geeft Evidence-Based Medicine ook een antwoord op complexe vragen? *Minerva* 2005;4:1.
- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Paris: Masson, 1997.
- Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. London: BMJ Books, 2001.
- 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.
- De Cort P. Zijn  $\beta$ -blokkers nog eerste keus bij primaire hypertensie? *Minerva* 2006;5(4):53-5.

## Welke kinderen met OMA hebben baat bij antibiotica?

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.

Duiding: P. Chevalier



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Bij welke kinderen met otitis media acuta hebben antibiotica een effect op pijnstilling en koortswering?

#### Achtergrond

Otitis media acuta (OMA) is een infectie van het middenoor, die plots ontstaat en korte tijd aanhoudt (<3 weken). Het is een frequente aandoening vooral bij kinderen jonger dan drie jaar. In 85% van de gevallen verloopt de klinische genezing spontaan. Er is geen onderbouwing voor het systematisch voorschrijven van een antibioticum bij OMA, terwijl dit bij kinderen toch de meest voorkomende reden is om een antibioticum voor te schrijven<sup>1</sup>. De bestaande studies inclueerden te weinig kinderen om vast te stellen welke subgroepen van kinderen met OMA wel baat zouden hebben bij antibiotica.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntengegevens

#### Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, en verslagen van internationale congressen over recente ontwikkelingen op het gebied van otitis media.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies met kinderen tussen 0 en 12 jaar met otitis media acuta, bij wie het effect van een antibioticum op pijn en koorts (>38°C) vergeleken werd met dat van placebo of geen behandeling. De studies werden beoordeeld op hun kwaliteit (randomisatie, opvolging, blinding).

#### Bestudeerde populatie

Zes (van de tien potentiële) studies inclueerden in totaal 1 643 kinderen tussen zes maanden en twaalf jaar oud (gemiddelde leeftijd 3 à 4 jaar) met in de helft van de gevallen een recidiverende en in een derde van de gevallen een bilaterale otitis media acuta.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het aanhouden van

de otitis media acuta (pijn, koorts of beiden) na drie tot zeven dagen. De secundaire uitkomstmaten waren koorts, pijn en ongewenste effecten. Op basis van een eerdere studie werd de invloed van enkele factoren op de resultaten onderzocht: de leeftijd (minder dan of minstens twee jaar oud), aan- of afwezigheid van koorts, bilaterale otitis, initiële otorree of een combinatie van deze factoren. De analyses werden uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

#### Resultaten

Zes studies van goede kwaliteit met een studie-uitval <10% werden behouden. Voor de primaire uitkomstmaat was de **rate ratio** 0,83 (95% BI 0,78 tot 0,89) voor antibiotica versus placebo. Het absolute verschil tussen beide groepen was 13% (95% BI van 9 tot 17), wat overeenkomt met een **NNT** van 8. In de subgroepen was het verschil vaak nog groter naargelang de combinaties van karakteristieken (<2 jaar en bilaterale OMA). De significante verschillen na drie dagen verdwenen na 4 à 5 dagen. Het voornaamste ongewenste effect was diarree: 2 tot 14% in de controlegroep versus 4 tot 21% in de antibioticagroep. Er werd geen enkele majeure complicatie vastgesteld (uitgezonderd een geval van meningitis bij een kind in een controlegroep dat blijkbaar toch een antibioticum kreeg op dag 2).

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

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met antibiotica vooral voordelen heeft bij kinderen jonger dan twee jaar met een bilaterale otitis media acuta en bij kinderen met een acute otitis media met otorree. Voor de andere kinderen met een mildere vorm lijkt een afwachtende houding gerechtvaardigd.

#### Financiering

Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) en de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw). Deze instanties waren in geen enkel stadium van dit onderzoek betrokken.

#### Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven

### BESPREKING

#### Methodologie

Deze meta-analyse is gebaseerd op individuele patiëntengegevens en gebruikt een nauwkeurige methodologie. Het is jammer dat de auteurs van vier van de tien

studies de individuele patiëntengegevens niet wilden geven. Globaal gezien waren de resultaten van deze vier studies echter niet verschillend van die van de geïncludeerde onderzoeken. Een funnel plot toont

volgens de auteurs geen duidelijke publicatiebias en er was geen heterogeniteit tussen de zes geïncludeerde studies. Een sensitiviteitsanalyse (studies met registratie van alle gegevens op dezelfde dag, met dezelfde doses van medicatie versus placebo) toonde geen verschillen in effect. De auteurs signaleren enkele beperkingen bij de interpretatie van de resultaten, onder andere de beperkte mogelijkheid om de ernst van de pijn te beoordelen (die eveneens afhangt van de toegevoegde analgetica). Aangezien de auteurs beschikten over de gegevens van alle individuele patiënten in de studies (en niet alleen de globale resultaten, zoals meestal in meta-analyses) konden zij stellen dat de populatie representatief is voor de huisartspraktijk (in Nederland). Tevens waren er voldoende kinderen met een hoog risico om ook over deze groep conclusies te kunnen trekken. In sommige studies zou de diagnose in twijfel getrokken kunnen worden, maar een sensitiviteitsanalyse van de studies waarin de diagnose volgens strikte criteria verliep (pneumatische otoscopie, tympanometrie) bevestigde de resultaten.

#### Klinische effectiviteit van antibiotica

De NNT voor pijnstilling en koortsdaling na 3 tot 7 dagen is vier in de subgroep van kinderen <2 jaar met bilaterale acute otitis media. In de groep met otorree is de NNT drie. Voor de andere kinderen is de NNT ongeveer acht. Dit laatste resultaat was reeds aangetoond in een vorige studie bij kinderen jonger dan twee jaar<sup>2</sup> en is niet verschillend van de resultaten van een grotere meta-analyse bij kinderen tussen twee

maanden en vijftien jaar<sup>3</sup>. Deze berekende een NNT van 15 kinderen te behandelen met een antibioticum om na twee dagen pijnstilling te bereiken bij één extra kind. Eén van de verklaringen voor het voordeel bij kinderen met perforaties, is dat een perforatie vaker veroorzaakt wordt door *Streptococcus pneumoniae* dan door *Haemophilus influenzae* of *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup>. Door een gebrek aan power kan geen van deze studies of meta-analyses aantonen dat een behandeling met antibiotica (zeldzame) complicaties voorkomt. Antibiotica kunnen evenmin recidieven voorkomen bij kinderen van twee maanden tot vijftien jaar (er zijn te weinig gegevens om besluiten te kunnen trekken voor kinderen jonger dan twee maanden)<sup>1</sup>. Antibiotica lokken vaker dan placebo (geen statistische analyse in deze meta-analyse) ongewenste effecten uit (diarree, maagpijn, huiduitslag). Een Nieuw-Zeelandse praktijkrichtlijn<sup>5</sup> maakt de balans op van het aantal kinderen met pijnstilling en met ongewenste effecten: de NNT en NNH waren beide 17. Antibiotica kunnen tevens resistentievorming in de hand werken. Het afwegen van de potentiële voordelen ten opzichte van de nadelen is moeilijk, behalve zoals blijkt uit deze meta-analyse, voor enkele belangrijke subgroepen: meer pijnverlichting en koortsstilling bij kinderen jonger dan twee jaar met bilaterale otitis media of bij kinderen met een otitis media met otorree. Dit is een nieuw gegeven in vergelijking met de eerder gepubliceerde aanbeveling<sup>1</sup> en werd reeds geïntegreerd in de nieuwe NHG-Standaard<sup>6</sup>.

### BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat antibiotica effectief zijn op vlak van pijn en koorts bij kinderen jonger dan twee jaar met een bilaterale otitis media acuta of bij kinderen van 0 tot 12 jaar met een OMA met otorree. Het is niet bewezen dat een behandeling met antibiotica (eerder zeldzame) complicaties kan voorkomen.

### Literatuur

1. Chevalier P, Janssens S, Van Lierde S. Otitis media acuta. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. WVVH-SSMG-BAPCOC 2001.
2. Damoiseaux RA, Van Balen FA, Hoes AW, et al. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000;320:350-4.
3. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 4.
4. Palmu AA, Herva E, Savolainen H, et al. Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clin Infect Dis* 2004;38:234-42.
5. New Zealand Guidelines Group. Acute Otitis Media. Update 2004. [www.electiveservices.govt.nz/guidelines/om-national-guidelines.html](http://www.electiveservices.govt.nz/guidelines/om-national-guidelines.html)
6. Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Leenheer WAM, Kolnaar BGM. NHG-Standaard Otitis media acuta bij kinderen. *Huisarts Wet* 2006;49:615-21.



### **ARR (absolute risicoverschil)**

Het absolute risicoverschil is de absolute waarde van het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep.

### **Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)**

Deze vragenlijst dient als initiële screening van de patiënt voor verschillende aspecten van de behandeling: tevredenheid, comfort, inzicht, optreden hyperglykemie en hypoglykemie. De vragenlijst bestaat uit 8 items met scores van 0 tot 6.

### **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.

### **Intention-to-treat**

Volgens het intention-to-treat principe worden de onderzoeksgroepen na toewijzing niet meer gewijzigd. Dat betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen opgenomen worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen interventie gevolgd of voltooid hebben. Hierdoor vermindert de kans op vertekening van de resultaten.

### **Interobservervariatie / Kappa**

Dit is een maat voor het verschil in waarnemingsvermogen en wijze van beoordeling tussen twee of meer onderzoekers en wordt vaak uitgedrukt in een kappa-waarde. Een kappa-waarde van 1 betekent dat er perfecte overeenstemming is. Een kappa-waarde van 0 geeft aan dat de overeenstemming niet beter is dan men op grond van het toeval zou kunnen verwachten. Een kappa van 0,4 tot 0,6 kan beschouwd worden als 'redelijke' en van 0,6 tot 0,8 als 'goede' overeenstemming.

### **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.

### **NNH (Number Needed to Harm)**

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst ten gevolge van een interventie.  $NNH = 1/ARR$  van de negatieve uitkomst (%)  $\times 100$ .

### **NNT (Number Needed to Treat)**

Dit getal geeft aan hoeveel personen behandeld moeten worden om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.  $NNT = 1/ARR$  (%)  $\times 100$ .

### **Open-label**

Bij een open-label onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

### **Positieve voorspellende waarde**

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

### **Random effects model**

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men bij analyse gebruikmaken 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.

### **Rate Ratio**

Dit is een verhouding van twee incidenties.

### **Sensitiviteit**

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie met een positief testresultaat. Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

### **Specificiteit**

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet heeft en met een negatief testresultaat. Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.