

ANTIBIOTICUMRESISTENTIE DOOR MAAGZUURREMMERS?

3 augustus 2020

Sander van den Bogert

Maagzuurremmers zoals protonpompremmers (PPI's), histamine 2(H₂)-antagonisten of antacida zijn effectief in het verminderen van gastro-oesofageale en -duodenale klachten en het voorkomen van ulcera door NSAID's. Er is echter veel wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat langdurig gebruik van maagzuurremmers niet zonder risico's is. PPI's zijn bijvoorbeeld geassocieerd met darminfecties en diarree door *Clostridioïdes difficile*, deficiënties van vitamine B₁₂ en magnesium, en interstitiële nefritis. Bovendien mislukken pogingen tot stoppen vaak vanwege een reboundeffect. Een recent gepubliceerde meta-analyse voegt hier een mogelijk risico aan toe: darmkolonisatie met antibioticumresistente bacteriën. Gezien de toenevende wereldwijde resistentieproblematiek onderstreept deze bevinding het belang van weloverwogen starten en stoppen van behandelingen met maagzuurremmers.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- In een meta-analyse van observationeel onderzoek werd het gebruik van maagzuurremmers, en met name de protonpompremmers, geassocieerd met een verhoogd risico op darmkolonisatie met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's).
- Resistente bacteriën in de darm verhogen het risico op infecties met deze bacteriën op andere plekken in het lichaam, en maakt de patiënt een besmettingsbron voor anderen.
- Een verhoogd risico op besmetting van anderen vergroot ook het risico op verspreiding van antibioticumresistentie in de populatie.
- Aandacht voor mogelijkheden om het gebruik van maagzuurremmers af te bouwen kan onnodig langdurig gebruik terugdringen.

Effectief, maar niet zonder risico

Maagzuurremmers zoals protonpompremmers (PPI's), histamine 2(H₂)-antagonisten of antacida zijn effectief in de behandeling van peptische klachten en ulcera¹, alsmede ter voorkoming van ulcera ten gevolge van 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's).^{2,3,4}

Er kleven echter ook risico's aan met name langdurig gebruik van maagzuurremmers. Een recente meta-analyse laat zien dat gebruikers van maagzuurremmers mogelijk een verhoogd risico lopen op darmkolonisatie met bijzonder resistente micro-organismen (BRMO's).⁵ Er waren al aanwijzingen voor de mogelijk negatieve invloed van maagzuurremmers op de maagdarmflora.^{6,7,8,9}

Ge-Bu heeft meerdere keren over andere risico's van maagzuurremmers gepubliceerd (met name van de PPI's), onder andere over rebound van dyspeptische klachten bij pogingen tot stoppen¹⁰, interacties met andere geneesmiddelen¹¹ en bijwerkingen na langdurig gebruik.^{12,13,14} Bekende potentiële bijwerkingen zijn deficiënties van ijzer, vitamine B₁₂ en magnesium^{15,16,17,18,19}, tubulo-interstitiële nefritis²⁰, fracturen^{21,22}, latere allergische reacties bij kinderen < 1 jaar²³ en infectie met darmbacteriën waaronder *Clostridioïdes difficile*.^{24,25,26,27,28,29}

Populaire geneesmiddelen

In Nederland gebruiken veel mensen maagzuurremmers. In 2019 telden de PPI's omeprazol en pantoprazol respectievelijk 1,35 en 1,19 miljoen gebruikers.³⁰ In deze cijfers zijn de varianten die zonder recept verkrijgbaar zijn niet meegerekend. Hiermee staan omeprazol en pantoprazol op respectievelijk de eerste en derde plaats van geneesmiddelen met de meeste gebruikers in Nederland. Naast de PPI's zijn er nog diverse andere soorten maagzuurremmers zoals de H₂-antagonisten (zie verder de Achtergrondinformatie).

Meta-analyse over maagzuurremmers

Multiresistente bacteriën door maagzuurremmers?

De meta-analyse uit 2020 onderzocht of gebruik van maagzuurremmers geassocieerd is met een verhoogd risico op kolonisatie met BRMO's.⁵ Het betreft een

I · N · H · O · U · D

Antibioticumresistentie door maagzuurremmers?

85

Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen

89

meta-analyse van observationele studies die in totaal 22.305 patiënten omvat in zowel de intra- als de extramurale situatie. De auteurs vinden een statistisch significante verhoging van het risico op kolonisatie met BRMO's, op basis waarvan ze oproepen tot een verstandiger en waar mogelijk restrictiever gebruik van maagzuurremmers.⁵

Onderzochte maagzuurremmers

In Nederland zijn er veel soorten maagzuurremmers op de markt. Een aantal maagzuurremmers is beschikbaar als zelfzorgmedicatie, andere zijn uitsluitend op doktersrecept verkrijgbaar. De systematische review heeft gezocht op 'acid suppressants', in dit artikel vrij vertaald als maagzuurremmers.⁵ De meeste studies die werden geïncludeerd onderzochten PPI's en H₂-antagonisten. Vier studies onderzochten PPI's, H₂-antagonisten en antacida. Eén studie onderzocht uitsluitend antacida. Omdat de PPI's wereldwijd de meest voorgeschreven en gebruikte maagzuurremmers zijn, hebben de onderzoekers de associatie ook specifiek voor PPI's berekend.⁵ Een opsomming van de verschillende categorieën maagzuurremmers en de geregistreerde indicaties wordt gegeven in de Achtergrondinformatie.

Resultaten

De gepoolde associatie tussen het gebruik van maagzuurremmers en darmkolonisatie met BRMO's, uitgedrukt als de odds ratio (OR), was 1,74 met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 1,40 tot 2,16. Gebruikers van maagzuurremmers hebben dus een 74% verhoogde kans op kolonisatie met BRMO's ten opzichte van mensen die geen maagzuurremmers gebruiken.⁵

Per soort maagzuurremmer

Voor gebruikers van PPI's was de kans op darmkolonisatie met BRMO's 81% hoger ten opzichte van mensen die geen of een andere maagzuurremmer gebruikten (95% BI 1,52 tot 2,16).⁵ Gepoolde data van studies die uitsluitend gebruikers van H₂-antagonisten hebben geïncludeerd, lieten geen significant verhoogd risico zien voor de H₂-antagonisten (OR 1,33 [95%BI 0,86 tot 2,08]). De auteurs merken hierbij op dat er te weinig studies waren die specifiek de H₂-antagonisten hebben geanalyseerd om over deze subgroep een conclusie te kunnen trekken.⁵

Onderzochte BRMO's

Tabel 1 bevat een overzicht van BRMO's die in de meta-analyse zijn meegenomen.⁵ Omdat infectie met

Clostridioides difficile reeds een bekend risico van maagzuurremmers is, werden studies uitgesloten die alleen deze bacterie onderzochten.

Mechanismen

De onderzoekers van de meta-analyse vermelden drie mechanismen die een causaal verband zouden kunnen verklaren.⁵ Het eerste mechanisme is dat maagzuurremmers de secretie van maagzuur remmen, waarvan is aangetoond dat het de overleving van bacteriën bevordert.³¹ Daarnaast is aangetoond dat maagzuurremmers zorgen voor een gewijzigde compositie c.q. een afname in diversiteit van de microflora in de darmen.^{32,33,34} Een derde mechanisme blijkt uit een recente studie naar 'extended-spectrum beta-lactamases' (ESBL) *Escherichia coli*. Deze studie toonde aan dat deze bacteriën verschillende maagzuurresistente eiwitten bevatten.³⁵ De auteurs van de meta-analyse beredeneren dat BRMO's dus makkelijker de maagzuurbarrière zouden kunnen passeren dan niet-resistente bacteriën. Als deze barrière reeds is verzwakt door gebruik van maagzuurremmers, zouden BRMO's extra van dit voordeel kunnen profiteren.⁵

Beperkingen

De beperkingen van observationeel onderzoek zijn vanzelfsprekend ook van toepassing op meta-analysen van observationele studies. De tekortkomingen en beperkingen die voor deze studie specifiek van toepassing zijn en de algemeen geldende beperkingen van observationeel onderzoek worden hieronder beschreven.

Number needed to harm ontbreekt en heterogeniteit

De auteurs van de meta-analyse presenteerden geen absolute risicotoename of number needed to harm.⁵ Dit was tenminste mogelijk geweest voor de geïncludeerde cohortstudies. Waarom ze dit niet hebben gedaan wordt niet vermeld. Mogelijk speelt de grote heterogeniteit van de geïncludeerde studies wat betreft onderzoekspopulatie en studieopzet hierin een rol. Het ontbreken van een schatting van het absolute risico en de heterogeniteit vormen een tekortkoming die de interpretatie van klinische relevantie bemoeilijkt.

Dosering en gebruiksduur niet onderzocht

De dosering en duur van het gebruik van maagzuurremmers werden niet gepoold onderzocht.⁵ Dosering werd niet gerapporteerd, en gebruiksduur in slechts twee van de geïncludeerde studies. In deze studies was een toenemende gebruiksduur van maagzuurremmers geassocieerd met het risico op darmkolonisatie met Vancomycine-resistente *Enterococcus*.^{36,37} Het ontbreken van gegevens over de associatie tussen dosering en het risico op darmkolonisatie is een tekortkoming. Dosisverlaging is namelijk een veelgebruikte manier om het risico op bijwerkingen te verlagen. In dit geval blijft onbekend in hoeverre dit geldt voor maagzuurremmers en het risico op darmkolonisatie met BRMO's.

Tabel 1. In de meta-analyse geïncludeerde BRMO's⁵

BRMO
Plasmid-mediated AmpC-β-lactamase-producing of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales (ESBL-E)
Carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE)
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)
Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA)
Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE)
Carbapenem-resistant Pseudomonas species (bv. Pseudomonas aeruginosa)
Carbapenem-resistant Acinetobacter species (bv. Acinetobacter baumannii)

Gebruik van surrogaateindpunt

Darmkolonisatie met BRMO's is een surrogaateindpunt. Het zou sterker zijn geweest als de onderzoekers data konden presenteren over het klinisch relevante eindpunt, namelijk infecties met antibioticumresistente bacteriën. In de Achtergrondinformatie bij dit artikel wordt de bruikbaarheid van darmkolonisatie met BRMO's als surrogaat-eindpunt verder besproken.

Causaal verband niet aangetoond

Het besproken onderzoek betreft een meta-analyse van observationele studies. Deze studies zijn beperkt in het kunnen aantonen van een causaal verband, onder andere door 'confounding by indication' en versturende variabelen.³⁸ Gebruikers van maagzuurremmers zijn gemiddeld waarschijnlijk minder gezond vergeleken met mensen die geen maagzuurremmers gebruiken. Dit verschil in gezondheid (of ziekte-ernst) is er waarschijnlijk ook tussen gebruikers van H₂-antagonisten en PPI's. Ondanks dat er een groot aantal correcties en sensitiviteitsanalyses werd uitgevoerd, erkennen de onderzoekers van de meta-analyse dat deze confounding niet kon worden uitgesloten.⁵

Gerandomiseerde trials ontbreken

Een probleem is dat de bijwerkingen van maagzuurremmers op lange termijn nooit zijn bevestigd door middel van gerandomiseerd onderzoek. Door deze patstelling kan alleen worden gekeken naar observationeel onderzoek, waardoor een causaal verband niet overtuigend kan worden aangetoond.³⁸ Randomisatie zal vanwege ethische bezwaren waarschijnlijk niet mogelijk zijn. Onderzoek is namelijk alleen mogelijk bij patiënten met indicatie voor een maagzuurremmer of bij gezonde proefpersonen. Ofwel patiënten die langdurig een maagzuurremmer nodig hebben wordt een bewezen effectieve behandeling onthouden bij randomisatie naar placebo, ofwel gezonde proefpersonen krijgen langdurig een maagzuurremmer, waarbij er aanwijzingen bestaan dat de maagzuurremmers deze gezonde proefpersonen kunnen schaden. Beide scenario's zijn moeilijk te rijmen met wet- en regelgeving waarin medisch-ethische kaders voor klinisch onderzoek met mensen zijn vastgelegd.³⁹

Antibioticumresistentie

In vergelijking met andere landen komen antibioticumresistente bacteriën in Nederland weinig voor. Er zijn echter wel specifieke soorten resistente bacteriën die ook in Nederland een bedreiging vormen. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) publiceert samen met het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM periodiek over de ontwikkelingen en specifieke bedreigingen omtrent antibioticumresistentie (www.swab.nl). In de meest recente publicatie worden carbapenem-resistente *Enterobacterales* (CRE) specifiek aangemerkt als een voor Nederland relevant probleem.⁴⁰ Gepubliceerde casuïstiek laat zien dat CRE onverwachts in de Nederlandse populatie kan opduiken.⁴¹ CRE is één van de onderzochte subspecies in de hierboven besproken meta-analyse (tabel 1). Uit de resultaten blijkt dat darmkolonisatie met

CRE statistisch significant is geassocieerd met het gebruik van maagzuurremmers (OR 2,04 [95%BI 1,34 tot 3,10]).

PPI 'deprescribing': van onderzoek naar praktijk

Aan de ene kant is er dus de onzekerheid rondom causaliteit, aan de andere kant speelt de onwenselijkheid van verspreiding van antibioticumresistentie indien er sprake zou zijn van een causaal verband. Ook een klein schadelijk effect bij deze middelen kan op populatieniveau een aanzienlijke impact hebben gezien de grote omvang van het gebruik. Ongeacht het causaliteitsvraagstuk wijzen de auteurs op het probleem van onnodig en/of langdurig gebruik van PPI's.^{42,43,44,45,46} Een begeleidend commentaarartikel geeft een aantal praktische suggesties toegespitst op de PPI's.⁴⁷ Ook het NHG formuleert praktische adviezen aangaande het voorschrijven van maagzuurremmers in het algemeen en in het bijzonder van de PPI's.⁴⁸

Niet voorschrijven bij voorbijgaand ongemak

Terughoudendheid met het voorschrijven van een PPI bij dyspepsie of buikklachten zonder duidelijke oorzaak is wenselijk, omdat bij deze indicaties de baten-risicobalans voor een PPI waarschijnlijk negatief is. Helaas ontbreekt gerandomiseerd onderzoek naar een afbouwmethode waarbij rebound dyspepsieklachten worden voorkomen.

Gastro-oesofageale reflux

Een indicatie voor langduriger gebruik is de behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte. Hier zou conform de richtlijn van het NHG de laagst mogelijke dosering nodig voor onderdrukking van de klachten moeten worden voorgeschreven. Bij 'voldoende effect' adviseert het NHG om de PPI in 3 weken geheel af te bouwen. In het commentaarartikel wordt dit geconcretiseerd: stoppen na een initiële behandeling van 4-8 weken.⁴⁸

Preventie bij antitrombotische therapie

Chronisch gebruik van een PPI is veelal geïndiceerd vanwege gebruik van andere medicatie zoals antitrombotische therapie. Bijvoorbeeld bij gebruik van acetylsalicylzuur in een dosering van 80-100 mg per dag, P₂Y₁₂-inhibitors clopidogrel en ticagrelor, anticoagulantia of een combinatie hiervan. De PPI wordt dan voorgeschreven ter preventie van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten met één of meerdere risicofactoren zoals een leeftijd van 70 jaar of ouder.

Ook bij deze patiëntengroep kan een periodieke beoordeling van de baten-risicobalans van de PPI zinvol zijn. Antitrombotische therapie kan bijvoorbeeld worden afgebouwd of gewijzigd, of de prioritering van behandeldoelen van de patiënt kan worden bijgesteld. De 'polyfarmaciecascade' die op de oude situatie was gebaseerd en waar de PPI een onderdeel van uitmaakte, kan daarmee worden teruggedraaid. Of er kan sprake zijn van een 'trigger-event' zoals darmkolonisatie met BRMO's, vitamine B₁₂-deficiëntie, hypomagnesiëmie of plotseling nierfalen waardoor de baten-risicobalans van de PPI negatief wordt.

Tabel 2. Soorten maagzuurremmers verkrijgbaar in Nederland⁴⁹

Soort	Voorbeelden	Geregistreerde indicaties	Meegenomen in de meta-analyse?
Protonpompremer	omeprazol, pantoprazol	o.a. gastro-oesofageale reflux, Barrett-oesofagus, ulcus duodeni, ulcus ventriculi, bij de eradicatie van <i>Helicobacter pylori</i> , ter profylaxe en behandeling van ulcera ten gevolge van NSAID-gebruik	ja
H ₂ -antagonist	ranitidine, cimetidine	o.a. gastro-oesofageale reflux, reflux-oesofagitis, ulcus duodeni, ulcus ventriculi en bij de behandeling van ulcera ten gevolge van NSAID-gebruik	ja
Mucosa-protectiva*	sucralfaat	o.a. reflux-oesofagitis, behandeling en recidiefprofylaxe van ulcus duodeni en ulcus ventriculi, profylaxe van stressulcera in het proximale deel van de tractus digestivus	nee
Antacida*	algeldraat/magnesiumhydroxide	dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, reflux-oesofagitis en gastritis	ja
Overige middelen*	alginezuur	gastro-oesofageale reflux (in combinatiepreparaten met antacida)	nee

* Remmen niet de secretie van maagzuur maar beschermen tegen de inwerking van maagzuur op het maagepitheel.

Achtergrondinformatie

Verschillende maagzuurremmers

In Nederland zijn verschillende groepen maagzuurremmers op de markt. Tabel 1 bevat een overzicht van de meest gebruikte soorten, inclusief voorbeelden en de geregistreerde indicaties. Met uitzondering van de mucosaprotectiva zijn vertegenwoordigers van de soorten maagzuurremmers (eventueel in lagere dosering) zonder recept verkrijgbaar bij de drogist.

Darmkolonisatie met BRMO's Surrogaateindpunt

Darmkolonisatie met BRMO's leidt voor de patiënt niet 1 op 1 tot ziekte of verlies van kwaliteit van leven en is daarmee een surrogaateindpunt voor het klinische eindpunt van infectie met resistente bacteriën elders in het lichaam. In de besproken meta-analyse zijn geen studies geïncludeerd waarin is onderzocht in hoeverre gebruik van maagzuurremmers ook is geassocieerd met daadwerkelijk opgetreden infecties met resistente bacteriën.

Darmkolonisatie klinisch relevant?

Een screeningstudie vond dat 21 van de 406 (5,2%) van de patiënten met *Klebsiella pneumoniae*-darmkolonisatie een infectie ontwikkelde, vergeleken met 18 van de 1.359 (1,3%) van de niet-gekoloniseerde patiënten (gecorrigeerde OR 4,04 [95% BI 2,1 tot 7,7]).⁵⁰ De veronderstelde risico's van darmkolonisatie met BRMO's hebben betrekking op tenminste drie niveaus: de individuele patiënt, zijn directe omgeving en de populatie in het algemeen.^{51,52,53} Binnen en buiten het ziekenhuis kunnen BRMO's vanuit de darm via handen, huid en omgeving worden overgedragen naar hulpmiddelen en wonden van zowel de gastheer als andere patiënten. Antibioticumresistente bacteriën worden zo verder verspreid.

Studiedetails meta-analyse⁵

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van observationeel onderzoek

Interventie: behandeling met maagzuurremmer

Primaire uitkomstmaat: kolonisatie door vooraf gespecificeerde BRMO's (tabel 1)

Insluitlecriteria: klinische en observationele studies die de associatie onderzochten tussen

maagzuurremmer en kolonisatie met één of meerdere van de gespecificeerde BRMO's

Belangrijke uitsluitingscriteria: studies die uitsluitend infectie met *Clostridioides difficile* als uitkomstmaat onderzochten

Aantal geanalyseerde artikelen: van de 4.024 gescreende studies werden er 26 uiteindelijk ingesloten (10 case-controlestudies, 9 cohortstudies en 7 cross-sectionele studies). Voor de primaire analyse zijn 12 studies gebruikt (3 case-controlestudies, 2 cohortstudies en 7 cross-sectionele studies)

Aantal patiënten: 29.382

Financiering: ZonMW

Belangenverstrengeling: door geen van de auteurs gemeld

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl

NETWERK META-ANALYSE VAN GENEESMIDDELEN

13 augustus 2020

Leo M.L. Stolk

Uit de literatuur blijkt dat netwerk meta-analyses steeds meer worden toegepast. In tegenstelling tot bij meta-analyses is het in een netwerk meta-analyse mogelijk meer dan twee geneesmiddelen met dezelfde indicatie te vergelijken zelfs als deze geneesmiddelen nooit direct met elkaar zijn vergeleken. Ook kan met een netwerk meta-analyse een rangorde van de geneesmiddelen op volgorde van effect worden bepaald. De uitvoering van een netwerk meta-analyse vereist echter specifieke methodologische kennis en het inschatten van de waarde van de resultaten is vaak lastiger dan bij meta-analyses. Soms is inschatten zelfs helemaal niet mogelijk omdat de statistische testen ter controle van de kwaliteit te beperkt zijn of doordat de onderzoekers onvoldoende informatie geven over de exacte uitvoering van de netwerk meta-analyse en de exacte controle van de resultaten.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- Een voordeel van een netwerk meta-analyse is de mogelijkheid om meer dan twee geneesmiddelen te vergelijken, zelfs als deze geneesmiddelen niet direct met elkaar zijn vergeleken.
- Een tweede voordeel is de mogelijkheid om een rangorde in effectiviteit te bepalen.
- De uitvoering van netwerk meta-analyse is arbeidsintensief en vereist specifieke expertise op het gebied van de methodologie.

- Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de resultaten van netwerk meta-analyses. Vaststellen van de kwaliteit van de meestal omvangrijke artikelen is gecompliceerd voor de lezer en niet altijd mogelijk.
- Netwerk meta-analyses moeten voldoende informatie bevatten over de uitvoering en statistische controles, zoals controle van de consistentie, van factoren die de uitkomst kunnen beïnvloeden (effect modifiers) en bias van de ingesloten onderzoeken.

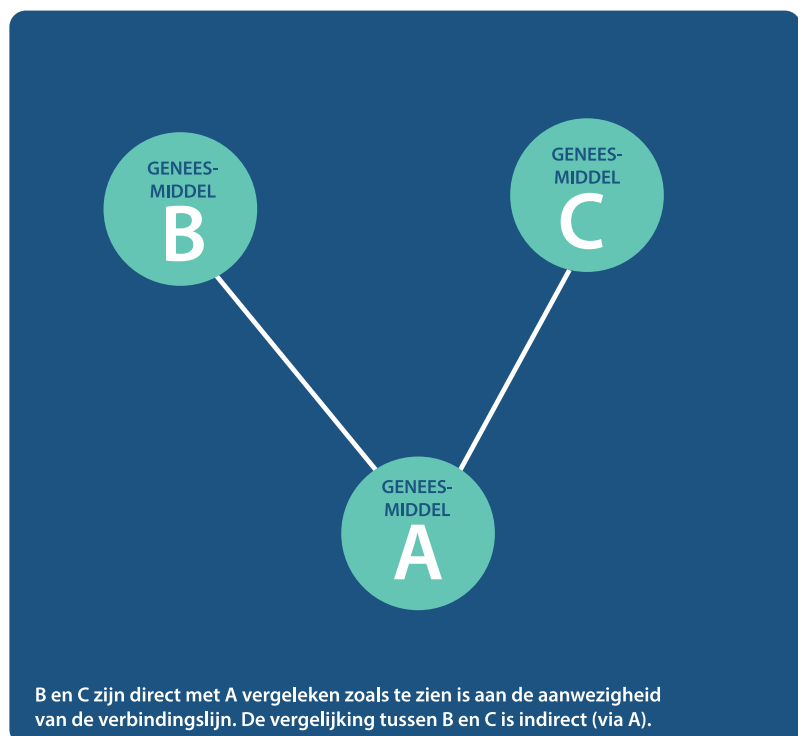
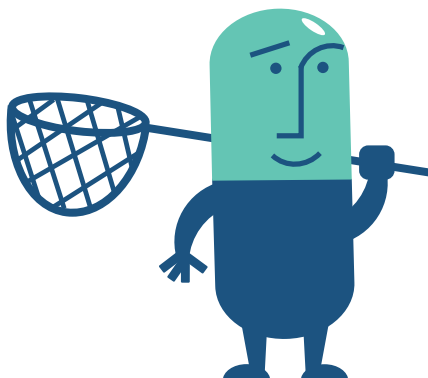
Netwerk meta-analyse, een nieuwe techniek

Netwerk meta-analyse is een relatief nieuwe techniek om meerdere geneesmiddelenonderzoeken gezamenlijk te kunnen beoordelen. Het breidt de principes van de gewone meta-analyse uit, en maakt het mogelijk onderzoek naar meerdere geneesmiddelen in één analyse te evalueren, ook wanneer deze geneesmiddelen nooit direct met elkaar zijn vergeleken. In een standaard meta-analyse worden over het algemeen twee geneesmiddelen of één geneesmiddel met placebo direct vergeleken. Door meerdere gerandomiseerde onderzoeken te combineren in een meta-analyse, wordt geprobeerd de nauwkeurigheid van de vergelijking te vergroten. Het onderwerp meta-analyse is eerder uitgebreid besproken in Ge-Bu en elders in een tutorial.^{1,2}

Combinatie van direct én indirect bewijs

Een netwerk meta-analyse kan in tegenstelling tot een meta-analyse zowel direct als indirect bewijs combineren. Een voorbeeld: in verschillende gerandomiseerde onderzoeken zijn geneesmiddel B en C vergeleken met geneesmiddel A. Er zijn echter geen onderzoeksgegevens van een directe vergelijking tussen geneesmiddel B en C.

Figuur 1. Grafisch netwerk van de vergelijking van drie geneesmiddelen



Uit de directe vergelijkingen tussen A en B en A en C, kan indirect bewijs worden verkregen over de vergelijking van B met C (figuur 1). Dit is een zogenaamde 'lus van bewijs' ('loop of evidence'). Het onderliggende idee is eenvoudig, zoals is te zien in het volgende voorbeeld over de lengte van drie kinderen: Klaas is 10 cm langer dan Els en Piet is 20 cm langer dan Els. Piet is dus 10 cm langer dan Klaas, ervan uitgaande dat er steeds juist is gemeten.

Het kan ook zo zijn dat er wèl een directe vergelijking is tussen B en C. Meenemen van het indirecte bewijs tussen B en C in de berekening kan dan toch zinvol zijn, omdat daarmee de totale nauwkeurigheid kan worden versterkt. De combinatie van direct en indirect bewijs wordt gemengd bewijs ('mixed evidence') genoemd. De precisiewinst van indirecte vergelijkingen is lager dan die van directe vergelijkingen, waardoor de betrouwbaarheid van de resultaten afneemt (grotere betrouwbaarheidsintervallen). Vier gerandomiseerde onderzoeken met indirecte vergelijkingen geven evenveel precisiewinst als één RCT met een directe vergelijking.^{3,4}

Vergelijking van vier geneesmiddelen

Ook is een indirecte vergelijking mogelijk wanneer twee geneesmiddelen B en C (figuur 2) niet met hetzelfde geneesmiddel zijn vergeleken, maar ieder met een ander geneesmiddel, bijvoorbeeld B met A en C met D. Omdat in dit geval A en D ook direct met elkaar zijn vergeleken is er een indirecte vergelijking van B en C mogelijk via A en D. Uitgewerkt in het voorbeeld van de lengte van kinderen: Klaas is 10 cm langer dan Els en Els is 10 cm langer dan Kees. Dus Klaas is 20 cm langer dan Kees. Als Piet

30 cm langer is dan Kees, dan is Piet dus 10 cm groter dan Klaas. De berekening loopt dus nu via Els en Kees.

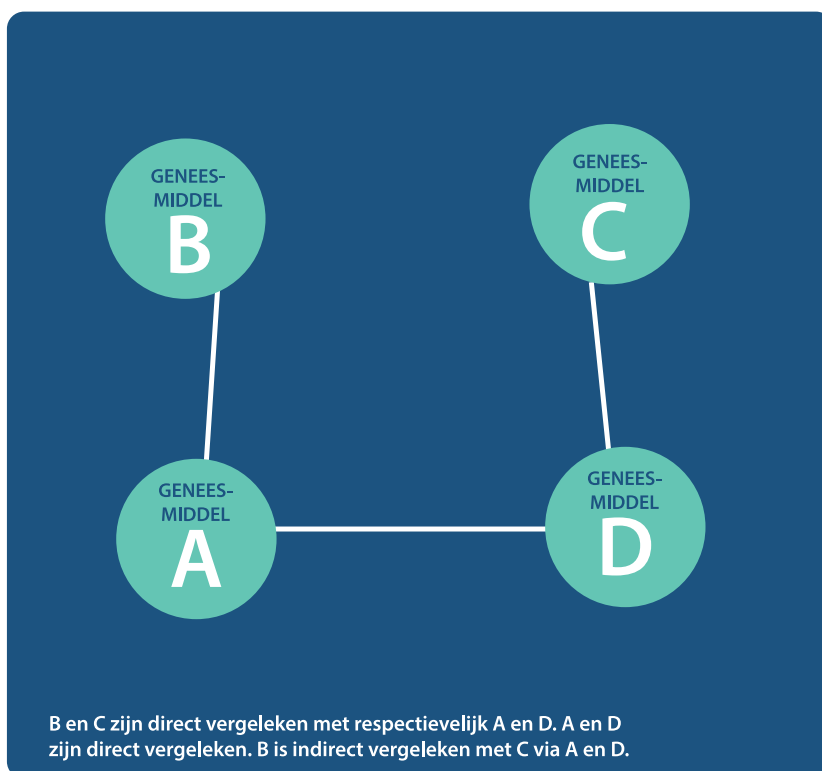
De precisie neemt verder af wanneer er meer schakels in het netwerk zijn opgenomen. In het geval van een indirecte vergelijking via twee andere geneesmiddelen zijn voor een vergelijkbare precisie van één directe vergelijking negen indirecte vergelijkingen nodig.⁴ Dergelijke schakels worden dan ook wel zwakke schakels ('weak links') genoemd.

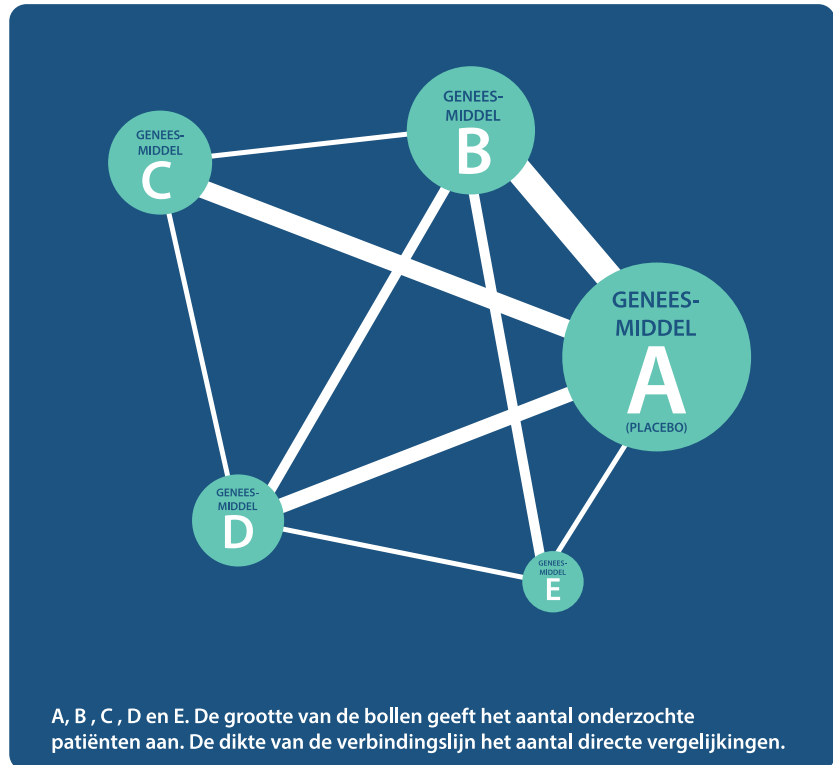
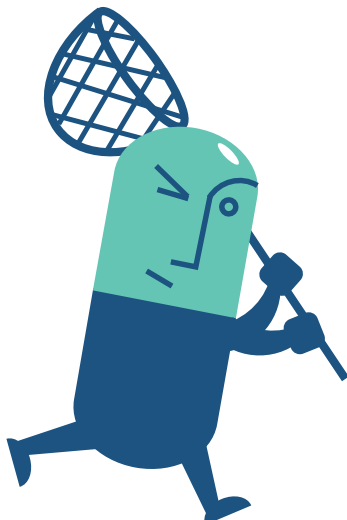
Het is belangrijk dat het te onderzoeken geneesmiddel in ieder geval één keer direct is verbonden met het netwerk. Alleen dan kan een geneesmiddel in een netwerk meta-analyse worden opgenomen in de berekeningen.

Vergelijking van meerdere geneesmiddelen

Een netwerk kan uit een groot aantal geneesmiddelen bestaan. Het is meestal een mengvorm van vergelijkingen. Geneesmiddelen worden direct met elkaar vergeleken en soms zijn er van twee geneesmiddelen meerdere gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Geneesmiddelen worden daarnaast indirect vergeleken. Het komt ook vaak voor dat veel van de geneesmiddelen direct zijn vergeleken met placebo. In Figuur 3 is bijvoorbeeld de geometrie van een klein netwerk van vier geneesmiddelen en placebo weergegeven. In dit voorbeeld zijn alle geneesmiddelen en placebo direct met elkaar vergeleken behalve geneesmiddelen C en E. Voor de vergelijking van C met E komt het bewijs dus van een indirecte vergelijking. De grootte van de bollen is een maat voor het totaal aantal onderzochte patiënten en de dikte van de verbindingslijnen is een maat voor het aantal vergelijkende onderzoeken.

Figuur 2. Grafisch netwerk van de vergelijking van vier geneesmiddelen



Figuur 3. Grafisch netwerk van de vergelijking van vier geneesmiddelen en placebo

Het zal duidelijk zijn dat wanneer in een netwerk veel bewijs is gebaseerd op indirecte vergelijkingen, het bewijs zwakker is. Het is belangrijk de geometrie van een netwerk te kennen om een indruk te kunnen krijgen van de kwaliteit van de berekeningen.

Meestal zijn netwerk meta-analyses veel uitgebreider dan het hier afgebeelde voorbeeld. In de paragraaf 'Voorbeeld van een gepubliceerde netwerk meta-analyse', wordt, ter illustratie, wat dieper ingegaan op een recente grote netwerk meta-analyse.

Waarom een vergelijking van meerdere geneesmiddelen?

In de gezondheidszorg worden beslissingen over geneesmiddelen idealiter genomen op basis van evidence-based medicine. Er wordt uitgegaan van gerandomiseerde studies, waarin gewoonlijk een geneesmiddel met een vergelijkbaar middel of met placebo wordt vergeleken. Wanneer meerdere gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar zijn, kunnen de resultaten van deze onderzoeken worden gecombineerd in een meta-analyse om de nauwkeurigheid van het verkregen bewijs te vergroten. Vaak is er echter behoefte om meerdere, soms tot wel 10 of meer geneesmiddelen met elkaar te vergelijken. Dit is vooral het geval wanneer voor één toepassing veel verschillende geneesmiddelen beschikbaar zijn, zoals bij de behandeling van hoge bloeddruk.

Meer vergelijkingparen nodig

Het aantal paarsgewijze directe vergelijkingen dat nodig is om voldoende gegevens bij elkaar te krijgen om een

beslissing te kunnen nemen, loopt dan snel op. Zo zijn voor de vergelijking van 3 geneesmiddelen 3 vergelijkingparen nodig, voor 5 geneesmiddelen 10, en voor 10 geneesmiddelen 45 vergelijkingparen. Voor lang niet alle geneesmiddelen zijn echter directe paarsgewijze gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Vanwege de combinatie van direct en indirect bewijs kan een netwerk meta-analyse in dergelijke gevallen een oplossing bieden.⁵

Een voorbeeld: de auteurs van een richtlijn over de behandeling van glaucoom, trokken op basis van een netwerk meta-analyse over een periode van 20 jaar de conclusie, dat de resulterende richtlijn 7 jaar eerder ontwikkeld had kunnen worden, als op dat moment al een netwerk meta-analyse beschikbaar was geweest.⁶

De uitvoering in het kort

Uitgebreide beschrijvingen voor de uitvoering van een netwerk meta-analyse is te vinden in de literatuur.^{7,8,9,10} Hierna volgt een korte samenvatting.

De onderzoeksvraag

Een eerste stap bij het uitvoeren van een netwerk meta-analyse is het formuleren van een onderzoeksvraag. Uitgegaan wordt van deelnemers, interventies, vergelijkende middelen en uitkomst (ofwel 'PICO' = 'participants, intervention, comparators and outcome'). Een onderzoeksvraag over de vergelijking van meerdere geneesmiddelen is geschikt voor een netwerk meta-analyse.

Literatuuronderzoek

Een tweede stap is literatuuronderzoek om de geschikte gerandomiseerde onderzoeken te vinden. De kwaliteit van

de individuele gerandomiseerde onderzoeken kan worden beoordeeld op vergelijkbare wijze als gebruikelijk is bij meta-analyses.¹

Welk onderzoek is geschikt?

Tussen de verschillende gerandomiseerde studies mogen geen systematische verschillen zijn. Met andere woorden, er moet transitiviteit, ofwel homogeniteit in de onderzoeksopzet zijn. Dit houdt in dat er geen grote verschillen mogen bestaan in opzet en patiëntkarakteristieken van de onderzochte populatie. Denk aan de verschillende antihypertensiva, wanneer sommige onderzoeken zijn uitgevoerd met patiënten die net een hartinfarct hebben gehad en andere onderzoeken in een populatie zonder comorbiditeit, dan is niet aan de eis van transitiviteit voldaan. Anders geformuleerd, mogelijke 'effect modifiers' (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1379>) (factoren die de uitkomst kunnen beïnvloeden) moeten gelijk verdeeld zijn in de verschillende onderzoeken. Dit betekent dat in het ideale geval alle deelnemers uit alle gerandomiseerde onderzoeken in aanmerking zouden moeten kunnen komen voor inclusie in alle andere gerandomiseerde onderzoeken. Tijdens het proces van gegevensverzameling en -analyse moet hiermee rekening worden gehouden. Andere voorbeelden van gebrek aan transitiviteit zijn onderzoeken van geneesmiddelen bij verschillende leeftijdsgroepen en met verschillende toedieningswegen of doseringen. In dergelijke gevallen is een kwantitatieve netwerk meta-analyse waarschijnlijk niet zinvol.

Ontwikkelen van een analysemodel

Indien voldaan is aan de eis van transitiviteit, kan het netwerk meta-analysemodel worden ontwikkeld. Dit betekent dat een referentiebehandeling wordt gekozen waarmee alle andere behandelingen worden vergeleken. Een referentiebehandeling kan zijn een placebo, een standaardbehandeling (zonder geneesmiddel of placebo) of het geneesmiddel waarmee de meeste directe vergelijkingen zijn. Voor dergelijke analyses zijn verschillende computerprogramma's beschikbaar, zoals R, Stata® en Winbugs.⁹ Deze statistische softwareprogramma's zijn niet erg gebruikersvriendelijk en voor de uitvoering is expertise op het gebied van statistiek vereist.⁵

Presentatie van de resultaten

De resultaten kunnen worden gepresenteerd als een matrixtabel ('league table') (tabel 1). Een matrixtabel bevat informatie over de relatieve effectiviteit en het 95% betrouwbaarheidsinterval van alle paren van geneesmiddelen. Het resultaat van de direct vergelijkingen (voor zover

beschikbaar) staat weergegeven in de rechterbovenhoek. Het resultaat van de vergelijking berekend met de netwerk meta-analyse (dus resultaat van de directe plus de indirecte vergelijkingen) in de linkerbenedenhoek. Dat maakt mogelijk dat de lezers zelf de invloed van de indirecte vergelijkingen kunnen inschatten.

In grote netwerk meta-analyses worden de interventies ook wel vergeleken met één referentie, bijvoorbeeld placebo, en wordt gebruik gemaakt van zogenaamde 'forest plots' (<http://www.minerva-ebm.be/Results/Glossary/1413>) die ook in gewone meta-analyses worden toegepast.¹

Consistentie

Ook moet de statische overeenkomst tussen de resultaten uit directe en indirecte vergelijkingen worden onderzocht. Dit heet de consistentie ('consistency'). Consistentie is de statistische manifestatie van transitiviteit in de uitgangsgegevens. Het is vergelijkbaar met de verschillen in gerandomiseerde onderzoeken bij meta-analyse, die zich statistisch manifesteren in 'heterogeniteit'.¹ Helaas zijn de statistische testen voor berekenen van de inconsistentie niet erg betrouwbaar.⁹ De testen hebben een lage power en kunnen daarom soms inconsistentie als niet-statistisch significant beoordelen terwijl deze wel van invloed is.¹¹

Bepaling van een rangorde

Een groot voordeel van netwerk meta-analyse is dat er van de geneesmiddelen een rangorde op basis van de primaire uitkomstmaat kan worden aangegeven. De rangorde wordt in een tabel aangegeven als de waarschijnlijkheid dat een geneesmiddel als beste zou eindigen (tabel 2). Een andere manier om de waarschijnlijkheid van de eerste plaats aan te geven, is weergave als de grootte van de 'oppervlaktes onder de rangordecurve' ('surface under the cumulative ranking curve', ofwel SUCRA). Hoe groter het oppervlakte onder de curve, des te waarschijnlijker is een hoge plaats in de rangorde. De resultaten van de bepaling van de rangorde moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Van groot belang is het om het (vaak overlappende) betrouwbaarheidsinterval van de ranking mee te wegen in de beoordeling.

Voor de rapportage van een netwerk meta-analyse kan worden gebruikgemaakt van bijvoorbeeld de extensie voor netwerk meta-analyse van PRISMA ('Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses').¹⁰

De omvang van artikelen inclusief bijlagen over netwerk meta-analyses is over het algemeen groot. Veelal zijn omvangrijke onderdelen opgenomen in aparte appendices van honderden bladzijden.

Tabel 1. Voorbeeld matrixtabel van vier geneesmiddelen en placebo ('league table')

Geneesmiddel A	RR (95%BI)	RR (95%BI)	RR (95%BI)	RR (95%BI)
RR (95%BI)	Geneesmiddel B	RR (95%BI)	RR (95%BI)	NA
RR (95%BI)	RR (95%BI)	Placebo	NA	RR (95%BI)
RR (95%BI)	RR (95%BI)	RR (95%BI)	Geneesmiddel C	RR (95%BI)
RR (95%BI)	RR (95%BI)	RR (95%BI)	RR (95%BI)	Geneesmiddel D

Rechts boven de lijn geneesmiddelen de RR van de directe vergelijkingen. Links onder de lijn geneesmiddelen de RR van de netwerk meta-analyse. NA = niet aanwezig

Tabel 2. Rangorde van geneesmiddelen A, B, C en D aan de hand van de resultaten van de netwerk meta-analyse

Rangorde	Geneesmiddel			
Kans in % (gemiddelde + 95%BI)	A	B	C	D
1	42 (20-63)	42(10-71)	15(1-77)	01(0,5-78)
2	46 (23-80)	36 (19-93)	15 (7-48)	02 (1-50)
3	10 (2-45)	17 (12-45)	68 (50-93)	03 (1-12)
4	02 (1-59)	05 (3-56)	02 (1-70)	93 (50-98)

De getallen zijn een maat voor de waarschijnlijkheid van de rangorde. Bijvoorbeeld, de kans voor de eerste plaats is voor geneesmiddel A, B, C en D respectievelijk 42%, 42%, 15% en 1%

Kwaliteit netwerk meta-analyses niet altijd goed

De kwaliteit van gepubliceerde netwerk meta-analyses is in verscheidene reviews onderzocht en blijkt niet altijd optimaal.³ Een systematische review uit 2013 meldde dat in 61 van de 121 netwerk meta-analyses het risico op bias van de individuele studies niet was onderzocht. Een andere review vond dat in 35 van de 77 netwerk meta-analyses niet was gespecificeerd hoe was omgegaan met de mogelijke effect modifiers. In 36 van de netwerk meta-analyses was de rapportage over de effect modifiers onvoldoende. In beide gevallen is de beoordeling van de transitiviteit dus moeilijker.¹² Een andere review meldde ondeugdelijke analyse van de consistentie bij 32% van de studies.¹³ De conclusie van een review van 456 netwerk meta-analyses gepubliceerd tussen 1997 en 2015 was dat methoden en analytisch proces slecht werden gerapporteerd. In een recente review werd gerapporteerd dat van een groot aantal studies de methodologische kwaliteit niet voldoende was en richtlijnen niet werden gevolgd. Slechts 36,1% volgde de PRISMA-richtlijnen.¹⁴

Kritische beoordeling van de kwaliteit

Omdat de kwaliteit van netwerk meta-analyses niet altijd goed is, is een kritische beoordeling met name van de volledigheid van de gegevens van groot belang. Dit is niet eenvoudig, onder meer omdat de artikelen en de bijbehorende appendices over het algemeen zeer omvangrijk kunnen zijn. Daarnaast kan de beoordeling ook bemoeilijkt worden door factoren zoals de beperktheid van de statistische mogelijkheden van controle van de consistentie. Ook komt het voor dat de samenstellers hebben nagelaten voldoende informatie te geven over de precieze uitvoering van de analyse en controles van de netwerk meta-analyse.

Hoe is de kwaliteit snel te beoordelen?

Het beoordelen van de kwaliteit van een netwerk meta-analyse is niet eenvoudig. Hieronder volgen in het kort enkele vragen die gesteld kunnen worden om de kwaliteit beter te kunnen inschatten, gebaseerd op de literatuur.^{15,16,17}

Er is hierbij veel overlap met de gewone meta-analyse. Meer informatie is daarom ook te vinden in een in het Ge-Bu gepubliceerd artikel over meta-analyses uit 2012.¹

Is er een prospectief protocol?

Net als voor systematische reviews en meta-analyses zou ook een netwerk meta-analyse gebaseerd moeten zijn op een gedetailleerd protocol, dat idealiter van tevoren is opgesteld en gepubliceerd.

Hoe is literatuuronderzoek uitgevoerd?

Was bijvoorbeeld de zoekstrategie van het literatuuronderzoek voldoende doordacht? Is er een diagram van de zoekstrategie? Is de zoekstrategie bijvoorbeeld te breed (sensitief), dan zullen relatief veel artikelen worden gevonden die voor de vraagstelling niet relevant zijn. Omgekeerd kan een te smalle (specifieke) zoekstrategie ertoe leiden dat artikelen worden gemist.

Is er sprake van bias in de primaire studies?

De kwaliteit van de netwerk meta-analyse is afhankelijk van de kwaliteit van de ingesloten studies ('garbage in, garbage out'). Daarom is het belangrijk om te weten of er belangrijke bias was in de primaire studies. Een goede netwerk meta-analyse bespreekt de eventuele bias die van invloed kan zijn op de eindresultaten.^{1,2}

Hoe ziet het grafische netwerk er uit?

Zoals eerder gemeld is de geometrie van het netwerk van invloed op de resultaten. Hoeveel directe vergelijkingen zijn er bijvoorbeeld en zijn deze vergeleken met een ander geneesmiddel of met placebo? Wat is de verhouding van directe en indirecte vergelijkingen? Zijn het indirecte vergelijkingen via één ander geneesmiddel en/of placebo of via meerdere geneesmiddelen? Zijn er 'zwakke schakels'?

Zijn er meta-analyses van directe onderzoeken?

Is er in het geval van meerdere gerandomiseerde onderzoeken van dezelfde geneesmiddelen een klassieke paarsgewijze meta-analyse uitgevoerd en wat is de heterogeniteit van deze meta-analyse?

Wat is de transitiviteit?

Zijn de belangrijke methodologische en klinische karakteristieken van alle studies van de netwerk meta-analyse voldoende vergelijkbaar met elkaar? Zijn er verschillende effect modifiers in de verschillende onderzoeken? In hoeverre komen alle deelnemers in de gerandomiseerde

onderzoeken in aanmerking voor inclusie in alle andere gerandomiseerde onderzoeken?

Wat is de consistentie?

Consistentie is de statistische consequentie van transitiviteit. Is de consistentie geëvalueerd met de resultaten van indirecte en directe vergelijking van twee geneesmiddelen?

Hoe is de rapportage?

Wat is de kwaliteit van de rapportage? Is de rapportage bijvoorbeeld volgens PRISMA ('Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses', zie Achtergrondinformatie)?

Een recent voorbeeld

Hieronder wordt ter illustratie een zeer grote netwerk meta-analyse van 32 antipsychotica voor de behandeling van schizofrenie besproken.¹⁸ Er bestaat onduidelijkheid over wat het meest geschikte antipsychoticum is en er bestaat geen goede vergelijking van oudere en nieuwere middelen. Het doel van deze netwerk meta-analyse was de antipsychotica te vergelijken en te proberen een rangorde te bepalen aan de hand van de resultaten van gerandomiseerde onderzoeken. Voor de 32 antipsychotica zijn 402 gerandomiseerde onderzoeken in de netwerk meta-analyse opgenomen met in totaal 53.463 deelnemers. In deze onderzoeken werden deze geneesmiddelen met elkaar vergeleken of met placebo. De primaire uitkomst was vermindering van de symptomen van schizofrenie. Het gaat in dit voorbeeld in de eerste plaats om de beoordeling van de technische aspecten van het artikel en niet om beoordeling van antipsychotica. In deze netwerk meta-analyse werden alle beoordelingspunten van de kwaliteit behandeld.

Het artikel van 13 pagina's evenals de appendix van 286 pagina's, die onderdeel is van het artikel, zijn via internet voor iedereen toegankelijk en als pdf's te

downloaden([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31135-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31135-3/fulltext)).

Voorbeeld van de beoordeling van de kwaliteit

Hieronder als voorbeeld een aantal beoordelingspunten, die in het artikel worden behandeld.

Achtergrondinformatie

Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions

Cochrane is een internationaal netwerk van personen die werkzaam zijn in de gezondheidszorgsector of op het gebied van medisch onderzoek. Het netwerk heeft als doel de enorme hoeveelheid medische onderzoeksresultaten beschikbaar te stellen voor het nemen van gefundeerde beslissingen inzake gezondheid. Het netwerk, voorheen bekend onder de naam 'The Cochrane Collaboration', werd opgericht in 1993 in Oxford en telde in 2018 ruim 11.000 leden en meer dan 30.000 medewerkers uit meer dan 130 landen. Cochrane is een non-profitorganisatie, die geen commerciële sponsoring accepteert om belangenverstrengeling te vermijden. De publicaties van het Cochrane-netwerk evalueren medisch-wetenschappelijk onderzoek op basis van wetenschappelijk bewijs, met onder meer meta-analyses van gecontroleerde klinische onderzoeken. De Cochrane-reviews staan wereldwijd hoog aangeschreven. Cochrane geeft het 'Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions' uit. Hoofdstuk 11 van het Handbook is speciaal gewijd aan netwerk meta-analyses: 'Undertaking network meta-analyses'. Het Handbook is vrij toegankelijk op internet.⁹

Rapportage volgens PRISMA

PRISMA ('Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses') voor systematic reviews en

Beoordelvraag	Schizofrenie onderzoek
Is er een prospectief protocol?	De onderzoekers hadden van tevoren een studieprotocol opgesteld en geregistreerd in PROSPERO ¹ , een internationale 'open access' databank met systematische reviewprotocollen over gezondheidsgerelateerde onderwerpen. ¹⁹
Hoe is literatuuronderzoek uitgevoerd?	De zoekstrategie werd uitgebreid beschreven in de publicatie.
Is er sprake van bias in de primaire studies?	De studies werden beoordeeld op risico op bias met de Cochrane 'risk of bias tool'. De details hiervan zijn te vinden in de eerdergenoemde appendix.
Hoe ziet het grafische netwerk er uit?	Er is een grafische afbeelding van het netwerk in het artikel opgenomen (https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/cms/attachment/08bf1b72-09dc-4f77-a771-c31a0fea3934/gr1.jpg). Zie ook onder beperkingen.
Wat is de transitiviteit?	De transitiviteit is onderzocht door de verdeling van de potentiële effect modifiers te beoordelen (zoals respons op placebo, jaar van publicatie, studieomvang, ernst van de ziekte bij start studie, gemiddelde leeftijd en verdeling geslachten). De ernst van schizofrenie bij de aanvang van de behandeling bleek te verschillen in de diverse gerandomiseerde onderzoeken. Verder bleek de placeborespons bij de oudere geneesmiddelen lager dan bij de nieuwere antipsychotica. Correctie hiervoor wijzigde de grootte van het effect maar niet de gevonden rangorde.
Wat is de consistentie?	De consistentie is onderzocht met een statistiekprogramma en de methode en de resultaten zijn beschreven in de appendix.
Hoe is de rapportage?	De onderzoekers maakten gebruik van de PRISMA richtlijnen. De resultaten van de primaire uitkomst zijn weergegeven in de 'league table' (https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/cms/attachment/d32ce678-7ae5-47e7-bdc7-e0950f0e3682/gr3.jpg). Links onder de resultaten van de netwerk meta-analyse van de antipsychotica. De significante resultaten zijn vet aangegeven. Rechtsboven de directe vergelijkingen van antipsychotica voor zover beschikbaar.
Beperkingen onderzoek vermeld?	Deze zijn vermeld. In dit onderzoek kwam één antipsychoticum naar voren als effectiever dan de andere antipsychotica. De auteurs vermelden echter als beperking dat er voor dit specifieke antipsychoticum geen directe vergelijking met placebo beschikbaar is en het resultaat dus alleen berust op indirecte vergelijkingen. Een andere beperking is dat er meer gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar waren voor de nieuwere dan voor de oudere antipsychotica. Beide beperkingen zijn duidelijk af te leiden uit het getoonde grafische netwerk (https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/cms/attachment/08bf1b72-09dc-4f77-a771-c31a0fea3934/gr1.jpg).
Fondsen vermeld?	De (publieke) fondsen gebruikt voor financiering van het artikel zijn vermeld.

meta-analyses bestaat al lange tijd.²⁰ Voor netwerk meta-analyses is er een extensie van PRISMA gepubliceerd.¹⁰ In een uitgebreide checklist staan 32 punten die een goede netwerk meta-analyse idealiter zou moeten bevatten (tabel 3). Vijf van deze punten, die voorafgegaan worden

door 'S', zijn specifiek voor een netwerk meta-analyse. De overige 27 punten gelden ook voor gewone meta-analyses. In de appendix van het artikel over de extensie van PRISMA worden al deze punten uitgebreid met voorbeelden besproken.

Tabel 3. Controlelijst PRISMA¹⁰

Controlelijst PRISMA netwerk meta-analyse	
Sectie	Onderwerpen
Titel	1 Titel van onderzoek met daarin vermeld 'netwerk meta-analyse'
Samenvatting	2 Een gestructureerde samenvatting
Inleiding	3 Rationale voor de netwerk meta-analyse 4 De doelstellingen van het onderzoek
Methoden	5 (verwijzing) naar onderzoeksprotocol 6 Specificatie van de studiekarakteristieken 7 Te gebruiken informatiebronnen 8 De zoekstrategie (zodat deze herhaalbaar is) 9 Omschrijving proces studieselectie 10 Omschrijving proces data verzamelen en extractie 11 Omschrijving variabelen waarvan gegevens worden verzameld S1 Beschrijving hoe het netwerk is ontwikkeld 12 Beschrijving onderzoek naar risico op bias van individuele studies 13 Beschrijving toe te passen uitkomstmaten (zoals RR of gemiddeld verschil) 14 Beschrijving toe te passen analysemethoden S2 Beschrijving onderzoek op consistentie 15 Beschrijving onderzoek naar risico op bias tussen de studies 16 Bespreken additionele analyses
Resultaten	17 Geselecteerde studies en reden in/exclusie (flow-diagram) S3 Tekening structuur netwerk S4 Samenvatting samenstellende onderdelen netwerk 18 Karakteristieken van alle geïncludeerde studies 19 Risico op bias binnen de studies 20 Resultaten van de individuele studies 21 Synthese van de resultaten S5 Resultaten van het onderzoek op consistentie 22 Resultaten van het onderzoek op bias tussen de studies 23 Resultaten van additionele analyses
Discussie	24 Samenvatting van het bewijs 25 Beperkingen van de studie 26 Conclusies
Fondsen	27 Beschrijving fondsen

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl



Android



iOS



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw M Nieuwhof, apotheker/redacteur |
dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/redacteur | dr S van den Bogert, apotheker/redacteur |
mw S van Kooten, chef de bureau | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist - vasculair
geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io |
mw dr F van Stiphout, internist io (ouderengeneeskunde)/klinisch farmacoloog io.

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629