

Meta-analyse: onderzoeken onderzocht*

Inleiding

In toenemende mate wordt de medische praktijk beïnvloed door de resultaten van toegepast onderzoek. Er valt een verschuiving waar te nemen van geneeskunde die het resultaat is van redenering op basis van pathofysiologie, intuïtie en ervaring naar geneeskunde gebaseerd op wetenschappelijke waarneming.¹ Dit manifesteert zich onder meer in het toenemende belang van de meta-analyse. Dit is een onderzoeksmethode die resultaten van meerdere onderzoeken tegelijk kwantitatief samenvat om tot een gezamenlijke en meer precieze schatting van het effect te komen.²⁻⁴ In feite is het een onderzoek van onderzoeken.

Een meta-analyse kan zowel betrekking hebben op niet-experimenteel (observatieel) als op experimenteel klinisch onderzoek ('trials'). De meest gebruikelijke toepassing is het samenvatten van klinische onderzoeken die het effect meten van een bepaalde interventie, met name van farmacotherapie. Ten onrechte wordt ook gestructureerd literatuuronderzoek wel eens een meta-analyse genoemd. In de afgelopen periode is voor de uitvoering van meta-analysen een aantal specifieke methoden en principes ontwikkeld, waaraan nog regelmatig verfijningen worden toegevoegd. Dit artikel bespreekt de basisbegrippen van deze methode en wil de voordelen en beperkingen ervan aangeven.

Samenvatting van onderzoeksresultaten

Voor het kwantitatief vaststellen van de effectiviteit van een therapie geldt het gerandomiseerde klinische onderzoek als de gouden standaard. Dit is onderzoek waarbij de controlegroep op gerandomiseerde wijze tot stand komt. Het is soms echter niet eenvoudig om op basis van de resultaten van klinische onderzoeken tot een eenduidige conclusie of aanbeveling te komen. Om te beginnen is een definitief oordeel op basis van één onderzoek in de regel niet mogelijk. Daarnaast zijn de vele gepubliceerde onderzoeksresultaten niet altijd consistent en kunnen de gebruikte methoden en de samenstelling van de patiëntengroepen verschillen. Individuele onderzoeken zijn nogal eens klein van omvang. Alleen al door dit gebrek aan sta-

tistisch onderscheidingsvermogen ('power') kan het de lezer geen duidelijkheid verschaffen. Enerzijds leidt dit tot de vraag hoe men tot praktische aanbevelingen kan komen. Anderzijds kan het van belang zijn vast te stellen wanneer verder onderzoek naar een bepaalde therapie niet meer zinvol is.

Traditioneel worden resultaten van verschillende onderzoeken samengevat in een overzichtartikel. Op basis van inzicht en overzicht tracht de schrijver tot een uitgebalanceerd oordeel te komen. Dat dit niet altijd even goed lukt, valt met name op wanneer een aantal overzichtartikelen en consensusverslagen op een rij wordt gezet. Dit is bijvoorbeeld gedaan met betrekking tot richtlijnen voor de behandeling van asthma bronchiale.⁵ De bewijsvoering om de richtlijnen te ondersteunen bleek in belangrijke mate gebrekkelijk te zijn. Vaak werd onvoldoende rekening gehouden met andere, niet gerapporteerde variabelen. In slechts de

PRIKBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Zalcitabine (Hivid [®]) antiviraal middel	17
Nicorandil (Ikorel [®]) onderhoudsbehandeling stabiele angina pectoris	17

VARIATIES

Ferrogluconaat (Losferron [®]) bruistablet	18
--	----

LET OP!

Clomifeen en ovariumtumoren	18
-----------------------------------	----

ALLERLEI

Huisarts en patiënt denken nogal eens verschillend	19
Vragen van patiënten over geneesmiddelen	19

MAGISTRAAL

Salicylzuurcolloidum bij wratten	19
--	----

EPIDEMIOLOGIE

Cholesterolverlaging bij coronaire hartziekten vermindert de mortaliteit	20
---	----

PROEFSCHRIFT

Langdurige antistolling na een hartinfarct nuttig	20
---	----

GVS IN HET KORT

Wijzigingen 1 oktober 1994 tot 1 februari 1995	21
--	----

BOEKENPLANK

Nieuw rapport over euthanatica	21
--------------------------------------	----

* Prof dr DE Grobbee, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

helpt van de onderzoeken werd melding gemaakt van de aard en/of de grootte van het te verwachten effect. Zelden werden bijwerkingen genoemd en nooit de kosten.⁵

Gegevensverzameling voor een meta-analyse

Het bundelen van gegevens uit verschillende onderzoeken kan ten koste gaan van de juistheid (validiteit) van het resultaat. Zoals Thacker het formuleerde: '... sophisticated statistics will not improve poor data but could lead to unwarranted comfort with one's conclusion'.⁶ Een zorgvuldige en complete verzameling van de gegevens waarmee de meta-analyse plaatsvindt is van groot belang. Hierbij wordt de onderzoeker belemmerd doordat niet elk aangevangen klinisch onderzoek uiteindelijk als publikatie verschijnt: publikatieselectie ('publication bias').

Publikatieselectie. De twee belangrijkste redenen waarom een onderzoek niet in de literatuur verschijnt, zijn gebrek aan kwaliteit en een als negatief beschouwde, niet-significante uitkomst. Gebrek aan kwaliteit, waardoor een publikatie als slecht door een vakdeskundige wordt beoordeeld, is een goede reden een onderzoek niet in een meta-analyse te betrekken. Het systematisch ontbreken in een meta-analyse van goed onderzoek met een niet-significante uitkomst kan echter leiden tot het overschatten van het effect van een therapie. Met name kleine onderzoeken die door hun beperkte omvang geen significant resultaat kunnen laten zien, zouden na samenvoeging met de resultaten van andere juist kunnen bijdragen aan een meta-analyse.

Een goede oplossing voor dit probleem is nog niet voorhanden. Soms trachten onderzoekers door persoonlijke contacten met collega's te achterhalen welke onderzoeken niet gepubliceerd zijn. Ook bestaan er databestanden met zowel gepubliceerde als ongepubliceerde onderzoeken, bijvoorbeeld die van de Cochrane Collaboration. Dit brengt echter het risico met zich mee dat kwalitatief slecht onderzoek meeweegt en de resultaten van de analyse beïnvloedt. Doorgaans gaat men dan ook in een meta-analyse alleen uit van gepubliceerde, door vakdeskundigen beoordeelde ('peer reviewed'), onderzoeksresultaten.

Er zijn voorstellen gedaan om, nadat een meta-analyse is afgesloten, een statistische schatting te maken van de hoeveelheid niet-gepubliceerd 'negatief' onderzoek dat nodig is om het resultaat van een meta-analyse naar nul terug te brengen. Een taxatie dus, van het aantal negatieve resultaten dat nodig zou zijn om ook de uitkomst van de meta-analyse negatief te maken. Als het om onderzoek onder vele patiënten gaat, maakt dat een grote invloed van publikatieselectie onwaarschijnlijk. Een dergelijke analyse is echter niet erg gebruikelijk. Het instellen van een register waarin alle lopende onderzoeken zijn opgenomen, is waarschijnlijk een belangrijke bijdrage aan de oplossing van het probleem. Zo'n index heeft bijvoorbeeld de Amerikaanse Food and Drug Administration.

Selectieve citatie. Een ander probleem bij het verzamelen van onderzoeken voor een meta-analyse is de selectieve citatie ('citation bias'). Het komt nogal eens voor,

dat onderzoeken die een wenselijke uitkomst hebben vaker in andere onderzoeken en in overzichtsartikelen worden geciteerd dan onderzoeken die een minder gewenst resultaat hebben laten zien. Dit is bijvoorbeeld onlangs gebleken bij de resultaten van onderzoeken naar de effectiviteit van primaire preventie van hart- en vaatziekten door cholesterolverlaging.⁷ Dit betekent dat geschikt onderzoek niet alleen kan worden gezocht op basis van citaties in andere publicaties. Van elementair belang is een grondige en systematische inventarisatie van de literatuur, inclusief het raadplegen van geautomatiseerde literatuurbestanden, zoals Medline.

Insluitingscriteria. Als volgende stap dient men vast te stellen op grond waarvan onderzoeken in de analyse worden betrokken: de in- en uitsluitingscriteria van de meta-analyse. Zo kan men besluiten alleen onderzoek op te nemen met een bepaalde vorm van therapie of een bepaalde effectmaat, zoals sterfte. Ook kunnen aspecten van de onderzoeksopzet, zoals randomisering, blinding en grootte (patiëntenaantallen), als insluitingscriteria worden gebruikt. Het verslag van de meta-analyse dient deze be-

1. Beperkte beoordelingslijst kwaliteitsaspecten van onderzoek (met toestemming overgenomen uit ref. 8)	
1. (a) Werden de patiënten gerandomiseerd in behandelingsgroepen ingedeeld?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
(b) Hoe is de beschrijving van de randomisatie?	<input type="checkbox"/> Voldoende <input type="checkbox"/> Redelijk <input type="checkbox"/> Onvoldoende
(c) Kunnen er afwijkingen zijn opgetreden bij de indeling in behandelingsgroepen? (bv. wanneer artsen niet geblindeerd de behandelingsgroepen indeelden)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
2. (a) Zijn de criteria voor de uitkomstmaten beschreven?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
(b) Waren de criteria objectief?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Gedeeltelijk <input type="checkbox"/> Nee
(c) Waren de beoordelaars van de uitkomst geblindeerd voor de behandeling?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
3. (a) Waren de criteria voor in- en exclusie duidelijk gedefinieerd?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Gedeeltelijk <input type="checkbox"/> Nee
(b) Is bekend hoeveel patiënten van het onderzoek werden uitgesloten? (vanwege logistieke redenen, weigeren toestemming, niet in aanmerking komend)	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Gedeeltelijk <input type="checkbox"/> Nee
4. (a) Werd de therapie voor de behandelingsgroep volledig beschreven?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Gedeeltelijk <input type="checkbox"/> Nee
(b) Werd de therapie voor de controlegroep volledig beschreven?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Gedeeltelijk <input type="checkbox"/> Nee
5. (a) Was er een statistische analyse? toets vermeld?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
p-waarde vermeld?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
(b) Is de statistische analyse geëigend?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
(c) Indien de uitkomst negatief is, werden betrouwbaarheidsintervallen of achteraf het statistisch onderscheidingsvermogen berekend?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee
(d) Werd de grootte van de patiëntengroep vóór het onderzoek gerechtvaardigd?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee

slissingen te vermelden om de lezer te kunnen laten beoordelen wat de waarde van de samenvattende analyse is.

Kwaliteitsbeoordeling. Naast deze selectie is het ook mogelijk de in de meta-analyse betrokken onderzoeken een kwaliteitsoordeel te geven. Een voorbeeld van een kwaliteitschecklist is weergegeven in figuur 1.⁸ Op basis van zo'n kwaliteitscore kan men besluiten om bepaalde onderzoeken niet verder in de analyse te betrekken. Ook kan men een aparte analyse voor onderzoeken van verschillende kwaliteit verrichten. Tevens kan worden nagegaan of de kwaliteit van een onderzoek van invloed is op de grootte van het waargenomen effect. Dit gebeurt met behulp van stratificatie of multivariabele analysetechnieken.

Voor de kwaliteitsbeoordeling van een onderzoek zijn verschillende methoden ontwikkeld die redelijk reproduceerbaar zijn.⁹ Het effect van deze kwaliteitsbeoordeling in meta-analysen werd op basis van 129 onderzoeken naar zeven verschillende behandelingsvormen geanalyseerd. Daarbij kon geen systematische samenhang worden vastgesteld tussen de kwaliteitscore en het therapie-effect.¹⁰ Wel bleek de kwaliteit van recenter gepubliceerd onderzoek beter dan van ouder onderzoek. Hoewel kwaliteit van onderzoek in een meta-analyse zeker van belang is, is er geen overeenstemming hoe deze het beste is te bepalen.

Gegevensextractie. Zodra is besloten welke onderzoeken deel uit zullen maken van de analyse, dienen de diverse onderzoeksresultaten op een eenduidige en consistente wijze uit de publikaties te worden verkregen. Bij voorkeur dient deze gegevensverzameling door meer dan één onderzoeker te gebeuren, zodat men in geval van discrepanties tot consensus kan komen. Ook is voorgesteld om deze gegevensverzameling geblindeerd te laten plaatsvinden door alleen de methode- en resultatenparagrafen uit publikaties te gebruiken om beïnvloeding van de beoordelaars te beperken. De gegevens dienen zoveel mogelijk 'ruw' te zijn, dus absolute aantallen (deelnemers, voorvallen) in plaats van percentages te betreffen. In de meta-analyse worden deze aantallen vervolgens weer teruggebracht tot effectschattingen, zoals relatieve risico's en proporties.

Deskundigheid. Een belangrijke determinant van de kwaliteit van een meta-analyse is de deskundigheid van de onderzoeker die de meta-analyse verricht. Deze zal niet alleen de principes en methoden van meta-analyse adequaat moeten toepassen. Op basis van kennis en inzicht in het onderzochte probleem zal deze ook de criteria voor in- en uitsluiting van onderzoek moeten vaststellen. Tenslotte zal hij of zij de bevindingen in het juiste perspectief moeten plaatsen ten opzichte van kennis uit andere bron.

Bepaling van het samengevat effect

Nadat de gegevens zijn verzameld, is de belangrijkste volgende stap in een meta-analyse het berekenen van een samengevat ('gepooled') effect. Een eerste oordeel zou men kunnen verkrijgen door het aantal onderzoeken dat een significant effect vond te vergelijken met het aantal dat een niet-significant effect vaststelde. Deze werkwijze is ook niet ongebruikelijk in traditionele overzichtartikelen.

Figuur 2A vat tussen 1959-1986 gehouden onderzoeken samen naar het effect van streptokinase bij patiënten met een acuut myocardiinfarct. Hieruit blijkt dat van de 20 onderzoeken er slechts vier een significant effect op de overleving lieten zien. De constatering dat streptokinase dus geen positieve invloed zou hebben op de overleving is echter onjuist. Een andere aanpak is simpelweg het gemiddelde berekenen van de relatieve risico's uit elk afzonderlijk onderzoek. In dit geval levert dat een gemiddeld relatief risico op van 0,94, ofwel een reductie in sterfte met 6%. Het bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval, ofwel de 95% zekerheid dat de waarde echt tussen twee bepaalde grenzen ligt, loopt echter van 0,65 tot 1,23. Omdat ook de waarde 1 binnen het betrouwbaarheidsinterval valt, kan het relatieve risico van 0,94, dus de vermindering van het risico met 6%, ook door het toeval zijn gevonden. Daarmee is het resultaat niet significant. Een bezwaar van deze berekeningsmethode is echter dat alle onderzoeken even zwaar tellen, ongeacht de grootte van het patiëntenaantal.

Er zijn verschillende methoden ontwikkeld om de grootte van de onderzoeken mee te laten wegen. Met de zogenaamde Mantel-Haenszel-methode wordt gewogen door middel van de omgekeerde waarde van de variantie in de individuele onderzoeken.¹¹ Hierdoor kent men aan grote onderzoeken een zwaarder gewicht toe dan aan kleine. Deze aanpak is vrij gebruikelijk, ook buiten de meta-analyse. Voor de streptokinase-onderzoeken in figuur 2A leidt deze berekening tot een samengevat relatief risico van 0,76 [95% BI = 0,66-0,88]. Eenvoudiger is het om één samenvattende twee-bij-twee tabel te maken met in de vier cellen de opgetelde aantallen uit alle onderzoeken (zie fig. 3).

3. Twee-bij-twee tabel streptokinase-onderzoeken

	sterfte	overleving	totaal
behandeld	412	2260	2672
controle	501	2111	2612

Aldus wordt een samengevat relatief risico op sterfte verkregen van $412/2672 : 501/2612 = 0,80$ [95% BI = 0,68-0,91]. Doorgaans ligt deze eenvoudige schatting zeer dicht bij die volgens Mantel-Haenszel en is zij valide te gebruiken.

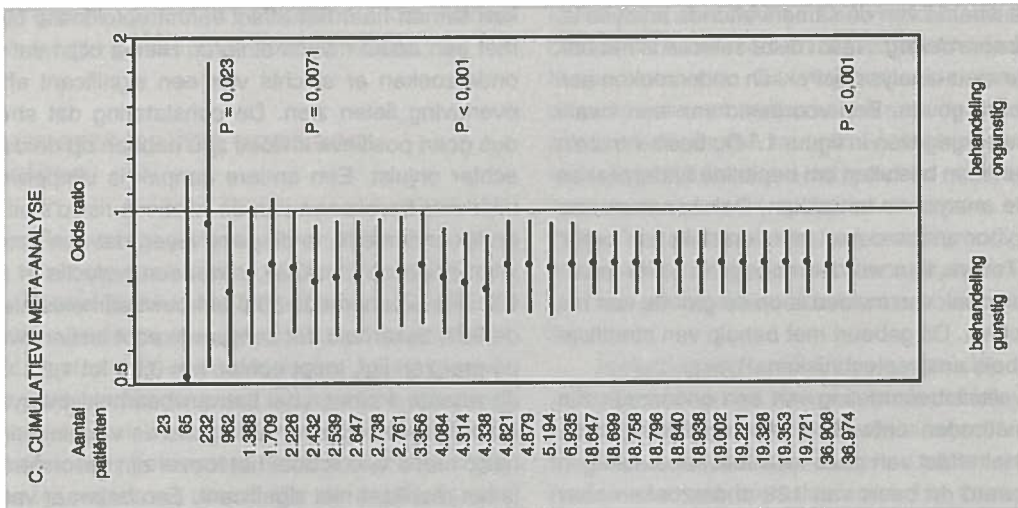
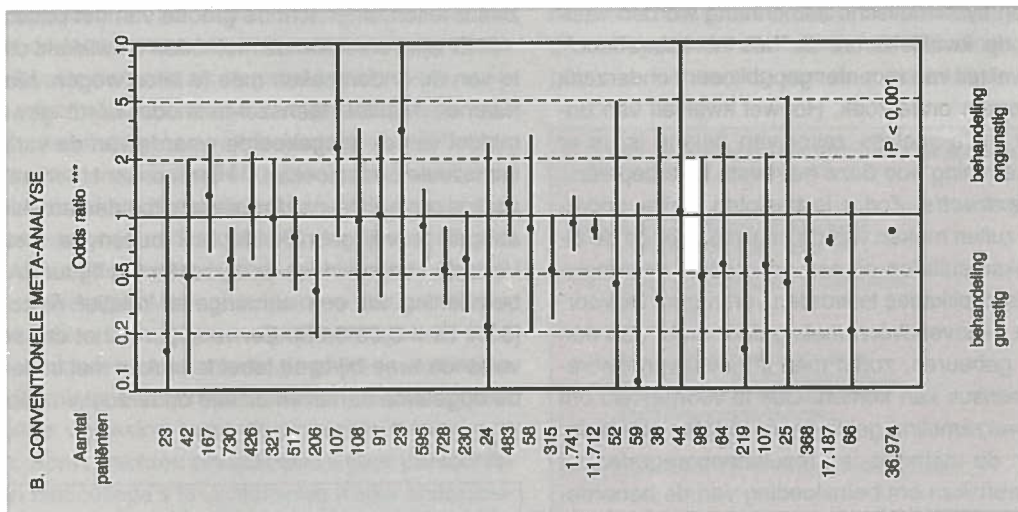
Bij de laatste twee beschreven methoden is het samengevatte relatief risico dus wèl significant. In beide methoden gaat men er impliciet van uit dat verschillen in effect tussen onderzoeken het gevolg zijn van toevallige variatie. De afwijkingen rondom het gemiddelde effect zijn toe te schrijven aan de grootte van het onderzoek. Hierdoor zal er uiteindelijk sprake zijn van één, typisch effect van de behandeling. Deze veronderstelling hoeft echter niet altijd juist te zijn.

2. GEGEVENS OVER STERFTE UIT GERANDOMISEERDE ONDERZOEKEN NAAR HET EFFECT VAN STREPTOKINASE BIJ EEN ACUUT MYOCARDINFARCT

Onderzoek	Jaar	Sterfte behandeld	Sterfte controle	Relatief risico op sterfte	P-waarde
Fletcher	1959	1/12	4/11	0,2	NS*
Dewar	1963	4/21	7/21	0,8	NS
European 1	1969	20/63	15/84	1,3	NS
European 2	1971	69/373	94/357	0,7	< 0,02
Heikenheimo	1971	22/219	17/207	1,2	NS
Italian	1971	19/164	18/157	1,0	NS
Australian 1**	1973				
Frankfurt 2	1973	13/102	29/104	0,5	< 0,01
NHLBI SMIT	1974	7/53	3/54	2,4	NS
Frank	1975	6/55	6/53	1,0	NS
Valere	1975	11/49	9/42	1,0	NS
Klein	1976	4/14	1/8	2,6	NS
UK Collab	1976	43/302	52/283	0,9	NS
Austrian	1977	37/352	65/376	0,6	< 0,01
Australian 2	1977	51/376	63/371	0,8	NS
Laserra	1977	1/13	3/11	0,3	NS
N Ger Collab	1977	63/249	51/234	1,2	NS
Witchitz	1977	5/32	5/26	0,8	NS
European 3	1979	25/156	50/159	0,5	< 0,01
ISAM	1986				
GISSI 1	1986				
Olson	1986				
Baroffio	1986	5/28	5/24	0,9	NS
Schreiber	1986				
Cribier	1986	1/19	4/19	0,3	NS
Sainsous	1986				
Durand	1987				
White	1987				
Bassand	1987				
Vlay	1988				
Kennedy	1988				
ISIS-2	1988				
Wisenberg	1988				
TOTAAL		412/2672	501/2612	0,94 (gemiddeld RR) 0,76 (Mantel-Haenszel) 0,80 (twee-bij-twee)	

* NS = niet significant
** in deel A samengevoegd met Australian 2

A: overgenomen met toestemming uit ref. 18



*** de odds ratio's zijn als een punt weergegeven op een logaritmische schaal; de bijbehorende lijn geeft het betrouwbaarheidsinterval weer

B/C: overgenomen met toestemming uit ref. 16

Verschillen tussen onderzoeken: heterogeniteit

Heterogeniteit in resultaat wil zeggen dat verschillen in effectiviteit van behandeling in afzonderlijke onderzoeken niet het gevolg zijn van toeval. Deze worden veroorzaakt door verschillen in de wijze van behandelen of in de onderzochte patiënten. Vaak is het uitgangspunt bij een meta-analyse dat alle onderzoeken een zelfde onderliggend effect zichtbaar maken. Het doel is dan om tot een meer precieze schatting van dat effect te komen. Soms zal echter ook met de mogelijkheid rekening moeten worden gehouden dat het effect verschillend is voor bijvoorbeeld afzonderlijke patiëntengroepen. In dergelijke gevallen biedt een meta-analyse de mogelijkheid om, naast algemene effecten, naar factoren te kijken die een dergelijk verschil in effect tussen onderzoeken kunnen verklaren. In een meta-analyse van onderzoeken naar de effecten van zoutbeperking op de bloeddruk bleek bijvoorbeeld, dat de leeftijd van de deelnemers in de betrokken onderzoeken verband hield met de effectiviteit van de interventie. Hoe ouder de onderzochte groep, des te duidelijker was het bloeddrukverlagend effect.¹²

Verder is het mogelijk om 'sub-meta-analysen' te verrichten van onderzoeken die een gemeenschappelijk kenmerk hebben. Zo werd in een meta-analyse het effect onderzocht van β -blokkers na een myocardinfarct. De grootste gemiddelde vermindering in sterfte bleek op te treden in onderzoeken met β -blokkers die β_1 -selectief waren en geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit hadden. Een ander voorbeeld is onderzoek naar het belang van het aanvangsrisico van patiënten bij een bepaalde preventieve therapie. Dit belang werd recent aangetoond voor onder meer cholesterolverlagende middelen¹³ en al eerder voor antihypertensiva.¹⁴

Een goede manier om factoren te onderzoeken die verschillen in effectiviteit kunnen verklaren, is om onderzoeken grafisch naar verschillende kenmerken te rangschikken. Men kan dan nagaan of er een patroon in het bereikte effect valt waar te nemen. Statistische toetsen zijn hierbij slechts van beperkte waarde.¹⁵

Cumulatieve meta-analyse

De cumulatieve meta-analyse is een meta-analyse die steeds wordt herhaald wanneer er nieuwe onderzoeksresultaten bijkomen.¹⁶ Deze methode biedt soms de mogelijkheid om trends in effectiviteit waar te nemen. Wanneer in de loop van de tijd een verandering in effectiviteit optreedt zou dit het gevolg kunnen zijn van veranderingen in de aard of in de dosering van het toegepaste geneesmiddel. Ook is het mogelijk om aldus vast te stellen op welk tijdstip de effectiviteit of schadelijkheid van een behandeling voldoende consistent en precies is aangetoond. Op basis van die vaststelling zou men kunnen besluiten om de behandelingsrichtlijnen aan te passen. Ook zou dit kunnen betekenen dat lopend onderzoek wordt gestaakt en nieuw onderzoek over-

bodig wordt. Met behulp van een cumulatieve meta-analyse is bijvoorbeeld nagegaan hoe onderzoeksresultaten de aanbevelingen van experts in handboeken en overzichtsartikelen beïnvloedden.¹⁷ Zo bleek dat de aanbeveling voor gebruik van thrombolytica bij een acuut myocardinfarct achterliep bij de bevindingen uit onderzoeken. De redenen waarom wel of geen consequenties aan onderzoeksresultaten worden verbonden zijn niet altijd gemakkelijk te achterhalen.¹⁷

Figuur 2B toont het resultaat van een conventionele meta-analyse, gebaseerd op 33 tussen 1959-1988 gepubliceerde onderzoeken naar het effect van streptokinase. In figuur 2C is het resultaat van een cumulatieve meta-analyse te zien, gebaseerd op dezelfde onderzoeksresultaten.

De schatting van het relatief risico in elk onderzoek is in figuur 2B als een punt weergegeven. Het relatief risico is berekend als 'odds ratio'. Deze odds ratio is vergelijkbaar met het relatief risico. Een odds ratio van 1 betekent geen verschil in resultaat tussen behandelings- en controlegroep. Een odds ratio > 1 staat voor een ongunstig resultaat in de behandelings- ten opzichte van de controlegroep. De horizontale lijnen geven het betrouwbaarheidsinterval weer, dat breed is bij een kleine en smal is bij een grote patiëntengroep. Indien de horizontale de verticale lijn snijdt, is het resultaat niet significant. Onderaan staat het samengevat behandelingsresultaat van alle 36.974 patiënten: de waarde van de odds ratio ligt links van de verticale lijn en het betrouwbaarheidsinterval snijdt deze niet: de behandeling is significant gunstig.

Uit de cumulatieve meta-analyse in figuur 2C blijkt dat reeds in 1973 sprake was van een consistente en significante risicoreductie met een relatief risico van 0,74. Navolgende onderzoeken lieten die schatting vrijwel onaangetaast. Toch zijn daarna onder meer nog twee zeer grote onderzoeken opgezet en gepubliceerd: in 1986 GISSI-1 (11.712 patiënten) en in 1988 ISIS-2 (17.187 patiënten). Hierdoor werd het relatief risico niet wezenlijk beïnvloed, maar alleen het betrouwbaarheidsinterval versmald.

Voorzichtige interpretatie

Toch dienen (cumulatieve) meta-analysen voorzichtig te worden geïnterpreteerd. Het kan immers nuttig zijn om een bepaald onderzoek bij andere patiëntengroepen of omstandigheden uit te voeren. Verder geldt voor meta-analysen in het algemeen dat deze vaak slechts één of enkele effecten van een interventie nagaan. Voorts kan het belangrijk zijn om de bijwerkingen voldoende te kennen. Zo is bij de thrombolytica de sterfte weliswaar een belangrijke uitkomst, maar in een afweging of aanbeveling dient tevens het risico op bloedingen te worden betrokken. Inzicht in de bijwerkingen is ook van belang voor een keuze tussen twee geneesmiddelen met een gelijk effect bij een onschuldige aandoening.

Belangrijk bij de interpretatie is een goede vertaling van het resultaat naar de praktijk. Zijn de patiënten en de omstandigheden vergelijkbaar met die in de eigen (huisartsen)praktijk? Is bijvoorbeeld bij een preventieve therapie

hun aanvangsrisico wel hetzelfde? Hoeveel patiënten zullen gedurende hoeveel jaren moeten worden behandeld om één ongewenst voorval te voorkomen? Is het in de meta-analyse gevonden significante resultaat in de praktijk wel klinisch relevant? Twee voorbeelden van zo'n interpretatie van de resultaten van een meta-analyse zijn te vinden in *Gebu 1993; 27: 15-19 en 1994; 28: 8-12*. Hierin wordt eveneens aangetoond dat een berekening ook met andere effectmaten dan het relatief risico mogelijk is, bijvoorbeeld met het risicoverschil.

Conclusie en samenvatting

De meta-analyse is een methode om op kwantitatieve wijze resultaten van verschillende onderzoeken samen te vatten. Het is een hulpmiddel om het effect van een bepaalde therapie preciezer en soms sneller vast te stellen dan op basis van individuele onderzoeken mogelijk is. De principes en methoden van meta-analyse zijn redelijk goed omschreven. Aangetoond is dat de uitkomsten een nuttige bijdrage kunnen leveren aan een rationele therapie.

De meta-analyse kent echter ook een aantal beperkingen. Selectieve publicatie en citatie, en daardoor selectieve inclusie van onderzoeken, kunnen tot een over- of onderschatting van het werkelijke effect leiden. Bovendien is informatie doorgaans slechts te vinden over één of enkele uitkomsten van de interventie. Beslissingen in de therapie kunnen echter mede door andere effecten of bijwerkingen worden bepaald. Terwijl men in meta-analysen nogal eens nadrukkelijk naar één 'typisch' effect zoekt, is er vaak reden om juist naar heterogeniteit, wat de patiëntengroepen of de omstandigheden betreft, tussen de onderzoeken te kijken.

Evenals voor een gewone analyse geldt ook voor de meta-analyse dat het niet een statistische procedure is die de onderzoeker automatisch tot een nuttig en valide resultaat brengt. De belangrijkste voorwaarde voor het juist gebruik van deze techniek is een voldoende deskundigheid van de onderzoeker op het gebied van de vraagstelling. De bevindingen dienen altijd in het licht te worden geplaatst van kennis en inzichten uit andere wetenschappelijke bron. Bij een vertaling naar een aanbeveling voor de praktijk is onder meer de vraag van belang of het gevonden significante behandelingsresultaat ook werkelijk klinisch relevant is. ■

Trefwoorden: meta-analyse; cumulatieve - ; heterogeniteit; publicatieselectie; selectieve citatie

Stofnaam
streptokinase

Merknaam®
Kabikinase, Streptase

Begrippenlijst

Betrouwbaarheidsinterval: maat voor de invloed van het toeval op het onderzoeksresultaat. De waarde van het effect wordt met een bepaalde waarschijnlijkheid opgegeven, bv. 95%. Dat betekent dat de boven- en ondergrens van het interval in 95% van de gevallen de werkelijke waarde omsluiten.

Relatief risico: quotiënt van twee risico's of van twee incidentiecijfers. Maat voor de sterkte van de samenhang tussen bijvoorbeeld een interventie en een effect.

Odds ratio (OR): dit is een benadering van het relatief risico (RR). OR en RR worden vaak door elkaar gebruikt. Het woord 'odds' is afkomstig uit het Angelsaksische kansspel-jargon. De odds op winst is de kans op winst gedeeld door de kans op verlies.

Stratificatie: onderverdelen van een gegevensbestand in strata volgens subcategorieën met verschillende karakteristieken, bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, enz. Deze karakteristieken zijn meestal de mogelijke versturende variabelen. Opsplitsing kan plaatsvinden bij de opzet van het onderzoek of tijdens de analyse.

Multivariabele analyse = multivariate analyse: statistische methode die bij de analyse van een onderzoek wordt toegepast om vertekening van de resultaten tegen te gaan. Meerdere variabelen kunnen zodoende tegelijkertijd in de analyse worden betrokken.

Literatuurreferenties

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425.
2. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
3. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-455.
4. Egger M, Davey Smith G, Song F, Sheldon T. Making sense of meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1993; 2: 65-72.
5. Gibson P. Asthma guidelines and evidence-based medicine [brief]. *Lancet* 1993; 342: 1305.
6. Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988; 259: 1685-1689.
7. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305: 15-19.
8. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 255-265.
9. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D et al. A method for assessing the quality of a randomized controlled trial. *Controlled Clin Trials* 1981; 2: 31-49.
10. Emerson JD, Burdick E, Hoaglin DC, Mosteller F, Chalmers TC. An empirical study of the possible relation of treatment differences to quality scores in controlled randomized clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1990; 11: 339-352.
11. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748.
12. Grobbee DE, Hofman A. Does sodium restriction lower blood pressure? *Br Med J Clin Res Ed* 1986; 293: 27-29.
13. Davey Smith G, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 1367-1373.
14. Bots ML, Grobbee DE, Hofman A. High blood pressure in the elderly. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 294-314.
15. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical trials. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-233.
16. Lau J, Antman EM, Jimenez-Siva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
17. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-248.
18. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-585.

Aanvullende literatuur

- Bouter ML. Meta-analyse: controleerbaar en reproduceerbaar literatuuronderzoek als basis voor rationele beslissingen in de gezondheidszorg. Amsterdam: Amsterdam University Press, 1994.
- Hofman A, Grobbee DE, Lubsen J. Klinische epidemiologie. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1995: In druk.
- Offerhaus L. De betekenis van klinische trials voor de dagelijkse praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 2107-2109
- Rosendaal FR, Everdingen JJE van. Cumulatieve meta-analyse als ultieme waarheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1591-1594.
- Veldhuizen van Zanten SJO, Boers M. Meta-analyse: de kunst van het systematisch overzicht. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1594-1599.
- Wijden CL van der, Overbeke AJPM. Gerandomiseerde klinische trials in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 1607-1610.

NIEUWE GENEESMIDDELEN

In deze rubriek worden nieuwe geneesmiddelen besproken, kort nadat ze in de handel zijn gebracht. Van sommige produkten kan de plaatsbepaling slechts voorlopig zijn omdat nog relatief weinig bekend is over de veiligheid en effectiviteit. Toch menen we dat een vroeg commentaar van belang kan zijn voor de praktijk. Wanneer na verloop van tijd nieuwe gegevens daartoe aanleiding geven komen we op de eerste bespreking terug. De prijzen zijn berekend aan de hand van de KNMP-taxe van januari 1995, inkooprijzen excl. BTW, tenzij anders aangegeven.

Zalcitabine

Hivid® (Roche Nederland BV)
Tablet 0,375 en 0,75 mg
antiviraal middel

Zalcitabine (2'3'-dideoxycytidine of ddC) is na zidovudine en didanosine (*Gebu* 1993; 27: 40-41) het derde nucleoside-analoon dat in ons land in de handel is. Het is een 'reverse-transcriptase'-remmer en heeft een virustatische activiteit. Het remt de HIV-replicatie, maar heeft geen effect nadat viraal DNA in de gastheercel is geïncorporeerd. Het is geregistreerd voor monotherapie bij volwassen patiënten met een HIV-infectie in een gevorderd stadium, die bij gebruik van zidovudine ernstige toxische reacties kregen of bij wie een verergering van de ziekte optrad. In tegenstelling tot in Nederland is zalcitabine in de VS alleen geregistreerd voor combinatietherapie met zidovudine zodat veel onderzoek hierop betrekking heeft.

Zalcitabine lijkt als monotherapie minder werkzaam te zijn dan zidovudine. Uit een onderzoek bleek dat met zalcitabine na één jaar de overlevingskans significant lager was en de ziekteprogressie sneller verliep dan

met zidovudine. In een ander onderzoek werden patiënten in een doorgaans verder gevorderd ziektestadium betrokken, die zidovudine niet verdroegen of er onvoldoende baat bij hadden. Bij hen bleek zalcitabine even effectief in het vertragen van de ziekte en de mortaliteit als didanosine. Aangevoerd is dat zalcitabine, evenals didanosine, nog effectief kan zijn wanneer resistentie tegen zidovudine is opgetreden. Er bestaat waarschijnlijk echter een vrijwel volledige kruisresistentie met didanosine. Momenteel onderzoekt men niet alleen combinatietherapieën, maar ook behandelingsmethoden waarbij alternerend zidovudine en zalcitabine of didanosine wordt gebruikt. Het doel hiervan is onder meer om de resistentie-ontwikkeling tegen zidovudine te vertragen en de bijwerkingen beperkt te houden.

Een nadeel van de nucleosideanaloga is dat rekening dient te worden gehouden met het optreden van ernstige bijwerkingen. De belangrijkste van zalcitabine is, evenals van didanosine, perifere neuropathie. Deze treedt bij circa 20% van de patiënten op, waarna bij ongeveer de helft van hen de toediening moet worden gestaakt. Andere frequent gemelde bijwerkingen zijn mondulcera, misselijkheid, braken, buikpijn, dysfagie, huiduitslag en jeuk, hoofdpijn, duizeligheid, myalgie, artralgie, vermoeidheid en faryngitis. Daarnaast kan ook pancreatitis optreden, zij het veel minder frequent (<1%) dan bij didanosine (\pm 8%). De kans op beenmergsuppressie is voor zalcitabine, evenals voor didanosine, aanzienlijk kleiner dan bij het gebruik van zidovudine. Het bijwerkingenprofiel van zalcitabine en didanosine komt meer met elkaar overeen dan met dat van zidovudine.

De veiligheid van zalcitabine bij zwangeren, kinderen onder de 13 jaar en personen met een asymptomatische HIV-infectie is niet vastgesteld. Gelijktijdig gebruik van middelen, die in verband zijn gebracht met het op-

treden van perifere neuropathie (bv. fenytoïne) of pancreatitis (bv. pentamidine i.v.), moet worden vermeden. De aanbevolen dosering voor zalcitabine bedraagt 0,75 mg 3 dd. Gelijktijdig gebruik met didanosine wordt momenteel afgeraden.

Plaatsbepaling

Zalcitabine is na didanosine het tweede antivirale middel dat is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een HIV-infectie, indien zidovudine te veel bijwerkingen geeft of onvoldoende werkt. Zalcitabine en didanosine vertonen met elkaar veel meer overeenkomsten in indicatie, effectiviteit en bijwerkingen dan met zidovudine. Het is nauwelijks mogelijk om op grond van de effectiviteit een voorkeur uit te spreken voor zalcitabine of didanosine. Hoewel zalcitabine in Nederland nu alleen voor monotherapie is geregistreerd, zou uit onderzoek wel eens naar voren kunnen komen dat de waarde ervan in combinatietherapieën groter is.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen
zalcitabine	Hivid	2,25 mg	466,75
didanosine	Videx	400 mg	466,75
zidovudine	Retrovir	1500 mg	1643,45

Nicorandil

Ikorel® (Rhône-Poulenc Rorer BV)
Tablet 10 en 20 mg
onderhoudsbehandeling stabiele angina pectoris

Nicorandil, ofwel 2-(nicotinamido)ethylnitraat, is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van stabiele angina pectoris, waarbij β -blokkers onvoldoende werkzaam of contraïndiceerd zijn. Het middel wordt gepresenteerd als een 'kaliumkanaalopener met een aanvullend nitraateffect'. Andere als kaliumkanaalopener

te typeren geneesmiddelen zijn krachtige arteriële vasodilatoren, zoals diazoxide en minoxidil. Nicorandil opent de kaliumkanalen, waardoor hyperpolarisatie van vasculaire celmembranen optreedt. Dit leidt tot relaxatie van de arteriële spieren en vermindering van de belasting van het hart tijdens de uitdrijvingsfase (afname 'afterload'). Voorts veroorzaakt het nitraat, via een toename van intracellulair cyclisch GMP, coronaire en veneuze vasodilatatie (afname 'preload').

In vergelijkende onderzoeken bij stabiele angina pectoris was de effectiviteit even goed als die van de nitraten, β -blokkers en calciumantagonisten. Zo werd vergeleken tussen nicorandil en isosorbidedinitraat, de eerste twee weken beide in een dosering van 3 dd 10 mg, vervolgens vier weken 3 dd 20 mg. Er was geen verschil in effectiviteit en evenmin was er sprake van het optreden van tolerantie of veranderingen in de hartfrequentie. Wel gaven beide even vaak aanleiding tot een lichte daling van de bloeddruk.

Het profiel van de bijwerkingen, contra-indicaties en interacties is in grote lijnen vergelijkbaar met dat van de nitraten. Als bijwerking treedt hoofdpijn, met name in het begin van de behandeling, vrij frequent op. Bij patiënten met decompensatio cordis, die tolerant waren voor nitraten, is de acute invloed van nicorandil onderzocht op diverse hemodynamische parameters. Hieruit zijn aanwijzingen verkregen dat nicorandil een geringere tolerantie vertoont dan de nitraten. Een verklaring hiervoor is dat wanneer het nitraateffect door tolerantie wegvalt, de kaliumkanaalopenende werking blijft voortbestaan. In vergelijkende onderzoeken ten opzichte van nitraten heeft een mogelijk verschil in tolerantie zich echter niet geuit in een betere anti-angineuze werking. De gemiddelde onderhoudsdosering is 2 dd 20 mg.

Plaatsbepaling

Er zijn enkele aanwijzingen voor een gunstige bijdrage van de kaliumkanaalopenende werking van nicorandil bij angina pectoris. Het betreft wellicht een extra dilaterend effect op de stenotische coronaire vaten en het deels omzeilen van de ni-

traattolerantie. Het wachten is echter op langdurende vergelijkende onderzoeken ten opzichte van nitraten waaruit blijkt dat deze potentiële meerwaarde klinisch relevant is. De voorlopige plaats lijkt beperkt, gezien de onzekerheid over de anti-angineuze werking van de kaliumkanaalopenende component bij langdurig gebruik. De prijs is relatief hoog zodat de patiënt dient bij te betalen.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis	prijs 30 dagen	bijbetaling 30 dagen
nicorandil	Ikorel	40 mg	60,-	25,45
isosorbidedinitraat	merk(loos), div. fabr.	60 mg	29,90-34,20	
isosorbidedimononitraat	merk(loos), div. fabr.	60 mg	26,10-34,20	
nitroglycerine	Nitrozell retard	5 mg	34,20	

VARIATIES

Ferrogluconaat

Losferron® (Will-Pharma BV)
Bruistablet 695 mg ferrogluconaat en 100 mg ascorbinezuur
nieuwe toedieningsvorm

De bruistablet bevat als werkzaam bestanddeel 695 mg ferrogluconaat, overeenkomend met 80 mg Fe²⁺, en voorts 100 mg ascorbinezuur en 214,5 mg natrium. De opgeloste vorm zou ter hoogte van het darmoppervlak een relatief grote verdeling van de ijzerionen geven, waardoor een betere resorptie zou optreden. Hierdoor zou ten opzichte van andere toedieningsvormen sneller een verhoging van het hemoglobinegehalte worden verkregen, terwijl de bijwerkingen op het maag-darmkanaal minder zouden zijn. Er is echter zeer weinig onderzoek beschikbaar. Zo is de profylaxe van anemie tijdens bloedafname voor autologe transfusie onderzocht. Eén bruistablet bleek significant beter werkzaam te zijn dan twee tabletten ijzersulfaat (210 mg Fe²⁺) met vertraagde afgifte, die bekend staan om hun geringe resorptie van ijzer. Relevant zijn langdurende vergelijkingen met normale tabletten, maar deze ontbreken vooralsnog

Plaatsbepaling

Er zijn geen onderzoeken waaruit blijkt dat de toediening van ijzer in de vorm van een bruistablet voordelen biedt boven andere toedieningsvormen. Bovendien moet, vanwege de relatief hoge prijs, veel worden bijbetaald.

stofnaam	merknaam®	gem. dag-dosis FE ²⁺	prijs 30 dagen	bijbetaling 30 dagen
ferrogluconaat	Losferron	200 mg	36,10	34,30
ferrofumaaraat	merkloos, div. fabr.	200 mg	2,95	
ferrosulfaat	Fero-Gradumet	200 mg	10,35	6,70

LET OP!

Clomifeen en ovariumtumoren

In *Gebu 1993; 27: 84-87* werd geconcludeerd dat uit casus-controle-onderzoeken sterke aanwijzingen kwamen voor een verhoogd risico op ovariumtumoren bij het gebruik van ovulatie-inducerende middelen. In deze onderzoeken kon geen onderscheid worden gemaakt tussen de middelen onderling.

Onlangs is een retrospectief cohortonderzoek verricht bij 3837 vrouwen die van 1974 tot 1985 een onvruchtbaarheidskliniek in Seattle (VS) hadden bezocht.¹ Het onderzoek vergeleek per 1 januari 1992 het risico op ovariumtumoren na het gebruik van ovulatie-inducerende middelen met het risico bij onvruchtbare vrouwen die hiermee niet waren behandeld. Het betrof clomifeen, humaan choriongonadotrofine (HCG) en humaan menopauzegonadotrofine. In de behandelde groep werden 11 (0,28%) ovariumtumoren vastgesteld tegen gemiddeld 4,4 (0,11%) die normaal in een populatie vrouwen van vergelijkbare leeftijd zijn te verwachten. Het verschil was significant.

Van de 11 vrouwen uit de behandelde groep die een ovariumtumor ontwikkelden, hadden er negen clomifeen gebruikt, waarvan vijf gedurende 12 of meer maandelijks cycli. Een dergelijke lange behandelingsperiode met clomifeen bleek samen te hangen met een significant toegenomen relatief risico op ovariumtumoren van 11

[95% BI = 1,5-82,3]. Dit was zowel bij vrouwen met als zonder bepaalde ovariële afwijkingen het geval. Bij een kortere behandelingsperiode met clomifeen en bij gebruik van HCG bestond geen verhoogd risico op ovariumtumoren.

Geconcludeerd kan worden dat er sterke aanwijzingen zijn dat langdurig gebruik van clomifeen (≥ 1 jaar) samenhangt met een verhoogd risico op ovariumtumoren.

1. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New Engl J Med* 1994; 331: 771-776.

ALLERLEI

Huisarts en patiënt denken nogal eens verschillend

Tijdens het afgelopen NHG-congres werden de resultaten gepresenteerd van een enquête over de opvattingen van huisartsen en patiënten over de waarde van medische handelingen.¹ Het betrof een steekproef van 175 huisartsen en 1000 willekeurige Nederlanders, voor het gemak in onderstaande aangeduid met 'patiënt'. Alleen de uitkomsten van de vragen over farmacotherapie geven wij weer.

	IS WAAR
1. Als een kind hoge koorts heeft is het noodzakelijk dat de koorts verlaagd wordt.	
huisarts zegt:	6%
patiënt zegt:	73%
huisarts denkt dat patiënt zegt:	71%
2. Als je tegen griep bent ingeënt, word je niet verkouden.	
huisarts zegt:	0%
patiënt zegt:	2%
huisarts denkt dat patiënt zegt:	55%
3. Als je last van hoest hebt gaat dat eerder over als je een hoestdrank gebruikt.	
huisarts zegt:	1%
patiënt zegt:	44%
huisarts denkt dat patiënt zegt:	72%
4. Voor verreweg de meeste gezondheidsklachten, waarmee de mensen bij de huisarts komen, is medische behandeling noodzakelijk.	
huisarts zegt:	5%
patiënt zegt:	35%
huisarts denkt dat patiënt zegt:	58%
5. Bij gezondheidsklachten heb je meestal meer aan een recept, dan aan goede uitleg.	
huisarts zegt:	0%
patiënt zegt:	15%
huisarts denkt dat patiënt zegt:	49%
6. De huisarts van mijn voorkeur schrijft snel medicijnen voor.	
huisarts zegt:	0%
patiënt zegt:	19%
huisarts denkt dat patiënt zegt:	46%

Uit het antwoord op vraag 1 blijkt dat de patiënt niet altijd goed op de

hoogte is van de stand van zaken rond een behandeling en dat de voorlichting kennelijk tekort schiet.

Uit de antwoorden op de overige vragen komt naar voren dat de huisarts de opvatting van de patiënt niet altijd goed beoordeelt. De patiënt denkt, volgens eigen zeggen, over een aantal zaken, zoals het nut van een griepinjectie of hoestdrank, terughoudender dan de huisarts denkt. Ook is de door de patiënt gepercipieerde noodzaak tot medisch handelen bij gezondheidsklachten (vraag 4) in het algemeen minder groot dan de huisarts denkt. De patiënt acht een goede uitleg belangrijker dan de huisarts denkt (vraag 5). Verder overschat de huisarts in belangrijke mate de wens om snel een recept voorgeschreven te krijgen (vraag 6). Volgens de enquête is in het profiel van de gewenste huisarts duidelijk plaats voor terughoudendheid in het voorschrijven. Verder wordt geconcludeerd dat de patiënt een huisarts wil die niet altijd snel verwijst, die wel snel een onderzoek aanvraagt, die de patiënt betreft bij het nemen van beslissingen en die vooral een goede uitleg geeft.

Bedacht dient te worden dat niet specifiek de mening is onderzocht van patiënten die de huisartsenpraktijk (vaak) bezoeken. In de perceptie door de huisarts over hetgeen de patiënt denkt, spelen waarschijnlijk de patiënten die relatief vaak de huisarts consulteren, een belangrijke rol.

1. Oudkerk R. Enquête NHG: huisarts en zinvol handelen [voordracht]. Amsterdam 21-11-1994.

Vragen van patiënten over geneesmiddelen

Sinds 1990 is de Geneesmiddel-Infolijn van de KNMP in bedrijf. Dit is een gratis 06-nummer waar het publiek vragen over geneesmiddelen kan voorleggen aan een apotheker. In 1993 maakten per week ongeveer 180 bellers, waarvan 67% vrouw was, gebruik van deze mogelijkheid. Of en waarom de vraag al dan niet aan de eigen apotheker of arts is voorgelegd, is niet nagegaan.

Onlangs zijn de vragen, die gedurende drie willekeurige weken in de afgelopen jaren werden gesteld, nader

geanalyseerd.¹ De meeste vragen (53%) hadden betrekking op de farmacotherapie, zoals de werking en bijwerkingen van een bepaald geneesmiddel. Minder vaak betrof het vragen over de vergoeding (15%), de farmaceutische eigenschappen (11%) en de indicatie (8%).

De meeste vragen (14%) werden gesteld over de antipsychotica, anxiolytica, hypnotica en sedativa. Het ging vooral om bijwerkingen van en verslaving aan benzodiazepinen. Op de tweede plaats (9%) kwamen de antidepressiva, met name vragen over de bijwerkingen van en mogelijke verslaving aan fluoxetine, en de psychostimulantia. Verder was er veel belangstelling voor geslachtshormonen en ovulatie-inducerende middelen, analgetica (m.n. de vergoeding van sumatriptan) en β -blokkers.

Mogelijk bieden de gestelde vragen aanknopingspunten voor het verbeteren van de voorlichting aan de patiënt. Zo kunnen arts en apotheker extra aandacht besteden aan de vermelde geneesmiddelengroepen. Vooral aan objectieve, ook schriftelijke, informatie over de werking, bijwerkingen en verslavingsgevaars van psychotrope stoffen bestaat behoefte.

1. Toom E van der, Pasman M, Hielema AP, Vos R, Jong-van den Berg LTW de. De Geneesmiddel-Infolijn een bron van informatie, niet alleen voor patiënten. *Pharm Weekbl* 1994; 129: 1131-1138.

MAGISTRAAL

Salicylzuurcollodium bij wratten

Voor de behandeling van wratten bestaan verschillende methoden, namelijk excisie, bevrozing met vloeibare stikstof en de toepassing van keratolytica, zoals salicylzuur. Salicylzuurcollodium wordt in het algemeen toegepast bij wratten op handen en voeten.

De lokale applicatie van keratolytica is even effectief gebleken als die van vloeibare stikstof.¹ Een voordeel boven stikstof is de mogelijkheid van zelfbehandeling.² De wrat wordt 1 dd bedekt met één of meer druppels salicylzuurcollodium. Contact met de omringende huid moet worden voorko-

men, bijvoorbeeld door vaseline rond de wrat te smeren. Bijwerkingen treden niet vaak op. Door verharding van de wrat kan deze scheuren, hetgeen enigszins pijnlijk is. In dat geval is het aan te bevelen de behandeling kortdurend te onderbreken. Voorzichtigheidshalve wordt het gebruik ontraden in de anogenitale regio en het gezicht, met name rond het oog.

Colloodium lactosalicilici, dat een combinatie bevatte van salicylzuur en melkzuur, is sinds enkele jaren niet meer in het FNA opgenomen. De toevoeging van melkzuur droeg waarschijnlijk niet bij aan de effectiviteit, maar veroorzaakte wel irritatie.

Toedieningsvormen: Salicylzuur colloodium FNA bevat per g: salicylzuur 200 mg (20%), ether, geketoneerde alcohol en colloodium met ricinusolie. Formule W^o aanstipvloeistof bevat per g: salicylzuur 170 mg (17%), aceton, alcohol, nitrocellulose en ricinusolie. Formule WR hydrogel bevat per g: salicylzuur 170 mg, aceton, alcohol, hydroxypropylcellulose, pyroxyline en ricinusolie.

1. Koning S, Bruijnzeels MA, Wouden JC van der, Suijlekom-Smit LWA van. Wratten: incidentie en beleid in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1994; 37: 431-435.
2. Colloodium acidi salicylici 20% FNA - Commentaar FNA, KNMP, 1988.

EPIDEMIOLOGIE

Cholesterolverlaging bij coronaire hartziekten vermindert de mortaliteit

Tot nu toe was van simvastatine alleen een positieve invloed aangetoond op de diverse cholesterolwaarden. Of verbetering hiervan klinische betekenis heeft voor de patiënt, was tot dusver onduidelijk. In een Scandinavisch onderzoek is nu bij patiënten met een coronaire hartziekte ook het effect op de mortaliteit en de morbiditeit onderzocht.¹ Het onderzoek betrof 4444 patiënten met stabiele angina pectoris of een doorgemaakt hartinfarct met een plasmaconcentratie cholesterol variërend van 5,5-8,0 mmol/l. De meerderheid van hen was man (82%) en had een leeftijd van 60 jaar en ouder (52%). Zij kregen behalve een dieet, na randomisatie dubbelblind of simvastatine 20 mg/dag of een placebo. Op geleide van de plasmaconcentratie cholesterol (doel: 3,0-5,2 mmol/l) werd bij 37% van de simvastatinegebruikers in de eerste zes maanden de dosis verhoogd tot 40

mg/dag. Bij minder dan 1% werd deze verlaagd tot 10 mg/dag, terwijl de overigen 20 mg/dag behielden. Als co-medicatie werd in beide groepen even vaak gebruik gemaakt van β -blokkers, acetylsalicylzuur, calciumantagonisten, isosorbide(mono/di)nitraat, visolie, thiaziden en/of warfarine.

Over een vervolgperiode van gemiddeld 5,4 jaar stierven in de simvastatinegroep 182 (8%) patiënten en in de placebogroep 256 (12%). Dit verschil was significant en kwam tot stand door een lagere sterfte vanwege coronaire oorzaken in de simvastatinegroep (111) dan in de placebogroep (189). Tussen de twee groepen was geen significant verschil in sterfte als gevolg van niet-cardiovasculaire oorzaken. Een verhoogde sterfte door suïcide en ongevallen (*Gebu 1993; 27: 32-33*) werd evenmin gevonden. In de simvastatinegroep (6) was deze vergelijkbaar met die in de placebogroep (7).

Naast het aantal sterfgevallen verschilde ook het aantal patiënten met één of meer cardiovasculaire voorvallen significant. Bij simvastatine bedroeg dit 431 (19%) en bij placebo 622 (28%). Op grond van de bijwerkingen staakte zowel met simvastatine als placebo 6% de behandeling. Met simvastatine 20 mg/dag trad bij één vrouw rhabdomyolyse op, hetgeen na staken herstelde.

De onderzoekers hebben berekend wat de behandeling van 100 patiënten met een coronaire hartziekte met simvastatine 20-40 mg/dag na zes jaar zou opleveren: vier van de negen patiënten die anders zouden sterven aan een coronaire hartziekte blijven leven en zeven van de 21 te verwachten niet-fatale hartinfarcten treden niet op. De onderzoekers kondigen aan apart een kosten-batenanalyse te zullen publiceren. Een eigen voorlopige berekening leert dat deze interventie bij 100 patiënten over zes jaar ongeveer f 925.000,- kost.

Van simvastatine 20-40 mg/dag is nu duidelijk aangetoond dat het bij patiënten na een hartinfarct of met stabiele angina pectoris niet alleen het lipidenprofiel positief beïnvloedt, maar ook significant de sterfte en morbiditeit verlaagt. Een mogelijk

nuttig effect van primaire preventie is hiermee overigens nog geenszins aangetoond.

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.

PROEFSCHRIFT

Langdurige antistollingsbehandeling na een hartinfarct nuttig

Het hier besproken proefschrift beschrijft de resultaten van het Nederlandse ASPECT-onderzoek (Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis). Bij 1700 patiënten die een hartinfarct hadden doorgemaakt, werd gemiddeld vier dagen na ontslag uit het ziekenhuis begonnen met een antistollingsbehandeling. Deze werd ingesteld door de trombosedienst in de vorm van een cumarine, namelijk acenocoumarol of fenprocoumon. De streefwaarde volgens de 'International Normalized Ratio' bedroeg 2,8-4,8, overeenkomend met een streefwaarde volgens de Thrombotest van 10-5%. Het resultaat ervan werd vergeleken met een placebobehandeling bij 1704 patiënten na een hartinfarct. Eerdere onderzoeken lieten niet altijd consistente resultaten zien. Verder was niet geheel duidelijk of het risico op (hersenen)bloedingen opwoog tegen het optreden van nieuwe hartinfarcten of andere trombotische complicaties.

Uit het ASPECT-onderzoek bleek na gemiddeld drie jaar de sterfte onder gebruikers van antistollingsmiddelen 10% lager te zijn (170/1700) dan in de placebogroep (189/1704). Het aantal nieuwe hartinfarcten was met 53% afgenomen (114/1700 vs. 242/1704) en het aantal herseninfarcten met 40% (37/1700 vs. 62/1704). Het verschil in sterfte was niet significant, dat in hartinfarcten en herseninfarcten wel. Hier tegenover stond dat in de antistollingsgroep vier keer zo vaak (significant) ernstige, niet-dodelijke bloedingen werden vastgesteld (73/1700) dan in de placebogroep (19/1704).

Het proefschrift beschrijft verder een cumulatieve meta-analyse met een soortgelijke vraagstelling. Behalve het ASPECT-onderzoek omvatte deze

meta-analyse 14 andere onderzoeken met diverse cumarinen. De resultaten kwamen overeen met die van het ASPECT-onderzoek, maar nu waren alle gevonden verminderingen als gevolg van de antistollingsbehandeling significant: sterfte -10%, nieuwe hartinfarcten -43% en herseninfarcten -45%.

Inmiddels zijn ook van de toepassing van acetylsalicylzuur na een hartinfarct gunstige resultaten gemeld. Verder zijn er aanwijzingen dat een combinatie van acetylsalicylzuur en een cumarine in lage doseringen waarschijnlijk het risico op bloedingen niet verhoogt. De precieze grootte van het te verwachten effect en de incidentie van bloedingen bij een laaggedoseerde combinatie zal moeten blijken uit nader onderzoek, zoals ASPECT-2. Hierin wordt een vergelijking gemaakt tussen behandeling met acetylsalicylzuur, een cumarine, en een laaggedoseerde combinatie van beide.

Bergen PFMM van. Long-term oral anticoagulant treatment after myocardial infarction. Results of the ASPECT-trial [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1994.

GVS IN HET KORT

In het GVS is van 1 oktober 1994 tot 1 februari 1995 weer een aantal zaken veranderd. In deze rubriek noemen we een aantal interessante wijzigingen.

Ingedeeld bij onderling vervangbare geneesmiddelen

Lorax® suspensies 100 mg/5 ml en 200 mg/5 ml, met als werkzame stof het antibioticum loracarbef, zijn geplaatst in de groep met β -lactamase-resistente cefalosporinen voor kinderen. **Lorax® capsules 200 mg en 400 mg** zijn geplaatst in de groep met β -lactamaseresistente cefalosporinen voor volwassenen.

Efexor® tabletten 37,5 mg en 75 mg, met als werkzaam bestanddeel het antidepressivum venlafaxine, zijn in dezelfde groep geplaatst als fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline.

Belivon® tabletten 1, 2, 3 en 4 mg is een nieuw merk met als werkzaam bestanddeel het antipsychoticum risperidon. Op bijlage 5 komt reeds Risperdal® voor met hetzelfde werkzame be-

standdeel en dezelfde doseringen.

Klacid® tabletten 500 mg met claritromycine en **Rulide® tabletten 300 mg** met roxitromycine zijn als nieuwe presentatievormen geplaatst in de groep van de macroliden.

De laatste maanden is een aanzienlijk aantal preparaten van bijlage 6 naar 5 verplaatst. Op bijlage 5 zijn onder meer de volgende groepen gevormd: de hydroxocobalamine injectiepreparaten, de cyanocobalamine injectiepreparaten, en een groep aminoglycosiden voor respectievelijk kinderen en volwassenen. Daarnaast is een aantal groepen bestaande uit oogpreparaten gevormd.

Ook de orale preparaten met als werkzaam bestanddeel bisfosfonaten zijn van bijlage 6 naar 5 verplaatst. In de nieuwe groep zijn opgenomen **Bonefos® capsules 400 mg** en **Ostac® capsules 400 mg**, beide met als werkzaam bestanddeel clodroninezuur, en **Didrone® tabletten 200 mg** met als werkzaam bestanddeel etidroninezuur.

Calcium Resonium® poeders en **Sorbisterit® poeders**, beide met als werkzaam bestanddeel polystyreen-sulfonzuur, zijn eveneens van bijlage 6 naar 5 verplaatst.

BOEKENPLANK

Nieuw rapport over de toepassing en bereiding van euthanatica verkrijgbaar

In 1987 bracht de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) een 'Technisch Rapport over Euthanatica' uit. De KNMP-Werkgroep Euthanatica inventariseerde en evalueerde daarin de haar tot dan toe bekende gepubliceerde en ongepubliceerde ervaringen met euthanatica. Op basis daarvan kwam zij tot concrete aanbevelingen over de verschillende producten en toedieningswijzen voor euthanasie. De werkgroep moest daarbij gedeeltelijk uitgaan van theoretische overwegingen en van ervaringen met middelen die niet of zelden als euthanaticum waren toegepast. Daarom werd terugkoppeling vanuit de praktijk over de toepasbaarheid van de adviezen noodzakelijk geacht. Daartoe werd bij

ieder exemplaar van het rapport een vragenformulier gevoegd met het verzoek om dit te kopiëren en anoniem ingevuld terug te zenden.

In 1994 heeft de werkgroep de ontvangen enquêteformulieren beoordeeld en op basis van deze evaluatie haar oorspronkelijke adviezen aangepast. De bevindingen zijn neergelegd in een nieuwe rapportage, die onder de titel 'Toepassing en bereiding van euthanatica' bij de KNMP verkrijgbaar is.

Het rapport gaat achtereenvolgens in op het oorspronkelijke advies uit 1987, de resultaten van de enquêtestudie, het aangepaste advies, de (deels gewijzigde) receptuurschriften en de zorgvuldigheidscriteria bij het afleveren van euthanatica.

Gezien de gevoeligheid van deze informatie wordt de brochure, evenals de vorige, niet openbaar gemaakt. Zij wordt *uitsluitend voor persoonlijk gebruik* ter beschikking gesteld aan individuele *apothekers* en *artsen*. Deze kunnen daartoe schriftelijk een verzoek indienen bij het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP, Alexanderstraat 11, 2514 JL Den Haag. De brochure wordt dan tegen betaling van f 35,- per exemplaar (excl. BTW) aangetekend toegezonden.

HARTELIJK DANK

Redactiecommissie en -bureau van het Geneesmiddelenbulletin willen graag allen, die in het afgelopen jaar artikelen hebben geschreven of beoordeeld, hartelijk danken. Behalve de leden van de adviesraad zijn dat de onderstaande personen.

mr A Aerden
dr A Algra
drs FAM van Balen
dr R Barentsen
dr PJAM Baselier
prof dr JH Beijnen
mw dr MThE Bink-Boelkens
prof dr GH Blijham
GH de Bock
dr JA den Boer
mw drs JE de Boer
dr A de Boer
mw drs Y Boer
drs WW ten Bokkel Huinink
dr JJC Borieffs
dr LMAB van Bortel
dr HA Bosker
drs M Bouvy
drs G van den Brink
mw mr A Broekhuijsen-Molenaar
mw dr CA Bruggeman
prof dr CAFM Bruijnzeel-Koomen
drs JH Burgers
prof dr HFM Busch
mw drs M le Comte
prof dr HJM Cools
dr HJGM Crijns
prof dr DJA Crommelin
mw drs IEP Crul
mw dr CF Dagnelie
dr KPJ Delaere
mw drs VA Derleyn
dr BAC Dijkmans
mw drs M van Eijk
prof dr DW Erkelens
dr JJE van Everdingen
dr WE Fibbe
mr POH Gevaerts
dr JJ de Gier
prof dr J van Gijn
drs WJ de Graaff
dr PA de Graeff
dr AC de Groot
mw prof dr FM Haaijer-Ruskamp
prof dr EV van Hall
prof dr AA Haspels
dr RNW Hauer
prof dr RJ Heine

prof dr MW Hengeveld
prof dr CLA van Herwaarden
dr RA Hrasing
mw E 't Hoen
drs J Hoenen
prof dr GJ Hordijk
prof mr JH Hubben
prof dr RA Janknegt
mw drs MJM de Jong-Koomen
dr J-W de Jonge
prof dr JTh van Joost
prof dr PA Kager
prof dr MJNC Keirse
mr AAM Kerckhoffs
dr AJFM Kerkhof
prof dr PCM van de Kerkhof
dr PhEVA van Kerrebroeck
drs RPM van Kessel
prof dr JA Knottnerus
drs A. Knuistingh Neven
prof dr GH Koëter
drs CHW Koks
dr F de Koning
dr PP Koopmans
dr PJ Koudstaal
dr T Kuipers
dr A van der Kuy
drs J van der Laan
mw dr ALM Lagro-Janssen
prof dr JPWF Lakke
drs PNJ Langendijk
dr RE Lappöhn
prof mr HJJ Leenen
mw drs A Leentvaar-Kuijpers
prof mr J Legemaate
mw drs JH van Loenhout-Rooyackers
prof dr DM MacLaren
dr AAM Masclee
prof dr H Meinardi
drs W Meinhardt
NTh Mes
dr JE de Metz
drs F Meulenberg
drs RHB Meyboom
mw drs MCT Moors-Mommers
mr F Moss
dr JC Netelenbos
prof dr WA Nolen

mw drs M-LHA van Oppenraay
dr AP Oranje
dr D Overbosch
drs H Plepenbrink
mw drs VG Pigmans
prof dr HM Pinedo
mw prof dr DS Postma
prof dr L Reijnders
prof dr EO Robles de Medina
dr PH Rothbarth
drs WK Scholten
drs ICJM Schretlen
drs JLM Schreuder
mw drs MK Schutte
dr JH Sillevius Smitt
dr PAGM de Smet
dr JD Speelman
prof dr A Staal
prof dr E Stolz
dr BHCH Stricker
prof dr PC Stuiver
dr RN Sukhai
prof dr ThFJ Tromp
dr JMH Ubachs
drs PHJM Veldman
dr E Vellenga
drs HAMH Verberk
drs JP Verduijn
prof dr FWA Verheugt
prof dr J Verhoef
mr MAL Verhoeven
prof dr P Vermeij
drs FHJA Vissers
mw dr EGE de Vries
drs EL Vrijland
prof dr DJTh Wagener
prof dr HCS Wallenburg
drs EP Walma
mw drs AA Warris-Versteegen
prof dr H Wesseling
drs EFD Wever
mw dr ACP Wiesfeld
dr JAJM Wils
drs M van Woerkom
dr ECMJ Wolters
J van den Worm
prof dr FG Zitman

Geneesmiddelenbulletin

Onafhankelijk informatieblad over geneesmiddelen voor allen die deze voorschrijven of afleveren, onder verantwoordelijkheid van de Stichting Geneesmiddelenbulletin te Utrecht

Adviesraad:

dr H Mattie (voorzitter), internist/Leiden
prof dr JRB Brouwers (vice-voorzitter), ziekenhuisapotheker/Heerenveen
S Flikweert, huisarts/Nijkerk
prof dr FWJ Gribnau, internist/Nijmegen
prof dr DE Grobbee, epidemioloog/Rotterdam
prof dr CJ de Groot, kinderarts/Amsterdam
dr JVTH Hamerlynck, gynaecoloog/Amsterdam
dr TJK Havinga, huisarts/Delfzijl
dr MJAJM Hoes, zenuwarts/Tiel
ACJ van der Hoeven, huisarts/Avenhorn
dr ALM Kerremans, internist/Helmond
dr J de Koning, kinderarts/Rijswijk
dr JFF Lekkerkerker, internist/Enschede
mw dr K Meeter, cardioloog/Rotterdam
dr ILD Nauta, cardioloog/Nijmegen
mw dr BCP Polak, oogarts/Rotterdam
prof dr AJ Porsius, farmacoloog/Utrecht
RW Zaadnoordijk, arts/landarts/kaakchirurg/Warmond

Redactiecommissie:

prof dr E van der Does (voorzitter), huisarts/Rotterdam
W Blijleven, arts/Rijswijk
H Buurma, apotheker/Leiden
mw dr LTH de Jong-van den Berg, apotheker/Groningen
dr JWA van Loenhout, internist/Nijmegen
prof dr JP Nater, dermatoloog/Heerde
mw M Pannevis, apotheker/Rotterdam

Redactiebureau:

prof dr MNG Dukes, arts
mw MH van de Merwe, huisarts
WGM Toenders, apotheker
mw JJ Doorschodt-van der Steenhoven
mw J Harting
mw M Klopper

Redactie-adres:

Lomanlaan 85, 3526 XC Utrecht,
telefoon 030 - 80 26 60, fax 030 - 80 23 88

Druk: Drukkerij De Boer Cuperus, Utrecht

Abonnementen: het abonnement kan elk gewenst moment ingaan en wordt automatisch verlengd, tenzij twee maanden voor de vervaldatum schriftelijk is opgezegd. Abonnementprijs voor Nederland f 75,- per jaar (incl. BTW), extra nummer f 7,50 (incl. verzendkosten). Opgave abonnementen en adreswijzigingen aan het redactie-adres.

Het Geneesmiddelenbulletin neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, 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.

