



Een bijdrage van Minerva aan de discussie over het afbouwen van subsidies voor onafhankelijke artsenbezoekers

Zoals u gewend bent van Minerva, pikken wij graag in op de actuele stand van de wetenschap. We vernemen dat een van de pijlers van het evidence-based landschap in ons land, Farmaka vzw, is overgegaan tot collectief ontslag. De minister wil niet langer betalen voor de zogenaamde onafhankelijke artsenbezoekers.

De minister wijst erop dat ze haar beleid indien mogelijk onderbouwt met beschikbaar wetenschappelijk bewijs en dit kunnen wij natuurlijk enkel ondersteunen. Een belangrijk overzichtsartikel kwam over dit onderwerp echter tot de conclusie dat onafhankelijke informatie persoonlijk gebracht in de praktijk (educational outreach visits) een positief effect heeft op zowel het zorgproces als de klinische uitkomsten. Dit terwijl ‘reminders’ (op papier of elektronisch als beslissingsondersteuning) aanleiding gaven tot tegenstrijdige maar meestal minder gunstige resultaten (1).

Het globale budget voor het ondersteunen van het evidence-based landschap in ons land bedraagt iets meer dan 8 miljoen euro per jaar. Dat is ongeveer 80 eurocent per inwoner en per jaar. En dat terwijl elke Belg ongeveer 3.000 euro aan gezondheid uitgeeft. Iedereen kan de rekening maken. Beleidsmatig zou men juist meer kunnen inzetten op de verspreiding van onafhankelijke informatie en het aanbieden van coaching op praktijkniveau om een betere implementatie te realiseren van wat al die evidence kan brengen. Het opzoeken van artsen in hun praktijk is dan dus juist wel aan de orde en zou, gezien het positief resultaat, met een aangepaste inhoud zelfs uitgebreid moeten worden naar andere beroepsgroepen (kinesitherapeuten, verpleegkundigen, ...).

Marc Lemiengre, hoofredacteur Minerva
Michel De Jonghe, hoofredacteur Minerva
Roy Remmen, voorzitter
Luc Ailliet, An De Sutter, Didier du Boullay, Thérèse Van Durme (bestuursleden)

- (1) Chan WV, Pearson TA, Bennett GC, et al. ACC/AHA Special Report: clinical practice guideline implementation strategies: a summary of systematic reviews by the NHLBI Implementation Science Work Group. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;8:1076-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.004



Een review over de werkzaamheid en veiligheid van statines in *The Lancet*: hoe interpreteren?

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles ; Laboratoire de Médecine Factuelle de l'ULB

The Lancet publiceerde in september 2016 een review over de evidentie van de werkzaamheid en de veiligheid van statines (1). Deze goed opgebouwde review is geschreven door auteurs van gerenommeerde instituten en velen van hen maken deel uit van de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.

De auteurs beginnen met een analyse van de sterktes en de beperkingen van de RCT's. Ze onderzoeken de robuustheid van de studies om een reëel therapeutisch effect van de behandeling te kunnen vaststellen. Daarnaast gaan ze ook de specificiteit en de sensitiviteit van de samengestelde uitkomstmaten na, de waarde van de meta-analyses, de extrapolatiebaarheid van de resultaten en de ongewenste effecten van statines in de dagelijkse realiteit. Verder bespreken ze de eventuele meerwaarde van

observatieve onderzoeken in vergelijking met de resultaten van grote RCT's. Die meerwaarde beperkt zich tot het ontdekken van zeldzame effecten, de gevolgen van een lange blootstelling aan de medicatie en de gezondheidsrisico's op langere termijn. Observatief epidemiologisch onderzoek is meer waardevol geweest om een verband aan te tonen tussen risicofactoren en een aandoening, bijvoorbeeld tussen LDL-cholesterol en een cardio-vasculaire aandoening.

In een tweede stap bespreken ze de werkzaamheid van statines die in hoge mate effectief zijn voor de daling van LDL-cholesterol. De meta-analyses van de CTT Collaboration toonden aan dat er een dosisrespons bestaat tussen een daling van LDL-cholesterol en een daling van majeure vasculaire gebeurtenissen en dat dit effect behouden blijft in de loop der jaren. Zo kan een behandeling gedurende 5 jaar die de LDL-cholesterol verlaagt met 2 mmol/l (=78 mg/dl) het absolute risico van majeure vasculaire accidenten verminderen met 5% bij personen met een laag risico en met 10% bij personen met een hoog risico (2). Globaal gezien was er in de meta-analyses een relatieve reductie van 12% in vasculaire mortaliteit en 20% in coronaire sterfte, maar geen effect op niet-vasculaire mortaliteit, incidentie van kanker of kankergeassocieerde mortaliteit. Een statinebehandeling leidde tot een significante daling van de globale mortaliteit zowel in primaire als in secundaire preventie. De voordelen van statines dienen volgens de auteurs afgewogen te worden tegen de potentiële ongewenste effecten. Op basis van de studies berekenen ze dat een statinebehandeling kan leiden tot myopathie bij 10 op 100 000 patiënten per jaar en tot rhabdomyolyse (een ernstige vorm van myopathie) bij 2 tot 3 op 100 000 patiënten per jaar. Andere mogelijke ongewenste effecten zijn het verhoogde risico van diabetes, hemorragisch CVA, spierpijn en spierzwakte, geheugenverlies, cataract en nierinsufficiëntie. De auteurs vermelden dat het belang van deze ongewenste effecten in veel publicaties geminimaliseerd wordt, omdat het ongewenste effecten zijn die in niet-gecontroleerd onderzoek gerapporteerd worden.

Op basis van een meta-analyse van gerandomiseerde studies besluiten de auteurs dat statines, als ze toegediend worden in een effectieve dosis, substantieel LDL-cholesterol verlagen. Dit moet volgens hen afgewogen worden tegen de enkele bewezen, maar weinig frequente ongewenste effecten zoals myopathie en diabetes. De auteurs waarschuwen voor publiekscampagnes die het gebruik van statines afraden omdat ze onvoldoende veilig zijn. Deze publiekscampagnes zouden de oorzaak zijn van talrijke sterfgevallen en vasculaire gebeurtenissen. Zo blijkt uit een Frans onderzoek dat na een mediacampagne over het gebruik van statines, iets meer dan 10% van de gebruikers zijn behandeling stopzette (3).

Hoe moeten we de bevindingen van deze review interpreteren?

In eerste instantie doen de talrijke belangenconflicten van de auteurs met farmaceutische firma's die statines op de markt brengen, vragen rijzen bij het uiterst gearchuteerde pleidooi dat ze houden voor het voorschrijven van statines.

De belangrijkste bias in de meta-analyses waarop de argumentatie pro statines fundamenteel gebaseerd is, ligt in de interpretatie. Daar waar de resultaten alleen maar een verkennend karakter hadden, worden ze hier door de auteurs geïnterpreteerd als aantoonend. De gepoolde studies zijn zeer vaak heterogeen op het vlak van in- en exclusiecriteria, therapeutische interventies en opvolging van de deelnemers. Deze heterogeniteit is zeer duidelijk merkbaar op de website van de CTT Collaboration bij de beschrijving van de 23 studies waarop de meta-analyses gebaseerd zijn. Bovendien zijn bijna alle studies gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Daarbovenop kan men bij de meta-analyse van zeer veel patiënten voor een matig effect gemakkelijker de significantiedrempel bereiken terwijl dit onmogelijk te bekomen is in individuele studies. Deze werkwijze doet denken aan 'big data mining' waar alleen de positieve uitkomsten gepubliceerd worden.

In deze review van The Lancet stratificeren de auteurs de resultaten in functie van het cardiovasculaire risico (laag risico versus hoog risico). We vinden in hun artikel echter geen definitie terug van dit risico. De auteurs baseren zich dus op de definities van de individuele studies, wat de extrapolatie naar de individuele praktijk bemoeilijkt. En net zoals bij de Framingham-score (4), zijn de meetinstrumenten die ontwikkeld werden in de late jaren 1900 niet meer aangepast aan de huidige populaties. In meer dan 50 jaar is de leefstijl erg veranderd en komen er nieuwe onvermoede risicofactoren naar boven zoals passief roken (5).

De leek die een dergelijk artikel leest, kan alleen maar vragen dat de resultaten van een meta-analyse bevestigd worden in adequaat gerandomiseerd onderzoek. Alleen dan kunnen we erop vertrouwen dat er voldoende bewijs is en kunnen we de resultaten toepassen in de dagelijkse praktijk. We moeten ook rekening houden met de NNT die nodig is om een therapeutisch effect te bekomen (6). Deze berekening is echter zelden gerapporteerd in dit soort artikels. De resultaten worden hierin eerder uitgedrukt in relatieve risicoreductie en dat resulteert in veel spectaculairdere cijfers.

Referenties: zie website