

lingen. Verslag Werkgroep Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1981.

22 Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998;280:1690-1.

23 Rietveld RP, Ter Riet G, Bindels PJ, Sloos JH, Van Weert HC. Predicting a bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.

## Beschouwing

# Zet evidence-based medicine de deur open voor polyfarmacie?

Mieke van Driel, Thierry Christiaens, Jan De Maeseneer

### Inleiding

Frans is 63 en voelt zich prima, hij heeft wel hypertensie en sinds enkele jaren ook diabetes. Met evidence-based richtlijnen in de hand zet u het optimale beleid uit voor deze patiënt. Hij krijgt acetylsalicylzuur, een diureticum, een ACE-inhibitor, een statine, metformine en een sulfonylureumderivaat.<sup>1,2</sup> Dit is de beste garantie die we kunnen geven om zijn cardiovasculaire risico binnen aanvaardbare grenzen te houden. Alles bij elkaar toch wel een behoorlijk aantal pillen voor iemand die gewoon een risico op hartziekte heeft en zich verder kerngezond voelt? Het lijkt zelfs of evidence-based practice leidt tot polyfarmacie. Slikken we nu meer dan toen patiëntenzorg nog vooral berustte op consensus en expert opinion, en wordt de patiënt er echt beter van? Volgens het College voor Zorgverzekeringen is het aantal voorschriften voor statines in 2006 met ongeveer 30% gestegen ten opzichte van het jaar daarvoor. Ook acetylsalicylzuur, antihypertensiva en metformine staan in de top tien van meest gestegen geneesmiddelen.<sup>3</sup> Hetzelfde beeld tonen de statistieken van het Belgische Rijksinstituut voor ziekte en invaliditeitsverzekering (RIZIV).<sup>4</sup> Wat is hier aan de hand?

### RCT als verkoopargument

'Evidence-based medicine' is gegroeid uit de klinische epidemiologie en bouwt voort op de methodologie van deze discipline. De randomised controlled trial (RCT) kreeg hierbij een ereplaats als gouden standaard van het klinisch experimenteel onderzoek.<sup>5,6</sup>

### Auteursgegevens

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent, De Pintelaan 185, UZ-1K3, B-9000, België: dr. M. van Driel, onderzoeker; prof.dr. T. Christiaens, docent huisartsgeneeskunde; prof.dr. J. De Maeseneer, hoofd vakgroep.

Correspondentie: mieke.vandriel@ugent.be

Belangenverstrengeling: niets aangegeven.

En hoewel velen nogal sceptisch waren toen de term in 1992 werd gelanceerd,<sup>7</sup> is 'evidence-based' tegenwoordig wijd verbreid. Ondertussen is het aantal RCT's exponentieel toegenomen. Zij vormen een basis voor de groeiende pool van evidence-based richtlijnen. We hebben alle reden om tevreden te zijn... of toch niet helemaal?

RCT's zijn bij uitstek geschikt om klinische vragen over therapeutische interventies te beantwoorden. Geen enkel geneesmiddel kan nog worden geregistreerd zonder resultaten van RCT's voor te leggen. Producenten van geneesmiddelen zijn inmiddels de belangrijkste leverancier geworden van deze 'evidence' waarop onze richtlijnen berusten. De farmaceutische industrie heeft de sterke, maar ook de zwakke kanten van dit proces goed begrepen. De RCT is nu hét instrument geworden om nieuwe geneesmiddelen te registeren, maar ook te promoten. Wellicht verklaart dat waarom bijvoorbeeld, onze kennis over de niet-medicamenteuze aanpak van depressie achter blijft op de overvloed aan 'onderbouwing' voor het effect van antidepressiva? Dat de 'evidence' die ons bereikt zorgvuldig geselecteerd en gepresenteerd is, toonde een analyse van onderzoeken over antidepressiva gerapporteerd door onderzoekers betrokken bij de registratie van geneesmiddelen in Zweden. Verschillende positieve onderzoeken in het registratiedossier van een bepaalde SSRI waren twee keer gepubliceerd. Daarentegen waren een vijftal negatieve onderzoeken helemaal niet gepubliceerd. De auteurs spreken van 'evidence b(i)ased medicine'.<sup>8</sup> Anderzijds is er voor vele vragen in de dagelijkse praktijk, zoals vergelijkingen met gangbare behandelingen, vragen over diagnostiek, prognose, etiologie, et cetera, gewoon geen 'evidence-based' antwoord.<sup>9</sup> Waarom wordt gabapentine bij neuropathie bijvoorbeeld alleen vergeleken met placebo en niet met de gangbare behandeling – tricyclische antidepressiva? Waarom is er nog geen enkel onderzoek dat sartanen vergelijkt met thiazides bij hypertensie? Daarnaast stellen we vast dat de patiënten die in onderzoeken worden opgenomen jonger en gezonder zijn dan onze patiënten met multimorbiditeit.

### Wat zeggen de cijfertjes in de praktijk?

En als dat onderzoek er eenmaal is, botsen we op andere problemen. Bij het interpreteren van de resultaten van RCT's staat de p-waarde voorop. Onder de magische grens van 0,05 zijn we tevreden, maar oh wee als de p-waarde 0,051 is! Statistische significantie geeft als geruststellende boodschap dat de kans zeer klein is dat het gevonden resultaat aan het toeval te wijten is. Echter, steeds meer wordt statistische significantie geïnterpreteerd als een noodzaak om de nieuwe behandeling voortaan toe te passen! Maar wat is de klinische relevantie van een statistisch significant verschil dat zo klein is dat we 196 patiënten gedurende twee jaar moeten behandelen met clopidogrel in plaats van met acetylsalicylzuur om één nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen?<sup>10</sup> Wat betekent een vooruitgang van enkele punten op een cognitieve functieschaal voor een dementerende patiënt?<sup>11</sup> Wat is de relevantie van een gewichtsdaling van 4 kilo bij patiënten die gemiddeld 100 kilo wegen?<sup>12</sup> En wat bieden we onze patiënt als de kans dat hij schade ondervindt van een behandeling groter is dan de te verwachten statistisch significante voordelen?

### De kwaliteit van de patiëntenzorg voorop

Is EBM zijn doel voorbij geschoten? Of zijn we het doel kwijt geraakt? Heel geleidelijk hebben we de greep op de 'evidence' verloren. Niet klinici, maar grote firma's met commerciële belangen beheersen de onderzoeksagenda, en statistische toetsen bepalen de relevantie van de resultaten en worden ingezet als marketingwapen. Ondertussen slikken onze patiënten steeds meer pillen, omdat ook de richtlijnen het credo 'significantie betekent automatisch toepassen' overnemen. David Sackett definieerde evidence-based medicine als: 'bewust, expliciet en oordeelkundig gebruik maken van op feiten gebaseerde kennis bij beslissingen voor de dagelijkse problemen die de patiënt stelt'.<sup>13</sup> EBM is niet verantwoordelijk voor de toenemende polyfarmacie, maar de enge interpretatie en manipulatie van EBM is dat wel. Dit is een belangrijke boodschap, zowel voor de richtlijnontwikkelaars, als voor huisartsen in het veld. De oude definitie van rationeel voorschrijven geeft misschien een betere leidraad voor hoe EBM kan bijdragen aan kwaliteit van patiëntenzorg. Laten we ons beperken tot het voorschrijven van geneesmiddelen waarvan

de werkzaamheid in gevalideerde klinische onderzoeken is aangetoond. Bij elke (therapeutische) beslissing en voor elke patiënt afzonderlijk wegen we zorgvuldig af of die extra pil wel een toegevoegde waarde heeft, die klinisch relevant is. Ook de lasten, de risico's en de extra kosten dienen we hierbij in overweging te nemen. Als we deze definitie nu eens als uitgangspunt gebruiken bij het formuleren van aanbevelingen en bij het beoordelen van een nieuw enthousiast evidence-based onderzoek dat ons aanzet om nog een extra pilletje toe te voegen?

### Literatuur

- 1 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
- 2 Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).
- 3 GIP databank. <http://www.gipdatabank.nl/index.asp?scherms=lijstRapportages&infoType=g&knop=rapportages>
- 4 Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering, België. <http://riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/pharmanet/pharmaceutical-tables/pdf/2004/tables2004.pdf>
- 5 Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Royal Society of Medicine, 1971.
- 6 Wiersma T. Twee eeuwen zoeken naar medische bewijsvoering. Amsterdam: Boom/Belvédère, 1999.
- 7 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
- 8 Melander H, Ahlqvist-Rastad, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-5.
- 9 Tasche M, Oosterberg E, Kolnaar B, Rosmalen K. Inventarisatie van lacunes in huisartsgeneeskundige kennis. *Huisarts Wet* 2001;44:91-5.
- 10 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
- 11 AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
- 12 Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
- 13 Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.