

Handvaten om evidentie te vertalen naar een specifieke klinische casus

Bij een patiënte van 60 jaar stel je als huisarts een verhoogde nuchtere totale cholesterol (250 mg/dl) en LDL cholesterol (130 mg/dl) vast. De patiënte heeft een BMI van 27 en een gemiddelde bloeddruk van 140/90. Zij rookt niet en heeft geen diabetes of ernstige cardiovasculaire (CV) aandoening. Met de SCORE-tabel bereken je een 10-jaars cumulatief risico van CV sterfte van 2%. Je stelt je de vraag of een statine nuttig is om het CV risico bij deze vrouw te verlagen. Via de website van Minerva (www.minerva-ebm.be) kom je een bespreking op het spoor over het preventieve nut van statines bij patiënten met een laag cardiovasculair risico^{1,2}. Hoe ga je nu het best te werk om de evidentie te vertalen naar jouw patiënte³?

Eerst en vooral moet je er zeker van zijn dat het besproken artikel in Minerva van goede kwaliteit is en sterke evidentie weergeeft^{4,5}. Goede kwaliteit betekent dat de interne validiteit goed is. Sterke evidentie verwachten we van goed uitgevoerde systematische reviews met meta-analyses van goed uitgevoerde RCT's. De gevonden studie over het nut van cholesterol beantwoordt aan deze criteria: het betreft een meta-analyse die de gegevens van 80 711 personen samenvat.

Dan moet je de vraag stellen of de resultaten generaliseerbaar zijn. Hoe goed is de externe validiteit? Hierbij kijken we naar inclusie en exclusie van studiedeelnemers en naar de basiskenmerken van deze deelnemers, naar de setting (eerste lijn versus tweede/derde lijn) en naar de gebruikte effectmaat (wordt alleen het effect op cholesterol gemeten of wordt er ook naar mortaliteit gekeken?). De bespreking in Minerva geeft aan dat de deelnemers gemiddeld 58 jaar waren (51-76), dat gemiddeld 62% mannen (0-100%) deelnamen, en dat gemiddeld 7% van de deelnemers (0%-35%) diabetes en 47% (16%-100%) hypertensie had. Het gemiddelde 10-jaars risico van overlijden door een CV ziekte was 6% (0%-18%) in de onderzoekspopulatie. We zien dus dat vrouwen eerder ondervertegenwoordigd waren en dat de geïncludeerde personen doorsnee iets meer belast waren met hypertensie/diabetes en een verhoogd CV risico. Nu volgt de moeilijke oefening om te bepalen of deze verschillen het effect van een behandeling met een statine beïnvloed hebben. Heeft een statine een ander effect bij mannen en vrouwen of bij personen met hypertensie en/of diabetes? Zijn er sterke en zwakke statines? We zijn dus met andere woorden op zoek naar effect-modificatie. Hiervoor moeten subgroepenanalyses uitgevoerd worden⁶. De originele meta-analyse heeft een poging ondernomen om na te gaan of bepaalde factoren invloed hadden op de effectgrootte. Ze konden geen enkele beïnvloedende factor weerhouden. Het enige verschil bestaat er in dat het basisrisico zal variëren afhankelijk van bepaalde voorbeschikkende factoren zoals totale cholesterolwaarde, geslacht, bloeddruk, roken, diabetes (cfr SCORE-tabel). Als blijkt dat er toch effect-modificatie zou optreden (niet het geval in deze casus), moet de best passende evidentie gebruikt worden om de juiste effectgrootte te bepalen in de specifieke subgroep, ofwel via een originele studie uitgevoerd in de specifieke subgroep ofwel via een robuuste subgroepenanalyse (in een meta-analyse).

Een belangrijke vraag die je je moet stellen is: vanaf welke effectgrootte vind ik het klinisch relevant om een behandeling op te starten^{7,8}? Het is dus niet voldoende dat een effect statistisch signi-

ficant is. Hoe sterker de gekozen uitkomstmaat en hoe hoger het achtergrondrisico van deze uitkomstmaat (bv. mortaliteit, CV accidenten), hoe meer belang er gehecht wordt aan een kleinere effectgrootte. De combinatie van achtergrondrisico en effectgrootte wordt uitgedrukt in number needed to treat (NNT)⁹. In deze meta-analyse^{1,2} wordt naar het effect op de totale mortaliteit gekeken, wat beschouwd wordt als een zeer sterke klinische uitkomstmaat. De toediening van statines gedurende gemiddeld 2 jaar (0,5 tot 5,3 jaar) gaf een relatief risico (RR) van 0,90 (95% BI van 0,84 tot 0,97), een **absoluut risicoverschil** (ARV) van 0,42 (95% BI van 0,13 tot 0,67) en een NNT van 239 (95% BI van 149 tot 796). Vermits het achtergrondrisico bij jouw patiënte 2% was in plaats van 6% zal je het ARV en de NNT moeten herberekenen als volgt:

Als $RR = AR$ in de interventiegroep/ AR in de placebogroep,
dan is AR in de interventiegroep = $RR \cdot AR$ in de placebogroep

en als $ARV = AR$ in de interventiegroep - AR in de placebogroep
dan is $ARV = (RR \cdot AR$ in de placebogroep) - AR in de placebogroep

Of: $ARV = (0,9 \cdot 2\%) - 2\% = -0,2\%$ of $NNT = 100/0,2 = 500$

De patiënte zal haar CV risico dus zien dalen van 2% naar 1,8% als zij een statine voorgeschreven krijgt of m.a.w. om één sterfte te voorkomen zullen 500 vrouwen met een gelijkaardig profiel als onze patiënte moeten behandeld worden gedurende 2 jaar. Uitspraken over de effectgrootte na een langere periode van behandeling en follow-up zijn op basis van deze meta-analyse niet mogelijk. Naast de mogelijke voordelen van een behandeling moeten we ook kijken naar de mogelijke nadelen en beiden tegenover elkaar afwegen. Neveneffecten worden uitgedrukt in number needed to harm (NNH). De NNT kan dan afgewogen worden tegenover de NNH. Als we kijken naar de ernstige ongewenste effecten vermeld in de meta-analyse, zien we echter geen statistisch significant verschil (RR 1,01; 95% BI van 0,96 tot 1,07) en is het nutteloos om de NNH te berekenen.

Hoewel de balans dus positief blijft maar het effect toch gering te noemen is, moeten we zeker ook andere elementen overwegen. Wat is de kostprijs? Hoe zit het met de terugbetalingsmodaliteiten? Is de medicatie gemakkelijk toe te dienen (therapietrouw)? Zijn er neveneffecten die de therapietrouw kunnen beïnvloeden? Wat zijn mogelijke interacties met bestaande behandelingen? Hoe denkt de patiënte hierover: ziet zij het zitten om hiervoor dag in dag uit medicatie te nemen? Zijn er eventueel alternatieve interventies mogelijk zoals levensstijlaanpassing?

Wat dus start als een eenvoudige vraag, mondt uit in een moeilijke afweging waarbij veel factoren een rol spelen. Implementeren is vertalen en interpreteren. Deze oefening is inherent vatbaar voor beïnvloeding en misleiding. Gelukkig moet niet elke gezondheidswerker voor elk denkbaar medisch probleem deze oefening alleen maken. Besprekingen zoals in Minerva en aanbevelingen (zoals op EBMPPracticeNet) hebben al veel beoordelingswerk vooraf uitgevoerd. Heel concreet heeft een Consensusconferentie van het RIZIV zich uitgesproken in een juryrapport over de NNT met cholesterolverlagende middelen in primaire en secundaire preventie¹⁰.

Referenties: zie website