RUBRIEKEN

30
TUCHTRECHT

Patiënte klaagt over verkeerde arts

Een aios geriatrie maakt zich zorgen over de **blauwe plekken** die hij ziet bij een oudere vrouw op de Spoedeisende Hulp. Het komt tot een melding bij Veilig Thuis. Maar daar is de vrouw niet blij mee.

ACTUEEL

Nieuws	6
Wetenschap	25

COLUMNS

Emma Bruns	13
Veldwerk: Jos van Bemmel	36

EN VERDER

Gezien	24
Voortgangstoets	27
Media & cultuur	28
Praktijkperikel	32
Actuele uitspraken	33
Reacties	38
Agenda	40
Colofon	40

FEDERATIE

Column FMS	41
Federatienieuws	42

VOLGENDE WEEK

'Juiste zorg op de juiste plek' is met enthousiasme onthaald maar het realiseren ervan kost nog wel wat hoofdbrekens.

GGD-arts Putri Hintaran heeft het hartstikke druk door covid-19. Maar zonder haar passie, Balinese dansen, zou ze het niet volhouden.

EVERT PRONK
ADJUNCT-HOOFDREDACTEUR

e.pronk@medischcontact.nl
@EJPronk

MAURITS GIESEN

WETENSCHAP EN MOOISCHRIJVERIJ

De meeste van mijn studieboeken zijn inmiddels bij het oud papier beland. Behalve de prachtige, volledig met foto's geïllustreerde anatomische atlas heb ik enkel nog een klein rijtje over methodologie. De ontwikkelingen daarin gaan niet zo hard. En het blijft nuttige kennis bij het lezen van medisch-wetenschappelijke literatuur. Toen ik nog dagelijks schreef voor de rubriek wetenschap leek een opfriscursus methodologie me nuttig. In een weekend op Schiermonnikoog dompelden de docenten Frits Rosendaal, Jan Vandenbroucke en – ruim twintig jaar geleden ook al met vlinderdas! – Rudi Westendorp onze redactie onder in de wereld van het wetenschappelijk publiceren. De voorbeelden die ze toonden, waren onthutsend. Toonaangevende tijdschriften die misleidende subgroepanalyses presenteerden, datamassage toelieten, en grafieken publiceerden waardoor 'niets' ineens 'iets' werd. De les van de drie hoogleraren was helder: kijk goed of de onderzoekers geen appels met peren vergelijken en of gevonden verschillen wel klinisch relevant zijn.

DE VOORBEELDEN WAREN ONTHUTSEND

Hans van der Linde en Dick Bijl laten op blz. 18 zien dat er nog weinig is veranderd. In wetenschappelijke publicaties wordt volop gemanipuleerd. Hun boodschap is niet veel anders dan die van Rosendaal, Vandenbroucke en Westendorp destijds: laat de getallen spreken en pas op voor mooischrijverij. Of zoals Rosendaal het verwoordde: 'Nooit de discussie lezen, daar sturen ze je het bos in!'

Veel korter geleden heb ik me laten bijscholen in de bedrijfskunde. Het maken van een vakblad kost immers ook gewoon geld. In twee dagen leerden we in een spartaans kasteeltje in het midden van het land hoe uit een financieel jaarverslag is op te maken of een bedrijf financieel gezond is. Dat vergt een aantal niet al te ingewikkelde berekeningen. Waarom die berekeningen geen verplicht onderdeel zijn van een jaarverslag, kon niemand me uitleggen. Gelukkig vroeg niemand mij daar waarom wetenschappelijke tijdschriften niet eisen dat bij vergelijkende studies de klinische relevantie in de vorm van *number needed to treat* een verplicht onderdeel is. Dat kan ik namelijk niet uitleggen.

Beluister als podcast op medischcontact.nl/podcast

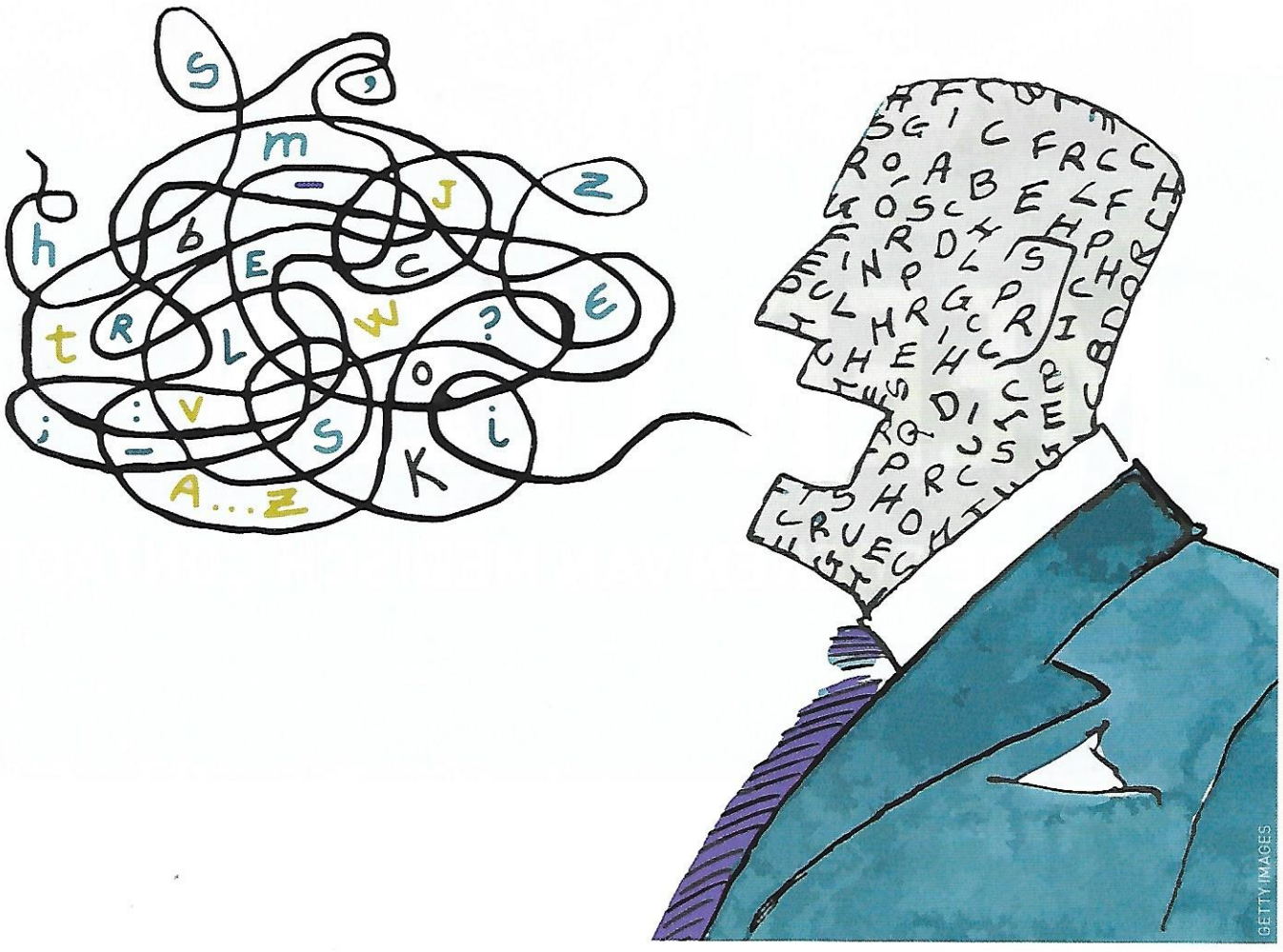
Hans van der Linde
huisarts en oud-lid van het voormalig College voor Accreditatie Huisartsen

dr. Dick Bijl
oud-huisarts-epidemioloog, president International Society of Drug Bulletins

SLIMME FORMULERINGEN VERHULLEN ONGEWENSTE UITKOMSTEN

Hoe taalgebruik de wetenschap vertroebelt

Uit financieel belang proberen medicijnfabrikanten uitkomsten van onderzoek te beïnvloeden. Onder meer door misleidend taalgebruik, betogen Hans van der Linde en Dick Bijl. Zij laten zien hoe negatieve onderzoeksresultaten ondergesneeuwd raken onder handige formuleringen en selectieve presentaties. Hun boodschap: laat de cijfers spreken, niet de taal.



Over beïnvloeding van onderzoeksresultaten is al veel gepubliceerd. Meestal betreft dat dan de opzet van onderzoeken. Gunstige uitkomsten kunnen bijvoorbeeld bewerkstelligd worden door selectie van deelnemers, keuze van uitsluitingscriteria en uitkomstmaten en door niet dubbelblind uitvoeren van onderzoeken. Minder bekend is dat de taalkundige presentatie van cijfers wordt gebruikt om de perceptie van onderzoeksuitkomsten te beïnvloeden. Taal is het vehiculum voor betekenisverlening aan cijfers en daarmee kunnen betere effecten worden gesuggereerd dan aan de cijfers ontleend kunnen worden.

Analyse van formuleringen

In 2019 publiceerde JAMA Network Open een analyse van de manieren waarop uitkomsten van 93 gerandomiseerde cardiovasculaire studies waren geformuleerd.[1] Geen van deze 93 onderzoeken liet een statistisch significant verschil zien op primaire uitkomstmaten. De vraagstelling luidde of de formuleringen strookten met de cijfermatige uitkomsten. Maar liefst 57 procent van de samenvattingen bevatte 'spin', ofwel manipulatie en misleiding. Die spin werd ook vastgesteld bij 11 procent van de titels, 67 procent van de teksten, 38 procent van de uitkomstenpresentaties en bij 54 procent van de conclusies. De analyse eindigt met 31 referenties van studies met soortgelijke bevindingen.

De auteurs komen tot de slotsom: 'Deze studie laat zien dat onderzoekers vaak met taal manipuleren om de aandacht af te leiden van het niet behalen van statistische significantie van primaire uitkomstmaten. Alle artikelen verschenen in peerreviewed bladen als NEJM, The Lancet en JAMA. Peerreview voorkomt misleidend taalgebruik dus blijkbaar niet.'

Spin

Spin wordt in het artikel omschreven als strategieën om behandelingen toch als positief te duiden terwijl de primaire uitkomsten van een onderzoek statistisch niet significant zijn. Menigmaal wordt echter het ontbreken van die statistische significantie niet eens vermeld in de samenvatting van het onderzoeksverslag. De aandacht wordt afgeleid van het ontbreken van die significantie door te focussen op uitkomsten die niet bepalend zijn voor de waarde van een therapie. Bijvoorbeeld op statistisch significante secundaire uitkomstmaten of zelfs onderdelen daarvan. Of op subgroepen met statistisch significante resultaten die niet vooraf waren opgenomen in het onder-

1. CHOLESTEROLVERLAGING ALS SECUNDAIRE PREVENTIE

	Absolute risicoreductie (ARR) tijdens gehele onderzoeksperiode		Absolute risicoreductie (ARR) per onderzoeksjaar afgerond op promillages	
Onderzoeken	cardio-vasculaire mortaliteit (%)	mortaliteit ongeacht oorzaak (%)	cardio-vasculaire mortaliteit (%)	mortaliteit ongeacht oorzaak (%)
4S	-1,48	-3,33	-0,3	-0,6
CARE	-1,60	-0,79	-0,3	-0,2
Post-CAB	+0,30	-0,46	+0,1	-0,1
LIPID	-1,92	-3,02	-0,3	-0,5
GISSI-P	-0,85	-0,76	-0,4	-0,4
LIPS	-1,34	-1,62	-0,3	-0,4
HPS	-1,17	-1,75	-0,2	-0,4
GREACE	-2,25	-2,12	-0,8	-0,7
PROSPER	-0,94	-0,20	-0,3	-0,1
ALL-HAT-LLT	-0,03	-0,15	0,0	0,0
PROVE-IT	-0,31	-1,0	-0,3	-0,5
ALLIANCE	-1,45	-0,43	-0,3	-01
TNT	-0,52	+0,06	-0,1	0,0
IDEAL	+0,06	-0,16	0,0	0,0
SPARCL	+0,04	+0,21	0,0	0,0
SEARCH	+0,14	-0,1	0,0	0,0
Gewogen gemiddelde ARR			-0,2 %	-0,2 %
NNT			500	500

Bron: Expert Review of Clinical Pharmacology, 11 okt. 2018, blz. 962:
LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature.[2]

ARR EN RRR

Een korte toelichting op het gebruik van de termen 'absolute risicoreductie (ARR)' en 'relatieve risicoreductie (RRR)'. Als duizend mensen vijf jaar lang een medicijn slikken om het aantal ziektegevallen terug te brengen van twee naar één bedraagt de relatieve risicoreductie (RRR) 50 procent (1:2) en de absolute risicoreductie (ARR) 0,1 procent (1:1000) na vijf jaar. De ARR representeert het nuttig effect van medicatie. De RRR is daar geen maatstaf voor en wordt veel gebruikt om uitkomsten gunstiger voor te stellen dan ze in werkelijkheid zijn. Het aantal mensen dat behandeld moet worden om één ziektegeval te voorkomen noemen we het '*number needed to treat* (NNT)'. De waarde van de NNT volgt simpel uit de ARR met de formule NNT = 1/ARR. Net als de ARR is de NNT indicatief voor de effectiviteit van een medicijn. Een hoge NNT wijst op een laag nuttig effect.

zoeksprotocol, de zogenoemde niet-protocollaire subgroepanalyses. Die subgroepen worden vaak gevonden door veel analyses te doen, wat bekendstaat als kanskapitalisatie of cherrypicking.
Bekende spinners zijn het in de tekst vermelden van alleen de uitkomsten van een perprotocolanalyse die positieve resultaten laat zien, en niet die van een *intention-to-treat*-analyse, die ongunstiger uitvallen. Een scala van andere strategieën leidt af van de cijfers van primaire uitkomstmaten. Bijvoorbeeld beschouwingen met gebruikmaking van relatieve in plaats van absolute risicoreducties. Ook wordt dikwijls geschermd met causale verbanden die geen enkele bewijskracht hebben, zoals een associatief verband tussen medicijngebruik en optreden van minder ziektegevallen.
Spin wordt gekenmerkt door het weglaten in de tekst van *numbers needed to treat* (NNT) – belangrijke parameters voor het beoordelen van het nuttig effect van medicijnen –, en door het negeren van bijwerkingen – een belangrijke factor bij de plaatsbepaling van medicijnen (zie het *kader Ideal-onderzoek*).
Tot slot de misschien wel meestvoorkomende vorm van spin: het zonder enige onderbouwing gunstig positioneren van medicijnen met wollige formuleringen. Die misleidende formuleringen worden tot in lengte van jaren wereldwijd gecommuniceerd door farmamarketing met hulp van hun immense netwerken. Als podia daarvoor worden onder meer nascholing, congressen, tijdschriften, artikelen en onderzoeksfinanciering gebruikt.

Ogenschijnlijk gunstige uitkomsten gaan zo een eigen leven leiden

Ogenschijnlijk gunstige uitkomsten gaan aldus een eigen leven leiden. Frequent treft men ze aan in medische bladen zonder toetsing aan de cijfers. Geleidelijk worden ze deel van het denken en handelen van artsen en opgenomen in richtlijnen.
Daarvan twee voorbeelden: medicamenteuze cholesterolverlaging en SGLT-2-remmers.

Medicamenteuze cholesterolverlaging

In artikelen die verlaging van LDL-cholesterol bepleiten, komt men voortdurend dezelfde formuleringen tegen, afkomstig uit onderzoekspublicaties en meta-analysen, zoals: 'Elke mmol/l reductie van het LDL-cholesterol gaat gepaard met een afname van het risico op hart- en vaatziekten.' Die formulering treft men ook aan in de toelichting op de multidisciplinaire CVRM-richtlijn. Vergeefs zoekt men naar cijfers waarop die uitspraken berusten.
Hoe luiden die cijfers? In *tabel 1* zijn cijfers van toonaangevende RCT's in het kader van secundaire preventie samengebracht. Ze zijn ontleend aan een overzicht uit het blad Expert Review. Die cijfers laten zien dat de gemiddelde ARR (zie *kader ARR en RRR* op blz. 19) van cardiovasculaire mortaliteit 0,2 procent per jaar bedraagt. Dat is verwaarloosbaar klein met inherent daaraan een torenhoge NNT van 500. De ARR's van uitkomstmaten van morbiditeit verschillen niet noemenswaardig van die van mortaliteit en zijn dus evenmin relevant. Overigens beperken we ons hier tot de zestien secundaire preventieonderzoeken die zowel cardiovasculaire als totale mortaliteit berekenden.
De ARR's van primaire preventieonderzoeken zijn nog beduidend lager.
Deze meta-analyse van grote en belangrijke RCT's laat dus zien dat medicamenteuze verlaging van LDL-cholesterol bij secundaire preventie geen statistisch significante resultaten oplevert. Taalkundig gemanipuleerde weergaven van onderzoekresultaten suggereren het tegendeel. Onze persoonlijke ervaring is dat veel artsen om die reden vol ongeloof reageren op de cijfers in *tabel 1* (zie blz. 19). De cijfers zijn echter voor iedereen vrij toegankelijk en ook voor onderzoeksmethodologisch niet geschoolde artsen gemakkelijk te bevatten.
De selectie van deze onderzoeken is ont-

IDEAL-ONDERZOEK

Het bekende Ideal-onderzoek demonstreert het gebruik van spin. Het onderzoek laat zien dat sterkere verlaging van het LDL-cholesterol geen vermindering geeft van het aantal cardiovasculaire doden en doden door welke oorzaak dan ook. Het samengestelde primaire eindpunt *'major coronary events'* laat geen statistisch significante uitkomsten zien. Desondanks is volgens de publicatie sterke verlaging van het LDL-cholesterol met atorvastatine nuttig, omdat drie subgroepen van een samengesteld secundair eindpunt *'major cardiovasculair events'* statistische significantie laten zien. Hun NNT bedraagt 283 per jaar, maar dat wordt niet vermeld in de tekst. De studie wordt sindsdien algemeen aangehaald als een bewijs dat sterke LDL-cholesterolverlaging minder hart- en vaatziekten geeft. De vraag waarom dat dan niet tot minder doden leidt, wordt niet gesteld.
In de Ideal-studie moesten 426 van de 4439 deelnemers die atorvastatine gebruikten, stoppen met deelname wegens bijwerkingen. Dat betekent dat 10 procent van de patiënten 80 mg atorvastatine niet verdraagt. Die massale, in de praktijk weinig onderkende, bijwerkingen werden bij de plaatsbepaling van atorvastatine niet afgewogen tegen de statistisch niet-significante primaire uitkomstmaten.

2. ABSOLUTE RISICOREDUCTIES IN TRIALS MET SGLT-2-REMMERS

Trial	Medicijn	ARR cardiovasculaire ziekte (%)	ARR renale ziekte (%)	ARR cardiovasculaire mortaliteit (%)	ARR mortaliteit ongeacht oorzaak (%)
Canvas-programma	canagliflozine	0,1	-0,2	0,1	0,1
Credence	canagliflozine	-0,5	-0,7	-0,3	-0,3
Declare-Timi 53	dapagliflozine	-0,1	-0,2	0,0	-0,1
Empa-Reg Outcome	empagliflozine	-0,4	-0,3	-0,5	-0,6
ARR gemiddeld per jaar*		-0,2	-0,3	-0,2	-0,2
NNT gemiddeld per jaar		500	333	500	500

gewogen gemiddelde

Bron: de data-analyse werd op ons verzoek gedaan door dr. Dika Luijendijk, arts-onderzoeker en farmaco-epidemioloog, werkzaam bij het UMCG in Groningen.

leend aan Silverman e.a.[3] Zij publiceerden in 2016 in JAMA een veel geciteerde meta-analyse van onderzoeken naar het verband tussen verlaging van LDL-cholesterol en cardiovasculaire risicoreductie. Het artikel in Expert Review gebruikt dezelfde onderzoeksuitkomsten als de meta-analyse van Silverman e.a, maar drukt ze uit in ARR's omdat die een maatstaf zijn voor de effectiviteit van medicijnen. Dat resulteert in de genoemde verwaarloosbare ARR van 0,2 procent gemiddeld per jaar. Desalniettemin brengen Silverman e.a. de conclusie van de meta-analyse als volgt onder woorden: *'LDL-verlaging is geassocieerd met relatieve reductie van major vasculair events naar gelang de daling van het LDL. Lagere LDL-concentraties waren geassocieerd met minder optreden van major coronary events.'* De formulering verdoezelt dat de primaire uitkomstmaten niet statistisch significant verschillen en mondt niet uit in een bewijs, terwijl een verband wordt gesuggereerd. Veel publicaties citeren Silverman e.a, onlangs nog als antwoord op de kritiek die volgde op de afkondiging van een LDL-streefwaarde van 1,8 mmol/l voor mensen jonger dan 70 jaar met hart- of vaatziekten: *'In meta-regressieanalyses van trials met cholesterolverlagende middelen wordt berekend dat de kans op majeure cardiovasculaire events ongeveer 23% afneemt per mmol/l LDL-cholesteroldaling. Dit betekent dat de verlaging van de streefwaarde van 2,5 mmol/l naar 1,8 mmol/l leidt tot zo'n 15% extra relatieve risicoreductie.'*[4]

Werkzaamheid SGLT-2-remmers

Dezelfde discrepantie tussen taal en cijfers treft men veelvuldig aan bij onderzoek van nieuwe antidiabetica, zoals DPP-4-remmers, SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten. Wij beperken ons tot SGLT-2-remmers, die mede vanwege hun bijwerkingen geen groot succes zijn als antidiabeticum. Toch worden ze momenteel krachtig gepromoot vanwege de vermeende cardiovasculaire en renale bescherming die ze zouden bieden.
Ook daarbij worden fragmenten uit onderzoekspublicaties en meta-analysen geciteerd die niet sporen met de cijfermatige uitkomsten. Twee voorbeelden. Een publicatie uit 2019 begint als volgt: *'Uit een systematisch literatuuronderzoek blijkt dat SGLT-2-remmers bij patiënten met diabetes de kans op ziekenhuisopnames voor hartfalen en afname van nierfunctie vermindert. Bij patiënten die een cardiovasculair event hebben doorgemaakt, verlagen de middelen bovendien de kans op myocardinfarcten, beroertes en cardiovasculaire sterfte.'*[5] Ten tweede een citaat uit een artikel van 2020: *'SGLT-2-remmers hebben vooral bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis gunstige cardiovasculaire effecten in vergelijking met een placebo. De SGLT-2-remmer canagliflozine heeft gunstige renale effecten bij patiënten met DM2 en albuminurie.'*[6]
Deze formuleringen toetsen we onderstaand aan de cijfermatige trialuitkomsten.
Er zijn vier grote RCT's met drie SGLT-2-remmers verricht: Canvas-programma, Credence, Declare-Timi 58 en Empa-Reg Outcome.
Lo e.a. hebben deze trials onlangs in een meta-analyse gepoold.[7] In *tabel 2* staan de ARR's van de vier RCT's weergegeven voor vier verschillende uitkomstmaten: cardiovasculaire ziekte, renale ziekte, cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit ongeacht de oorzaak.
Alleen voor renale ziekte laten de RCT's een statistisch significant gepoolde ARR zien. De ARR is echter slechts 0,3 procent per jaar, de NNT is met 333 torenhoog en er is geen significante reductie van het aantal doden. Anders dan de zojuist aangehaalde citaten doen voorkomen, levert deze meta-analyse van de beschikbare RCT's geen enkel bewijs dat SGLT-2-remmers een cardio- of renoprotectief effect hebben.
In de wereld van farmamarketing geldt: *'A study not marketed, is a study not done.'* Verifieer daarom formuleringen uit interventieonderzoeken en hun meta-analysen op cijfermatige juistheid alvorens ze te citeren. Laat de cijfers spreken, niet de taal. ■

contact
hvanderlinde@zeelandnet.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

web
De voetnoten en meer over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op medischcontact.nl.