

Tien jaar Minerva

De Raad van bestuur van Minerva wil deze gelegenheid te baat nemen om de oprichter, de gewezen afgevaardigde bestuurder en algemeen hoofdredacteur van Minerva het woord te verlenen in een editoriaal. Wij wensen Marc De Meyere bijzonder te danken voor zijn onverdroten inzet en enthousiasme om Minerva te hebben te water gelaten tien jaar geleden, maar ook om het schip de juiste koers te hebben laten varen in alle mogelijke omstandigheden. Zijn niet aflatende 'démarches' in Brussel hebben het mogelijk gemaakt de nodige financiering te krijgen en een goed contract af te sluiten met het RIZIV.

Bedankt Marc!

Minerva evolueert naar een klein bedrijf met elf personeelsleden (waaronder de twee hoofdredacteurs Pierre Chevalier en Marc Lemiengre) en vier producten: het Franstalige en Nederlandstalige tijdschrift, de Verklarende Woordenlijst en een website waarop alle publicaties zijn terug te vinden en waarop sinds kort ook een accrediteringsmodule functioneert. Daarenboven wordt sinds kort het dagelijkse bestuur geleid door een beheerder: Peter Stevens. De nieuwe Raad van bestuur van de v.z.w. bestaat uit Catherine Lucet, Jan Heyrman, Dominique Pestiaux, Michel Roland, Jan De Maeseneer en Etienne Vermeire.

In de nabije toekomst zal worden gestreefd om de Minervapublicaties in de vorm te gieten van een antwoord op concrete klinische vragen en als aanvulling op bestaande aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

Etienne Vermeire,
Voorzitter van de Raad van bestuur

Minerva: tien jaar! Uniek en onvervangbaar

Na meer dan tien jaar Minerva is het zinvol om stil te staan bij enkele basisvragen. Zijn de doelstellingen gerealiseerd? Wat zijn de sterke kanten van Minerva en wat zijn de beperkingen? Kunnen hieruit voorstellen geformuleerd worden voor het volgende decennium?

Wat volgt is de mening van iemand die het voorrecht had tien jaar hoofdredacteur te zijn van Minerva: dit editoriaal wordt aangeboden aan de redactieleden, de leden van de Raad van bestuur en de Algemene Vergadering, maar bovenal aan de meer dan 10 000 lezers, die momenteel bestaan uit huisartsen, apothekers en specialisten.

Zijn de doelstellingen gerealiseerd?

• Harde eindpunten

Wanneer we de EBM-logica volgen zou de invloed op het voorschrijfgedrag kunnen gelden als hard eindpunt. Dit effect werd tot hiertoe nog niet gemeten. Dat geldt trouwens ook voor de andere Belgische bronnen van onafhankelijke informatie.

• Zachte eindpunten

Informatiebron

Naar analogie met een enquête bij de lezers van de Folia en het Geneesmiddelenrepertorium door het BCFI¹, organiseerde een onafhankelijk instituut een lezersenquête in 2008². Hoewel het niet ging om een representatieve steekproef, kon men toch een idee krijgen over hoe de lezers omgaan met Minerva.

Abonnees lezen in de eerste plaats steeds de samenvatting en het besluit (80%). Enkel een minderheid neemt steeds de bespreking door (20%), de meerderheid 'soms'. Meer dan de helft consulteert Minerva ook tijdens de professi-

onele activiteit. De grote meerderheid vindt dat de artikels van goede kwaliteit zijn, wetenschappelijk onderbouwd en op een kritische manier geschreven. Verder erkent men dat het gaat om onafhankelijke informatie zonder invloed van de farmaceutische industrie. Minerva is voor de meesten een hulp bij de professionele activiteit, het advies voor de patiënten en bij het gesprek met de medische vertegenwoordigers. De overgrote meerderheid vindt dat Minerva hen meer vertrouwd maakt met EBM en een hulp is bij het voorschrijven van farmaca. Merkwaardig en heel belangrijk is de vaststelling dat de grote meerderheid vindt dat Minerva te weinig aansluit bij de dagelijkse praktijk en slechts de helft vindt dat de thema's telkens relevant zijn. Dit terwijl een meerderheid toch zegt dat Minerva vlot geschreven is en goed verstaanbaar. Een spijtige vaststelling is dat de verklarende woordenlijst bij driekwart van de respondenten onbekend is.

Gebruik in de opleiding

Gezien Minerva historisch is opgestart voor HAIO's (huisartsen in opleiding) zijn het tijdschrift én de verklarende woordenlijst een must voor de HAIO's. Tijdens alle artsenopleidingen en de huisartsenopleiding zeker, is EBM en 'kritisch lezen van vakliteratuur' een belangrijk onderdeel. Minerva is een belangrijk instrument naast andere onafhankelijke bronnen van wetenschappelijke informatie. Ook de seminariegroepen maken hier handig gebruik van. Gezien eindtoetsen de opleiding sturen, is het toch belangrijk om vast te stellen dat Minerva als bron, een conditio sine qua non is bij het schrijven van de scripties én bij de voorbereiding van de mondelinge en schriftelijke toetsen.

Referentiebron

Na tien jaar zien we dat andere tijdschriften en ook de andere onafhankelijke bronnen (BCFI, Project Farmaka, Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering, en BAP-COC) Minerva citeren als een waardevolle referentiebron.

Sterkte van Minerva

Ten opzichte van Belgische onafhankelijke informatiebronnen profileert Minerva zich door het zwaartepunt te leggen op een strenge methodologische bespreking van actuele oorspronkelijke artikels. Het is dus meer dan een doorgeefluik voor medische informatie. Eerst moet een artikel al voldoende indruk maken om te blijven hangen in het grofmazige sleepnet van de selectieprocedure, daarna passeert het nogmaals de fijnmazige kam van een kritische duider én een 'lastige' redactie. Als illustratie lichten we de jaargang van 2008 even door. Wat betreft de selectie van besproken artikels, stellen we vast dat bijna de helft van de besprekingen gaat over afzonderlijke RCT's, met daarnaast systematische reviews (7,5%), systematische reviews én meta-analyses (40%) en slechts 3 observatieve studies (4,5%). In de 65 besproken artikels neemt de duider in 54% (n=35) van de gevallen de besluiten van de auteurs over. In 16% (n=10) verwerpt Minerva de besluiten van het artikel op basis van ernstige methodologische kritiek: uitgesproken publicatiebias, te kleine studies, te grote heterogeniteit, geen harde eindpunten. Tenslotte worden nog 30% (n=20) van de besluiten na toetsing aan de andere bestaande studies, met soms andere uitkomsten en met meer power, of na melding van ernstige ongewenste effecten uit farmacovigilantiestudies, uiteindelijk ook niet gevolgd. Aan de lezer wordt aanbevolen voorlopig de besluiten niet in de praktijk om te zetten. Concreet komt het er op neer dat Minerva in bijna de helft (46%) van de besproken artikels de besluiten van de auteurs niet overneemt. De meeste artikels komen uit zeer hoog gerangschikte internationale tijdschriften. Van de tien besproken artikels waarvan de besluiten om methodologische redenen niet worden gevolgd, komen er twee uit de Cochrane Library, en telkens één uit JAMA, Lancet, N Eng J Med en Arch Intern Med. Zes ervan zijn gefinancierd door de industrie, 3 door onafhankelijke bronnen en één door een onbekende bron. Het lag dan ook voor de hand dat Minerva lid werd van de International Society of Drug Bulletins, een internationaal netwerk van tijdschriften die onafhankelijk zijn van de farmaceutische industrie.

Een tweede sterke en unieke zijde van Minerva - midden de onafhankelijke bronnen - zijn de editoriaals waarin de redactie duidelijke standpunten inneemt over maatschappelijk relevante onderwerpen. Een selectie uit de vele voorbeelden: een waarschuwing tegen het gebruik van de Cox-2 remmers³ en tegen het gebruik van hormonale substitutie bij de menopauze⁴, een pleidooi voor een verantwoord gebruik van statines⁵, de beperkte plaats van antidepressiva⁶ en van geneesmiddelen bij dementie⁷, de blijvende waarde van de 'oude en goedkope' diuretica bij hypertensie⁸, en last but not least een steeds terugkerende waarschuwing tegen soms onvermoede belangenvermenging^{9,10}.

Beperkingen van Minerva

- De discrepantie tussen de besproken artikels en de werkelijke epidemiologie in de eerste lijn

Minerva is afhankelijk van het aanbod in de internationale literatuur. Een interne evaluatie in 2003 en 2004 bracht aan het licht dat de cardiovasculaire, locomotorische, respiratoire en psychische problematiek samen 58% van de artikels uitmaakte. Alle andere items scoorden onder de 5%. Bij het scoren van de jaargang 2008 is er eenzelfde trend. Cardiovasculaire problemen scoren met 23% van de bijdragen het hoogst, gevolgd door metabole (diabetes) en locomotorische met 18,5%. Psychische en respiratoire thema's volgen dan met respectievelijk 15 en 7,5%. Van deze laatste 5 gaan er 4 over astma en COPD. Van de 65 besproken studies in 2008 gaan er slechts twee over infecties van de bovenste luchtwegen en geen enkele over lage luchtweginfecties. Dit alles staat in schrilte tegenstelling tot de werkelijke pathologie die de arts ontmoet in de eerste lijn. De bedoeling van Minerva dient toch te zijn om zeker de frequente pathologieën regelmatig aan bod te laten

komen, wat nu onvoldoende het geval is. Een voorbeeld hiervan is het feit dat infecties nauwelijks aan bod kwamen, en dat Minerva hierdoor de kans miste om, samen met de andere onafhankelijke informatiebronnen, de campagne voor verantwoord voorschrijven van antibiotica mede te onderbouwen en te promoten. Het blijft ook belangrijk om te toetsen in welke mate de aangeboden informatie echt gaat over patiënten die de huisarts verzorgt. Zo stelden we vast dat de zorg voor chronische zieken met co-morbiditeit en hoogbejaarden zelden in het stuk voorkwam. RCT's zuiveren gewoonlijk hun populatie uit omwille van de homogeniteit. Dit is een verarming voor de huisarts in het veld, die gewoonlijk juist die mensen met co-morbiditeit moet behandelen.

- Minerva beperkt zich vooral tot RCT's

Als bouwsteen van EBM reikt een RCT de meest betrouwbare evidentie aan ter ondersteuning van een beleid. Het is dan ook logisch dat de meeste besprekingen gaan over RCT's, systematische reviews en meta-analyses. Sinds enkele jaren ervaart ook Minerva de grenzen van deze optie. Een editoriaal van 2007⁶ verwees naar het standpunt van J-P. Vandenbroucke hierover: observatieve studies kunnen evenwaardig zijn aan RCT's¹¹. Een ander editoriaal stelde duidelijk dat niet alle vormen van zorg zich lenen tot deze onderzoeksmethode: chirurgische interventies, zeer zeldzame ziektes, en preventieve interventies¹². Een ander voorbeeld hiervan is onder meer de palliatieve zorg. Hier mag men duidelijk de vraag stellen of we misschien ook niet te weinig rekening houden met de resultaten van kwalitatief onderzoek¹³ en van beschrijvend onderzoek, vooral dan over farmacovigilantie. In dat verband is er goed nieuws. De European Agency for the Evaluation of Medicinal Agents (EMA) start met een 'bulletin on safety information'¹⁴.

- Minerva is te moeilijk voor de doorsnee arts en apotheker

Het gebruik van heel wat termen uit het EBM-jargon overstijgt soms het niveau van de praktiserende arts en apotheker. Een belangrijke groep kreeg tijdens zijn opleiding hierover geen informatie. Waarschijnlijk beantwoordt Minerva niet voldoende aan de basisdoelstelling 'onderbouwde gegevens verspreiden... op een laagdrempelige manier'¹⁵. Bij vergelijking met La Revue Prescrire en Geneesmiddelenbulletin zien we dat deze tijdschriften er beter in slagen om op een meer bevattelijke manier het moeilijke EBM-jargon te vertalen voor de praktiserende huisarts en apotheker.

Voorstellen voor het komende decennium

In de traditie van Minerva, dient men na een analyse ook aanbevelingen als besluit te formuleren.

1. De grondige kritische analyse - sterkte van Minerva - ook toe passen op terreinen, waar niet onmiddellijk veel goed onderbouwde studies verschijnen. Infecties en antitussiva zijn hiervan voorbeelden. Een kritische analyse van de waarde van deze preparaten en hun plaats in een rationeel voorschrijven zou welgekomen zijn. Hierbij zou men kunnen evolueren naar het voorbeeld van La Revue Prescrire of Geneesmiddelenbulletin, die thematische dossiers publiceren.

2. Meer studies bespreken buiten de klassieke RCT's. Observatieve studies en farmacovigilantie kunnen een belangrijke rol spelen bij de bepaling van de kosten-baten afweging. De studieduur van RCT's is gewoonlijk te kort om het aantal en de ernst van de ongewenste effecten aan het licht te brengen. Zo is het al lang bekend dat antitussiva niet werkzaam zijn¹⁶ maar het is slechts recent door observatieve studies aangetoond dat er frequent ernstige ongewenste effecten zijn en dat zelfs meer dan 100 kinderen hierdoor zijn overleden¹⁷. Als gevolg hiervan verbood de overheid in het VK het gebruik van antitussiva bij kinderen. Een goed onderbouwd dossier zou ook een dergelijke beslissing voor België kunnen versnellen.

3. Leesbaarheid en toegankelijkheid bevorderen voor de praktiserende arts en apotheker omdat een grote groep geen opleiding had in EBM. Minerva kan geen select EBMBlad voor de happy few zijn, maar een blad dat leesbaar is voor alle artsen en apothekers. Men kan zeker nog meer aandacht geven aan de vertaalbaarheid naar de praktijk. Het e-learning pakket dat via de website functioneert kan geïnteresseerden zeker ondersteunen hun EBM-kennis bij te schaven.

4. Uit bovenstaande analyse volgt dat de redactie best dient uitgebreid te worden. Gezien de uitbreiding van abonnees naar specialisten in de eerste lijn (meer dan 1 000 abonnees), zou één of meerdere specialisten in de redactie een verrijking betekenen, zowel om de selectie open te trekken als voor de discussie in de redactie. Uit de jaarlijkse evaluatievergadering blijkt ook de nood aan een methodoloog, minstens als consultant.

Hopelijk brengt deze bijdrage een levendige discussie op gang, niet alleen bij de redactie, maar ook bij de lezers: de website nodigt u uit.

Ten slotte wil ik alle personen die Minerva hebben opgericht, alle redactieleden en de andere personeelsleden bedanken voor hun loyaliteit, hun enthousiasme en hun inzet. Dank ook aan de organisaties die ons daadwerkelijk hebben gesteund: het ICHO, de Franstalige en Nederlandstalige Academische Centra voor Huisartsgeneeskunde, Domus Medica, de Société Scientifique de Médecine Générale, alle mutualiteiten verenigd in het Internu-tualistisch Agentschap én last but not least: het RIZIV.

Minerva: het ga je goed!

Prof. Em. Marc De Meyere,
hoofdredacteur Minerva 1998-2008

Referenties

1. Laekeman C, Billiet J, Bouffloux ML, Bogaert M. Folia en gecommentarieerde geneesmiddelenrepertorium: opinie lezers en leesgedrag bemoedigen en verrassen. Tijdschr Geneeskunde 2004;60:1289-97.
2. Hauttekeete L, De Moor K, Mechant P. Lezersonderzoek Minerva. MICT Gent 2008.
3. van Driel M, Chevalier P, Jansens I. Cox-2-selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar. Minerva 2003;2(8):126-9.
4. Lemiengre M. Hormonale substitutie: het einde van een illusie? [Editoriaal] Minerva 2002;31(7):358-62.
5. Cholesterol en cardiovasculair risico. [Editoriaal] Minerva 2004;3(3):35.
6. De Meyere M. Depressief onderzoek. [Editoriaal] Minerva 2007;6(5):69.
7. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. Minerva 2008;7(9):130-1.
8. Decort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. Minerva 2004;3(2):29-31.
9. De Meyere M. Verborgene manipulatie: Minerva niet kritisch genoeg? [Editoriaal] Minerva 2004;3(2):18-9.
10. De Meyere M. Is academische geneeskunde te koop? [Editoriaal] Minerva 2000;29(6):264.
11. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomized trials? Lancet 2004;363:1728-32.
12. Lemiengre M. Passend bewijs: een verkenning van de grens van 'Evidence-Based Medicine'. [Editoriaal] Minerva 2008;7(4):49.
13. Chevalier P. Zorg bij het levenseinde: is er ook hier nood aan 'evidentie'? [Editoriaal] Minerva 2008;7(9):129.
14. EMEA. New EMEA transparency policy measures. Website. 2009.
15. ICHO. Literatuurproject. Intern rapport, 1996.
16. Declercq T, Matthijs J, De Meyere M. De plaats van hoestwerende middelen bij aanpak van acute luchtweginfectie. Tijdschr Geneeskunde 2006;62:983-8.
17. FDA: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm; in verband met rapporten: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4323s1-00-index.htm> (zie slides Akhavan-Toyserkani).

Vervolg op...

● Metformine toevoegen aan insuline: effectief op lange termijn?

P. Chevalier

Metformine is het enige orale antidiabeticum dat het cardiovasculaire risico doet dalen. Dat is aangetoond in een RCT (UKPDS-studie) met cardiovasculair risico als eindpunt. In Minerva verscheen in 2009 een bespreking van een systematische review van RCT's die het effect van orale antidiabetica op het vlak van cardiovasculaire accidenten (niet voorzien als specifiek eindpunt) onderzochten¹. In vergelijking met de andere orale antidiabetica en met placebo reduceert alleen metformine de cardiovasculaire mortaliteit (OR 0,74; 95% BI van 0,62 tot 0,89). Wat is het effect versus placebo van de toevoeging van metformine aan insuline bij type 2-diabetes?

Op deze vraag werd een antwoord gezocht in een RCT (2009)² bij 390 patiënten tussen 30 en 80 jaar oud. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van micro- en macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Na een follow-up van 4,3 jaar had de associatie geen enkel statistisch significant effect op de samengestelde uitkomstmaat (HR 0,92; 95% BI van 0,72 tot 1,18). De associatie was wel effectiever dan placebo voor het secundaire macrovasculaire eindpunt (HR 0,60; 95% BI van 0,40 tot 0,92; p=0,04; ARR -6,1%; 95% BI van -10,5 tot -1,5%, p=0,04; NNT 16; 95% BI van 9 tot 67). Er was ook een geringere gewichtstoename, een betere glykemiecontrole en minder nood aan insuline. Voor bloeddruk, lipidenwaarden en hypoglykemie waren er geen verschillen. Het feit dat de associatie geen positief effect had op microvasculaire uitkomsten kan verklaren waarom er geen gunstig resultaat was voor het primaire eindpunt (waarvan microvasculaire uitkomsten een onderdeel waren). Voor het uitblijven van een gunstig effect op microvasculaire uitkomsten suggereren de auteurs twee redenen: geen verschil voor bloeddrukwaarden en een onvoldoende groot verschil voor de HbA1c-waarden. Daarnaast kan ook onvoldoende power van de studie als verklaring gelden. Een langere follow-up zou interessant geweest zijn. In observationeel onderzoek is er immers aangetoond dat intensieve behandeling van type 2-diabetes (op het vlak van betere glykemiecontrole) een groter voordeel biedt op langere termijn³.

In deze RCT heeft het toevoegen van metformine aan insuline bij type 2-diabetes geen effect op het primaire samengestelde eindpunt (micro- en macrovasculaire uitkomsten). De associatie heeft eventueel wel een effect op het vlak van macrovasculaire preventie (secundaire uitkomstmaat), maar dat moet nog bevestigd worden.

Referenties

1. Chevalier P. Orale antidiabetica en cardiovasculaire accidenten. Minerva 2009;8(5):72.
2. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;169:616-25.
3. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. Minerva 2009;8(6):74-5.