

Kwestie-Poldermans heeft gevolgen voor richtlijnen

De wetenschappelijke fraude van Don Poldermans gaat gevolgen hebben voor het advies over het toedienen van bètablokkers rond hartoperaties. Maar wat die gevolgen precies zullen zijn en hoe de nieuwe richtlijn zal luiden, is nog onderwerp van studie.

In 2011 was het groot nieuws: internist en vasculair geneeskundige Don Poldermans was flink de mist in gegaan met zijn wetenschappelijk onderzoek. Onderzoekscommissies kwamen tot harde conclusies: er was sprake van wetenschappelijk wangedrag. Een aantal grote studies werd onder de loep genomen, en in de meeste gevallen kwamen er onregelmatigheden aan het licht. Afgezien van het vertrek van Poldermans zelf, hadden de rapporten tot nu toe weinig gevolgen. Daar lijkt verandering in te komen. De eerste wetenschappelijke publicatie is ingetrokken. De Europese cardiologenclub (ESC) is druk bezig om te beoordelen of een richtlijn – die voor een deel gestoeld is op Poldermans' onderzoek – moet worden aangepast. Het gaat over de ESC-richtlijn voor perioperatieve cardiale zorg bij niet-cardiale chirurgie.

Operatierisico

Over die richtlijn brak vorige week de hel los. De Volkskrant haalde een artikel aan van Britse onderzoekers, die nagingen wat het gewicht was van de trits studies die Poldermans en de zijnen uitvoerden. Daarbij ging het de Britten specifiek om het effect van bètablokkers, een onderwerp waar al veel langer discussie over bestaat. Nog preciezer: om het perioperatief starten van bètablokkers bij patiënten die nog niet bekend zijn met een coronaire hartaandoening, maar wel een verhoogd cardiovasculair risico hebben, en niet-cardiale chirurgie met hoog of matig operatierisico ondergaan. Uit de studies van Poldermans en de zijnen kwam onder meer naar voren dat het aantal hartinfarcten daalde door toediening van bètablokkers en de mortaliteit ongeveer gelijk bleef. Het gaat hier om een deel van de resultaten uit de zogeheten Decrease-studies. Als die buiten beschouwing worden gelaten, wijst de overgebleven literatuur op heel andere resultaten van perioperatieve bètablokkade: nog steeds minder vaak hartinfarcten, maar veel meer beroertes en hypotensie. De sterfte binnen dertig dagen na de operatie zou ruim een kwart hoger zijn dan als geen bètablokkers worden toegediend. Duidelijk: die



ANP PHOTO

richtlijn moet dus worden aangepast, geen bètablokkers meer toedienen, met als resultaat honderd doden per jaar minder in Nederland.

Consequenties

De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) heeft de ESC, direct toen de fraude van Poldermans bekend werd, geïnformeerd, en erop gewezen dat dit consequenties kon hebben voor de richtlijn. Eric Dubois, voorzitter van de commissie kwaliteit van de NVVC: 'Omdat het hier om een veelgebruikte richtlijn gaat en Poldermans een prominente rol had bij het opstellen ervan.' Voor de duidelijkheid: Poldermans was voorzitter van de commissie die de richtlijn opstelde. De ESC besloot inderdaad dat herziening van de richtlijn met spoed moest plaatsvinden, stelde een nieuwe commissie in en gaf voor de tussentijd het advies dat artsen niet standaard moeten starten met bètablokkers, maar per geval moeten beoordelen of het zinvol is. De herziene richtlijn zal augustus 2014 klaar zijn. Zullen de adviezen met betrekking tot bètablokkers gaan veranderen? Dubois: 'Dat is evident. Maar hoe, daar zullen de experts over moeten oordelen. Zij kijken welke studies wel of niet mee-genomen worden. Zelfs als je alle onderzoeken waar Poldermans bij betrokken was, buiten beschouwing laat, zal je de beschikbare literatuur opnieuw moeten wegen.' Of je al zijn onderzoek uit de analyse moet gooien, is overigens de vraag. In het Britse onderzoek dat de krant haalde, draait het om de Decrease-I- en -IV-studies. Die eerste was op het moment dat de onderzoekscommissie aan de slag ging al meer dan tien jaar oud. Het was ondoenlijk om deze te onderzoeken. Voor Decrease-IV gold dit niet, en de commissie kwam tot harde conclusies, die de Britten als volgt beschreven: 'Fictitious events that did not match hospital records or clinical discharge reports' en 'fictitious adjudication committee' (commissie die moet beoordelen of er sprake is van bepaalde klinische uitkomst). Maar bij het lezen van het rapport van de commissie zou je de indruk kunnen krijgen

'Het advies over de bètablokkers is ongetwijfeld in lokale richtlijnen terechtgekomen'

dat het wel meevalt: het gaat erom dat de diagnose hartaanval niet volgens protocol is gesteld, en niet door drie artsen, maar door één. Daarnaast is voor een goed deel niet meer te achterhalen wat er is gebeurd, omdat slechts de helft van de zogenaamde CRF's teruggevonden is. Opgeteld bij het feit dat deze diagnoses veelal niet te vinden zijn in ontslagbrieven of het elektronisch patiëntdossier, is de conclusie van de commissie terecht: we kunnen niet instaan voor de juistheid van de data, dus zullen we de tijdschriften waarin deze zijn gepubliceerd hierop wijzen.

Uit de pas

De gedachtegang van de Britten is begrijpelijk: waarom zouden we aannemen dat bij die eerste studie alles volgens het boekje ging, terwijl bij alle studies waarop ingezoomd is, onregelmatigheden zijn vastgesteld? Zeker als duidelijk wordt dat de resultaten van de Decrease-studies wel erg uit de pas lopen met die van andere studies, zoals de grootste op dit gebied, de POISE-trial uit 2008. Maar dat kan ook te maken hebben met inhoudelijke verschillen tussen de Decrease-trials en de andere. De Britse onderzoekers namen twee Decrease-studies en negen onverdachte trials onder de loep. Die elf studies zijn niet inwisselbaar qua opzet: er worden verschillende bètablokkers, in verschillende doseringen, gegeven, en die worden op verschillende momenten gestart en gestopt. Een opvallend verschil is bijvoorbeeld het startmoment: in de Decrease-studies wordt minimaal een week en meestal ruim een maand vóór de operatie gestart met de pillen. In de overige studies is dat maximaal een dag. In de POISE-

trial werd vlak voor de operatie met een hoge dosis metoprolol gestart. Met als gevolg minder hart-infarcten, maar hogere sterfte en meer herseninfecties. 'Of dezelfde effecten (...) worden gezien bij een lagere dosering van een andere bètablokker (bisoprolol of atenolol) die meer dan een week voor de operatie wordt begonnen en waar op effect op hartfrequentie wordt gestuurd, zoals aanbevolen door de richtlijn, is niet bekend', laat de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) in een reactie weten. Dat zou je als een verdediging van de richtlijn kunnen lezen.

Tikje anders

Dan rest nog de vraag in hoeverre de ESC-richtlijnen navolging vinden. Dubois: 'Nederlandse cardiologen maken hier veel gebruik van en nemen deze als vereniging vaak over, al dan niet met aanpassingen. Ik twijfel er niet aan dat het advies over de bètablokkers – voordat de fraude bekend werd – in lokale richtlijnen is terechtgekomen. Maar er zullen verschillen zijn in welk middel, in welke dosering en welke termijn. Nadat de fraude bekend werd zal de navolging vast minder zijn geworden.' De NVA stelt het nog een tikje anders: 'De discussie rond de bètablokkers is bij anesthesiologen bekend en wordt ook in de richtlijn uit 2009 al beschreven. (...) [Men is] steeds voorzichtig geweest met het uitvoeren van dit deel van de richtlijn.' Al voor 2011 dus. In hoeverre bètablokkers bij deze specifieke groep dus echt worden én werden voorgeschreven in Nederland, is niet na te gaan, zegt Dubois. Het is dan ook de vraag wat een ander advies in de praktijk zal betekenen. ■

Een woordvoerder van het Erasmus MC laat weten dat nog meer studies waar Poldermans bij betrokken was, worden onderzocht door een commissie. Resultaten daarvan worden later dit jaar verwacht. Of er meer richtlijnen aangepast moeten worden, is niet duidelijk.

web

Een eerder MC-artikel over Don Poldermans, het Britse onderzoek, rapporten van de onderzoekscommissies en een reactie van Poldermans hierop vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.