

Klinisch probleem volgens de PICO-systematiek

Naar aanleiding van de uitdaging in het themanummer over evidence-based tandheelkunde (april 2007) een vraag te stellen die volgens de regels van evidence-based tandheelkunde beantwoord zou worden, werd de volgende vraag ingestuurd: is er wetenschappelijk bewijs voor het routinematig toedienen van een antibioticum bij het plaatsen van implantaten?

Allereerst dient deze vraag omgezet te worden in een vraag volgens de PICO-systematiek, een manier om het klinische probleem zodanig te formuleren dat de kans op een bruikbaar antwoord zo groot mogelijk is (Van Loveren en Aartman, 2007). Het probleem (P) is het plaatsen van een implantaat. De interventie (I) is het (profylactisch) toedienen van een antibioticum. In de ingezonden vraag wordt niet gesproken over een specifiek antibioticum, vandaar dat de interventie algemeen gehouden wordt. Het is echter ook mogelijk een specifiek antibioticum te noemen. De comparison (C) is de standaardbehandeling, *in casu* het niet toedienen van een antibioticum. Uit de ingezonden vraag wordt ook niet geheel duidelijk welke uitkomstmaat de lezer voor ogen staat. De meest voor de hand liggende, en klinisch relevante, lijkt de duurzaamheid van het implantaat. Dit wordt dan ook als outcome (O) genomen, alhoewel het zou kunnen dat de vragensteller het optreden van peri-implantitis of een andere uitkomst heeft bedoeld. De PICO-vraag ziet er nu als volgt uit:

P: Patiënt bij wie implantaten zullen worden geplaatst

I: Toedienen van een antibioticum

C: Niet toedienen van een antibioticum

O: Duurzaamheid van het implantaat

Zoals de vraag nu is gesteld, betreft het duidelijk een therapie- of preventievraag, hetgeen betekent dat er in eerste instantie gezocht dient te worden naar systematische literatuuroverzichten van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (Aartman en Van Loveren, 2007a). Indien deze niet beschikbaar zijn, dient er gezocht te worden naar gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (randomised controlled trial, RCT) en zijn die er niet, dan kan gezocht worden naar niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek (clinical trial).

De volgende stap in de PICO-systematiek is het formuleren van in- en exclusiecriteria (Van Loveren en Aartman, 2007). Het is voorstelbaar dat voor rokers of medisch-gecompromitteerde patiënten andere effecten van antibiotica gelden dan voor niet-rokers en gezonde patiënten. Het

is mogelijk dat het aantal en de plaats van de implantaten en de belasting door de suprastructuren een rol spelen. Het geschetste klinische probleem is te summier om uitsluitend te geven, maar het woord routinematig doet vermoeden dat de vraag voor iedereen en in elke situatie geldt. In eerste instantie zullen dan ook geen in- en exclusiecriteria worden gehanteerd. Alleen wanneer blijkt dat er relatief veel literatuur wordt gevonden van hoog niveau waarbij onderscheid is aan te brengen tussen verschillende groepen, kan alsnog een nuancering worden aangebracht.

Er moeten zoekwoorden worden gekozen voor de interventie, waarbij 'antibiotics' voor de hand ligt, voor het probleem bijvoorbeeld 'dental implants' en voor de uitkomstmaat bijvoorbeeld 'longevity' of 'survival'. De resultaten van de zoekactie in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>), met als zoekwoorden 'dental implants' en 'antibiotics' met de limiet 'review' en van de zoekactie met dezelfde zoekwoorden en de limieten 'RCT' en 'clinical trial' dienen nauwkeurig bestudeerd te worden op bruikbaarheid van de artikelen.

Overzichtsartikelen zijn globaal te onderscheiden in 'narrative' of verhalende overzichten en systematische literatuuroverzichten (Van der Sanden et al, 2007). Systematische literatuuroverzichten staan hoog op de ladder van evidence en het zou een goede strategie zijn om eerst de systematische literatuuroverzichten te selecteren en te kijken of de gevonden gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en klinische onderzoeken daarin worden besproken of dat met deze zoekacties ander – mogelijk nieuwer – onderzoek is gevonden.

Voor de PICO-vraag relevante artikelen staan weergegeven in tabel 1. Een van de artikelen is een zogenaamde 'Cochrane review'. Bij controle blijkt dat het tweede en het derde artikel in het Cochrane literatuuroverzicht worden besproken. Het vierde artikel wordt niet besproken en zal nader op bruikbaarheid moeten worden bekeken. Verder blijkt in de literatuurlijst van het Cochrane literatuuroverzicht nog een artikel te staan dat eigenlijk gevonden had moeten worden (Gynther et al, 1998). Het zou leerzaam zijn om uit te zoeken waarom dit artikel niet gevonden is, met andere woorden: welke zoektermen hadden moeten worden gebruikt om het wel te vinden?

Het vierde artikel (tab. 1) is een cohortonderzoek waarbij het succes van Ankylos®-implantaten werd bestudeerd in relatie tot antibioticagebruik (wel of niet preoperatief al of

- 1 Esposito M, Coulthard P, Oliver R, Thomsen P, Worthington HV. Antibiotics to prevent complications following dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD004152. Review. PMID: 12918006.
- 2 Laskin DM, Dent CD, Morris HF, Ochi S, Olson JW. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months. *Ann Periodontol* 2000 Dec; 5(1): 166-74. PMID: 11885177.
- 3 Dent CD, Olson JW, Farish SE, Bellome J, Casino AJ, Morris HF, Ochi S. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants up to and including stage II surgery: a study of 2,641 implants. *J Oral Maxillofac Surg* 1997 Dec; 55(12 Suppl 5): 19-24. PMID: 9393422.
- 4 Morris HF, Ochi S, Plezia R, Gilbert H, Dent CD, Pikulski J, Lambert PM. AICRG, Part III: The influence of antibiotic use on the survival of a new implant design. *J Oral Implantol* 2004; 30(3): 144-51. PMID: 15255391.

Tabel 1. De relevante artikelen voor de beantwoording van de PICO-vraag.

niet in combinatie met postoperatief). De keuze voor het wel of niet gebruiken van antibiotica lag bij de behandelaar. Dit heeft mogelijk tot gevolg dat er sprake is van indicatiebias. Wanneer geen complicaties worden verwacht, wordt geen antibiotica gegeven. Wanneer wel complicaties worden verwacht, wordt wel antibiotica gegeven. De onderzochte groepen zijn dus mogelijk niet gelijk, waardoor de interne validiteit van dit onderzoek, en daarmee de waarde, matig is (Aartman en Van Loveren, 2007b). Daarom kan beter eerst het systematische literatuuroverzicht worden bestudeerd.

Het systematische literatuuroverzicht opgesteld volgens de eisen van de Cochrane-organisatie moet worden beoordeeld op de waarde en de toepasbaarheid voor de gestelde PICO-vraag. Daarvoor worden de beoordelingscriteria gevolgd, zoals gepresenteerd in Aartman en Van Loveren (2007b): helderheid van de vraagstelling, kwaliteit van zoekactie en selectie van artikelen, de methodologische kwaliteit van de besproken artikelen en het combineren van de resultaten van de besproken artikelen. De beoordeling van deze criteria moet door ten minste 2 onafhankelijke onderzoekers zijn uitgevoerd.

Door de systematische en voorgeschreven wijze waarop een Cochrane literatuuronderzoek wordt uitgevoerd, voldoet het gevonden literatuuroverzicht aan de hierboven gestelde eisen. Op al deze aspecten wordt voldoende gescoord. Uit het literatuuroverzicht blijkt echter dat er geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken zijn gevonden in de literatuur die de vraagstelling, en dus ook deze PICO-vraag, kunnen beantwoorden. Alleen 3 andere onderzoeken (2 cohortonderzoeken en 1 retrospectief onderzoek) werden gevonden. Verder dienen ook de externe validiteit en de toepasbaarheid voldoende te zijn. De externe validiteit betreft de vraag of de resultaten van het literatuuroverzicht ook gelden buiten de omstandigheden van de besproken onderzoeken (Aartman en Van Loveren, 2007b). Deze externe validiteit is verweven met de toepasbaarheid van de conclusies voor het gestelde klinische probleem, dus

de PICO-vraag. Belangrijk hierbij is of de eventuele geformuleerde in- en exclusiecriteria zijn terug te vinden. Daarnaast moet worden beoordeeld of de eventueel voorgestelde therapie wel uitvoerbaar is in de praktijksituatie die aanleiding gaf tot de PICO-vraag en of de behandeling past bij de voorkeuren en de wensen van de patiënt en de waardering voor de uitkomstmaat. Het gevonden literatuuroverzicht voldeed met betrekking tot deze aspecten.

Voor het antwoord op de vraag geven we eerst de conclusie van het Cochrane literatuuroverzicht. Het prettige van de Cochrane literatuuroverzichten is namelijk dat er een paragraaf 'Plain language summary' is, waarin de conclusie nog eens duidelijk wordt uitgelegd. Deze luidt bij dit literatuuroverzicht: "Er is geen krachtig bewijs voor het toepassen dan wel nalaten van het gebruik van een antibioticum om infectie te voorkomen wanneer een implantaat wordt geplaatst. Ontbrekende gebitselementen kunnen vervangen worden door implantaten waarop een kroon, een brug of een gebitsprothese kan worden bevestigd. Tijdens het plaatsen van implantaten kan infectie optreden. Er is geen betrouwbaar bewijs voor het effect van preoperatief antibioticumgebruik. Sommige mensen zijn gevoelig voor ontsteking, bijvoorbeeld personen met immunodeficiëntie of stofwisselingsziekten (zoals diabetes mellitus), personen met een verhoogde kans op endocarditis en personen die radiotherapie hebben ondergaan in het hoofd-halsgebied. Voor hen zou een preoperatief antibioticum nuttig kunnen zijn. Deze aanbeveling is niet gebaseerd op wetenschappelijk bewijs van dit literatuuroverzicht, maar op subjectief klinisch gevoel en ervaring."

Kortom, er is geen krachtig bewijs te vinden in de literatuur of het al dan niet (profy lactisch) toedienen van een antibioticum een relatie heeft met de duurzaamheid van een implantaat. Een krachtig antwoord op de gestelde PICO-vraag kan dan ook niet worden gegeven. Zolang er geen goed uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar deze vraag beschikbaar zijn, lijkt het verstandig de gegeven aanbeveling te volgen en bij de genoemde categorieën patiënten profylactisch een antibioticum toe te dienen.

Literatuur

- > Aartman IHA, Loveren C van. Evidence-based tandheelkunde en het beoordelen van de waarde en toepasbaarheid van onderzoek. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007b; 114: 166-171.
- > Gynther GW, Kondell PA, Moberg LE, Heimdahl A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 509-511.
- > Loveren C van, Aartman IHA. De PICO-vraag *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007; 114: 172-178.
- > Aartman IHA, van Loveren C. Onderzoeksonwerpen en de ladder van evidence. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007a; 114: 161-165.
- > Sanden WJ van der, Nienhuijs ME, Mettes TG. De rol van richtlijnen en systematische literatuuroverzichten in de tandheelkundige zorgverlening. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007; 114: 179-86.