

door Marc Lemiengre

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Ziekteverzekeraars willen geneesmiddelen of ingrepen alleen terugbetalen wanneer er een objectief bewijs van betaalbare gezondheidswinst voor bestaat. In realiteit is het de farmaceutische industrie die het meeste bewijs levert door klinische experimenten te financieren. Onder druk van de aandeelhouders komt daardoor niet het maatschappelijke belang van onderzoek op de eerste plaats, maar wel de winst. Wie betaalt bepaalt. RCT's moeten dan de markt op een wetenschappelijk verantwoorde manier helpen openbreken. Zijn commerciële haalbaarheid, maatschappelijk belang en wetenschap verzoenbaar in tijden van turbo kapitalisme? Hieruit ontspruit het probleem van het 'eigendomsrecht' van data uit onderzoek dat al dan niet gepubliceerd is. Vooral onderzoekers die meta-analyses uitvoeren, krijgen te maken met het probleem van niet-beschikbare of niet-controleerbare data¹.

In de BMJ konden we een uitgebreide discussie volgen over het feit of we bij een meta-analyse wel of niet rekening moeten houden met studies waarvan de data niet publiek gemaakt zijn. De aanleiding was een Cochrane review van Jefferson et al. over het effect van neuraminidaseremmers bij volwassenen met griep². Tijdens het literatuuronderzoek stootten de auteurs op verschillende inconsistenties. De belangrijkste was een analyse van Kaiser et al.³ over het effect van oseltamivir. Hierbij was gebruik gemaakt van tien door Roche gefinancierde studies, waarvan er slechts twee waren gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift. Jefferson et al. vroegen deze data op bij Roche, maar kregen deze nooit volledig. Daarop deden ze hun review opnieuw, maar met uitsluiting van de ontbrekende gegevens. Het resultaat was dat er geen effect was op de preventie van complicaties en dat met oseltamivir ongewenste effecten mogelijk waren. De BMJ en Channel News zijn er uiteindelijk toch in geslaagd om Roche onder druk te plaatsen om de data van de acht niet-gepubliceerde studies ter beschikking te stellen. Jefferson et al. zullen deze verwerken in een nieuwe Cochrane meta-analyse^{4,5}.

Statines zouden een effect kunnen hebben op de preventie van voorkamerfibrillatie (VKF)^{6,7}. Om deze hypothese te testen, gebruikten onderzoekers zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde data. Grote statinestudies hadden wellicht VKF laten registreren, zonder de resultaten hiervan te publiceren. Het resultaat van een meta-analyse⁸ van gepubliceerde data van studies die minder dan zes maanden duurden, toonde een statistisch significante vermindering aan van het aantal gevallen van VKF (OR 0,61; 95% BI van 0,51 tot 0,74, $p < 0.001$). Wanneer men de data (meestal niet-gepubliceerd) van de langlopende statinestudies (N= 29, 519 000 persoonjaren) analyseerde kon men geen statistisch significant effect aantonen op de preventie van VKF. Als we nu gaan kijken over hoeveel persoonjaren men geen informatie ter beschikking had, was dit toch indrukwekkend. Van 68 000 persoonjaren was de uitkomst VKF niet geregistreerd en van 126 000 persoonjaren was de informatie niet beschikbaar voor de onderzoekers. We kunnen ons dus terecht vragen stellen in welke mate de data waarover men niet beschikt, de resultaten al of niet beïnvloeden.

In een systematische review met meta-analyse onderzochten Eyding et al. het effect van reboxetine op majeure depressie in vergelijking met placebo en SSRI's⁹. Ze brachten hierbij ook de niet-gepubliceerde data in rekening. Er was geen relevant ver-

schil ten opzichte van placebo, maar wel meer ongewenste effecten. Reboxetine was inferieur aan SSRI's. De data van 74% van de patiënten waren niet gepubliceerd. De gepubliceerde data gaven een overschatting van het effect van reboxetine tegenover placebo van 115% en tegenover SSRI's van 23%. Dit terwijl de ongewenste effecten onderschat werden. Deze laatste meta-analyse is een mooie illustratie van hoe het eigenlijk moet. Wetenschappers zouden de ruwe data van hun studiemateriaal, al of niet gepubliceerd, beschikbaar en toegankelijk moeten houden voor de wetenschappelijke gemeenschap. Wanneer data niet vrijgegeven worden op vraag, kan je veronderstellen dat er iets niet pluis is, maar uiteindelijk blijft dit maar een veronderstelling.

Nu kennisontwikkeling te zeer afhankelijk is van de industriële onderzoeksagenda, kunnen we ons verwachten aan een scheefgroei van de biomedische kennis. De verantwoordelijkheid van de artsen in deze is zeer groot. We kunnen niet anders dan weerstand bieden tegen een te grote impact van de industrie, omdat ze in grote mate het onderzoek zelf genereert en stuurt. Dit kunnen we door onopgeloste vragen te blijven stellen, maar evenzeer door toegankelijkheid te eisen van de onderzoeksdata, die door om het even welke onderzoeksgroep en dus ook door de industrie zijn verzameld. In de BMJ rapporteerden Cøtzsche en Jørgensen gedetailleerd hoe ze gedurende ruim vier jaar achter de data aanzaten van ongepubliceerde studies over rimonabant en orlistat, tot het EMA uiteindelijk de data vrijgaf¹⁰. Toegankelijkheid en transparantie blijven eisen, loont dan blijkbaar toch.

Referenties

1. van Driel ML, De Sutter A, De Maeseeneer J, Christiaens T. Searching for unpublished trials in Cochrane reviews: is it worth the effort? A retrospective analysis. The implementation of evidence in clinical care. *Chent* 2007. Departement of General Practice and Primary Health Care.
2. Michiels B. Cochrane reviewers bij de neus genomen. *Minerva* 2010;9(8):85.
3. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
4. Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? *BMJ* 2009;339:b5351.
5. Godlee F. We want raw data, now. *BMJ* 2009;339:b5405.
6. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828-35.
7. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008;126:160-70.
8. Rahimi K, Emberson J, McCale P, et al; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials *BMJ* 2011;342:d1250.
9. Eyding D, Lelgemann M, Crouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737.
10. Cøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011;342:d2686.