

Na de vorige versie van hun systematische review in de Cochrane Collaboration over de effectiviteit van neuraminidaseremmers bij volwassenen<sup>1</sup>, kregen de Jefferson et al. van de Japanse pediater Hayashi<sup>2,3</sup> kritiek op hun stelling dat oseltamivir luchtwegcomplicaties kan voorkomen en het gebruik van antibiotica kan doen verminderen. Juist op dat moment hadden Jefferson et al. de opdracht gekregen om de review te herzien, vooral met het oog op een grondige analyse van mogelijke ongewenste effecten. Bij nader toezien bleek hun uitspraak over de vermindering van complicaties gebaseerd te zijn op één meta-analyse, namelijk de meta-analyse van Kaiser et al. in opdracht van de firma Roche<sup>4</sup>.

Slechts twee van de tien geïncludeerde studies in de meta-analyse van Kaiser et al. waren gepubliceerd en dus onderworpen aan peer review. Bovendien waren de resultaten gewoon bij elkaar opgeteld en met een eenvoudige statistische methode (de Fisher exact toets) geanalyseerd. De auteurs hielden dus geen rekening met de ongelijke verdeling van het aantal deelnemers tussen de studies onderling en tussen de interventie- en de controle-arm van iedere studie afzonderlijk. Hierdoor verdween het effect van de randomisatie en was het resultaat significant terwijl iedere afzonderlijke studie geen significantie kon aantonen. De studies verschilden onderling op vier punten: doelgroep (mix van gezonde volwassenen, ouderen en chronisch zieken), de verdeling van het aantal hoogrisicopatiënten (27% in de interventie- versus 38% in de placebo-arm), de incidentie van influenza in de placebo-arm (van 50% tot 73%) en de toewijzing aan de verschillende groepen (meer deelnemers in de interventie- dan in de placebo-arm). Bovendien was hun resultaat gericht op een samengesteld eindpunt van bronchitis, pneumonie en lage luchtweginfecties, waarbij voor pneumonie wel en voor bronchitis in feite geen antibioticum nodig is. In sommige originele studies werden ook otitis media en sinusitis als complicaties aanzien, maar die werden niet opgenomen in de meta-analyse.

Omdat ze op basis van de gepubliceerde gegevens van de studie van Kaiser et al. geen nieuwe correctere meta-analyse konden uitvoeren, vroegen de Cochrane-onderzoekers de originele data op bij Roche. Uiteindelijk hebben ze, na veel over en weer schrijven, deze niet op tijd kunnen bekomen met als gevolg dat in het besluit van hun laatste versie geen uitspraak wordt gedaan over het effect op luchtwegcomplicaties<sup>5</sup>.

Jefferson et al. zijn het slachtoffer geworden van hun eigen strenge regels die meta-analyses een hoge ranking geven in de hiërarchie van de evidentie. Het is hierbij duidelijk geworden dat het label 'meta-analyse' geen garantie is voor een correcte methodologie en een correcte eindconclusie.

Roche heeft tussen 2003 en 2009 kunnen genieten van deze foutieve eindconclusie via andere systematische reviews<sup>6-8</sup> en via aanbevelingen (inclusief WGO) die het gebruik van Tamiflu® aanmoedigden vooral bij risicopatiënten<sup>3</sup>. Dat heeft de firma duidelijk geen windeieren gelegd in tijden van paniekzaaij rond vogel- en varkensgriep.

Ere wie ere toekomt. Het rapport van het Federaal Kenniscentrum in 2006 was veel terughoudender. Deze auteurs hadden de studie van Kaiser et al. een slecht kwaliteitslabel gegeven op basis van de oncontroleerbare, niet-gepubliceerde studies. Om deze reden deden ze geen uitspraak over het effect van oseltamivir op complicaties<sup>9</sup>.

Spijtig genoeg is dit verhaal geen alleenstaand feit en wordt deze manier van werken door sommige farmaceutische bedrijven wel vaker toegepast, zeker met het oog op richtlijnen waarvan de conclusies grote financiële voordelen zullen opleveren. Ook voor influenzavaccins bijvoorbeeld paste men dergelijke technieken toe<sup>10</sup>. Bovendien proberen de firma's ook de wetenschappelijke adviseurs, werkzaam in aanbevelingscommissies, te beïnvloeden of zorgen ze zelf voor vertegenwoordiging via 'wetenschappelijke' stromannen.

De auteurs van aanbevelingen hebben dus de belangrijke verantwoordelijkheid om elke wetenschappelijke publicatie die zij als basis nemen voor hun conclusies, zeer nauwkeurig methodologisch te beoordelen. Om dit goed te kunnen uitvoeren, is het belangrijk dat er meer transparantie komt rond niet-gepubliceerde studies. De registratie van studies kan hierin een rol spelen. Meer en meer zouden we moeten kunnen beschikken over individuele patiëntgegevens zodat ook de kwaliteit en de extrapoleerbaarheid van meta-analyses verbeteren<sup>2</sup>. Meta-analyses zonder systematische review, gebaseerd op niet-gepubliceerde data en gesponsord door een belanghebbend bedrijf, zouden door een onafhankelijke aanbevelingscommissie geweerd moeten worden.

1. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
2. Doshi P. Neuraminidase inhibitors--the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009;339: b5164.
3. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009;339:b5387.
4. 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.
5. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;8;339:b5106.
6. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170.

7. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-246.
8. Burch J, Corbett M, Stock C, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:537-45.
9. Van De Vyver N, Janssens W, De Sutter A, et al. Antivirale middelen bij seizoensgriep en griepandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. KCE reports vol. 49 A. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, 2006.
10. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27:1101-10.