

Barbara Michiels

Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Systematische reviews staan hoog in de kennispiramide en hebben als voornaamste doel om klinici, onderzoekers en beleidsmakers in een compacte en betrouwbare vorm te informeren over een bepaalde medische interventie. Tot op heden baseren de meeste reviewers hun data op gepubliceerde studieresultaten. In het beste geval geven ze aan wanneer ze publicatiebias vermoeden (via een funnel plot)¹. Over uitgevoerde klinische studies bestaat er nochtans een andere bron van informatie, die vooral door de regelgevende overheden (EMA in Europa en FDA in de V.S.A.) wordt gebruikt om te bepalen of medicatie voor een bepaalde indicatie op de markt mag komen. Het betreft hier 'clinical trial reports' die een veelvoud aan gegevens bevatten, inclusief niet-gepubliceerde studieresultaten. Cochrane reviewers stellen nu dat systematische reviews zich beter kunnen baseren op deze 'clinical trial reports' omwille van de grote discrepantie die kan bestaan tussen gepubliceerde gegevens en werkelijke studieresultaten².

Het zijn meer bepaald Jefferson et al. (de Cochrane reviewers van de neuraminidase-inhibitoren) die de kat de bel aanbonden^{3,4}. In een eerder editoriaal van Minerva wezen we op het besluit van deze auteurs dat men op basis van de gepubliceerde (en peer-reviewed) studies niet kan aantonen dat oseltamivir een effect heeft op complicaties zoals pneumonie⁵. Daarom was de meta-analyse van Kaiser et al. die wel een gunstig effect aantoonde, voor hen niet betrouwbaar⁶. Roche had toen onvoldoende gegevens vrijgegeven om tot een andere conclusie te komen. Jefferson et al. beseften dat het niet opnemen van de niet-gepubliceerde gegevens, een vertekening kan geven van de werkelijke effecten van oseltamivir. Om deze reden trokken ze hun Cochrane review in, mede omdat Roche beloofde om hen alsnog uitgebreide klinische rapporten ter beschikking te stellen. Uiteindelijk bleken deze vrijgegeven rapporten onvolledig te zijn. Na tevergeefse pogingen bij Roche wendden de Cochrane reviewers zich uiteindelijk tot de officiële regelgevende instanties (EMA, FDA) op basis van een 'Freedom of Information Request', een optie die pas recent (2010) mogelijk is. Specifiek voor oseltamivir zijn de rapporten van de EMA (meer dan 22000 pagina's) reeds nagelezen en verwerkt in de nieuwe versie van de Cochrane review⁴. De rapporten van de FDA moeten de Cochrane auteurs nog ontvangen. De rapporten van de EMA zijn uitgebreider dan de rapporten van Roche, maar blijven nog steeds onvolledig. Vandaar dat de Cochrane auteurs zich nog niet willen uitspreken over het effect van oseltamivir op complicaties (lage luchtweginfecties en gebruik van antibiotica). Verder hebben de rapporten nieuwe feiten aan het licht gebracht in verband met de ongewenste effecten en de effecten van neuraminidaseremmers op antistofontwikkeling⁷.

De Cochrane auteurs hebben zeker een punt wanneer ze stellen dat een betrouwbare, onafhankelijke synthese van de evidentie noodzakelijk is. Uit het verhaal van oseltamivir blijkt dat iedereen de evidentie naar eigen goeddunken gebruikte. Zo is er de terughoudendheid van de FDA (geen effect op complica-

ties), terwijl de CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) en de ECDC (de Europese tegenhanger van de CDC) nog steeds hun aanbevelingen baseren op de gecontesteerde meta-analyse van Kaiser et al. (wel een effect op complicaties). Als antwoord op de negatieve boodschap van de Cochrane auteurs heeft Roche trouwens een nieuwe meta-analyse laten uitvoeren door de prestigieuze Harvard School of Public Health⁸. De auteurs van Harvard konden opnieuw een positief effect op lage luchtweginfecties aantonen, maar Jefferson et al. vinden dat de auteurs van deze meta-analyse onvoldoende kritisch waren en opnieuw niet beschikten over alle studies en alle gegevens⁹.

Het hier geschetste probleem van onbetrouwbare en onvolledige gegevens is potentieel vooral aanwezig bij de beoordeling van de effecten van een geneesmiddel dat door één bepaald farmaceutisch bedrijf is ontwikkeld en gecommmercialiseerd. Als in dergelijke gevallen het maken van een betrouwbare review alleen nog kan op basis van uitgebreide rapporten, is dat werk wel niet meer weggelegd voor de modale onderzoeker. De Cochrane auteurs geven zelf toe dat het nalezen en samenvatten van de EMA-rapporten het equivalent vroeg van twee voltijdse onderzoekers gedurende 14 maanden². De huidige financiële middelen zijn duidelijk ontoereikend voor dergelijke reviews en daarnaast zal het ook nodig zijn om nieuwe extractie- en beoordelingstechnieken op punt te stellen. We bereiken hier duidelijk de limiet van het haalbare en misschien is een nauwere samenwerking tussen overheid en onafhankelijke onderzoekers geen slecht idee, al was het maar om dubbel werk te vermijden en de beleidsbeslissingen beter te funderen.

Referenties

1. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Publicatiebias opsporen en corrigeren. *Minerva* 2007;6(8):134.
2. Doshi P, Jones M, Jefferson T. Rethinking credible evidence synthesis. *BMJ* 2012;344:d7898.
3. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 2.
4. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 1.
5. Michiels B. Cochrane reviewers bij de neus genomen. *Minerva* 2010;9(8):85.
6. 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.
7. Michiels B. Neuraminidaseremmers tegen influenza (alle doelgroepen). *Minerva online* 28/10/2012.
8. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011;53:277-9.
9. Cochrane Neuraminidase Inhibitors Review Team. Does oseltamivir really reduce complications of influenza? *Clin Infect Dis* 2011;53:1302-3.