

Hilde Habraken
Farmaka

Onderzoekers die systematische reviews en meta-analyses uitvoeren krijgen vaak te maken met niet-beschikbare of niet-controleerbare gegevens¹. De voorbije jaren besteedden medische tijdschriften veel aandacht aan het probleem van rapporterings- en publicatiebias bij het presenteren van onderzoeksresultaten. Om deze vorm van bias tegen te gaan zijn reeds verschillende initiatieven genomen, zoals de verplichte registratie van klinische studies, het vermelden van belangenconflicten in publicaties en het opstellen van richtlijnen voor auteurs².

Publicatie in een gerenommeerd medisch tijdschrift kan pas wanneer een systematische review of meta-analyse voldoet aan de PRISMA-criteria³. Voor een narratieve review is dat niet verplicht, wat aanleiding kan geven tot een misleidende weergave van studiegegevens. Een typische illustratie hiervan is het overzichtartikel van Hickie et al. in de Lancet over het nut van behandelingen op basis van melatonine voor majeure depressie⁴. In dat artikel besteden de auteurs bijzondere aandacht aan agomelatine (Valdoxan®), een melatonine-agonist die sedert 2009 Europees geregistreerd is voor de behandeling van majeure depressie bij volwassenen. In tegenstelling tot ramelteon en tasimelteon gebruiken de reviewers voor agomelatine ook niet-gepubliceerde gegevens om een effect aan te tonen. In tabelvorm presenteren ze de resultaten van tien placebogecontroleerde studies, waarvan de helft ook een SSRI-arm includeert. Daaruit blijkt dat alle vijf gepubliceerde studies (n=2245) een statistisch significante winst aantonen van agomelatine 25 of 50 mg per dag ten opzichte van placebo. Het verschil in gemiddelde score op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) vóór en na de behandeling varieerde van 0,6 tot 3,2 punten. Volgens de NICE-richtlijn is dat verschil klinisch niet relevant⁵. Via het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) kwamen de auteurs ook vijf niet-gepubliceerde studies (n=2124) op het spoor. Geen enkele van deze studies toonde echter een statistisch significant verschil aan tussen agomelatine en placebo op de HRSD. Om het effect op herhalpreventie aan te tonen gebruikten de auteurs drie studies, waarvan slechts één gepubliceerd. In tegenstelling tot de gepubliceerde studie, vonden ook hier de twee niet-gepubliceerde studies geen verschil tussen placebo en agomelatine op het vlak van herhalpreventie. De cijfers in de tabellen staan dus in schril contrast met het ongenueerde besluit van de auteurs dat agomelatine klinisch relevante antidepressieve effecten heeft en dat er minder patiënten hervallen met agomelatine.

Op de internetsite van 'Medisch Contact' verscheen daags na de e-publicatie van de review een artikel met de titel 'Agomelatine efficiënt antidepressivum'⁶, een mooie illustratie van hoe een publicatie in een gerenommeerd tijdschrift als de Lancet op korte tijd kan leiden tot het verspreiden van ongenueerde boodschappen. Ook medische vertegenwoordigers maken van dergelijke reviews zeer snel gebruik om hun commerciële boodschap te verspreiden.

Enkele jaren vóór de publicatie van de review van Hickie et al. maakten ISDB-bronnen reeds kritische bedenkingen over de registratie van agomelatine voor majeure depressie^{7,8}.

Begin 2012 verschenen dan toch enkele kritische lezersbrieven in de Lancet over deze review. Alle brieven plaatsen ernstige vraagtekens bij de manier waarop de gegevens gepresenteerd zijn en maken gewag van publicatiebias en belangenconflicten⁹. Jammer genoeg merkt de lezer deze lezersbrieven minder gemakkelijk op dan de originele publicatie en is de boodschap van de originele publicatie reeds lang verspreid op het moment dat de lezersbrieven verschijnen. Niet alleen is het bedenkelijk dat de peer reviewers van de Lancet de tekortkomingen van de review niet opgemerkt hebben, het is ook storend dat het negen maanden duurde vooraleer de kritische brieven verschenen in de Lancet.

Wat is een mogelijke verklaring waarom uitgever van de Lancet op een dergelijke ongenueerde manier een sterk gekleurde studie de wereld insturen? Het is belangrijk om te weten dat tijdschriften een deel van hun inkomsten halen uit reprints. Het veelvuldig citeren van een publicatie kan niet alleen de impactfactor van het tijdschrift verhogen, maar het verhoogt ook de vraag naar reprints. In hun cohortstudie bij zes gerenommeerde tijdschriften vonden Lundh et al. een positieve associatie tussen de publicatie van commercieel gesponsorde studies en de impactfactor van het tijdschrift¹⁰. Ze vroegen ook informatie op over de inkomsten van het tijdschrift. Voor de Lancet bleek niet minder dan 41% van de inkomsten afkomstig van reprints; voor de BMJ was dit slechts 3%.

Redacteuren van medische tijdschriften spendeerden de voorbije jaren veel tijd en energie in de transparantie van de belangenconflicten van de auteurs. Nu is het de beurt aan de uitgever zelf om hun eigen financiële belangen en die van hun personeel publiek te maken¹¹.

Referenties

1. Lemiengre M. Waar zijn de data gebleven? [Editoriaal] *Minerva* 2011; 10(7):79.
2. Kassirer JP. Flaws in the medical literature: who's to blame? *Arch Immunol Ther Exp* 2010;58:395-7.
3. Liberati A, Altman DC, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100.
4. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011;378:621-31.
5. Declercq T, Poelman T. Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief voor de behandeling van mineure depressie? *Minerva* 2011;10(7):84-5.
6. Hordijk M. Agomelatine efficiënt antidepressivum. *Medisch Contact* 2011;21:1331.
7. Bijl D. Agomelatine. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:42-3.
8. Agomelatine (Valdoxan). Des risques, mais pas d'efficacité prouvée. *Rev Prescr* 2009;29:646-50.
9. Novel melatonin-based treatments for major depression. [Correspondence] *Lancet* 2011;379:215-9.
10. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Cøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue - cohort study. *PLoS Med* 2010;7:e1000354.
11. Marcovitch H. Editors, publishers, impact factors, and reprint income. *PLoS Med* 2010;7:e1000355.