

Effect antidepressiva mogelijk overschat

Onderzoeksverslagen van klinische geneesmiddelen trials tonen aan of medicijnen écht werken. Maar een middel dat in het ene onderzoek lijkt te werken, kan in het volgende onderzoek geen enkel effect sorteren. Opstellers van richtlijnen wegen al die onderzoeken daarom op een hoop, wegen ze, en bepalen vervolgens of het al dan niet evidence based is om een geneesmiddel voor te schrijven. Als alle trials naar geneesmiddelen daadwerkelijk worden gepubliceerd, is er niets aan de hand, maar helaas worden niet alle trials gepubliceerd, ook niet als ze kwalitatief goed zijn. Onderzoeken met een positieve uitkomst worden vaker gepubliceerd dan onderzoeken met een neutrale of negatieve uitkomst. Er ontstaat dan vertekening, oftewel *publicatiebias*.

Onlangs keek een aantal Amerikaanse onderzoekers naar publicatiebias op het terrein van de antidepressiva. Door de gegevens van de FDA (waar alle door de farmaceutische industrie gesponsorde geneesmiddelenonderzoeken moeten worden aangemeld) te vergelijken met de resultaten van een systematisch literatuuronderzoek was men in staat de verschillen te zien. De FDA beoordeelde 38 van de 74 geregistreerde onderzoeken (51%) als positief, en 36 (49%) als negatief (24) of twijfelachtig (12). Alle 38 positieve onderzoeken op 1 na werden gepubliceerd. Van de 36 negatieve of neutrale onderzoeken werden er 22 niet gepubliceerd, en in 3 gevallen werd de volgens de FDA negatieve uitkomst een positieve in de uiteindelijke publicatie

in een tijdschrift. Kort maar krachtig: mogelijk wordt de effectiviteit van antidepressiva flink overschat. De onderzoekers gingen niet na wat de oorzaak was van de bias: enerzijds kan dat liggen aan het feit dat de farmaceutische industrie er geen belang bij heeft om negatieve trials te publiceren. Anderzijds publiceren tijdschriften liever onderzoeken met duidelijk positieve bevindingen. In beide gevallen zijn de argumenten niet steekhoudend. Het verstoort onze kijk op de werkelijkheid, beïnvloedt het voorschrijfgedrag van dokters in ongewenste richting, en het is ethisch ontoelaatbaar richting deelnemende proefpersonen aan wetenschappelijk onderzoek. (HS)

Turner EH, et al. *Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy*. N Engl J Med 2008;358:252-60.

Steroïden doen niets bij ernstige COPD

INSPIRE is een onderzoek dat is gefinancierd met geld uit de farmaceutische industrie. In dit onderzoek vergeleek men twee behandelingen van patiënten met COPD (GOLD klasse III en IV, dus ernstige tot zeer ernstige COPD): inhalatiesteroïden, gecombineerd met salmeterol enerzijds en tiotropium anderzijds. De primaire uitkomstmaat was het verschil in exacerbatiefrequentie en daarin werd geen verschil gevonden. Vervolgens gaat men dan natuurlijk op zoek naar eventueel wel aanwezige verschillen en gelukkig, de patiënten in de tiotropiumgroep stopten vaker met hun medicatie en gingen bovendien iets vaker dood, maar niet significant vaker. Twee bijzonderheden zijn daarbij nog te vermelden. Patiënten in de tiotropiumgroep gebruikten voor de start van het onderzoek frequent inhalatiesteroïden en moesten daarmee stoppen toen het onderzoek begon. Wij worden als lezer niet geïnformeerd over de indicatie voor hun aanvankelijke steroïdgebruik. Dat zou natuurlijk iets te maken kunnen hebben met een

eerdere reactie op medicatie. Ten tweede bleek vooral de cardiale sterfte in de tiotropiumgroep wat hoger en daarvoor bestaat geen verklaring. Dit fenomeen werd ook niet waargenomen in eerder onderzoek. Nu was het onderzoek daarop natuurlijk ook niet gepowered en sterfte was slechts een uitkomst in een post-hocanalyse. De auteurs beschrijven dat allemaal netjes, maar u raadt al wat in de kernboodschappen bij het verslag van deze trial te lezen is: 'The study shows no difference in reduction of exacerbations between salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium, although patients receiving the salmeterol/fluticasone combination were less likely to withdraw, had better health status, and had better survival.' Zo gaat het vaak: bij industrieel gesponsord onderzoek kloppen de getallen en analyses wel, maar in de discussie gaat men ver uit boven de eigen 'evidence' en in de zogenaamde kernboodschappen gaat men pas echt los. Het is ook allemaal wel lastig. Eerst verliest men het nut om de daling van de FEV₁ te bestrijden

en nu blijkt ook de exacerbatiefrequentie niet te verminderen. Het is dan te mooi voor woorden als de sterfte toevallig lijkt te verminderen, maar vooralsnog ligt de nadruk wel op 'toevallig' en 'lijkt'. Het is allemaal nog weinig overtuigend en voorlopig biedt de standaard ons gewoon voldoende houvast. (PB)

Jadwiga A, et al. *Stockley5, for the INSPIRE investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:19-26.

De berichten, commentaren en reacties in het Journal richten zich op de wetenschappelijke en inhoudelijke kanten van het vak. Bijdragen van lezers zijn welkom (redactie@nhg.org). De bijdragen in deze aflevering zijn van Patrick Bindels, Hans Grundmeijer, Frans Rutten, Henk Schers, Tjerk Wiersma en Hans van der Wouden.