

## Pimp your trial

Miquel Bulnes

In het British Medical Journal (BMJ) publiceerden David Sackett en Andrew Oxman ooit een serie uitermate zinvolle tips hoe je een nieuw maar nagenoeg onwerkzaam geneesmiddel gunstig in de markt kunt zetten. Bijvoorbeeld:

- 1: Onderzoek iets heel vaak en publiceer alleen de studies die de gewenste conclusie ondersteunen. Publiceer ongunstige uitkomsten zo laat mogelijk. Publiceer gunstige uitkomsten meer dan eens en doe alsof het verschillende studies waren.
- 2: Kies vele eindpunten en publiceer alleen analyses van eindpunten waar een gunstig effect op is (je kunt ook meerdere eindpunten in de tijd nemen).
- 3: Onderscheid vele subgroepen en publiceer alleen analyses van de subgroepen met een gunstig effect.

Verwarring is voor louche pillendraaiers hun grootste wapen. Hoe lastig het soms gemaakt wordt tot de oorspronkelijke data door te dringen illustreert een ander artikel in het BMJ van 9 december vorig jaar. Hierin wordt de zoektocht beschreven naar de oorspronkelijke gegevens in de meta-analyse van Laurent Kaiser (Arch Int Med 2003). Deze meta-analyse bekeek het effect van oseltamivir (Tamiflu) bij influenza en zou aantonen dat oseltamivir-slikkers met griepklachten iets minder antibiotica krijgen (het beschermde helaas niet tegen ziek worden aan influenza).

Het achterhalen van de oorspronkelijke studies mondde uit in een klucht. Zo'n beetje alle oseltamivir-studies bleken betaald door de fabrikant, geanalyseerd door de fabrikant, opgeschreven door de fabrikant en gepubliceerd door "hoofdonderzoekers" die bij de fabrikant als consultant op de loonlijst stonden: "hoofdonderzoekers" die zelf helemaal geen toegang hadden tot de door hen gepubliceerde resultaten. Kortom, we kregen studies alleen te zien als Roche dat wilde. Dit betekent dat er geen enkele garantie is dat de fabrikant niet ergens in een Zwitserse kluis al zijn negatieve uitslagen heeft weggestopt (zie tip nummer 1 aan het begin) en dat het minuscule aan oseltamivir toegeschreven effect niet berust op louter publicatie-bias.

Een en ander speelde vóór 2003 – toen kon dat nog – maar gelukkig hebben we tegenwoordig een eerste wapen in handen tegen publicatie-bias, namelijk de website [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), waar trials voor het starten aangemeld kunnen worden. Nu nog vrijwillig, maar binnenkort hopelijk verplicht. Hier vind je bijvoorbeeld trial nummer NCT00412737 met oseltamivir. Dit is een prachtige studie, de enige die ooit is verricht bij de groep mensen die daadwerkelijk in aanmerking komen voor preventief gebruik van oseltamivir: patiënten met een verminderde afweer. De onderzoekers lieten twee groepen van elk 238 patiënten tijdens het griepseizoen drie maanden lang danwel het middel danwel een placebo slikken. De resultaten waren in november 2008 binnen: in de oseltamivir-groep kregen 5 mensen influenza, in de placebo-groep 7. Dit noemen we, met een duur woord, “onwerkzaam”.

De vraag rijst waarom de studie nog steeds niet is gepubliceerd, want als de onderzoekers hadden gewild hadden ze de studie afgelopen jaar in de New England kunnen krijgen. Op de Mexicaanse-griep-paniekgolf van 2009 volgde immers de publicatiegolf, waarin tot en met de sufste, translationeel meest irrelevante RNA-mutatie van H1N1-influenza gepubliceerd moest worden als volwaardig artikel. (Voor het antwoord op deze vraag, zie opnieuw tip 1.)

Aanmelding op [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) voorkomt ook niet álle smerige truuks. Omdat oseltamivir niet werkt heeft de fabrikant de eindpunten van trial NCT00412737 veranderd. Druk op de link “history of changes” en zie hoe in september 2009, dus bijna een jaar na afronding van deze studie, er eindpunten verdwenen (o.a. “flu-like illness” en “secondary illness”) en er andere bijkwamen (“PCR-positive influenza”). Voor uitleg: zie tip 2. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) is een enorme stap voorwaarts, maar de site werkt dus alleen als we hem af en toe kritisch raadplegen.