

## Primum non nocere

### Rapportering van ongewenste effecten van geneesmiddelen: vatbaar voor verbetering

Pol Specenier, Dienst Oncologie Universitair Ziekenhuis Antwerpen, RIZIV

**B**ij het instellen van een medische behandeling dienen we de potentiële voor- en nadelen van de behandeling tegen elkaar af te wegen<sup>1</sup>. Om de clinicus in staat te stellen een gefundeerde beslissing te nemen is een zo volledig mogelijke rapportering van de in klinische studies vastgestelde ongewenste effecten van een behandeling erg belangrijk.

Sivendran et al. publiceerden in 2014 een studie over de volledige rapportering van ongewenste effecten in de oncologische literatuur (tussen 1 januari 2009 en 31 december 2011)<sup>2</sup>. De auteurs includeerden alleen fase III-studies die het effect van een farmacologische behandeling onderzochten bij patiënten met solide tumoren. 175 publicaties voldeden aan de zoekcriteria. Op basis van de aanbevelingen van de Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) groep<sup>3</sup> toetsten 8 experts de publicaties op 14 criteria. De kwaliteitsscore was lager voor publicaties die hun financieringsbron niet vermeldden. Er was geen enkele correlatie tussen deze kwaliteitsscore en de impact factor van het tijdschrift. Voor de rapportering van ongewenste effecten bestaat er reeds lang een universeel aanvaard, gestandaardiseerd, gedetailleerd scoringssysteem met duidelijk gedefinieerde graden van ernst<sup>4</sup>. Toch stelden Sivendran et al. vast dat ongeveer één derde van de publicaties vage termen gebruiken zoals bv. *'het schema werd relatief goed verdragen'*<sup>2</sup>. Slechts een kleine minderheid van de publicaties vermeldde de zeldzame ongewenste effecten. Meer dan 80% van de publicaties combineerde ongewenste effecten met verschillende graden van ernst. Minder dan 20% vermeldde of er een behandelingsstop voorzien was in het geval van toxiciteit en of terugkerende ongewenste effecten bij eenzelfde patiënt al dan niet als een afzonderlijk event meetelden. Meer dan 90% van de publicaties specificeerde wel hoe de ongewenste effecten gemeten werden. Dat is niet verwonderlijk aangezien men in de oncologische wereld veel gebruik maakt van het CTC-scoringsysteem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)<sup>4</sup>. Een gelijkaardig gestandaardiseerd scoringssysteem zou wellicht ook nuttig zijn voor andere domeinen van de geneeskunde<sup>5</sup>. Het is wel hoopgevend dat in het korte tijdsbestek van 2009 tot 2011 een gunstige evolutie merkbaar is<sup>2</sup>.

Peron et al. kwamen in een ander systematisch overzicht van de oncologische literatuur tot zeer gelijklopende bevindingen<sup>6</sup>. Deze auteurs includeerden 325 gerandomiseerde fase III-studies gepubliceerd tussen januari 2007 en december 2011. De mediane score voor het vermelden van ongewenste effecten (*AE reporting quality score* - AERQS) bedroeg 10,1 op een schaal van 16 punten. Industriegefinancierde studies scoorden gemiddeld beter dan studies die niet door de industrie gefinancierd waren, wat al eerder vastgesteld was in het domein van pijnbehandeling<sup>7</sup>. Dat pleit alvast tegen het argument dat druk door de industrie aan de basis ligt van de sub-optimale rapportering van ongewenste effecten. Peron et al. stelden ook vast dat studies met meer toxiciteit in de experimentele studie-arm dan in de controle-arm even goed scoorden als studies met minder toxiciteit in de experimentele arm. Intercontinentale studies haalden de beste scores<sup>6</sup>.

Het vermelden van ongewenste effecten is zeker niet rooskleuiger in andere domeinen van de geneeskunde<sup>7-10</sup>, waar men overigens vaak geen gestandaardiseerd scoringssysteem gebruikt om de toxiciteit te evalueren<sup>5</sup>. Buiten de oncologie is de toepassing van de CONSORT-aanbevelingen bovendien slechts in beperkte mate onderzocht.

We kunnen besluiten dat de rapportering van ongewenste effecten in klinische studies onvolledig, suboptimaal en erg heterogeen is. Dat probleem beperkt zich niet tot publicaties in tijdschriften met een lagere impact factor. Auteurs, reviewers en editors zouden meer aandacht moeten schenken aan een correcte opvolging van de CONSORT-aanbevelingen die inmiddels al 10 jaar bestaan<sup>3</sup>. Uiteraard hangt dit ook samen met het probleem van publicatiebias. Studies met een negatief resultaat voor de experimentele groep worden nog steeds minder vaak gepubliceerd of verschijnen op een later tijdstip in tijdschriften met een lagere impact factor dan studies met een positief resultaat<sup>11-14</sup>. Sponsors, onderzoekers, regelgevers en uitgevers dragen hierbij een gedeelde verantwoordelijkheid. Het doel blijft dat zorgverstrekkers zo volledig mogelijk geïnformeerd zijn zodat optimaal kan overlegd worden met de patiënt over de batenrisicoverhouding van de behandeling.

#### Referenties

1. Hippocrates. Epidemics. Book I, Section XI.
2. Sivendran S, Latif A, McBride RB, et al. Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. *J Clin Oncol* 2014;32:83-9.
3. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-8.
4. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
5. Carlesso LC, Macdermid JC, Santaguida LP. Standardization of adverse event terminology and reporting in orthopaedic physical therapy: application to the cervical spine. *J Orthop Sports Phys Ther* 2010;40:455-63.
6. Péron J, Maillat D, Can HK, et al. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2013;31:3957-63.
7. Smith SM, Wang AT, Katz NP, et al. Adverse event assessment, analysis, and reporting in recent published analgesic clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. *Pain* 2013;154:997-1008.
8. Breau RH, Gaboury I, Scales CD Jr, et al. Reporting of harm in randomized controlled trials published in the urological literature. *J Urol* 2010;183:1693-7.
9. Faggion CM Jr, Tu YK, Giannakopoulos NN. Reporting adverse events in randomized controlled trials in periodontology: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2013;40:889-95.
10. Sinha S, Sinha S, Ashby E, et al. Quality of reporting in randomized trials published in high-quality surgical journals. *J Am Coll Surg* 2009;209:565-71.
11. Koletsi D, Karagianni A, Pandis N, et al. Are studies reporting significant results more likely to be published? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;136:632-5.
12. Littner Y, Mimouni FB, Dollberg S, Mandel D. Negative results and impact factor: a lesson from neonatology. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1036-7.
13. Paulson K, Saeed M, Mills J, et al. Publication bias is present in blood and marrow transplantation: an analysis of abstracts at an international meeting. *Blood* 2011;118:6698-701.
14. Suñé P, Suñé JM, Montoro JB. Positive outcomes influence the rate and time to publication, but not the impact factor of publications of clinical trial results. *PLoS One* 2013;8:e54583.