

AANDACHT IN DE PERS VOOR PAROXETINE ALS ANTIDEPRESSIVUM BIJ ADOLESCENTEN: HERANALYSE VAN “STUDY 329”

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/09/15, met bijkomende informatie op 16/10/15]

De conclusies van de auteurs van de publicatie van “Study 329” in 2001 over paroxetine bij adolescenten met depressie waren gunstig, maar blijken na heranalyse van alle studiegegevens onjuist. Toch blijkt er bij de auteurs, de sponsorende firma en het tijdschrift veel weerstand te bestaan om de oorspronkelijke publicatie terug te trekken.

Het “Goed om te weten”-bericht van 18/09/15

Er is aandacht in de pers voor het gebruik van paroxetine, een selectieve serotonineheropnameremmer, als antidepressivum bij adolescenten. Aanleiding is de publicatie op de website van *The BMJ* van een heranalyse van een studie met paroxetine bij adolescenten met depressie [zie website van *The BMJ* voor de studie, een editoriaal en een commentaar]. De studie was gesponsord door de firma verantwoordelijk voor paroxetine, en werd oorspronkelijk gepubliceerd in 2001. In tegenstelling tot de originele publicatie toont de heranalyse geen gunstig therapeutisch effect van paroxetine ten opzichte van placebo, en is er een verhoogd risico van ernstige psychiatrische effecten (o.a. zelfmoordgedachten). Hetzelfde geldt trouwens voor imipramine dat eveneens in de studie werd onderzocht.

De resultaten van deze studie waren reeds van bij de oorspronkelijke publicatie onderwerp van discussie, en gedurende meerdere jaren werd er voor gepleit – zonder succes evenwel – om de oorspronkelijke publicatie in te trekken. De heranalyse gebeurde door een onafhankelijk onderzoeksteam dat bij de firma voor het vrijgeven van alle studiegegevens had gepleit. Het transparanter maken van gegevens van klinische studies wordt

reeds gedurende jaren bepleit door meerdere onderzoeksgroepen [zie Folia april 2015].

In verband met het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten verwijzen we naar de Folia van augustus 2006 en naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 10.3. Daar zeggen we het volgende:

“Bij kinderen en adolescenten is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen; er is daarenboven, vooral bij de start van de behandeling, een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en automutilatie gezien [zie Folia augustus 2006].”

Deze resultaten confronteren de wetenschappelijke en medische wereld met een enorm dilemma: meer en meer wenst men gezondheidszorg te baseren op gegevens uit studies via gecontroleerd onderzoek (*evidence based medicine*) maar deze studies worden soms bewust misleidend geïnterpreteerd. De resultaten van de heranalyse van deze studie, na het bestuderen van alle studiegegevens, bewijst ten volle het belang van toegang te hebben tot alle studiedata voor onafhankelijke onderzoekers. Een wereldwijde campagne, de *All-Trial* campagne (www.alltrials.net), vraagt om dit afdwingbaar te maken, uit respect voor de wetenschap maar ook voor de patiënten die vrijwillig deelnamen aan die studies.

Bijkomende informatie (16/10/15)

Zoals in bovenstaand “Goed om te weten”-bericht gemeld, is er een belangrijke discrepantie tussen de conclusies van de oorspronkelijke publicatie in 2001 “Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial”, de zogenaamde “Study 329”¹, en deze van de heranalyse: “Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescents.”². De heranalyse gebeurde in het kader van het *Restoring Irreversible and Abandoned Trials* (RIAT)-initiatief. De publicaties zijn beschikbaar via de website “www.study329.org”.

Inderdaad toont de heranalyse duidelijk andere resultaten dan de originele publicatie, zowel qua werkzaamheid als qua veiligheid. Door de auteurs van de heranalyse worden meerdere verklaringen naar voren geschoven voor deze discrepantie.

- *Werkzaamheid*. Voor “Study 329” werden in het studieprotocol twee primaire eindpunten vastgelegd. De auteurs van de originele publicatie stelden dat er ten opzichte van placebo, een statistisch significant verschil is ten gunste van paroxetine voor één van de primaire eindpunten. Bij het in detail bekijken van de publicatie blijkt echter dat er geen verschil is, en dus geen superioriteit van paroxetine boven placebo. Voor het tweede primaire eindpunt werden geen resultaten gegeven. De secundaire eindpunten die in de originele publicatie worden vermeld, komen niet volledig overeen met deze beschreven in het studieprotocol. De RIAT-onderzoekers konden geen verklaring vinden

waarom de secundaire eindpunten post hoc werden gewijzigd. Noch voor de primaire eindpunten, noch voor de secundaire eindpunten zoals beschreven in het studieprotocol, blijkt uit de heranalyse superioriteit van paroxetine.

- *Veiligheid*. In de originele publicatie werden de ongewenste effecten niet op een optimale manier gecodeerd en werden ze onvolledig gerapporteerd: ongewenste effecten met een incidentie van minder dan 5% werden bijvoorbeeld niet weergegeven. De huidige heranalyse gebeurde volgens een correcte methodologie en met meenemen van alle studiegegevens.

In de commentaar “No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility”³ wordt ook gewezen op het feit dat de oorspronkelijke publicatie niet geschreven werd door één van de 22 auteurs, maar door een “ghostwriter”, een professionele “schrijver” niet betrokken bij de studie. Ook financiële belangenconflicten van één van de auteurs werden in de originele publicatie niet vermeld.

Sinds jaren werd de terugtrekking van het artikel van 2001 gevraagd. Dit werd genegeerd door de auteurs en de academische en professionele instellingen waartoe ze behoren, door de sponsor en door het tijdschrift, niettegenstaande reeds in 2002 twijfels over de rapportering van deze studie waren geuit. Daarenboven was de sponsorende firma GSK reeds in 2012 in de Verenigde Staten veroordeeld tot een boete van 3 miljard dollar, ten dele omwille van “fraudulently promoting paroxetine”, waarbij de discrepantie tussen de door de auteurs geclaimde conclu-

1 *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762-72

2 *BMJ* 2015;351:h4320 (doi:10.1136/bmj.h4320)

3 *BMJ* 2015;351:h4629 (doi:10.1136/bmj.h4629)

sies van “Study 329” in 2001 en het oordeel van anderen over deze studie een belangrijk element in de veroordeling was.

Een editoriaal “Liberating the data from clinical trials”⁴ beklemtoont het belang maar ook de moeilijkheid van dergelijke heranalyses op basis van individuele data.

4 *BMJ* 2015; 351:h4601 (doi:10.1136/bmj.h4601)

Goed om te weten

DE EMPA-REG-STUDIE: VERMINDERING VAN DE CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT DOOR EMPAGLIFLOZINE BIJ TYPE 2-DIABETES

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 25/09/15]

De EMPA-REG-studie¹ is een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waarvan het doel was de cardiovasculaire effecten van empagliflozine (Jardiance®▼), een anti-diabeticum van de klasse van de gliflozinen (syn. SGLT-2-inhibitoren), te evalueren. De gliflozinen (canagliflozine, empagliflozine) vormen een nieuwe klasse orale antidiabetica waarvan het hypoglykemiërende effect gebaseerd is op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie en osmotische diurese [zie Folia januari 2015 en september 2015]. De EMPA-REG-studie includeerde 7.020 diabetici met hoog cardiovasculair risico [d.w.z. met minstens één van de volgende risicofactoren: antecedenten van myocardinfarct of cerebrovasculair accident (CVA) meer dan 2 maanden vóór de inclusie; bevozen coronairlijden; instabiele angor; perifere arterieel vaatlijden]. De patiënten werden gerandomiseerd naar drie groepen, en kregen bovenop een standaardbehandeling (antidiabeticum, hypolipemiërend middel, antihypertensivum, antitromboticum) ofwel empagliflozine (10 mg of 25 mg p.d.), ofwel placebo. De *follow-up* periode bedroeg gemiddeld 3,1 jaar. Het primaire eindpunt was een combinatie van

cardiovasculaire mortaliteit, en niet-fatale myocardinfarcten en CVA's. De resultaten bekomen met de twee doses empagliflozine waren vergelijkbaar en werden gepoold. De resultaten tonen een statistisch significante vermindering van het primaire eindpunt: empagliflozine (10,5%), placebo (12,1%). Deze resultaten worden vooral verklaard door een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit, en er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen wat betreft het aantal myocardinfarcten en CVA's. De resultaten over de secundaire eindpunten wijzen eveneens op een vermindering van de totale mortaliteit en van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen; er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de ziekenhuisopnames voor instabiele angor. Er werd berekend dat 39 patiënten gedurende 3 jaar moesten behandeld worden met empagliflozine om één bijkomend overlijden te voorkomen (NNT = 39).

Wat betreft de ongewenste effecten traden urogenitale infecties, een reeds gekend ongewenst effect, frequenter op bij de patiënten behandeld met empagliflozine; er was geen verschil tussen de groepen wat betreft het risico van acute nierinsufficiëntie, diabetische

1 *NEJM* September 17, 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1504720)