



Invloed van sponsoring door industrie op Risk of Bias en Publicatiebias

Klinisch onderzoek wordt steeds vaker gesponsord door de industrie (zowel studies van geneesmiddelen als hulpmiddelen). Inmiddels heeft onderzoek laten zien dat studies gesponsord door de industrie een ander (vaker positiever) beeld laten zien dan studies met andere vormen van sponsoring. Daarnaast kan het ook zijn dat de industrie juist neutrale of negatieve onderzoeken niet publiceren waardoor we een vertekend beeld krijgen. Op beide types zal in dit protocol worden ingegaan. We maken dus onderscheid in het effect van de industrie op het risico op vertekening (risk of bias) en op publicatiebias (het wel of niet publiceren van neutrale of negatieve effecten). Het gaat hier in het bijzonder om studies die interventies onderzoeken.

1. Invloed sponsoring op kwaliteit individuele studies: Risk of Bias (RoB)

Waar gaat het om?

Eén van de onderdelen m.b.t. het beoordelen van bias in onderzoeken en het afwaarderen hiervoor is sponsoring door de industrie. Al is dit momenteel geen standaard onderdeel van Risk-of-biastools (denk aan de RoB2.0). Het kan gaan om reporting bias, maar ook om bijvoorbeeld manipuleren en/of oppoetsen van de data ('data massaging' denk bijvoorbeeld aan het dichotomiseren van continue data op een manier waarbij er een statistisch significant voordeel voor de interventie ontstaat, of exclusie van bepaalde patiënten in de analyses, of het weglaten van de gebruikte dosering van de controle-medicatie). Er valt heel veel over te zeggen en er zijn reviews over geschreven: onderzoeken gesponsord door de industrie blijken vaak tot positievere resultaten en conclusies te leiden dan onderzoeken die door andere bronnen gefinancierd worden {Lundh, 2017}. Maar toch moeten we oppassen om niet te snel een oordeel klaar te hebben: ook onderzoeken die door de industrie gesponsord zijn, kunnen prima uitgevoerd zijn en de data juist geanalyseerd hebben. Ook is de industrie soms alleen maar zijdelings betrokken bij een onderzoek, door het leveren van goederen of geld, zonder invloed te hebben op de interpretatie van resultaten.

De vraag is: wanneer vinden we dat er kans op vertekening is en wanneer niet, als het onderzoek (in welke vorm dan ook) sponsoring van de industrie heeft ontvangen?

Wat spreken we af?

Als start voor de discussie over Risk of Bias door sponsoring van de industrie kun je de trekker van de vraag / de werkgroepleden vragen of men weet of beïnvloeding door de industrie bij het specifieke onderwerp aan de orde is. Om de Risk of Bias door sponsoring van de industrie transparant en uniform te kunnen beoordelen, is er een tabel met vragen opgesteld (zie tabel 1). Aan de hand van de antwoorden op de vragen kun je beoordelen of er wel of geen aanwijzingen zijn voor beïnvloeding door de industrie en zo ja, of er noodzaak is tot overleg (Kennisinstituut: met Kennisforum; NHG: wetenschappelijk medewerker of senior).

De resultaten van de onderzoeken zullen altijd besproken worden in de werkgroep, zodat ook eventuele sponsoring door de industrie ter sprake komt.

Er zijn twee aspecten die belangrijk zijn bij het maken van de keuze voor wel of geen aanwijzingen voor beïnvloeding i.v.m. sponsoring:

1. Of en hóe de industrie betrokken is: is de industrie actief betrokken als auteur of onderzoeker in het betreffende onderzoek, óf wordt er expliciet aangegeven dat de industrie niet betrokken was bij de opzet, de analyse en de interpretatie van het onderzoek. Hierbij worden de termen 'restricted' en 'unrestricted grant'** nog wel eens gebruikt.
2. Of het gepubliceerde effect in het voordeel van de sponsor is: hierbij schat je de richting en de grootte van de mogelijke vertekening in. Indien mogelijk kan het effect van gesponsorde onderzoeken vergeleken worden met het effect van niet-gesponsorde onderzoeken in een sensitiviteitsanalyse.

Tabel 1. Beoordeling Risk of Bias door sponsoring

	JA	NEE	Onbekend
1a. Is het onderzoek gesponsord door de industrie?	Naar 1b	Geen concrete aanwijzingen voor beïnvloeding *	Geen concrete aanwijzingen voor beïnvloeding *
1b. Heeft de industrie een actieve rol (als auteur of onderzoeker of bij data-analyse) gehad?	Naar 1c	Geen concrete aanwijzingen voor beïnvloeding **	Naar 1c
1c. Werd er een 'restricted grant' gegeven (en zijn auteurs dus gebonden aan regels van de industrie)?	Wel aanwijzingen voor beïnvloeding Grote kans op vertekening	Mogelijk kans op vertekening, overleg ***	Naar 2a
2a. Is het gepubliceerde effect in het voordeel van de sponsor?****	Mogelijk kans op vertekening, overleg	Geen concrete aanwijzingen voor beïnvloeding	Geen concrete aanwijzingen voor beïnvloeding
2b. Zijn er andere redenen om achterdochtig te zijn over de resultaten?	Mogelijk kans op vertekening, overleg		
<i>Bij onduidelijkheid of onzekerheid: altijd overleggen (Overleg KennisInstituut: met Kennisforum / Overleg NHG: met wetenschappelijk medewerker of andere collega).</i>			

*Het is een optie om de auteurs even te checken.

**Er wordt expliciet aangegeven dat de industrie niet betrokken was bij de opzet van het onderzoek, en niet bij de analyse en interpretatie van de resultaten; de industrie heeft alleen geld of goederen geleverd.

***Er werd een 'unrestricted grant' gegeven, waarbij de onderzoekers zich (op papier) niet aan bepaalde regels van de industrie hoefden te houden.

****Bijvoorbeeld bij een nieuw geneesmiddel verwacht je een beter of gelijkwaardig effect, niet een minder effect; je verwacht bij een gelijkwaardigheidsonderzoek geen verschil in effect; je verwacht bij de vergelijking van medicatie met placebo wel effect; etc. Let ook op aspecten als dichotomiseren van continue data, reële lengte follow-up duur, etc.

Blijf ondanks de antwoorden op de vragen altijd kritisch!

Na het doorlopen van de vragen, heb je bepaald of er per studie aanwijzingen zijn voor beïnvloeding door de industrie. De beslissing om wel/niet *af te waarderen* moet op het niveau van de body of evidence (soms systematische review) worden genomen. Dit betekent ook dat de beoordeling anders kan zijn voor objectieve versus subjectieve uitkomstmaten. Als de werkgroep heeft aangegeven dat beïnvloeding door de industrie een issue is, besluit dan eerder af te waarderen.

NB: Beschrijf altijd de sponsoring in de RoB tabel of (bij afwezigheid hiervan,) in de lopende tekst: zijn er alleen 'goederen' (medicatie of hulpmiddelen) of financiën gegeven, of schreef de industrie ook mee aan het artikel? Welke rol had de industrie?

2. Invloed sponsoring op gepubliceerde resultaten: publicatiebias

Waar gaat het om?

Publicatiebias bevindt zich op het niveau van de body of evidence/ systematische review/ meta-analyse: het is afhankelijk van de uitkomsten van de onderzoeken, waarbij meestal de onderzoeken waarbij een negatief of neutraal effect van de interventie werd gevonden niet, minder vaak of later gepubliceerd worden. De sponsor van het onderzoek kan baat hebben om bepaalde resultaten niet te publiceren.

NB. Er zijn SRs die door de industrie worden gesponsord: dat is (in potentie) een heel goedkope manier voor de industrie om het eigen middel te promoten. Dat soort SR's zouden eigenlijk gemeden moeten worden. Als ze wel worden geselecteerd zou er extra aandacht moeten zijn voor inclusie/exclusie van studies in de SR (selectie(criteria) controleren! Vraag werkgroepleden of zij relevante studies missen), de keuze en presentatie van de uitkomstmaten etc.

Bij het vermoeden dat beïnvloeding door industrie een rol heeft gespeeld, check of de RCT's waarop de review gebaseerd is, gesponsord zijn. Soms geeft de review dit niet aan, maar is het wel zelf na te zoeken. Net als het land waar de RCT's uitgevoerd zijn; wanneer er alleen maar RCT's uit 1 land zijn, dan is het goed de reden daarvoor te achterhalen.

Vraag je altijd af: waarom is dit onderzocht, welk belang is hiermee gediend? Want de farmaceutische industrie heeft ook veel invloed op de agendasetting.

Wat spreken we af?

Om de beoordeling van publicatiebias voor sponsoring meer transparant en uniform te maken, hebben we een tabel opgesteld (zie tabel 2). Aan de hand van de antwoorden op de vragen kun je beoordelen of er wel of geen aanwijzingen zijn voor beïnvloeding en zo ja, of er noodzaak is tot overleg (Kennisinstituut: met Kennisforum; NHG: wetenschappelijk medewerker of senior).

Er zijn twee factoren die belangrijk zijn bij het maken van de keuze voor wel of geen afwaardering i.v.m. publicatiebias:

1. Schrijft de systematische review iets over publicatiebias? Is er bijv. een funnel plot* gemaakt of een Begg's test of Egger's test gedaan? (Of heb je zelf een funnel plot* gemaakt?)
2. Is er verschil in effect tussen de wel- en niet-gesponsorde onderzoeken?

Ter overweging kan ook op een of meerdere trial registers worden gekeken naar afgeronde, niet-gepubliceerde studies die wel aan de selectiecriteria hadden voldaan.

Tabel 2. Beoordeling publicatiebias door sponsoring

	JA	NEE	Onbekend / Onduidelijk
1a. Geeft de SR aan dat er sprake is van publicatiebias (bv a.d.h.v. funnelplot, Begg's test en/of Egger's test*)?	Afwaarderen	Eens met oordeel: Naar 2a Oneens met oordeel: Naar 1b	n.v.t.
1b. Is de funnel plot (visueel) asymmetrisch? (Indicatie: Begg's test of Egger's test is significant.)*	Afwaarderen	Naar 2a	Naar 2a OF Overleg
2a. Is er verschil in effect tussen de wel- en niet-gesponsorde onderzoeken (forest plot)?	Naar 2b	Niet afwaarderen	Overleg **

2b. Is het verschil tegengesteld?	Afwaarderen ***	Niet afwaarderen ****	Overleg
3. Zijn er andere redenen om achterdochtig te zijn over de resultaten?	Overleg	Niet afwaarderen	
<i>Bij onduidelijkheid of onzekerheid: altijd even overleggen (Overleg KennisInstituut: met Kennisforum / Overleg NHG: met wetenschappelijk medewerker of andere collega).</i>			

*Er zijn tenminste 10 (liever 20) studies nodig die dan ook nog in grootte (statistische power) moeten variëren om iets te kunnen zeggen over een funnel plot, Begg's test of Egger's test.

**Bijvoorbeeld omdat er alleen maar gesponsorde onderzoeken in de forest plot zitten.

***Tenzij het grootste gewicht in de meta-analyse voor de effectschatting komt uit *niet-gesponsorde* studies. Met andere woorden, de beïnvloeding van *gesponsorde* studies is minimaal voor het gepoolde effect. In dit geval kun je ook altijd overleggen met het Kennisforum of de wetenschappelijk medewerker of iemand uit de werkgroep.

****Het verschil in effect van gesponsorde en niet-gesponsorde studies ondermijnt de zekerheid in de aanbeveling niet: bijvoorbeeld de situatie waarin de niet gesponsorde studies een *klinisch relevant* voordeel laten zien van de interventie, en de gesponsorde studies een *groter klinisch relevant* voordeel. In dat geval heeft de bias geen consequenties voor de aanbeveling en moet er dus niet worden afgewaardeerd.

Blijf ondanks de antwoorden op de vragen altijd kritisch!

Referentie: Lundh A, et al. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017; Issue 2. Art.no.: MR000033.