

Tegenpo(o)len

Meta-analyse: statistische pooling versus methodische analyse

GERBEN TER RIET
JOS KLEIJNEN
PAUL KNIPSCHILD

Aan de hand van twee meta-analyses met elkaar tegensprekende uitkomsten over de effectiviteit van acupunctuur bij chronische pijn wordt ingegaan op de methodologie van meta-analyses. Benadrukt wordt dat het statistisch poolen van studieresultaten nadelen heeft ten opzichte van een mede op methodische criteria gebaseerde analyse.

Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Tegenpo(o)len. Meta-analyse: statistische pooling versus methodische analyse. Huisarts Wet 1990; 33(7): 278-9.

Vakgroep Epidemiologie/Gezondheidszorgonderzoek, Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Gerben ter Riet, arts; Jos Kleijnen, arts; Paul Knipschild, hoogleraar epidemiologie.

Correspondentie: G. ter Riet.

Inleiding

Sinds de publikatie van het eerste deel van onze serie artikelen over de effectiviteit van acupunctuur in dit tijdschrift¹ is bijna een jaar verstreken. Intussen is in het *International Journal of Epidemiology* een meta-analyse over acupunctuur en chronische pijn verschenen.² De conclusie daarvan verschilt nogal van de onze: de auteurs zijn veel positiever over de effectiviteit van acupunctuur. Dit was een reden voor de redactiecommissie van *Huisarts en Wetenschap* om ons te vragen in te gaan op deze discrepantie.

Patel et al. formuleren de vraagstelling van hun meta-analyse als volgt: 'This study was undertaken to investigate the hypothesis that the individually inconclusive trials performed to date might, when their results were pooled in a meta-analysis, yield a more definitive result.'² Voor dit doel selecteerden zij 14 trials over het effect van acupunctuur bij chronische pijn. De trials moesten voldoen aan de volgende eisen:

- in het Engels gepubliceerd;
- opgenomen in de Index Medicus;
- gerandomiseerde behandelingstoewijzing;
- chronische pijn betreffend;
- rapportage van de aantallen patiënten die waren opgeknapt.

Deze verzameling trials werd onderverdeeld in verschillende *clusters*, waarbij rekening werd gehouden met de lokalisatie van de pijn (lage rugpijn, hoofd- en nekpijn, rest), met speciale kenmerken van de trials (aard van de behandeling in de referentiegroep: placebo of bestaande behandeling), het soort acupunctuur (klassiek of formule), blinding (enige blinding of geen blinding) en het type tijdschrift waarin ze zijn gepubliceerd (alternatief of regulier). Van elke trial wordt getoond hoeveel patiënten beter werden in de acupunctuur- en de referentiegroep. Het verschil tussen de groepen geeft men weer als risicoverschil met een 95%-betrouwbaarheidsinterval. De term 'risicoverschil' moet worden geïnterpreteerd als de extra kans op verbetering als gevolg van de acupunctuurbehandeling. Via een statistische methode (Cochran's semi-weighted estimator

for the risk difference) worden de risicoverschillen per trial gecombineerd tot gepoolde risicoverschillen per cluster van trials. De auteurs stellen vast dat deze gepoolde risicoverschillen voor de meeste clusters wijzen op effectiviteit van acupunctuur.

Methodische beoordeling versus pooling

Een uitnodiging om een reactie te geven op een artikel waarvan de conclusie volledig in tegenspraak lijkt met onze eigen conclusies, kan gemakkelijk leiden tot het overdreven benadrukken van kleine onvolkomenheden. Die kunnen echter in elk artikel worden gevonden. Met dit in ons achterhoofd willen we toch de volgende kanttekeningen plaatsen bij de aanpak van *Patel et al.*

1 Door hun inperking ten aanzien van de vereiste uitkomstmaat (aantallen patiënten met verbetering) sluiten ze hoogwaardig bewijsmateriaal uit, zoals de studies van *Gaw, Co, Lehmann* en *Moore*.³⁻⁶ Hun voorwaarde om zinvol en succesrijk getallen te kunnen poolen (uniforme uitkomstmaat), gaat dus gepaard met veel verlies van informatie. In de zojuist genoemde vier studies worden de uitkomsten vooral gepresenteerd als veranderingen in scores op meet-schalen voor pijn.

2 Door hun keuze zich te beperken tot de Engelstalige literatuur missen *Patel et al.* bijvoorbeeld het onderzoek van *Gallacchi et al.*,⁷ dat tot de betere studies behoort, en net als de studies van *Gaw, Co* en *Moore*³⁻⁶ negatief was. Het wekt enige verbazing dat *Patel et al.* gedetailleerd op publikatiebias ingaan, terwijl ze zelf erg selectief zijn bij de toelating van trials. Ter vergelijking: in een geactualiseerde meta-analyse over acupunctuur bij de behandeling van patiënten met chronische pijn bespreken wij 51 gecontroleerde studies:⁸ alle eerder in *Huisarts en Wetenschap* vermelde studies (waaronder de 14 van *Patel et al.*) en 7 nieuwe. Van de laatste waren er 4 positief⁹⁻¹² en 3 negatief¹³⁻¹⁵ voor acupunctuur.

3 Drie van de 14 trials uit de meta-analyse van *Patel et al.* voldoen niet aan het derde door henzelf gestelde insluitcriterium: gerandomiseerde behandelingstoewijzing.¹⁶⁻¹⁸

De keuze van *Patel et al.* om statistisch te poolen en hierin slechts 14 trials te betrekken, heeft grote invloed op de uitkomst van hun meta-analyse. Zij relativeren hun eigen niet-methodische analyse uitgebreid in de beschouwing. We volstaan hier met twee citaten: 'Trials with some blindness did not attain significance for any indicator' (p. 903). 'The published study plans of some trials depict a variety of deficiencies and stricter plans tended to yield less favourable results.' (p. 905). Wat de auteurs hier zeggen, lijkt te gaan in de richting van de conclusie die wij trokken op basis van de resultaten van een op criteria gebaseerde meta-analyse: hoe beter de studie, des te minder komt eruit.¹⁹

Een ander belangrijk probleem waaraan *Patel et al.* refereren, maar waarmee ze in hun analyse onvoldoende rekening houden, is dat van de referentiegroep die met een zeer ongelijkwaardige behandeling wordt opgezet. Het gaat dan om de plaatsing op een wachtlijst of het doorgaan met de bestaande (en falende) therapie. Juist in 3 van deze 8 'pragmatische' studies worden grote verschillen gevonden in het voordeel van acupunctuur.

Niettemin kloppen *Patel et al.* zichzelf op de borst met de bewering dat hun meta-analyse tot de beste 10 procent van meta-analyses (volgens de criteria van *Sacks et al.*²⁰) zou behoren. Liever was het ons geweest als ze zelf methodologische criteria op hun eigen materiaal (een logisch niveau lager dus) consequent hadden toegepast.

Beschouwing

Vooralsnog sterkt de gepoolde analyse van *Patel et al.* ons in de overtuiging dat bij meta-analyses de aandacht primair naar een methodische beoordeling van het materiaal dient uit te gaan.^{21 22} Statistische pooling is voor ons alleen denkbaar, als de afzonderlijke studies over ongeveer dezelfde interventie op dezelfde indicatie handelen en bovendien van hoge kwaliteit zijn (vergelijk de analyse van een grote en goed uitgevoerde multi-center trial naar de effectiviteit van een geneesmiddel).

Meta-analyse staat de laatste jaren sterk in de belangstelling.²³ Terwijl de nadruk in het begin vooral lag op statistisch poolen

van studieresultaten, komt er nu ook aandacht voor 'criteria-based meta-analysis'.²⁴ Deze methode is nog volop in ontwikkeling.^{21 22} Ondanks problemen die ook bij (criteria-based) meta-analyses optreden, zal deze wijze van samenvatten in de regel toch informatiever zijn dan traditionele overzichtsartikelen waarbij de gevolgde methode veelal ondoorgrondelijk is. Dat statistische meta-analyses weer andere bezwaren met zich meebrengen, is hopelijk met dit artikel aangetoond.

Literatuur

- 1 Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Oorsprong en werkingsmechanismen van acupunctuur [De effectiviteit van acupunctuur]. *Huisarts Wet* 1989; 32: 170-5.
- 2 Patel M, Gutzwiller F, Paccaud F, Marazzi A. A meta-analysis of acupuncture for chronic pain. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 900-6.
- 3 Gaw AW, Chang LW, Shaw LC. Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain: a controlled, double blind study. *N Engl J Med* 1975; 293: 375-8.
- 4 Co LL, Schmitz TH, Havdala H, Reyes A, Westerman MP. Acupuncture: an evaluation in the painful crises of sickle cell anaemia. *Pain* 1979; 7: 181-5.
- 5 Lehmann TR, Russell DW, Spratt KF, et al. Efficacy of electroacupuncture and TENS in the rehabilitation of chronic low back pain patients. *Pain* 1986; 26: 277-90.
- 6 Moore ME, Berk SN. Acupuncture for chronic shoulder pain: an experimental study with attention to the role of placebo and hypnotic susceptibility. *Ann Intern Med* 1976; 84: 381-4.
- 7 Gallacchi G, Müller W, Plattner GR, Schnorrenberger CC. Akupunktur- und Laserstrahlbehandlung beim Zervikal- und Lumbalsyndrom. *Schweiz Med Wochenschr* 1981; 111: 1360-6.
- 8 Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, in press.
- 9 Ballegaard S, Jensen G, Pedersen F, Nissen VH. Acupuncture in severe, stable angina pectoris: a randomized trial. *Acta Med Scand* 1986; 220: 307-13.
- 10 Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 51-6.
- 11 Vincent CA. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin J Pain* 1989; 5: 305-12.
- 12 Molsberger A, Hille E, Schulitz KP. The analgesic effect of acupuncture in tennis elbow pain. *Clin J Pain*, in press.
- 13 Nordemar R. A clinical trial of traditional acupuncture vs 'adapted' modern acupuncture in patients with chronic pain. Kort verslag van het Department of Rehabilitation and Physical Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. Kopie te verkrijgen bij de auteurs.
- 14 Ballegaard S, Pedersen F, Pietersen A, Nissen VH, Olsen NV. Effects of acupuncture in moderate, stable angina pectoris: a controlled study. *J Int Med* 1990; 227: 25-30.
- 15 Henry P, Baille H, Dartigues JF, Jogeix M. Traitement de la maladie migraineuse par acupuncture: étude contrôlée. Gepresenteerd op Premières rencontres Médecines Alternatives, 12 et 13 avril 1986. Kopie te verkrijgen bij de auteurs.
- 16 Loy T. Treatment of cervical spondylosis: electroacupuncture versus physiotherapy. *Med J Aust* 1983; 3: 2-34.
- 17 Fox EJ, Melzack R. Transcutaneous electrical stimulation and acupuncture: comparison of treatment for low-back pain. *Pain* 1976; 2: 141-8.
- 18 Laitinen J. Acupuncture and transcutaneous electric stimulation in the treatment of chronic sacrolumbalgia and ischialgia. *Am J Acupuncture* 1976; 4: 169-75.
- 19 Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Nawoord en aanbevelingen [De effectiviteit van acupunctuur]. *Huisarts Wet* 1989; 32: 308-12.
- 20 Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-5.
- 21 Bouter LM, Ter Riet G. Meta-analyse van therapeutische experimenten I. Bronnen van vertekening in literatuuronderzoek. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1990; 68: 179-85.
- 22 Ter Riet G, Bouter LM. Meta-analyse van therapeutische experimenten II. Voorstel tot een protocol. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1990; 68: 186-9.
- 23 Jenicek M. Meta-analysis in medicine: where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 35-44.
- 24 O'Rourke K, Detsky AS. Meta-analysis in medical research: strong encouragement for higher quality in individual research efforts. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1021-4. ■