

Meta-analyse met gegevens van individuele patiënten: een utopisch toekomstscenario?

Gerben ter Riet en Bart Knottnerus

Wie van u heeft het wel eens meegemaakt? Je worstelt je in twee uur tijd door een met statistisch jargon doorspekte Cochrane-review; je stelt vervolgens vast dat je voor je acute beleidsprobleem geen steek verder bent gekomen omdat er alleen placebo-gecontroleerde trials werden gereviewed van één enkel medicament. Bovendien weigerden de auteurs verstandig te speculeren over wat hun bevindingen betekenen voor de praktijk van alledag.

Veel systematische reviews zijn klinisch weinig relevant, hebben een onaantrekkelijk formaat, plaatsen bevindingen onvoldoende in de klinische context en zijn soms snel achterhaald (bijna een kwart reeds na twee jaar).^{1,2} Een nieuw soort review zou – frequent geactualiseerd – wetenschappelijke strengheid van een systematische review moeten combineren met de toepassing op de klinische werkelijkheid, en dat alles bij heldere scheiding van evidentie en opinie.

Een review met de originele gegevens

In deze H&W treft u een recente loot aan de EBM-stam aan: individuele patiëntendata meta-analyse (IPDMA).³ In hoeverre komt een dergelijke IPDMA tegemoet aan de vier geschetste tekortkomingen van de gangbare systematische reviews? Wij denken dat IPDMA, vooral gecombineerd met netwerk meta-analyse (N-MA), veel kan betekenen voor klinische relevantie van systematische reviews en hun impact op alledaagse besluitvorming. De andere twee probleempunten (onaantrekkelijk formaat en veroudering) zijn hardnekkiger. Waarom? Ten eerste omdat nauwkeurige verantwoording van ongeacht welk wetenschappelijk product nu eenmaal lastige en soms droge teksten met zich meebrengt. Ten tweede doordat als gevolg van de voortdurende productie van nieuwe evidentie, iedere review-activiteit het risico loopt snel achterhaald te zijn.

Klinische relevantie

Nu het goede nieuws. Wat is IPDMA en waarom leent het zich zo goed voor versterking van klinische relevantie en context? IPDMA is 'de centrale verzameling, validering en her-analyse van ruwe gegevens van alle klinische trials die ingingen op een zelfde

vraagstelling en waarbij men de gegevens krijgt van hen die de oorspronkelijke trials deden'.⁴ De eis dat het trials moet betreffen laten wij vallen, want ook in bijvoorbeeld diagnostisch onderzoek is de behoefte aan IPDMA heel groot.⁵⁻⁷ De kracht van IPDMA is duidelijk wanneer men de beperkingen van subgroepanalyse op basis van gepubliceerde trials begrijpt. Dat laatste gebeurt met meta-regressie.⁸ Daarbij kijkt men bijvoorbeeld of de behandel-effecten zoals gevonden in de analyse van de resultaten van alle trials gezamenlijk afhangen van patiëntkenmerken (bijvoorbeeld leeftijd) of trialkenmerken (bijvoorbeeld follow-upduur). Omdat men in het geval van leeftijd slechts beschikt over de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de trial, kan men een leeftijdseffect niet nagaan als de gemiddelde leeftijd in alle trials in de meta-analyse (nagenoeg) gelijk is. Dit laat onverlet dat er een leeftijds-effect kan zijn dat men *in* de trials zelf wel degelijk zou kunnen opsporen, als men zou beschikken over de leeftijden van de aan de trial deelnemende individuele patiënten.

Wanneer de gemiddelde leeftijden tussen trials wel verschillen, kan men door metaregressie in de ecologische val lopen: leeftijd heeft bijvoorbeeld geen relatie met het behandel-effect, terwijl die relatie er wel lijkt te zijn op basis van de gemiddelde leeftijden in trials. Dit kan bijvoorbeeld optreden als de trials met gemiddeld jongere patiënten een andere dosis gebruikten en men niet corrigeert voor dosis: het dosiseffect wordt ten onrechte voor een leeftijdseffect aangezien. Bij het opsporen van subgroep-effecten waarbij meer dan één patiëntkenmerk een rol speelt wordt dit probleem nog vergroot.⁹ Deze risico's loopt men niet bij een IPDMA; men beschikt dan immers over de kenmerken van deelnemers op individueel niveau.

Kan het nog beter?

De arts die de beste behandeling wil toepassen voor een patiënt met willekeurig welke ziekte zit meestal niet te wachten op (een verzameling) reviews waarin alle trials van eventueel in aanmerking komende behandelingen werden vergeleken met placebo's. Zelfs voor een standaardwerk-groep is zo'n verzameling reviews moeilijk te verwerken tot praktische adviezen tenzij verschillen in effect zeer duidelijk zijn. Dit is waar N-MA nuttig kan zijn.¹⁰ Deze techniek heeft expliciet tot doel een rangorde aan te brengen in de eventueel in aanmerking komende behandelingen ook als deze niet direct tegen elkaar in (pragmatische)¹¹ trials zijn vergeleken. N-MA maakt gebruik van het feit dat $(A - P) - (B - P) = A - B$, waarbij A en B eventueel in aanmerking komende behandelingen zijn en P placebo. Dat betekent dat twee placebo-gecontroleerde trials (indirect) informatie bevatten over de vergelijking tussen de

Auteursgegevens

AMC, Afdeling huisartsgeneeskunde: dr. G. ter Riet, arts, epidemioloog; B. Knottnerus, aiotho. Universiteit van Zürich, Horten centrum voor praktijkgeoriënteerd onderzoek en kennistransfer: dr. G. ter Riet.

Correspondentie: g.terriet@amc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

behandelingen A en B. Dit principe kan worden uitgebreid naar gelang het aantal beschikbare behandelingen (C, D, E, et cetera), waardoor er een 'netwerkstructuur' ontstaat waarin alle mogelijk relevante behandelingen met elkaar zijn verbonden. Een soms gehoord bezwaar dat dit alleen geldig is als de trials onderling goed vergelijkbaar zijn, geldt evenzeer voor de gewone meta-analyse. N-MA vergroot de klinische context omdat de behandelingen die de arts overweegt expliciet met elkaar vergeleken worden en een rangorde ontstaat. Met alleen een N-MA van gepubliceerde gegevens kan men al een heel eind komen. Maar niet zover als met echte IPDMA vanwege gebrekkige mogelijkheden tot validering van de gegevens, het niet beschikbaar zijn van klinische kenmerken op patiëntniveau en de meestal gebrekkige mogelijkheid tot overlevingsanalyses. Het is dus zeer aantrekkelijk om IPDMA te combineren met N-MA, die juist op het punt van de klinische relevantie veel te bieden heeft.^{12,13}

Randvoorwaarden: utopia?

In het bovenstaande zijn de voordelen van IPDMA kort geschetst. Een noodzakelijke voorwaarde voor een goede IPDMA voor behandelresultaten is dat men de beschikking heeft over (bijna) alle gegevens van individuele patiënten van alle oorspronkelijke trials of een niet te kleine en ongebiaste steekproef van die trials. Bij IPDMA op diagnostisch en predictief gebied streeft men vooral na gegevens te verkrijgen van onderzoeken die patiëntgegevens verzamelden van alle in de praktijk relevante testuitslagen.^{5,7,14}

Een forse cultuuromslag zou helpen om de combinatie van IPDMA en N-MA werkelijk grootschalig van de grond te krijgen. Wat is er eigenlijk tegen het idee dat subsidiegevers onderzoekers zouden verplichten de met publieke middelen geproduceerde gegevens in goed gedocumenteerde vorm aan hen overhandigen bij afsluiting van een project? Zover is het helaas nog niet en tot die tijd is het van belang voor het verkrijgen van IPD om de oorspronkelijke onderzoekers zoveel mogelijk bij onderzoek betrekken en dataverzoeken aan hen zo flexibel mogelijk te formuleren.¹⁵ Niet altijd zullen alle potentiële dataleveranciers de benodigde databestanden zonder voorwaarden beschikbaar stellen. Soms onder geen enkele voorwaarde. Het verdient aanbeveling om duidelijke afspraken te maken over de gebruikersrechten van de dataontvanger. Peng et al. stelden hiertoe een indeling voor in verschillende soorten datalicensies die aangeven onder welke voorwaarden de oorspronkelijke databestanden mogen worden gebruikt.¹⁶ Een dergelijk systeem verschaft duidelijkheid aan zowel datagevers als -ontvangers en de 'tussenvormen' zorgen ervoor dat er meer databestanden beschikbaar zijn dan in een star alles-of-niets scenario.

In het algemeen zijn goede betrekkingen met de oorspronkelijke onderzoekers van groot belang, ook bij het traceren van niet-gepubliceerde onderzoeken en voor eventuele dataleverantie en -uitwisseling in de toekomst.¹⁷ Wij denken dat IPDMA in combinatie met N-MA sterk zou kunnen bijdragen aan de productie van praktijkrelevante 'evidence' die broodnodig is voor de versterking van op kennis gebaseerde geneeskunde.¹⁸⁻²¹

Literatuur

- 1 Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007;147:224-33.
- 2 Laupacis A, Straus S. Systematic reviews: time to address clinical and policy relevance as well as methodological rigor. *Ann Intern Med* 2007;147:273-4.
- 3 Van Essen GA, De Sutter A. Hebben volwassenen met acute rhinosinusitis baat bij behandeling met antibiotica? *Huisarts Wet* 2008;51:270-4.
- 4 Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Cochrane Working Group. Stat Med* 1995;14:2057-79.
- 5 Khan KS, Bachmann LM, Ter Riet G. Systematic reviews with individual patient data meta-analysis to evaluate diagnostic tests. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:121-5.
- 6 McGee DL. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol* 2005;15:87-97.
- 7 Bachmann LM, Ter Riet G, Weber EJ, Kessels AGH. Multivariable adjustments counteract spectrum and test review bias in accuracy studies. *J Clin Epidemiol* 2008. (In press)
- 8 Higgins JP, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med* 2004;23:1663-82.
- 9 Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, Szczek LA, Feldman HI. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat Med* 2002;21:371-87.
- 10 Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-24.
- 11 Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis* 1967;20:637-48.
- 12 Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-23.
- 13 Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005;331:897-900.
- 14 Hunault CC, Habbema JD, Eijkemans MJ, Collins JA, Evers JL, Te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019-26.
- 15 Clarke MJ, Stewart LA. Meta-analyses using individual patient data. *J Eval Clin Pract* 1997;3:207-12.
- 16 Peng RD, Dominici F, Zeger SL. Reproducible epidemiologic research. *Am J Epidemiol* 2006;163:783-9.
- 17 Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 2002;25:76-97.
- 18 Miettinen OS. Knowledge base of scientific gnosis: IV. Knowledge base of scientific gnosis vis-a-vis evidence base of this. *J Eval Clin Pract* 2004;10:365-7.
- 19 Miettinen OS. Knowledge base of scientific gnosis: III. Gnostic occurrence relations as regression functions. *J Eval Clin Pract* 2004;10:361-3.
- 20 Miettinen OS. Knowledge base of scientific gnosis: II. Gnostic occurrence relations: elements and temporal structures. *J Eval Clin Pract* 2004;10:357-9.
- 21 Miettinen OS. Knowledge base of scientific gnosis: I. Knowledge base of scientific gnosis as one of occurrence relations. *J Eval Clin Pract* 2004;10:353-5.