



Equivalentie: aantonen van gelijkheid

PRAKTIJKPROBLEEM

Bij onderzoeken (trials) wil men doorgaans aantonen dat een te testen behandeling beter is dan de standaardbehandeling of beter is dan een placebo. Maar er zijn ook situaties waarin men juist wil aantonen dat twee behandelingen gelijk zijn of dat een nieuwe behandeling in ieder geval niet slechter is dan de standaardbehandeling. Wanneer de nieuwe behandeling minder bijwerkingen heeft of goedkoper is dan de bestaande behandeling, kan gelijke mate van werkzaamheid voldoende zijn om als alternatief van de bestaande behandeling in aanmerking te komen.

ACHTERGROND

Superiority trials. In de bijdragen 'P-waarden en klinische relevantie' en 'Steekproefgrootte' kon u lezen hoe 'gewone' superiority trials getoetst worden en welke factoren bepalend zijn voor de steekproefgrootte. Bij de laatste zijn het minimale relevante verschil, de kans op overschatting (α) en de kans op onderschatting (β ; de power = $1-\beta$) van belang. Wanneer onderzoekers geen klinisch relevant verschil kunnen aantonen, betekent dat uiteraard niet dat het effect van de twee interventies gelijk is.

Bij *equivalence trials* willen onderzoekers juist aantonen dat er geen verschil is in effectiviteit tussen twee interventies. Hierbij moeten de nulhypothese (H_0) en de alternatieve hypothese (H_A) omgedraaid worden.¹ In deze situatie luidt de nulhypothese: 'er is verschil tussen de twee steekproeven'; de alternatieve hypothese luidt: 'de twee steekproeven zijn gelijk'.

Bij *non-inferiority trials* wil men aantonen dat het nieuwe product in ieder geval niet slechter is dan de gebruikelijke behandeling. Hierbij zijn er dus maar twee mogelijkheden: er is geen relevant verschil tussen de interventies of het nieuwe product is effectiever. De farmaceutische industrie gebruikt deze onderzoeksmethode vaak om een 'me-too'-preparaat in de markt te zetten.

UITWERKING

Net als bij superiority trials wordt getracht de nulhypothese te verwerpen.^{1,2} Pas dan mag men de alternatieve hypothese accepteren. Bij equivalentietrials wordt de nulhypothese ('er is verschil tussen de steekproeven') tweezijdig getoetst. Indien deze H_0 verworpen kan worden, mag men de H_A accepteren. In dit geval neemt men na verwerpen van de H_0 dus aan dat de twee interventies equivalent zijn. Bij non-inferiority trials

volgen onderzoekers ook dezelfde omgekeerde hypothese. Hierbij wordt echter eenzijdig getoetst, omdat alleen gekeken wordt of de nieuwe interventie niet slechter is dan de standaardinterventie.

STEEKPROEFGROOTTE

Bij de gebruikelijke (superiority) trials geldt dat hoe kleiner het minimale relevante verschil is, hoe meer proefpersonen er nodig zijn.³ Een verschil van 0 is in feite onhaalbaar, omdat de steekproeven dan oneindig groot zouden moeten zijn. Het gaat er dus om dit klinisch relevante verschil zo te definiëren dat men redelijkerwijs van 'gelijkheid' kan spreken. Een vuistregel luidt: het verschil moet de helft bedragen van het klinisch relevante verschil bij de gebruikelijke (superiority) trials.⁴ De steekproefgrootte zal dus 4 maal groter moeten zijn. Wanneer je van equivalentie mag spreken hangt echter af van het vooraf gestelde verschil. Er zijn echter altijd beduidend meer proefpersonen nodig dan bij gewone RCT's.

Zijn er voor een verschil van 20% in een gewone (superiority) trial 94 personen voor beide groepen nodig, dan zijn er bij een equivalentietrial (dus 10% verschil tussen beide groepen) 376 personen per groep nodig. In een non-inferiority trial moeten 295 personen per groep ingesloten worden.³

BETEKENIS

Vaak wordt gesteld dat de twee interventies even effectief zijn, wanneer men in een gewone RCT niet kan vaststellen dat het gewenste verschil is aangetoond. Dit is feitelijk onjuist. Om equivalentie aan te tonen moeten de nulhypothese en de alternatieve hypothese omgedraaid worden. Doorgaans zijn veel grotere steekproeven nodig dan bij superiority trials. Dit is in de praktijk echter meestal niet haalbaar. ■

LITERATUUR

- 1 Streiner DL. Unicorns do exist: a tutorial on 'proving' the null hypothesis. *Can J Psychiatry* 2003;48:756-61.
- 2 Pocock SJ. *Clinical trials, a practical approach*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.
- 3 Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *J Hepatol* 2007;46:947-54.
- 4 Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313:36-9.

De serie Praktische epidemiologie laat zien dat er een wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor veel handelingen die de huisarts in de dagelijkse praktijk intuïtief uitvoert. Aan de hand van een herkenbaar praktisch gegeven in de praktijk geven we kort aan hoe de wetenschap achter dit praktijkprobleem in elkaar zit. Correspondentie: j.eekhof@nhg.org.

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden: dr. A. Knuistingh Neven, huisarts-epidemioloog, ex-CWO-lid. Huisartsenpraktijk 't Heelhuis, Ameidepark 21, 5701 ZZ Helmond: W. van Geldrop, huisarts, ex-CWO-lid • Correspondentie: a.knuistingh-neven@upcmail.com