

De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews

Een systematische review (SR), zoals van de Cochrane Collaboration, heeft de intentie om de bestaande evidentie over het effect van een interventie voor een specifieke aandoening in een bepaalde populatie samen te vatten. De reviewers beginnen met het formuleren van een duidelijke onderzoeksvraag (eventueel via de PICO-methode)¹. Op basis hiervan bepalen ze (liefst in een vooraf gepubliceerd protocol) de inclusie- en exclusiecriteria en kiezen ze de uitkomstmaten. Pas daarna gaan ze op zoek naar relevante studies in de literatuur. Welke criteria men gebruikt voor de keuze van primaire en secundaire uitkomstmaten in een SR en hoe deze uitkomstmaten zich verhouden tot de uitkomstmaten in de gevonden originele studies, is niet altijd duidelijk. In het Cochrane-handboek van Higgins zijn hiervoor specifieke criteria opgesteld.

Vooreerst stelt men een lijst op van relevante uitkomstmaten die aansluiten bij de onderzoeksvraag en belangrijk zijn voor patiënt, klinische besluitvorming, beleidsmakers en maatschappij. Hierbij moeten intermediaire uitkomsten met onduidelijke klinische relevantie zoveel mogelijk gemeden worden^{2,3}. Maar, ook relevante uitkomstmaten voor klinici kunnen minder relevant zijn voor patiënten of overheid. Kwaliteit van leven bij kankerbehandelingen is bijvoorbeeld relevant voor de patiënt terwijl langere overleving een uitkomst is die de clinicus meer aanspreekt.

Vervolgens wordt in deze lijst een rangorde volgens relevantie aangegeven en wordt een top 7 geselecteerd. Uit deze top 7-lijst kiest men dan maximaal 3 primaire uitkomstmaten die minstens 1 gunstig en 1 ongunstig effect meten. Het zijn deze uitkomstmaten die later in de samenvatting van de review gerapporteerd worden. De overblijvende uitkomstmaten van de top 7-lijst beschouwt men als secundaire uitkomstmaten.

Deze werkwijze blijkt in de praktijk niet altijd correct te verlopen en verschillende problemen kunnen zich voordoen. Men zou moeten vermijden dat de keuze van de primaire uitkomstmaten afhangt van de meest gebruikte of de meest effectieve uitkomstmaten in de reeds gepubliceerde RCT's. Laten we hierbij niet vergeten dat men in RCT's vaak alleen de significante uitkomsten rapporteert^{4,5}. Deze bias is vaak niet te vermijden omdat veel reviewers door hun expertise over de topic de meeste RCT's al kennen of er zelf aan hebben deelgenomen. Bovendien zal de keuze van een primaire uitkomstmaat die in weinig RCT's aan bod komt, een erg magere eindconclusie van de SR opleveren. Dit was het geval voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' waarvoor slechts weinig RCT's geselecteerd konden worden in de SR van de Cochrane Collaboration over rosacea^{6,7}. Ook in een andere SR van de Cochrane Collaboration over vroegtijdige zorgplanning moest men vaststellen dat er een tekort is aan studies met klinisch relevante, geïndividualiseerde uitkomstmaten^{8,9}. Het besluit dat goede evidentie over een belangrijke uitkomstmaat ontbreekt, zou wetenschappers ertoe moeten aanzetten om in de toekomst meer onderzoek over deze topic uit te voeren. Uit een systematische review kunnen we pas sterke conclusies trekken als de RCT's ook relevante primaire en secundaire uitkomsten gekozen hebben.

Voor sommige aandoeningen blijkt dat de verschillende studies enorm veel verschillende uitkomstmaten en meetinstrumenten gebruiken, wat natuurlijk niet toelaat om een sterke meta-analyse uit te voeren. Zo kon men in de SR van de Cochrane Collaboration over zorgplanning voor heel wat uitkomstmaten geen meta-analyse uitvoeren omdat de geselecteerde RCT's andere definities en meetinstrumenten (vragenlijsten) gebruikten^{8,9}.

Gezien het grote belang ervan zou men het opstellen van een lijst met relevante uitkomstmaten best toevertrouwen aan een aparte

en onafhankelijke groep bestaande uit patiënten, klinici, wetenschappers, statistici en beleidsmakers. Er zijn op dit vlak al initiatieven genomen voor sommige aandoeningen zoals reumatoïde artritis of specifieke aandoeningen bij kinderen^{10,11}. Ook in de review van de Cochrane Collaboration over zorgplanning^{8,9} includeerde men een patiëntengroep om onder andere over de keuze van de uitkomstmaten te reflecteren.

In RCT's worden de primaire uitkomstmaten gebruikt om het noodzakelijke aantal deelnemers te berekenen¹². Daardoor kunnen secundaire uitkomstmaten door een tekort aan deelnemers (en dus aan power) wel eens onterecht niet statistisch significant zijn. De meerwaarde van een meta-analyse bestaat er juist in om ook secundaire uitkomsten uit verschillende studies samen te voegen waardoor het initiële gebrek aan deelnemers wordt opgevangen en de uitspraken over effectgrootte en significantie nauwkeuriger worden. Meer en meer zouden ook meta-analyses een soort steekproefgrootte voor hun primaire uitkomstmaten moeten uitvoeren¹³. Zo zouden zij kunnen nagaan of er een voldoende aantal deelnemers beschikbaar is om over de primaire uitkomstmaten een relevante uitspraak te doen. Als we belangrijke ongewenste effecten als primaire uitkomstmaat voor een systematische review kiezen (zoals aanbevolen), zal het echter niet altijd mogelijk zijn om met een meta-analyse voldoende sterke uitspraken te doen omdat er meestal grotere studies met langere opvolging zullen ontbreken. Dit is bijvoorbeeld het geval in de SR van de Cochrane Collaboration over vroegtijdige zorgplanning waarbij maar één studie gevonden kon worden die resultaten rapporteerde over de nadelen van de interventie^{8,9}.

Er is nog veel ruimte om het wetenschappelijk onderzoek te optimaliseren. De correcte en valide keuze van de primaire en secundaire uitkomstmaten, zowel in RCT's als in systematische reviews, zou hier al veel kunnen toe bijdragen.

Referenties

- Higgins JP, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten: beperkte betrouwbaarheid van de resultaten. *Minerva* 2014;13(7):90.
- Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: verschil in effectgrootte? *Minerva* 2014;13(9):116.
- Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 10.
- Chevalier P. Bias door selectiviteit bij de keuze en de rapportering van resultaten. *Minerva* 2014;13(5):64.
- Poelman T. Hoe rosacea behandelen? *Minerva* 2015;14(10):126-7.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 4.
- Boeckxstaens P. Gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met chronische gezondheidsproblemen. *Minerva* 2015;14(10):124-5.
- Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.
- Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007;8:39.
- Sinha I, Jones L, Smyth RL, Williamson PR. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trials in children. *PLoS Med* 2008;5:e96.
- Chevalier P. Steekproefgrootte van een studie. Rapportering van de steekproefberekening in gepubliceerde studies. *Minerva* 2010;9(3):36.
- Roberts I, Ker K, Edwards P, et al. The knowledge system underpinning health-care is not fit for purpose and must change. *BMJ* 2015;350:h2463.