



Klinische irrelevantie: meta-analyses versus RCT's

Pierre Chevalier, médecin généraliste

De klinisch relevante drempel

In Minerva benadrukken we altijd het belang om voor een studieresultaat eerst het statistisch significante verschil te bekijken en om nadien na te gaan of dit eventueel statistisch significant verschil ook klinisch relevant is. Als er bijvoorbeeld voor een intermediaire uitkomstmaat zoals de éénsecondewaarde bij patiënten met COPD, een statistisch significante verbetering is vastgesteld, moet de patiënt ook een verbetering voelen in vergelijking met placebo of met een actief product (1). Het verschil tussen een intermediaire uitkomstmaat (éénsecondewaarde) en een harde uitkomstmaat (in bovenvermeld voorbeeld zou dat een ernstige exacerbatie van COPD kunnen zijn) komt hier niet aan bod, maar is wel zeer belangrijk als we de klinische relevantie van een resultaat willen evalueren. In een kwaliteitsvolle meta-analyse (na een uitgebreide raadpleging van de literatuur) is de benadering dezelfde: eerst de statistische significantie nagaan en daarna de klinische relevantie evalueren, waarvan de drempelwaarde vooraf is vastgelegd (2).

Maar het vastleggen van een minimaal klinisch relevant verschil is niet voldoende om te bepalen of de resultaten van een meta-analyse klinisch relevant zijn. Als clinicus moet men immers kunnen beslissen of de resultaten van een meta-analyse ook klinisch belangrijk zijn voor de dagelijkse praktijk.

De reflectiedrempel voor irrelevantie

Bij de bespreking van een meta-analyse over het nierbeschermende effect van ACE-inhibitoren en sartanen wezen we op de grote klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies (3,4). In de geselecteerde studies waren patiënten opgenomen met een zeer uiteenlopend risico om nierinsufficiëntie te ontwikkelen (al dan niet diabetespatiënten, gemengde populatie), met daarnaast een variabel aanvangsrisico van nierinsufficiëntie (met of zonder proteïnurie). De resultaten varieerden naargelang het antihypertensivum (calciumantagonisten kunnen proteïnurie verergeren) en in functie van de aanwezigheid van proteïnurie (op zich al een risicofactor voor het ontwikkelen van nierinsufficiëntie). ACE-inhibitoren en sartanen hadden globaal gezien (voor het geheel van alle studies) een positief nierbeschermend effect in de meta-analyse. Maar dat positieve effect is niet aangetoond voor specifieke patiëntgroepen (bijvoorbeeld voor patiënten met diabetes).

In dit nummer van Minerva bespreken we een systematische review over de diagnostiek van de ernst van de aandoening bij patiënten met een rood oog (5,6). Ook hier stellen we een zeer grote heterogeniteit vast van de populaties in de originele studies. Het aantal patiënten met een ernstige aandoening varieerde van 4 tot 59% naargelang de studie. We weten dat in diagnostische studies of in systematische reviews van dit soort studies een verschil in prevalentie de accuraatheid, de **aantonende** (LR+) en de **uitsluitende kracht** (1/LR-) van een test op een klinisch relevante manier kan beïnvloeden door verschillende vormen van bias. Dat komt hoofdzakelijk door het verschil in de specificiteit van een test die vermindert in functie van de prevalentie (7,8).

Deze twee voorbeelden illustreren het belang om verder te kijken dan alleen de statistische significantie van de resultaten van een meta-analyse. We moeten nagaan of de resultaten ook relevant zijn voor de dagelijkse praktijk. De 'gemiddelde' patiënt zoals in (klassieke) meta-analyses die de resultaten van studies bij patiënten met uiteenlopende kenmerken groeperen, bestaat immers niet. Dergelijke resultaten leiden tot klinische irrelevantie, m.a.w. zijn klinisch niet relevant.

Irrelevantie van meta-analyses versus relevantie van kwaliteitsvolle RCT's: het voorbeeld van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's).

Al maar meer meta-analyses verschijnen over de werkzaamheid van de NOAC's versus vitamine K-antagonisten voor verschillende potentiële indicaties. Meerdere hiervan zijn besproken in Minerva, onder meer de meta-analyse van Holster et al. over het risico van gastro-intestinale bloedingen (9,10). Globaal gezien nam het risico van gastro-intestinale bloedingen toe bij gebruik van NOAC's (majeure bloedingen bij 89% van de patiënten) versus het vergelijkingsproduct. De statistische heterogeniteit tussen de studies (42 gepubliceerd vóór 2012) was aanzienlijk ($I^2=61\%$). Ook het risico van klinisch relevante bloedingen (majeure gastro-intestinale bloedingen + niet-majeure, maar klinisch relevante bloedingen) was toegenomen. Voor deze uitkomstmaat was de heterogeniteit tussen de studies nog groter ($I^2=83\%$). Het bloedingsrisico varieerde echter naargelang de indicatie en het specifieke geneesmiddel.

Caldeira et al. publiceerden in 2015 een nieuwe meta-analyse die de resultaten van 23 RCT's groepeerde (11). Deze auteurs komen tot een ander besluit: in vergelijking met andere anticoagulantia leiden de NOAC's niet tot een verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen.

Waar ligt nu de waarheid? Als die er al is...

In sommige RCT's is het risico van gastro-intestinale bloedingen groter met NOAC's dan met vitamine K-antagonisten. Dat is het geval bij patiënten met voorkamerfibrillatie die dabigatran 150 mg nemen (12,13) of rivaroxaban (14,15).

De 2 hogervermelde meta-analyses (3,5) includeerden een verschillend aantal studies en ook diverse studies, met uiteenlopende populaties, ook populaties met een variabel bloedingsrisico. Als clinicus wil je de voordelen en de risico's van een medicamenteuze behandeling afwegen voor een welbepaalde patiënt. Zijn in dat geval de resultaten van een meta-analyse die patiënten groepeerde met een initieel verschillend bloedingsrisico en die uiteenlopende therapeutische indicaties en verschillende medicamenteuze behandelingen met soms variabele dosis includeert, nuttiger dan de resultaten van een RCT die 1 geneesmiddel evalueert voor 1 indicatie bij een populatie met welbepaalde kenmerken? **Het antwoord is duidelijk: neen!** Met de resultaten van een RCT kan men over het algemeen beter beoordelen of de patiënt die voor jou zit ook tot die studiepopulatie had kunnen behoren en of de besluiten dus onder dezelfde behandelingsvoorwaarden toepasselijk zijn voor deze patiënt.

Besluit

Meta-analyses van studies met statistisch heterogene resultaten, maar vooral met klinisch heterogene populaties, hebben in vergelijking met methodologisch goed opgezette RCT's die een welbepaald geneesmiddel (in een gegeven therapeutisch schema) evalueren voor een specifieke indicatie, geen enkel nut voor de clinicus die aan de patiënt voor zich een bepaalde behandeling moet voorstellen.

Referenties

1. Chevalier P. Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD? Minerva 2011;10(1):10-1.
2. Chevalier P. Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil. Minerva 2011;10(8):103.
3. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005;366:2026-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2
4. Verpooten GA. Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend? Minerva 2006;5(10):157-9.
5. Chevalier P. Het rode oog: diagnostiek en inschatting van de ernst. Minerva 2016;15(9):216-20.
6. Narayana S, McGee S. Bedside diagnosis of the 'red eye': a systematic review. Am J Med 2015;128:1220-4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.06.026

7. Chevalier P. Is de precisie van een diagnostische test afhankelijk van de prevalentie? *Minerva* 2011;10(4):51.
8. Leeftang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009;62:5-12. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.04.007
9. La rédaction *Minerva*. Nieuwe orale anticoagulantia en het risico van gastro-intestinale bloedingen. *Minerva bondig* 15/02/2014.
10. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12.
11. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1239-49. DOI: 10.1111/apt.13412
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
13. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2010;9(6):74-5.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
15. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.