
Commentaren

Cumulatieve metanalyse als ultieme waarheid

F. R. ROSENDAAL EN J. J. E. VAN EVERDINGEN

APPELS EN PEREN

Voor het meten van het effect van een therapeutische interventie op het verloop van een ziekte is de klinische trial een soort gouden standaard. Hierbij worden de patiënten, die in principe voor de te bestuderen therapie in aanmerking komen, op toevalsbasis ingedeeld in de interventiegroep of in de controlegroep. Een klinische trial garandeert niet een betrouwbare en valide bepaling

Zie ook de artikelen op bl 1594 en 1607

van de effectiviteit, maar maximaliseert wel de kans op vergelijkbare groepen, mits de uitvoering volgens de regels der kunst geschiedt.

Een therapeutische interventie wint aan bewijskracht indien verscheidene klinische trials, uitgevoerd door verschillende onderzoekers op verschillende plaatsen en onder verschillende omstandigheden, dezelfde resultaten opleveren. Helaas is dat zelden het geval; de uitkomsten zijn vaak tegenstrijdig. Doordat daarnaast de probleemstelling en de onderzoeksmethode soms ook grote verschillen vertonen, kunnen de uitkomsten niet zo maar

Academisch Ziekenhuis, afd. Klinische Epidemiologie, Leiden
Dr F. R. Rosendaal, klinisch epidemioloog
Academisch Medisch Centrum, afd. Medische Psychologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam
Dr J. J. E. van Everdingen, dermatoloog
Correspondentie-adres: Dr J. J. E. van Everdingen

bij elkaar worden opgeteld. Het gevaar dreigt dat appels en peren op een hoop worden gegooid. Om sterk uiteenlopende onderzoeksresultaten, die eenzelfde onderwerp betreffen, samen te voegen en te beoordelen op hun methodologische kwaliteiten, zijn zogenoemde meta-analysen ontwikkeld.

In haar meest elementaire vorm komt een meta-analyse neer op een simpele afweging van negatieve en positieve uitkomsten, zoals weergegeven in het volgende gesprek. Internist A, die internist B ontmoet op de gang van een ziekenhuis, zegt: 'Zeg. Er is zojuist in *Therapeutical News* een positief artikel verschenen over een nieuw geneesmiddel en ik vraag me af of we dat middel hier niet zouden moeten gebruiken.' Waarop B zegt: 'Zeker. Ik heb dat artikel ook gelezen, maar ik heb ook twee andere stukken over hetzelfde middel gelezen en daar bleek toch wel uit dat het niet veel uitricht.' A vervolgt: 'Ja. Die twee onderzoeken ken ik ook, maar ze omvatten ieder maar zo'n 100 patienten terwijl dat laatste onderzoek 1000 patienten betreft. Ik vind dat dat toch meer gewicht heeft.' En B antwoordt dan: 'Groter misschien, maar niet beter. De opzet van dat onderzoek was niet goed en de follow-up was maar 2 maanden. Trouwens, ze hebben de verkeerde meetinstrumenten gebruikt en de dosering was niet voor alle patienten hetzelfde. Die twee kleinere onderzoeken zaten veel beter in elkaar, bovendien waren ze in de *The New England Journal of Medicine* gepubliceerd.'

In deze denkbeeldige tweespraak treft men een aantal essentiële elementen van de meta-analyse aan, zij het dat ze bepaald niet objectief werden geëvalueerd. Dat laatste is wel het doel van een meta-analyse. Vergeleken met het incidentele gesprek op de gang en ook met de gebruikelijke overzichtsartikelen, onderscheidt de meta-analyse zich door dat ze een systematische en getalsmatige benadering introduceert van uiteenlopende onderzoeksresultaten. Alle onderzoeken in de literatuur worden zodanig samengevoegd dat de resultaten tezamen een grotere nauwkeurigheid verweven dan ieder onderzoek afzonderlijk. Van de hele groep patienten moeten voldoende gegevens beschikbaar zijn, waardoor het misschien ook mogelijk wordt om de totale groep in subgroepen te verdelen. Die subgroepen zouden apart geanalyseerd kunnen worden. Bijvoorbeeld volwassenen en kinderen. Hiermee kunnen zelfs gegevens worden verkregen die de oorspronkelijke onderzoeken niet (zouden kunnen) hebben opgeleverd.

Doorgaans wordt een meta-analyse uitgevoerd wanneer er zo'n 10 trials zijn gepubliceerd (dit is ongeveer het aantal waarbij men mag verwachten dat er louter door toeval tegenstrijdige resultaten zullen optreden). Soms treft men een meta-analyse van slechts 2 trials aan, waarbij men niet aan de indruk ontkomt dat de auteurs vooral gedreven werden door het verlangen naar een significante p-waarde. Nadat de meta-analyse is uitgevoerd en gepubliceerd, zal het onderzoeksveld gelukkig niet tot stilstand komen en worden er dus opnieuw trials verricht op hetzelfde gebied. Trials die, als ze eerder uitgevoerd waren, in de meta-analyse opgenomen zouden zijn. Dit verklaart dat er op verscheidene gebieden, met name als

er enige discussie bestaat en dus veel onderzoek verricht is, vaak verscheidene meta-analysen uitgevoerd zijn.

CUMULATIEVE METANALYSE

De keuze wanneer over te gaan tot een meta-analyse is dus arbitrair en vaak zal na enige tijd de behoefte worden gevoeld tot een nieuwe meta-analyse. Hicivandaan is het maar een kleine stap naar de cumulatieve meta-analyse, zoals recentelijk beschreven door Antman et al. en Lau et al. in *Journal of the American Medical Association* en *The New England Journal of Medicine*.^{1,2} Hierbij voert men voortdurend meta-analysen uit, zodra er een nieuw onderzoek over een bepaald onderwerp verschijnt, wordt weer een meta-analyse uitgevoerd. Het resultaat van deze cumulatieve meta-analysen geeft dan op ieder moment weer waar de verzamelde gegevens van alle tot dan toe verrichte onderzoeken toe leiden. Met cumulatieve meta-analysen voor bepaalde aspecten van zorg wordt niet alleen duidelijk voor welke toezien adequate trials zijn verricht, maar ook voor welke onderdelen nog witte gebieden bestaan, ofwel omdat de trials gewoon niet zijn uitgevoerd, ofwel omdat dat inadequaat is gebeurd.

Voor het uitvoeren van cumulatieve meta-analysen werd in 1991 in Engeland in het kader van het National Health Service Research en Development Programme het Cochrane Centre opgericht. Het centrum probeert daarbij samen te werken met andere instituten die op dit terrein actief zijn om aldus een netwerk te creëren dat een gegevensbestand van klinische trials opbouwt. Zo is men onder andere een samenwerkingsverband aangegaan met de Clinical Trial Service Unit van de Universiteit van Oxford in Engeland en de afdeling Clinical Epidemiology and Biostatistics van de McMaster University van Hamilton in Canada. Ook in Nederland zijn enkele contacten gelegd, onder andere met de vakgroep Epidemiologie en Gezondheidszorgonderzoek van de Rijksuniversiteit Limburg en de afdeling Verloskunde van het Academisch Ziekenhuis Leiden.

Antman et al. hebben in hun artikel geprobeerd weer te geven hoe het zou zijn wanneer deze cumulatieve meta-analysen toegepast zouden worden.¹ Hiertoe hebben zij achteraf een cumulatieve meta-analyse uitgevoerd van onderzoeken naar behandeling van het myocardinfarct. Zij verzamelden alle publikaties over onder meer behandeling met thrombolytica, salicylaten, orale anticoagulantia, β -blokkers en calciumantagonisten. Voor al deze therapieën ziet men hoe naarmate er meer onderzoeken verschenen zijn, de mate van zekerheid omtrent de werkzaamheid toeneemt. Zo zijn er tussen 1965 en 1990 ruim 50 artikelen verschenen over onderzoeken naar het gebruik van β -blokkers in de behandeling van het acute myocardinfarct, waar in totaal meer dan 30.000 patienten bij betrokken zijn. In 1970 waren er nog maar 10 artikelen met in totaal bijna 1500 patienten verschenen, en leek er een klein positief effect te zijn op de sterfte, echter met een breed betrouwbaarheidsinterval, passend zowel bij 30% minder sterfte als bij een oversterfte van 30%. Wanneer de 51 artikelen die eind jaren tachtig verschenen zijn, samengevoegd worden, blijkt de

onzekerheid veel minder een sterftereductie van 11%, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 2-20%

Het belangrijke punt dat in het artikel naar voren gebracht wordt, is dat deze zekerheid er in 1986 ook al was, en dat de daarna uitgevoerde onderzoeken eigenlijk niets meer aan het beeld veranderd hebben. Dit geldt nog veel sterker voor de trombolytische therapie. Was er in 1973 een meta-analyse uitgevoerd, dan zou men toen reeds een significante sterftereductie van circa 25% gevonden hebben, op grond van 10 onderzoeken met in totaal 2500 patienten. Inmiddels is er een 70-tal onderzoeken voltooid met in totaal bijna 50 000 patienten. Het resultaat van een meta-analyse in 1990 was circa 25% sterftereductie door trombolytica.

Men heeft zich afgevraagd wanneer een bepaalde therapie aanbevolen wordt in overzichtsartikelen en leerboeken. Voor de trombolytica zou het redelijk geweest zijn wanneer deze al in 1973 aanbevolen, of in ieder geval vermeld zouden zijn. Tot begin jaren tachtig werden trombolytica in leerboeken en overzichtsartikelen nauwelijks genoemd, terwijl pas eind jaren tachtig deze therapie in de meeste wordt aanbevolen. Overigens is ook het omgekeerde waargenomen: sommige therapieën werden aanbevolen lang voordat er min of meer harde onderzoeksgegevens waren.

Op grond van in totaal 268 klinische trials naar behandelingen van het myocardinfarct, en de teksten van meer dan 150 overzichtsartikelen en leerboekhoofdstukken, komen Antman et al. tot de conclusie dat het doorgaans 5-10 jaar duurt voordat therapieën waarvan onderzoek heeft aangetoond dat ze een heilzaam effect hebben, aanbevolen worden. De auteurs veronderstellen dat dit zijn oorzaak vindt in de overweldigende hoeveelheid medische literatuur, en stellen de cumulatieve meta-analyse voor om deze vertraging tegen te gaan.

KANTTEKENINGEN

Hoewel de voorgestelde methode elegant is, en het streven loffelijk, zijn hierbij wel enige kanttekeningen te maken. Ten eerste kan men zich afvragen of het zo ongunstig is dat er enige tijd overheen gaat voor 'bewezen' nieuwe therapieën in de handboeken terecht komen. Tenslotte blijft dat 'bewezen'-zijn, hoeveel meta-analysen er ook uitgevoerd mogen worden, altijd een relatief begrip. Klinische trials betreffen veelal geselecteerde patienten, die niet de doorsnee van een klinische praktijk zijn. Daarom valt er zeker een pleidooi te houden voor enig conservatisme, totdat een middel zich ook in die praktijk bewezen heeft. Het is waarschijnlijk eerder het doel van leerboeken de gang van zaken in de praktijk weer te geven, dan de aanzet te vormen tot veranderingen in die praktijk. Deze kanttekening betreft dan vooral het ontbreken van ferme aanbevelingen in de leerboeken en overzichtsartikelen. Het totaal niet noemen van therapieën die al in tientallen onderzoeken in een tijdsbestek van verscheidene jaren met positief gevolg beproefd zijn, zoals veelvuldig blijkt voor te komen, is daar entegen onvergeeflijk. Bevestigt dit op onwettendheid? Wanneer wij aannemen dat overzichtsartikelen en hoofdstukken in leerboeken veelal door de experts van een

vakgebied worden geschreven, is het moeilijk te geloven dat zij niet zouden weten dat reeds meer dan 10 jaar bekend is dat bijvoorbeeld β -blokkers of orale anticoagulantia een gunstig effect hebben in de secundaire preventie na een myocardinfarct. Het lijkt waarschijnlijker dat in deze gevallen andere redenen meespelen, waarvoor persoonlijke voorkeuren van de schrijver.

Evenals er eisen worden gesteld aan het uitvoeren van klinische trials, dient ook een meta-analyse aan een aantal voorwaarden te voldoen. Zo dient er een duidelijke vraagstelling te zijn en moeten er omschreven inclusiecriteria vastliggen welke onderzoeken mogen wel, welke mogen niet meedoen? In welk afgepaald tijdvak moeten de onderzoeken zijn verricht? Welke meetinstrumenten zijn gebruikt?

Bij de beoordeling van bij elkaar gevogde onderzoeksresultaten worden verschillende weegfactoren gekozen. Voor de hand liggend is de omvang van het onderzoek: een groot onderzoek krijgt meer gewicht omdat het doorgaans een betrouwbaardere uitkomst geeft dan een kleine trial. Maar dit is niet altijd het geval, zodat als het om de betrouwbaarheid is te doen, men het best meteen maar de correcte maat van precisie als weegfactor kan gebruiken: de variantie of standaardfout. Een tweede weegfactor – die net als de vorige in het gesprek op de gang aan de orde kwam – is de kwaliteit van de onderzoeken. Bovendien dienen de onderzoeken die men wil samenvoegen, over hetzelfde te gaan, ze moeten dezelfde parameters bevatten, ze moeten op hetzelfde therapeutische effect (of schadelijke effect) zijn toegesneden. Als dat niet zo is, zijn de onderzoeken heterogeen en is het uitvoeren van een meta-analyse te vergelijken met het bijvoegen van de bekende fruitsoorten.

Is er behoefte aan meta-analysen en aan cumulatieve meta-analysen in het bijzonder? Waarschijnlijk wel. Het is zeker niet slecht dat het klassieke overzichtsartikel, waarin de resultaten van onderzoek becomingantiered worden, een geformaliseerd jasje heeft gekregen, zodat de subjectiviteit van de auteur een wat minder grote rol speelt. Daarbij komt dat met de meta-analyse ook de grootte van het effect van een bepaalde therapie geschat wordt, zodat de voor- en nadelen van verschillende mogelijke therapieën in maat en getal vergeleken kunnen worden. Een ander voordeel van cumulatieve meta-analysen is dat eventuele terrechte kritiek op de wijze waarop de trials zijn geëvalueerd in een volgende analyse kan worden verweikt. Het is echter geen vooruitgang te noemen wanneer een beslissende waarde aan het getal wordt toegekend en alle oordeelsvorming, hoe subjectief wellicht ook, wordt losgelaten. Evenmin als een consensusstekst kan een meta-analyse ons zeggen wat de waarheid is. Er bestaat zelfs het gevaar dat een te absoluut opgevatte cumulatieve meta-analyse en elkaar nasprekende consensussteksten onderzoek zullen tegenhouden. Men dreigt te vergeten dat een meta-analyse gebaseerd is op trials die vermoedelijk een te rooskleurig beeld geven, die soms voortijdig gestopt zijn vanwege een 'significant' effect, en dat bovendien de gepubliceerde onderzoeken

een positieve selectie zijn uit alle onderzoeken (publicatiebias).

Het belangrijkste is te blijven onderkennen dat een metaanalyse zelf ook een onderzoek is. En zoals ieder onderzoek kunnen er meetfouten optreden (bijvoorbeeld foutieve invoer van data in de computer), kan selectie optreden (de keuze van de artikelen) en speelt ook subjectiviteit een rol (bijvoorbeeld de keuze van de eindpunten, subgroepenanalyses, et cetera). Het bewijs hiervoor wordt geleverd door vrijwel gelijktijdig op verschillende plaatsen uitgevoerde metaanalyses die tot verschillende resultaten en conclusies leiden.^{3,4}

LITERATUUR

- ¹ Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatment for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
- ² Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analyses of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-54.
- ³ Davy Smith G, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Br Med J* 1992; 304: 431-4.
- ⁴ Holme I. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomised trials, use of meta-analysis. *Br Heart J* 1993; 69 (Suppl): S42-7.

Aanvaard op 15 april 1993