

Poolen van individuele patiëntendata van klinische studies

L. Koopman

In conventionele meta-analyses worden de gepubliceerde resultaten van vergelijkbare klinische studies gebundeld en opnieuw geanalyseerd. Een dergelijke meta-analyse leidt uiteindelijk tot een preciezer gemiddelde schatting van de effectiviteit van een bepaalde interventie voor een gemiddelde groep patiënten. Een clinicus ziet in de dagelijkse praktijk echter geen gemiddelde patiënt maar een individu. Om deze individuen adequaat te kunnen behandelen willen we eigenlijk rekening houden met bepaalde karakteristieken van de patiënt. Ook willen we onderscheid maken tussen subgroepen van patiënten die wél en géén baat hebben bij de interventie. Meta-analyses die gebruik maken van de (originele) individuele patiëntendata van interventiestudies, zogenaamde IPD meta-analyses, bieden de mogelijkheid om de invloed van dergelijke patiëntkarakteristieken te bestuderen. Er is tot nu toe echter niet goed onderzocht in hoeverre IPD meta-analyses werkelijk betrouwbaardere en nauwkeuriger subgroepeffecten opleveren.

Aan de hand van een empirisch voorbeeld, een meta-analyse met de individuele gegevens van 1643 kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar afkomstig uit zes grote trials naar de effectiviteit van antibiotica bij acute otitis media (AOM), hebben we gekeken of dergelijke meta-analyses inderdaad betrouwbaardere subgroepeffecten geven. En zo ja, welke methoden daarbij dan het best gebruikt kunnen worden.

De resultaten van verschillende studies laten zien dat IPD meta-analyses tot zover voornamelijk een gemiddeld interventie-effect rapporteren. De subgroepeffecten van een IPD meta-analyse zijn inderdaad betrouwbaarder dan die van een individuele studie of een conventionele meta-analyse. Verder worden verschillende methoden om subgroepen te bestuderen gebruikt, omdat er geen consensus is over de gewenste methode om subgroepeffecten te bestuderen in IPD meta-analyses. Op grond van de uitkomsten van de door ons uit-

gevoerde studies adviseren wij om: 1) de individuele data samen te voegen in een nieuwe dataset; 2) missende waarden toe te voegen binnen studies; 3) prognostische analyses te gebruiken om subgroepen te selecteren; 4) de grootte (power) van IPD meta-analyses te bepalen aan de hand van geplande subgroepanalyses; 5) relevante subgroepeffecten te bepalen via gestratificeerde analyses; 6) subgroepeffecten te rapporteren in risicoverschillen; 7) de genoemde methoden en subgroepeffecten goed te rapporteren.

Tevens zijn de data van de IPD meta-analyse gebruikt om het effect van antibiotica op het ontstaan van effusie te onderzoeken. Het relatieve risico bij het voorschrijven van antibiotica voor AOM op het ontstaan van effusie was 0,9 (95% BI 0,8 – 1,0; $p=0,19$). Kinderen jonger dan 2 jaar met terugkerende AOM bleken de grootste kans te hebben op effusie. Er werden echter geen significante interactie-effecten gevonden tussen deze karakteristieken en de interventie. Vanwege het marginale effect van antibiotica en de negatieve gevolgen van het voorschrijven van antibiotica, zoals antibioticaresistentie en bijwerkingen, bevelen we antibiotica niet aan om effusie te voorkomen.

IPD meta-analyses blijken inderdaad accurater, flexibeler en meer valide te zijn bij het analyseren van subgroepeffecten. Het is van belang dat er meer van deze meta-analyses worden uitgevoerd, ook binnen het KNO-onderzoek, waardoor het mogelijk wordt om nog meer “zorg op maat” te leveren.

Samenvatting van het proefschrift “Pooling of Individual Patient Data from Clinical Trials. Improvement of analyses of subgroups”, L. Koopman. Verdedigd op 31 januari 2008 te Utrecht. Promotor: Prof. Dr. D.E. Grobbee Copromotors: Dr. M.M. Rovers en Dr. G.J.M.G. van der Heijden.



L. Koopman
Julius Center for Health
Sciences and Primary Care
Universitair Medisch
Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
l.koopman@umcutrecht.nl