

## Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk

P. Chevalier

### Statistisch significant verschil maar klinisch niet relevant

In een meta-analyse die de werkzaamheid van nieuwe antidepressiva evalueert in functie van de ernst van depressie<sup>1</sup> is er een statistisch significant verschil in het voordeel van antidepressiva ten opzichte van placebo. Het verschil op de Hamiltonscore (SMD 0,32) tussen de groep behandeld met antidepressiva en de groep behandeld met placebo, is echter lager dan 0,50, de door de auteurs als klinisch relevant vastgelegde drempel. Zoals vermeld in Minerva<sup>2</sup>, kunnen we een dergelijke arbitraire drempelkeuze in vraag stellen.

Dit is een mooi voorbeeld van de noodzaak om, na analyse van de statistische validiteit van de studieresultaten (p-waarde, betrouwbaarheidsinterval, ARR, NNT), de klinische relevantie te evalueren. Het eerste element hierbij is de effectgrootte: is deze klinisch relevant? Voor continue uitkomstmaten moet in het studieprotocol de minimumdrempel hiervoor duidelijk vastliggen. Deze waarde is een weergave van het verschil dat men bij evaluatie van het geneesmiddel minimaal moet vaststellen, vooraleer men kan spreken van winst voor de patiënt (indien de resultaten statistisch significant zijn).

Andere elementen zijn echter ook belangrijk om de klinische relevantie van resultaten te beoordelen<sup>3,4</sup>.

In de 4S-studie<sup>5</sup> evalueren de auteurs het effect van simvastatine ten opzichte van placebo bij 4444 patiënten met angor of antecedent van myocardinfarct en met cholesterolemie tussen 215 et 300 mg/dl ondanks dieet. Mortaliteit is een primaire uitkomstmaat. Over 5,4 jaar bedraagt de sterfte 12% in de placebogroep en 8% in de simvastatinegroep (RR 0,70; 95% BI van 0,58 tot 0,85; p=0,0003). Dit resultaat is statistisch significant. Is het ook klinisch relevant?

- De **vraagstelling** van de 4S-studie is pertinent: wat is het effect bij patiënten met angor of een antecedent van myocardinfarct van een statine ten opzichte van placebo op de mortaliteit? De uitkomstmaat is klinisch relevant en beantwoordt aan een therapeutisch doel, namelijk de preventie van overlijden.
- De resultaten van deze studie tonen aan dat de klinische effectgrootte voldoende hoog is: een ARR van 4% en een NNT dat voor preventie van overlijden kan geschat worden op 30 (voor de secundaire uitkomstmaat overlijden en myocardinfarct bedraagt de ARR 8% en de NNT 13).
- Nader onderzoek van het **betrouwbaarheidsinterval** laat toe om de precisie van de effectgrootte in te schatten. Dat is nuttig om op een behoorlijke manier een klein effect te kunnen uitsluiten, namelijk een effect dat geen nut heeft in de praktijk. Voor de primaire uitkomstmaat (RR 0,70) is het betrouwbaarheidsinterval in deze 4S-studie relatief smal (van 0,58 tot 0,85) en dus voldoende precies. Bij de (vooraf gedefinieerde) subgroep van vrouwen is het relatieve risico van overlijden 0,65 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,47 tot 0,90. Voor deze groep is de precisie van het resultaat minder goed. Trouwens, hoe dichter de bovenste grens van het betrouwbaarheidsinterval (van een relatief risico) bij de waarde 1 komt te liggen (= geen verschil in effect tussen de beide behandelingen), hoe minder waarschijnlijk patiënten een reëel voordeel zullen hebben bij de behandeling. Bijvoorbeeld: een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,25 tot 0,99 is breed en dit geeft aan dat de puntschatting van het resultaat zoals berekend o.b.v. studie-observaties, onvoldoende precies is. De bovengrens van 0,99 ligt dan ook zeer dicht bij afwezigheid van een verschil (voor een relatief risico). Vermits voor een groot aantal patiënten de kans op een effect minder hoog is, vermindert dit de klinische relevantie van het resultaat.
- Bij de beoordeling van het klinische effect moeten we ook nagaan of de behandelingen **adequaate vergeleken** zijn. Vergelijken met een placebo of een referentiegeneesmiddel is adequaat om het effect van een geneesmiddel aan te tonen. Voorwaarde is dat het effect van het referentiegeneesmiddel aangetoond is in andere placebogecontroleerde studies.
- Het is eveneens belangrijk dat de populatie van de studie overeenkomt met de **patiëntenpopulatie** bij wie we de behandeling willen toepassen. Alleen wanneer de patiënt die voor ons zit zou deel uitgemaakt hebben van de studiepopulatie, zijn de studieresultaten **extrapoleerbaar** en mag men het studieresultaat ook verwachten voor deze patiënt. Valt hij buiten de studiepopulatie, dan is het resultaat van een eventuele interventie onzeker. In verband met de representativiteit moeten we de klinische relevantie van studieresultaten voor Belgische huisartspatiënten steeds nauwkeurig nagaan. Minerva helpt hierbij een handje door bij iedere bespreking in de paragraaf 'Interpretatie van de resultaten' enkele bedenkingen mee te geven: de geografische achtergrond, de zorgsetting (al of niet eerste lijn), de wijze waarop patiënten geselecteerd werden, enz...
- Is een interventie wel degelijk **haalbaar** voor patiënten (beschikbaarheid, prijs, toegankelijkheid)? Ook dit speelt een rol als we de klinische relevantie van een studieresultaat willen nagaan voor de dagelijkse praktijk.

Om de klinische relevantie van studieresultaten voor de dagelijkse praktijk te kunnen beoordelen, moeten we verschillende elementen in rekening nemen: de doelstelling van de studie, de uitkomstmaten, de effectgrootte, de precisie van het effect, de vergelijkende interventie, de representativiteit van de studiepopulatie en de haalbaarheid van een behandeling.

#### Referenties

1. Kirsch I, Deacon B, Huedo-Medina T, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008;5:260-7.
2. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? Minerva 2008;7(8):118-9.
3. Cauchon M, Labrecque M. Traduction et adaptation des grilles créées par le Evidence-Based Medicine Working Group (Université McMaster) et l'Information Mastery Working Group (Université de Virginie). Département de médecine familiale de l'Université Laval. Février 2000.
4. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.