

## Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen

P. Chevalier

'Klassieke' meta-analyses groeperen de globale resultaten van studies en nemen hierbij alle onzekerheden van de verschillende studies mee (standaardfout of betrouwbaarheidsintervallen). Een meta-analyse op basis van de individuele gegevens van de geïncludeerde patiënten is een alternatief. In dat geval vragen de onderzoekers alle individuele gegevens van alle geïncludeerde patiënten op. Wanneer men beschikt over alle gedetailleerde patiëntkenmerken en alle individuele resultaten, kan men alle mogelijke interacties analyseren. Het probleem van heterogeniteit, een grote beperking in een klassieke meta-analyse, is in dat geval meer instructief dan hinderlijk voor het formuleren van klinische besluiten.

Minerva besprak in het verleden reeds verschillende meta-analyses op basis van individuele patiëntgegevens<sup>1,2</sup>.

### De voordelen

Een meta-analyse op basis van individuele gegevens is een omslachtig werk, maar is ook zeer rijk aan bijkomende informatie<sup>3,4</sup>. Met deze techniek is het bijvoorbeeld mogelijk om de problemen veroorzaakt door een verschil in opvolgingsduur van de studies, te vermijden en kan men overlevingscurves tekenen. Men kan inclusie- en exclusiecriteria herzien en ontbrekende gegevens recupereren over een eventueel langere periode dan deze die de publicatie vermeldt. Men kan corrigeren voor notificatiebias bij het vermelden van uitkomstmaten. Naast de mogelijkheid om de uitkomstmaten te standaardiseren, kan men eveneens multivariaat analyses uitvoeren om het effect van een behandeling te meten in functie van verschillende variabelen, met correctie van de gegevens in functie van de basiskenmerken. Indien er oorspronkelijk geen intention to treat analyse gebeurde, kan dat met deze techniek wel, net als een bijkomende evaluatie van de methodologische kwaliteit. Ten slotte kan men op die manier ook dubbele publicaties ontdekken (zelfde patiënten in twee verschillende studies).

### Voorzorgen

Een meta-analyse op basis van individuele gegevens houdt rekening met de oorsprong van de gegevens. Het gaat immers om clusters van patiënten die geïncludeerd waren in verschillende studies en niet om een groep patiënten uit eenzelfde studie. Bij de analyse moet men hiervoor adequaat corrigeren, wat niet altijd gebeurt<sup>5</sup>. Daarom is er vooraf een specifiek statistisch schema nodig dat rekening houdt met de variabiliteit tussen en binnen de studies. Sommige experts benadrukken dat er momenteel geen algemeen aanvaarde consensus bestaat over de methodologie van een meta-analyse op basis van individuele gegevens<sup>5,6</sup>. Riley et al. publiceerden in de BMJ wel een aantal voorstellen hieromtrent<sup>4</sup>.

### Beperkingen

De belangrijkste beperking van dit soort meta-analyse is de grote investering in tijd en financiële middelen. Een tweede moeilijkheid is de toegang tot de individuele patiëntgegevens. De meest toegankelijke databanken zijn de datanetwerken van onderzoekers of de gegevensbanken van de farmaceutische firma's die de studies financierden. Het niet toegankelijk zijn van gegevens of het slechts over partiële gegevens beschikken, kan aanleiding geven tot een belangrijke vorm van bias<sup>6</sup>. Toelichtingen en vergelijkingen door de auteurs van de meta-analyse zijn dus onmisbaar: 'zijn er verschillen in resultaten tussen de studies waarvan de individuele gegevens beschikbaar zijn en de studies waarvan de individuele gegevens niet beschikbaar zijn<sup>4</sup>?' De resultaten van een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens kunnen verschillen van de resultaten van een meta-analyse van dezelfde studies, maar op basis van samengevoegde gegevens<sup>4</sup>. Ook deze vergelijking gebeurt niet altijd<sup>5</sup>. Bij de analyse van individuele gegevens is de statistische verwerking complex en dat vraagt uiteraard een specifieke expertise. Omdat het gaat om individuele gegevens, wordt verondersteld dat men rekening houdt met de ethische regelgeving ter zake<sup>4</sup>. Zoals in elke meta-analyse zijn de gegevens uit de oorspronkelijke studies van wisselende kwaliteit. Daarom evalueren de onderzoekers de kwaliteit van de gebruikte studies met de mogelijke impact ervan op de gegroepeerde resultaten.

### Besluit

Een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens kan voor de clinicus waardevolle informatie aanbrengen, maar de talrijke beperkingen zetten aan om de gebruikte methodologie kritisch te bekijken.

De studiegegevens in een bepaald domein prospectief verzamelen en hierop vervolgens een meta-analyse van de individuele gegevens uitvoeren, klinkt beloftevol.

### Referenties

1. Chevalier P. Welke kinderen met OMA hebben baat bij antibiotica? *Minerva* 2007;6(2):32-3.
2. Chevalier P. Fractuurpreventie: vitamine D met of zonder calcium? *Minerva* 2010;9(7):76-7.
3. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Editions Masson 1997, 390 p.
4. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid C. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
5. Simmonds MC, Higgins JP, Stewart LA, et al. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials* 2005;2:209-17.
6. Sud S, Douketis J. The devil is in the details...or not? A primer on individual patient data meta-analysis. *Evid Based Med* 2009;14:100-1.