

## Subgroepanalyses (update)

P. Chevalier

In 2007 wees Minerva op de valkuilen van subgroepanalyses die onderzoekers regelmatig toevoegen aan de globale analyse van hun studieresultaten<sup>1</sup>. De bedoeling van een subgroepanalyse is het effect van een behandeling te evalueren bij een deel van de onderzoekspopulatie en na te gaan of er een interactie is tussen het effect van de behandeling en één of meerdere variabelen. In het verleden stelden verschillende auteurs criteria op om de betrouwbaarheid van subgroepanalyses te verzekeren<sup>2</sup>. Sun et al. voegden aan deze lijst recent een aantal criteria toe<sup>3</sup>. Het is deze update die we in dit artikel samenvatten. De vijf eerste items hebben betrekking op het protocol, de twee volgende op de analyse en de vier laatste op de context.

### Het protocol

- De subgroepanalyse is vastgelegd tijdens de randomisatie en niet na de randomisatie. Door een subgroep te bepalen op basis van de kenmerken na de randomisatie is het mogelijk dat de interventie zelf verantwoordelijk is voor het ogenschijnlijke verschil in effect tussen de groepen (door de interventiegebonden selectie van de groepen). Illustratie: een bepaalde behandeling kan de verblijfsduur op intensieve zorgen verminderen. Een post-hoc subgroepanalyse uitvoeren volgens de verblijfsduur op intensieve zorgen is misleidend. Een subgroepanalyse uitvoeren volgens leeftijd en geslacht zou wel betrouwbaar geweest zijn.
- Het vermoedelijke subgroepeffect is gebaseerd op vergelijkingen binnen studies eerder dan op vergelijkingen tussen studies. Een indirecte vergelijking (tussen twee studies) is minder betrouwbaar dan een directe vergelijking, wat trouwens geldt voor alle studies.
- Het bepalen van de hypothese gebeurt vooraf en niet na de analyse van de resultaten. Een studie dient om een hypothese te toetsen en de hypothese die voortvloeit uit een studie moet getoetst worden in een andere studie.
- De richting van het subgroepeffect is vooraf vastgelegd. Als de onderzoekers geen idee hebben over de richting van het effect of de richting verkeerd inschatten, verhoogt dat de kans dat de resultaten eerder op toeval gebaseerd zijn.
- Het subgroepeffect behoort tot één van de weinige te evalueren hypothesen. Een groot aantal te evalueren hypothesen verhoogt het risico dat de vastgestelde interacties aan het toeval te wijten zijn.

### De analyse

- De interactietest geeft een geringe waarschijnlijkheid aan dat het vermoedelijke subgroepeffect aan het toeval te wijten is. De onderzoekers moeten interactietesten uitvoeren, gelijkaardig aan het testen van heterogeniteit bij meta-analyses, met als nulhypothese dat er geen verschil is; hoe lager de p-waarde, hoe kleiner de kans dat het verschil aan het toeval te wijten is. Bij een  $p \leq 0,001$  kunnen we de hypothese ernstig in overweging nemen<sup>3</sup>.
- Het significante subgroepeffect is onafhankelijk van andere variabelen. Significante interacties kunnen verband houden met elkaar en kunnen dus verklaard worden door een gemeenschappelijke variabele. Om te testen op onafhankelijkheid kan men alle verschillende mogelijke interacties inbrengen in een regressie-analyse. In een studie bijvoorbeeld over het effect van opgeboorde versus niet-opgeboorde grendelpennen bij tibiabreuken kunnen de variabelen 'al of niet roker' en 'open versus gesloten breuk' tegelijkertijd in de analyse gebracht worden als beide items verband houden met elkaar.

### De context

- De omvang van het subgroepeffect moet groot zijn. Een groter effect is klinisch relevanter. We moeten ook rekening houden met de power van de studie, vermits een groot effect bij een kleine steekproef aan het toeval kan te wijten zijn.
- De interactie komt overeen met andere studies. Een goed opgezet literatuuroverzicht is de beste garantie op dat vlak.
- De interactie komt overeen met andere nauw samenhangende uitkomstmaten in dezelfde studie. Als er een werkelijk subgroepeffect is, manifesteert het zich waarschijnlijk ook in andere nauw samenhangende uitkomstmaten (overleving en uitstel van recidief bijvoorbeeld bij een oncologische behandeling).
- Er is indirect bewijs voor de vermoedelijke interactie. Indirect bewijs kan men bekomen uit studies met verschillende populaties (en ook bij dieren), door het vaststellen van interacties bij gelijkaardige interventies en uit resultaten van studies met andere nauw samenhangende (intermediaire) criteria.

Ook al is aan al deze voorwaarden voldaan, toch kunnen subgroepanalyses bij een beperkte studiepopulatie en -power, misleidend zijn<sup>4</sup>. Sommige auteurs zijn zelfs nog strenger: "subgroepanalyses leiden slechts tot hypothesen die dan weer door een nieuwe studie moeten bevestigd worden"<sup>5</sup>.

### Referenties

1. Chevalier P, van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. [Editoriaal] Minerva 2006;5(10):154.
2. Oxman AD, Cuyatt CH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med 1992;116:78-84.
3. Sun X, Briel M, Walter SD, Cuyatt CH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. BMJ 2010;340:c117.
4. Oxman A, Cuyatt C, Green L, et al. When to believe a subgroup analysis. In Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. Edited by: Cuyatt C, Rennie D. Chicago, IL: AMA Press;2002:553-65.
5. Cucherat M. Analyse en sous-groupe. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/analyse%20en%20sous%20groupe.htm> (geraadpleegd 12/10/2010).