

Indirecte vergelijkingen (vervolg)

P. Chevalier

Belangrijke concepten

In deze EBM-rubriek kwam de validiteit van indirecte vergelijkingen reeds ter sprake voor netwerk meta-analyses¹. Na een systematische evaluatie van netwerk meta-analyses, wezen Song et al. op het belang van similariteit, homogeniteit en coherentie bij het uitvoeren van indirecte vergelijkingen². Deze drie concepten zijn de tegenhanger van homogeniteit bij meta-analyses met directe vergelijkingen.

In 2010 publiceerden Donegan et al. een systematische review over de kwaliteit van indirecte vergelijkingen³. Deze publicatie vormt een nuttige aanvulling op de bovenvermelde evaluatie van Song et al. De auteurs stelden een lijst op met criteria voor het beoordelen van indirecte vergelijkingen. Deze criteria kunnen een stramen vormen voor een consensus die tot op heden nog steeds ontbreekt. Hieronder hernemen we de kernaanbevelingen uit het artikel van Donegan et al., aangevuld en geïllustreerd met publicaties van Michel Cucherat⁴.

Criteria voor het beoordelen van de kwaliteit van indirecte vergelijkingen

• De methode

De methode die men toepast voor het uitvoeren van de indirecte vergelijking moet én beschreven én adequaat zijn. Het mag geen 'naïeve' vergelijking zijn en de randomisatie van de oorspronkelijke studies moet behouden blijven.

Voorbeelden van adequate technieken: gecorrigeerde indirecte vergelijking, gemengd lineair model (mixed treatment comparison – MTC), Bayesiaanse methodes, meta-regressie³.

• Opzoeken en selecteren van studies

Zoals voor elke meta-analyse, moet men zeer grondig zoeken in de literatuur (gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies) en moet men de studies selecteren in functie van hun methodologische kwaliteit.

• Similariteit en stabiliteit

Similariteit ('similarity') slaat op het klinische aspect (dezelfde patiëntkenmerken en dezelfde pathologieën, interventies, co-behandelingen, studiecontext en –duur en dezelfde uitkomstmaten), maar ook op het methodologische aspect (risico van bias in de studies). Er bestaat geen betrouwbare methode om de similariteit te bevestigen. Subgroep-, sensitiviteits- of meta-regressie-analyses kunnen hier wel een zicht op geven.

Even belangrijk is de stabiliteit van het effect; indien bepaalde co-variabelen interfereren met de behandeling (bv. een verschillend effect naargelang de patiënt wel of geen diabetes heeft), moeten deze co-variabelen gelijk verdeeld zijn in de studies die men wil vergelijken (bv. eenzelfde aantal patiënten met diabetes). De stabiliteit van het effect kan opgespoord worden door middel van subgroepanalyses of een interactietest.

• Homogeniteit

De onderzoekers evalueren de homogeniteit van de studies die deel uitmaken van de indirecte vergelijking met dezelfde methodes gebruikt in klassieke meta-analyses. De statistische heterogeniteit controleert men visueel met een forest plot of

toetst men met de χ^2 -toets of de I^2 van Higgins. Het vermoeden van homogeniteit moet voldoende groot zijn. In het geval van heterogeniteit dienen de analyses te gebeuren volgens het random effects model. De oorzaak van heterogeniteit kan men onderzoeken in subgroep-, sensitiviteits- of meta-regressie-analyses. Indien de klinische heterogeniteit te groot is, kan men geen meta-analyse uitvoeren. Het is belangrijk dat al deze elementen goed beschreven zijn.

• Coherentie

De evaluatie van de coherentie ('consistency') tussen de resultaten van directe en indirecte vergelijkingen dient te gebeuren volgens een welbepaalde methode, hoewel er hierover geen algemene consensus bestaat⁵. In een netwerk van studies zijn er meerdere mogelijkheden om twee behandelingen te vergelijken; het is belangrijk dat er geen incoherentie bestaat tussen deze verschillende mogelijkheden (bv. tussen verschillende indirecte vergelijkingen). Bij voldoende coherentie moet men de resultaten voor de directe en de indirecte vergelijkingen vermelden samen met de manier waarop men de resultaten van beide vergelijkingen samenvoegde. Bij onvoldoende coherentie kan men de resultaten niet samenvoegen. Ook hier is het belangrijk de oorzaak van de incoherentie te onderzoeken: methodologische beperkingen in de directe of indirecte vergelijkingen (bias), grote klinische diversiteit tussen de geïncludeerde patiënten of een combinatie van beide elementen.

• Interpretatie

De auteurs moeten een duidelijk onderscheid maken tussen de directe en de indirecte vergelijkingen en ook vermelden of er verder direct vergelijkend onderzoek nodig is. Afwezigheid van een verschil tussen twee behandelingen betekent niet dat de behandelingen equivalent zijn.

• Rapporteren van de resultaten

Voor indirecte vergelijkingen moet het rapport van elke meta-analyse de resultaten vermelden van beide behandelingsgroepen. De auteurs dienen ook aan te geven wat de meerwaarde is van de indirecte vergelijking en goed te omschrijven welke behandeling toegediend werd in elk van de studies.

Referenties

- Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
- Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147.
- Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *PLoS One* 2010;5:e11054.
- Cucherat M. Comparaisons indirectes et méta-analyse en réseau. Dans: *Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale*. Faculté de médecine Lyon – Laennec. URL: [http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/geraadpleegd 9 februari 2011](http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/geraadpleegd%209%20februari%202011).
- Clenny AM, Altman DC, Song F, et al; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134.