

Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil

P. Chevalier

Soms gebruikt men in studies specifieke scores om de resultaten weer te geven. Voor een correcte interpretatie moet de clinicus weten vanaf welk verschil het resultaat klinisch relevant wordt. Een minimaal klinisch relevant verschil is gedefinieerd als het kleinste verschil in score dat de patiënt als gunstig ervaart en dat, indien er geen storende ongewenste effecten en geen extreem hoge kosten zijn, de arts motiveert om de bestaande behandeling van de patiënt te wijzigen¹.

Als de score uitgedrukt is in mm op een visuele analoge schaal (VAS), dan bepaalt men hoeveel mm verschil nodig is om een klinisch relevant resultaat te bekomen. Als het om een numerieke score gaat, geldt dezelfde interpretatie. Bijvoorbeeld: de ADAS-cog-score (Alzheimer's Disease Assessment Scale voor de beoordeling van de cognitieve functies) varieert van 0 tot 70 en over het algemeen neemt men aan dat een verandering van 7 punten klinisch relevant is².

Het bepalen van deze drempelwaarde voor een klinisch relevant verschil is belangrijk voor de berekening van de steekproefgrootte in functie van de gewenste power van de studie.

In 2011 verscheen een systematische review die een belangrijk praktisch probleem illustreert bij het vastleggen van de drempelwaarde in studies over pijn³. In de 74 geïncludeerde studies was er een zeer grote variatie in de gekozen drempelwaarden: van 4 tot 40 mm op een VAS-schaal, en van 15 tot 55% op een numerieke schaal. De auteurs van deze review stelden ook vast dat er in de oorspronkelijke studies frequent verwarring was tussen de geobserveerde verschillen op het niveau van de studie-armen en op het individuele niveau van de patiënt (voor de ene patiënt kan een ervaren verbetering van de pijn boven de drempelwaarde liggen en voor een andere patiënt kan die klinisch ervaren verbetering onder de drempelwaarde liggen).

Na hun conclusies wijzen de auteurs erop dat er reeds eerder via consensus aanbevelingen geformuleerd zijn voor studies die pijn evalueren. De meeste studies passen deze echter nauwelijks toe. Tot slot formuleren de auteurs zelf aanbevelingen voor het bepalen van een klinisch relevante drempelwaarde bij de evaluatie van pijn.

Welke zijn de noodzakelijke elementen uit hun discussie die een veralgemening verdienen?

- ~ noodzaak om de klinisch relevante drempelwaarde vast te leggen zowel op het niveau van een groep (studie-arm) als op het individuele niveau; de resultaten hebben betrekking op deze precieze criteria
- ~ duidelijk onderscheid maken tussen een klinisch relevant verschil en de kleinste merkbare verandering (die vaak de standaardfout van de meting is).

De auteurs geven nog meerdere aanwijzingen voor de evaluatie van pijn. Ze wijzen vooral op de noodzaak om bij de beoordeling van chronische pijn zowel het gemiddelde verschil tussen de studie-armen als het percentage responders te vermelden om het effect op individueel niveau te evalueren.

Minerva benadrukte reeds herhaaldelijk dat we in de eerste plaats kijken of er een statistisch significant verschil is voor een resultaat om nadien te beoordelen of dit verschil ook klinisch relevant is. Bijvoorbeeld: ook al leidt indacaterol voor de behandeling van COPD in vergelijking met tiotropium tot een statistisch significante verbetering van de ESW, het verschil ligt wel onder de klinisch relevante drempelwaarde⁴. De Transparantiecommissie in Frankrijk is hierover trouwens dezelfde mening toegedaan⁵.

De systematische review die we hier kort toelichten in dit methodologisch artikel illustreert de problemen die zich kunnen voordoen bij het bepalen van de klinisch relevante drempelwaarde voor een uitkomstmaat met een numerieke score. Ook andere aspecten spelen hierbij een rol. Daar zullen we in een volgende reeks artikelen dieper op in gaan.

Referenties

1. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement on health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
2. Geneesmiddelen bij dementie. Transparantiefiche Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Juli 2008.
3. Ruysen-Witrand A, Tubach F, Ravaud P. Systematic review reveals heterogeneity in definition of a clinically relevant difference in pain. *J Clin Epidemiol* 2011;64:463-70.
4. Chevalier P. Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimetikum voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2011;10(1):10-1.
5. Haute Autorité de Santé. ONBRES BREEZHALER. Avis de la Commission de la Transparence, 15 décembre 2010.