



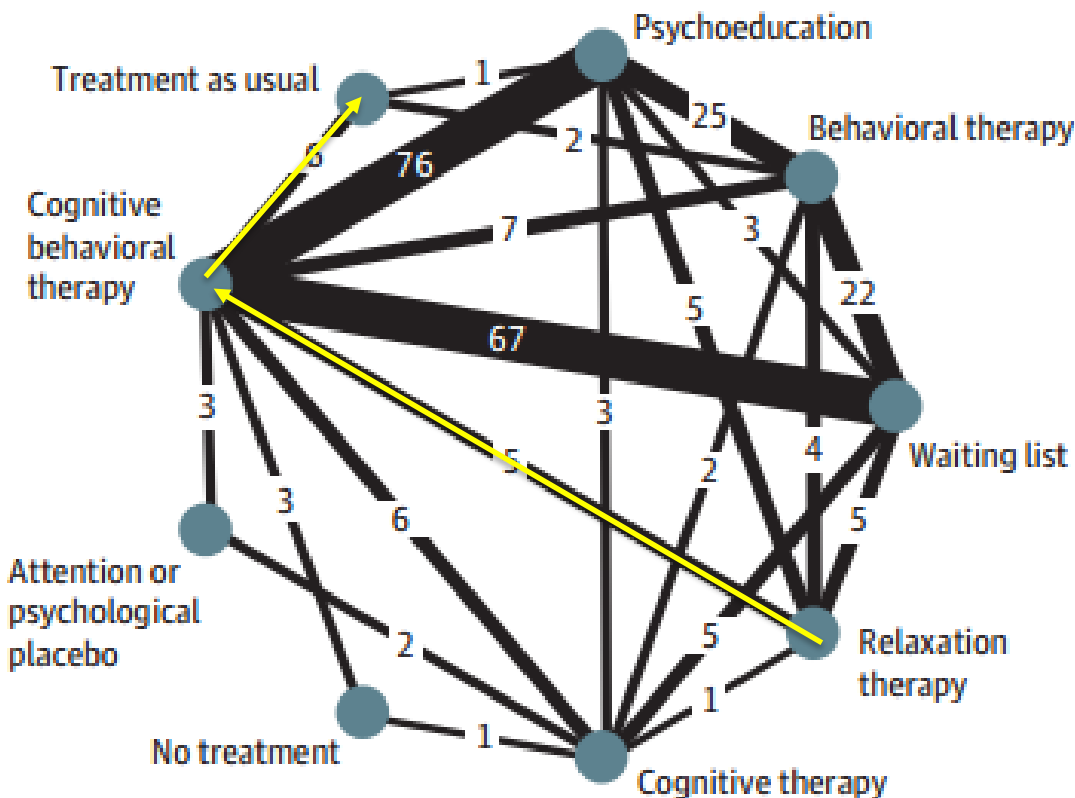
### Wat is een component-netwerkm-meta-analyse?

Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

In dit nummer van Minerva geven we duiding bij een component-netwerkm-meta-analyse over het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid (1,2). We hadden al eerder een component-netwerkm-meta-analyse besproken over het nut van gedragsinterventies bij rookstop. Daaruit bleek toen dat er sterk bewijs bestaat voor het effect van de componenten ‘counseling’ en ‘financiële incentives’ die vaak deel uitmaken van dergelijke interventies. Voor andere componenten was er matig tot laag bewijs voor het effect op rookstop. Bovendien bestond er nog onduidelijkheid over mogelijke interacties tussen de verschillende componenten en over het additieve effect van verschillende componenten (3,4). In dit methodologisch artikel gaan we verder in op ‘componenten van interventies’, ‘additief effect’, ‘interacties’,...

#### Wat is een netwerkm-meta-analyse?

Om te begrijpen wat een component-netwerkm-meta-analyse precies inhoudt, is het belangrijk om te herhalen wat het nut is van een netwerkm-meta-analyse en aan welke methodologische criteria dergelijk onderzoeksdesign moet voldoen. Wanneer men na een systematische literatuurzoektocht meerdere studies identificeert over het effect of de veiligheid van verschillende interventies, kan men deze studies met elkaar verbinden via een netwerk. Figuur 1 illustreert dergelijk netwerk over het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid (2).

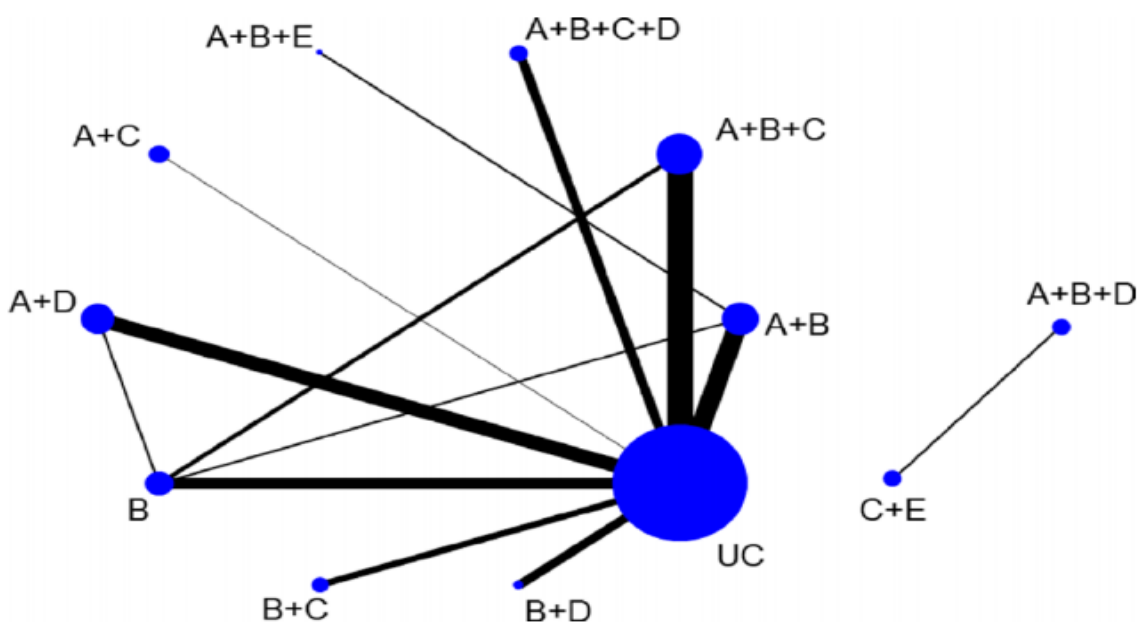


Figuur 1. Netwerkm-meta-analyse van studies die het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid onderzochten (bron: Furukawa Y, Masatsugu S, Yamamoto R, et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults: a systematic review and component network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2024;81:357-65. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5060).

De interventies worden voorgesteld als knopen. De verbindingen tussen deze knopen symboliseren het aantal directe vergelijkingen tussen interventies onderling of tussen interventies en ‘treatment as usual’ (UC) in de verschillende RCT’s. Hoe dikker deze verbindingen, hoe meer directe vergelijkingen gevonden zijn. Zo is cognitieve gedragstherapie 76x direct vergeleken met psycho-educatie maar slechts 6x met UC. In geen enkele studie vergeleek men relaxatietherapie direct met UC. Maar er bestaat wel een indirecte verbinding tussen relaxatietherapie en UC via cognitieve gedragstherapie (gele pijlen)! Dus, niettegenstaande er nooit een studie werd uitgevoerd die relaxatietherapie rechtstreeks met UC vergelijkt, kunnen we gebruik maken van de *transitiviteit* om relaxatietherapie indirect te vergelijken met UC via cognitieve gedragstherapie als gemeenschappelijke behandeling. Deze indirecte vergelijking zal echter alleen valide resultaten opleveren wanneer de **effectmodificatoren** (variabelen die het verschil in effect tussen relaxatietherapie en UC kunnen beïnvloeden) gelijk verdeeld zijn. Transitiviteit is dus alleen mogelijk wanneer de gebruikte studies die enerzijds relaxatietherapie vergelijken met cognitieve gedragstherapie en anderzijds cognitieve gedragstherapie vergelijken met UC voldoende vergelijkbaar zijn op vlak van klinische (patiëntkenmerken, studiecontext, follow-up) en methodologische kenmerken. We spreken ook van *similariteit*, wat dus een voorwaarde is voor transitiviteit. Waarom is dat zo belangrijk? Stel dat cognitieve gedragstherapie effectiever is bij personen met ernstiger vormen van slapeloosheid en ook in deze populatie vooral vergeleken werd met UC. En stel dat relaxatietherapie vooral onderzocht werd bij personen met mildere vormen van slapeloosheid. Dan is het mogelijk dat we het effect van relaxatietherapie versus UC zullen overschatten in een indirecte vergelijking. Let op, naast de similariteit is het ook belangrijk dat de resultaten van directe vergelijkingen voldoende *homogeen* zijn (zoals voor elke meta-analyse) en dat de resultaten van de directe vergelijkingen *consistent* zijn met de resultaten van de indirecte vergelijkingen (5).

#### Wat is nu een component-netwerkmeta-analyse?

Vaak worden er weinig studies uitgevoerd met complexe interventies, waardoor ook netwerkmeta-analyses van complexe interventies weinig nauwkeurige resultaten kunnen presenteren. Complexe interventies kunnen echter vaak opgedeeld worden in verschillende onderdelen of componenten. Zo kan men cognitieve gedragstherapie opsplitsen in cognitieve componenten (zoals cognitieve herstructurering) en gedragscomponenten (zoals slaaprestrictie en stimuluscontrole). Om de rest van het verhaal gemakkelijker te begrijpen gaan we over op een fictief voorbeeld. In onderstaande figuur 2 kunnen we interventie A+B+C opdelen in de componenten A, B en C. Interventie A+B bestaat uit de componenten A en B zonder component C.



Figuur 2. Fictief voorbeeld van een component-netwerkmeta-analyse (bron: <https://ebm.bmj.com/content/28/3/183>)

We zien dat de meeste interventies vergeleken zijn met UC. Zoals voor elke interventie kunnen we ook voor elke component het effect (d) versus UC berekenen. De effectgrootte van interventie A+C is dan het effect van component A opgeteld bij het effect van component C ( $d_{A+C}=d_A+d_C$ ). Bij deze optelling gaan we echter uit van de veronderstelling dat de componenten met elkaar niet interageren. Dergelijk **additief model** wordt bijvoorbeeld toegepast in de component-netwerkmeta-analyse die het effect van cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid

onderzocht (2). Voor de meeste complexe interventies is het echter niet ondenkbaar dat meerdere componenten met elkaar interageren. Deze interacties kunnen ertoe leiden dat we het effect van individuele componenten overschatten of onderschatten. Met andere woorden: één of meerdere parameters kunnen het effect van  $d_{A+C}$  vergroten ( $d_{A+C} > d_A + d_C$ ) of verkleinen ( $d_{A+C} < d_A + d_C$ ). Met deze interacties kan men rekening houden in een **interactiemodel**. Om dergelijk model beheersbaar te maken is het wel belangrijk om op basis van theoretische of klinische kennis a priori de meest relevante interactietermen te definiëren.

#### *Bijkomende voordelen van een component-netwerkm-meta-analyse?*

Het feit dat men in een component-netwerkm-meta-analyse individuele componenten vergelijkt in plaats van interventies biedt ook de mogelijkheid om componenten van interventies die buiten het netwerk van studies vallen mee op te nemen in de analyse. Zo is de interventie A+B+D direct vergeleken met interventie C+E, maar niet met andere interventies van het netwerk (zie figuur 2). In een gewone netwerkm-meta-analyse kunnen we deze studies niet gebruiken in de analyse. Beide interventies bestaan echter uit componenten die ook aanwezig zijn in interventies binnen het netwerk. Op die manier kunnen we het aantal indirecte vergelijkingen fors uitbreiden waardoor de uiteindelijke resultaten nauwkeuriger zullen zijn.

Een ander voordeel is dat men met de resultaten van een component-netwerkm-meta-analyse een ‘meest optimale’ behandeling kan construeren door de meest effectieve componenten te combineren. Verder onderzoek zal dan moeten uitmaken of deze hypothetische behandeling werkelijk een meerwaarde betekent.

#### *Wat zijn de valkuilen van een component-netwerkm-meta-analyse?*

Een component-netwerkm-meta-analyse vereist gedetailleerde informatie over de verschillende interventies in elke studie. Niet alle studies rapporteren echter de interventies op een gedetailleerde manier, waardoor het moeilijk is om componenten te definiëren.

Soms is het niet mogelijk om componenten strikt van elkaar te onderscheiden omdat sommige eigenschappen elkaar overlappen. Dat is bijvoorbeeld het geval voor de component-netwerkm-meta-analyse over chronische slapeloosheid (2). In de duiding gaan we daar verder op in (1).

Ten slotte kan er ook een selectiebias in componenten optreden: Als bepaalde componenten vaker dan andere onderzocht zijn, kan dit de resultaten vertekenen en leiden tot een onevenwichtig beeld van de effectiviteit van verschillende componenten.

## **Besluit**

Een component-netwerkm-meta-analyse vergelijkt componenten of onderdelen van interventies met elkaar via directe en indirecte vergelijkingen. Dit onderzoeksdesign laat toe om nog meer studiegegevens te gebruiken dan netwerkm-meta-analyses die zich beperken tot een vergelijking van interventies. Vooral voor complexe interventies kan dit een meerwaarde betekenen om het effect van de behandelingen nauwkeuriger in te schatten. Net zoals bij netwerkm-meta-analyses is transitiviteit alleen mogelijk wanneer studies voldoende vergelijkbaar of similair zijn. Voorts is het bij component-netwerkm-meta-analyses belangrijk om de componenten zo nauwkeurig mogelijk af te lijnen en om rekening te houden met mogelijke interacties tussen de componenten.

## **Referenties**

1. Stas P. Cognitieve gedragstherapie bij chronische slapeloosheid: werkzame behandelcomponenten en behandelvormen? *Minerva* 2024;23(6):149-152.
2. Furukawa Y, Masatsugu S, Yamamoto R, et al. Components and delivery formats of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia in adults : a systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2024;81:357-65. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5060
3. Boudrez H, Poelman T. Het nut van gedragsinterventies bij rookstop: een component netwerk meta-analyse. *Minerva* 2022;21(2):26-30.
4. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordonez-Mena JM, et al. Behavioral interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD013229.pub2
5. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
6. Tsokani S, Seitidis G, Mavridis D. Component network meta-analysis in a nutshell. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2023;28:183-6. Url: <https://ebm.bmj.com/content/28/3/183>