

# Kritisch lezen van resultaten van klinisch onderzoek

## Inleiding

De resultaten van klinisch onderzoek omvatten alle gegevens, metingen en statistische analyses die gegenereerd zijn gedurende een klinisch onderzoek. Ze omvatten een beschrijving van de onderzoekspopulatie, baselinegegevens, metingen die het effect van de behandeling op deelnemers vastleggen en de ervaren bijwerkingen bij de onderzoeksdeelnemers. Resultaten van klinische onderzoeken en analyses komen via diverse kanalen in het publieke domein terecht, in het bijzonder via wetenschappelijke bijeenkomsten en in medische tijdschriften.

De lezers moeten de resultaten van klinische onderzoeken kritisch interpreteren, met name om de aanwezige bewijsniveaus te beoordelen en om eventuele mogelijke foutenbronnen in de publicatie te identificeren. De lezer moet rekening houden met relevante informatie afkomstig van de best beschikbare bronnen. De lezer kan in de literatuur zoeken naar relevante artikelen met gebruikmaking van de beschikbare instrumenten – bijvoorbeeld PubMed. De lezer kan ook door gerespecteerde organisaties gepubliceerde teksten in aanmerking nemen (bijvoorbeeld van het EMA, de FDA of nationale of internationale overkoepelende patiëntenorganisaties).

Het volgende artikel omvat vragen die de kritische lezer kan stellen bij zijn/haar beoordeling van de resultaten van klinische onderzoeken:

## Is het onderzoek betrouwbaar?

- Beoordeel of de **doelstellingen** en de precieze aard van de hypothese duidelijk zijn.

- Kunnen de resultaten van het onderzoek **worden geëxtrapoleerd** naar de bredere populatie? De lezer moet overwegen op wie de resultaten van het onderzoek kunnen worden toegepast. De kenmerken van de gerekruteerde populatiesteekproef moeten worden beschreven.
- Zijn alle **in het onderzoek toegepaste behandelingen duidelijk beschreven**, en zou de experimentele behandeling relevant zijn voor de vraag van de lezer?
- Wat zijn de waarschijnlijke **voordelen en risico's voor de patiënt** van de behandeling?
- Houd rekening met **eventuele conflicterende belangen** – of er kan worden vertrouwd op de authenticiteit en objectiviteit van het onderzoek.

## **Is het onderzoek methodologisch geschikt om de genoemde hypothese te beoordelen?**

- Is de **referentiebehandeling** een goede vergelijkende behandeling die overeenkomt met de actuele praktijk? Is het een placebo, beschikbare therapie, beste ondersteunende zorg of een historische controlegroep?
- De **onderzoekspopulatie moet duidelijk gedefinieerd zijn**. Het moet duidelijk zijn of de gehele populatie of een subgroep is onderzocht en of er kans bestaat op selectie vertekening ('bias'). Houd rekening met de relevantie en redenen van patiënten die niet meer aan het onderzoek meedoen.
- Beoordeel of de **controlegroep** goed overeenkwam en of de exclusiecriteria geldig waren.
- Zijn de **onderzoekseindpunten** goed gedefinieerd en betekenisvol?
- Is het duidelijk hoe het onderzoek was **'gepowerd'** voor het primaire eindpunt?
- Duurde het onderzoek **lang genoeg om de uitkomstmaat te**

laten optreden en om voldoende voorvallen op te leveren?

## Zijn de resultaten overtuigend?

- De resultaten moeten duidelijk, objectief en voldoende gedetailleerd **zijn gepresenteerd** – bijvoorbeeld resultaten ingedeeld naar ziektestadium, leeftijd, geslacht en/of andere mogelijke versturende variabelen ('confounder').
- Beoordeel hoe overtuigend de resultaten zijn, of de **statistische berekeningen correct zijn uitgevoerd**, en of er mogelijke alternatieve verklaringen zijn voor de resultaten.
- Bepaal het **percentage dat verloren is gegaan voor follow-up** tijdens het onderzoek en hoe **is omgegaan met 'non-responders'** – bijvoorbeeld of ze zijn beschouwd als mislukte behandeling of afzonderlijk in de analyse zijn opgenomen.
- Controleer op eventuele **vertekening ('bias')**. Beoordeel of de onderzoekers dit risico beheersten of verminderden.

## Is het discussiegedeelte overtuigend?

- De discussie moet alle **resultaten van het onderzoek omvatten** en niet alleen de resultaten die de initiële hypothese ondersteunden.
- In de discussie moet worden besproken of de initiële doelstellingen zijn gehaald en of de **onderzoeksvra(a)g(en) zijn beantwoord**.
- Beoordeel of de auteurs **mogelijk vertekening ('bias') hebben uitgesloten** en de mogelijke beperkingen van het onderzoek hebben erkend.
- Controleer of er sprake is van generalisatie door onjuiste toepassing van de onderzoeksresultaten.

- Controleer of het klopt met **bestaande literatuur** (zoek altijd naar andere publicaties over hetzelfde onderwerp).

## **Is het aangetoonde effect klinisch significant?**

- Beoordeel kritisch of de geclaimde effecten klinisch relevant zijn – **hebben ze een aanzienlijk effect op de gezondheid van een patiënt?** Een statistisch significant effect kan bijvoorbeeld zo klein van omvang zijn dat het niet klinisch relevant is voor de patiënt. Hoe grootschaliger het onderzoek, hoe kleiner de omvang van het effect dat kan worden opgespoord. Een statistisch significant maar niet-klinisch relevant effect zou het resultaat kunnen zijn van een te groot of te sterk gepowerd klinisch onderzoek.
- Het ontbreken van bewijs betekent daarentegen niet dat er geen effect is. Wanneer er geen statistisch significant verschil tussen de onderzoeksgroepen wordt gevonden, betekent dit niet dat de vergeleken behandelingen gelijkwaardig zijn. Dit komt doordat statistische tests niet zijn gericht op het ondersteunen van de hypothese, maar meer op het ondersteunen van bewijs dat de hypothese niet waar is (bewijs dat de nulhypothese ondersteunt). Met andere woorden: statistische tests trachten de nulhypothese te valideren. Zelfs als de werkzaamheid van de behandelingen echt verschilt, kan een statistische test niet-significant zijn door het toeval (type II-fout) of doordat er onvoldoende informatie beschikbaar is (kleinschalig onderzoek, geen onderscheidend vermogen).

# Zijn de conclusies geldig?

- De door de auteur verstrekte conclusies moeten worden ondersteund door de **beschikbare gegevens**. Controleer of de conclusies gerelateerd zijn aan de genoemde doelen en doelstellingen van het onderzoek.

A2-4.35.2-v1.1