



Netwerk Meta-Analyse: behandeling actinische keratosen

M.H.E. Vos¹, W.A. van Enst², R.C. Beljaards³

In de herziening van de richtlijn actinische keratosen (2021). [1] lag de nadruk op de behandeling van deze huidaandoening. Er zijn verschillende behandelopties voor actinische keratosen (AK's) beschikbaar in Nederland: cryotherapie, chemotherapeutische crèmes (5-fluorouracil, imiquimod), fotodynamische therapie (PDT), chemische peeling en lasertherapie. We onderzochten de effectiviteit van de verschillende behandelopties in een netwerk meta-analyse (NMA). Dat resulteerde in een rangorde van de beschikbare behandelingen op basis van effectiviteit.

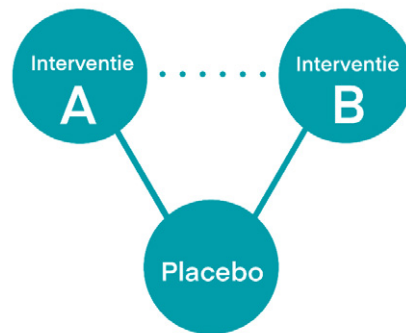
NETWERK META-ANALYSE ALGEMEEN

Een conventionele meta-analyse is een statistische techniek voor het kwantitatief samenvatten van vergelijkbare onderzoeken uit een systematische review. Een beperking van die techniek is dat men slechts twee interventies tegelijk kan vergelijken, en alleen de interventies die in onderzoek direct met elkaar zijn vergeleken. Een netwerk meta-analyse (NMA) is een techniek die een vergelijking van meerdere behandelingen in één analyse mogelijk maakt. Hierbij zijn zowel direct als indirect bewijs te combineren binnen een netwerk van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. Ook is het mogelijk te onderzoeken welk middel het meest effectief is door een rangorde te bepalen.

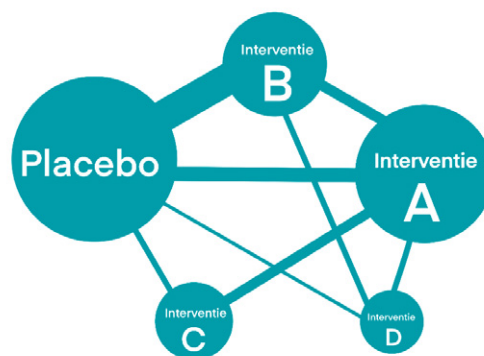
Wat is indirect bewijs? Als de vraag luidt: Wat is het effect van interventie A ten opzichte van interventie B, maar A en B zijn enkel vergeleken met een placebo, dan spreken we van indirect bewijs. A en B zijn immers niet in een studie direct vergeleken. Uit de directe vergelijkingen tussen A en placebo en B en placebo, kan men indirect bewijs verkrijgen over de vergelijking van A met B (figuur 1a).

Een netwerk kan uit een groot aantal interventies bestaan. Interventies worden direct met elkaar vergeleken en soms zijn er van twee interventies meerdere gerandomiseerde onderzoeken beschikbaar. Interventies kan men daarnaast indirect vergelijken. Het komt ook voor dat veel van de geneesmiddelen direct zijn vergeleken met placebo. Zie hiervoor de geometrie van het netwerk (figuur 1b).

Als er sprake is van veel indirect bewijs, heterogeniteit of inconsistentie in het netwerk, een hoog risico op bias in de onderliggende onderzoeken of slechts een kleine hoeveelheid beschikbare gegevens, dan moeten de resultaten met voor-



Figuur 1a. Weergave van directe vergelijking tussen interventie A en placebo en interventie B en placebo. Met een netwerk-meta-analyse is het mogelijk om de indirecte vergelijking tussen interventie A en interventie B te schatten.



Figuur 1b. Weergave van een hypothetische netwerkgeometrie. De netwerkgeometrie laat zien welke interventies direct zijn vergeleken in RCT's, en welke alleen indirect kunnen worden vergeleken. De grootte van de bollen weerspiegelt het aantal patiënten dat is onderzocht. De dikte van de verbindingslijnen weerspiegelt het aantal vergelijkende onderzoeken dat beschikbaar is.

¹ Arts-onderzoeker NVDV en anios Dermatologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

² Klinisch epidemioloog NVDV

³ Dermatoloog Centrum Oosterwal en hoofdredacteur NTVDV

Tabel 1. Relatief behandeloeffect geordend voor alle studies complete remissie (complete clearance)

Rank	5-FU 0.5%	-	-	-	-	-	28,62 (4,46; 183,53)
2	1,97 (0,23; 17,07)	5-FU 5.0%	3,25 (0,42; 24,90)	1,69 (0,46; 6,18)	-	12,00 (0,65; 221,28)	3,01 (0,42; 21,53)
3	2,37 (0,23; 17,64)	1,20 (0,37; 3,94)	MAL cPDT	0,67 (0,19; 2,36)	2,13 (0,44; 10,40)	4,42 (0,60; 32,43)	18,02 (7,30; 44,49)
4	2,40 (0,33; 17,19)	1,22 (0,42; 3,54)	1,01 (0,44; 2,34)	IMQ	-	65,14 (3,51; 1207,56)	10,74 (5,02; 22,99)
5	5,06 (0,39; 65,23)	2,57 (0,35; 18,58)	2,13 (0,44; 10,40)	2,11 (0,35; 12,68)	MAL dPDT	-	-
6	14,12 (1,29; 154,42)	7,17 (1,30; 39,48)	5,95 (0,30; 27,33)	5,89 (1,26; 27,66)	2,79 (0,31; 25,16)	CRYO	5,15 (0,68; 39,18)
7	28,62 (4,46; 183,53)	14,52 (4,84; 43,61)	12,06 (5,66; 25,70)	11,94 (6,20; 22,99)	5,66 (0,98; 32,75)	2,03 (0,45; 9,14)	PLACEBO

Behandelingen zijn geplaatst van best naar slechtst over de leidende diagonaal. Boven de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de meta-analyses OR (95% BI). Onder de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de netwerk meta-analyse

zichtigheid worden geïnterpreteerd. Het bepalen van de rangschikking kan in dat geval misleidend zijn.

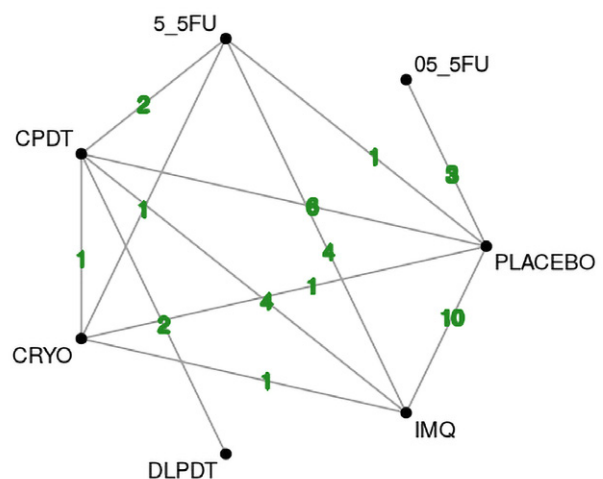
NMA BEHANDELING ACTINISCHE KERATOSEN

Voor de richtlijn Actinische keratosen was het mogelijk om voor twee uitkomstmaten een NMA uit te voeren. Hierin werden de in Nederland gangbare behandelingen vergeleken; MAL- (daglicht) PDT, imiquimod (IMQ), 5-fluorouracil (5-FU) en cryotherapie. Ook zijn de vergelijkingen van de verschillende behandelingen met placebo meegenomen in het netwerk. De behandelingen met laserablatie en chemische peeling werden buiten beschouwing gelaten gezien de beperkte beschikbaarheid en lage kwaliteit van literatuur om een vertekening van de resultaten te voorkomen. Voor de analyses werd gebruik gemaakt van de software R studio; CRAN.R package. [2,3]

Complete remissie

De eerste NMA beschrijft de complete remissie 'complete clearance' en is gedefinieerd als 100% remissie van de AK's. De NMA is gebaseerd op de systematische review van Gupta et al. uit 2013. [4] Uit deze review zijn de voor Nederland relevante behandelopties geselecteerd en studies die recenter zijn gepubliceerd zijn toegevoegd. In totaal zijn 28 studies geïncludeerd, waarvan 25 waarin twee behandelarmen zijn onderzocht en drie studies waarin meer dan twee behandelarmen zijn onderzocht. Het netwerk bestaat uit 5622 patiënten met zeven interventies. Het netwerk is weergegeven in figuur 2. De Odds Ratio's (OR's) en geassocieerde 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) voor de directe vergelijkingen en de indirecte vergelijkingen worden weergegeven in tabel 1. Hierbij zijn de behandelingen gerangeerd van best naar slechtst. 5-FU (5,0%) lijkt het goed te doen waarbij het bewijs is gebaseerd op zowel directe als indirecte vergelijkingen. In de analyse komt 0,5% 5-FU bovenaan in de rangschikking. Echter betreft dit een enkele studie vergeleken met placebo en derhalve stoelen de overige vergelijkingen binnen het netwerk allemaal op indirect bewijs. Het is daar-

Network plot of all studies



Figuur 2. Netwerkplot complete remissie

om een onbetrouwbaar resultaat. Er is meer vergelijkend onderzoek nodig om de effectiviteit van 0,5% 5-FU te onderbouwen. Op basis van de berekende kansen werden de interventies als volgt gerangschikt:

(5-FU 5,0% >) 5-FU 0.5% > IMQ ≈ MAL PDT rood licht ≈ MAL-PDT daglicht > cryotherapie > placebo

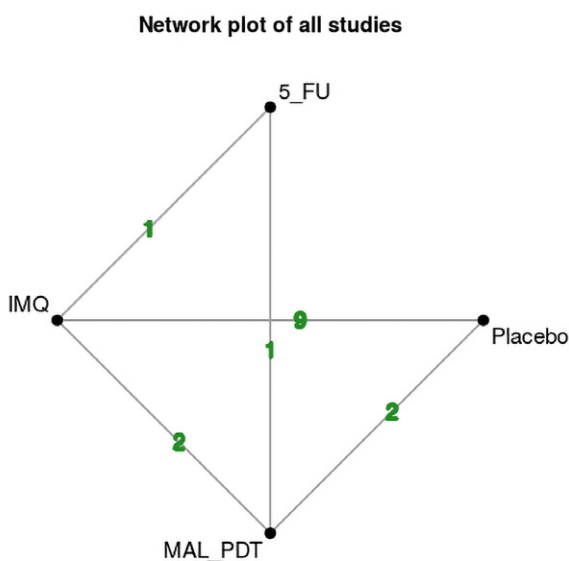
Partiële remissie

De tweede NMA beschrijft de partiële remissie 'partial clearance' en is gedefinieerd als ≥75% verbetering/remissie van de AK's. Er werden in totaal 13 studies geïncludeerd, waarvan 12 studies met twee behandelarmen en één studie waarin meer dan twee behandelarmen zijn onderzocht. Het netwerk bestaat uit 2790 patiënten met vier interventies. Er was direc-

Tabel 2. Relatief behandelingseffect geordend voor alle studies partiële remissie (partial clearance)

Rank				
1	5-FU 5%	1,92 (0,36; 10,29)	4,78 (0,90; 25,35)	-
2	3,00 (0,65; 13,90)	IMQ 5%	1,17 (0,34; 4,02)	15,06 (7,71; 29,41)
3	3,09 (0,67; 14,29)	1,03 (0,39; 2,70)	MAL cPDT	17,56 (4,45; 69,30)
4	46,77 (9,41; 232,36)	15,61 (8,32; 29,28)	15,11 (5,66; 40,36)	PLACEBO

Behandelingen zijn geplaatst van best naar slechtst over de leidende diagonaal. Boven de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de meta-analyses OR (95% BI). Onder de leidende diagonaal zijn de effectschattingen van de netwerk meta-analyse



Figuur 3. Netwerkplot complete remissie

te data voor vijf van de zes mogelijke vergelijkingen binnen het netwerk. Het netwerk is weergegeven in figuur 3. De OR's en geassocieerde 95% BI's voor de gepaarde vergelijkingen en de indirecte vergelijkingen worden weergegeven in tabel 2. Hierbij zijn de behandelingen ook gerangeerd van best naar slechtst:

5-FU 0.5% > IMQ ≈ MAL PDT > placebo

In beide NMA's werden geen statistisch significante verschillen geobserveerd tussen direct en indirect bewijs. Indirect bewijs creëert echter wel een relatief grote mate van onzekerheid. Bij kritische evaluatie van de netwerken en de geïncludeerde studies blijkt sprake te zijn van een hoge mate van heterogeniteit. De studies tonen onder andere belangrijke verschillen binnen een behandeling (frequentie, dosering, duur) en follow-up periode. De geïncludeerde studies zijn van veelal van lage kwaliteit met een hoog risico op bias. Derhalve zijn resultaten niet geheel betrouwbaar en moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Concluderend uit de ranking van de NMA's van de verschillende behandelmogelijkheden zijn alle therapieën duidelijk effectiever dan placebo. De effecten van de behandelingen onderling liggen dichtbij elkaar en de netwerkanalyses zijn opgemaakt zijn uit een beperkt aantal heterogene studies met tevens lage kwaliteit en hoog risico op bias. Hierdoor zijn andere afwegingen medebepalend voor de uiteindelijke keuze van een behandeling. Daarnaast is de rangschikking gebaseerd op de respons van een gedefinieerd veld en op basis van individuele laesies. Dit maakt dat de ranking mogelijk kan fluctueren gebaseerd op de gekozen uitkomstmaat. Enkele voorbeelden hiervan zijn de kosten van een behandeling, voorkeur van de patiënt, grootte van het behandelveld, toepasbaarheid en cosmetisch eindresultaat; zie ook de herziene richtlijn actinische keratosen 2021 [1] en de gepubliceerde samenvatting van de richtlijn op pagina 4. Een tweede belangrijke beperking is de relatief korte follow-up duur van de geïncludeerde studies (overwegend zes maanden tot één jaar). Het effect van de behandeling op lange termijn en het effect in de preventie van keratinocyt maligniteiten blijft tot op heden onbeantwoord.

LITERATUUR

1. Richtlijn actinische keratosen 2021 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
2. Owen, RK, Bradbury, N, Xin, Y, Cooper, N, Sutton, A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Syn Meth.* 2019; 10: 569-581.
3. <https://CRAN.R-project.org/package=netmet>
4. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013;169:250-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Loes Vos

E-mail: secretariaat@nvdv.nl