

2000 Nr 80

# Was sagen Meta-Analysen aus ?

K. Überla

Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie  
der LMU, München, Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München

- Was sind Meta-Analysen ?
  - Was ist Evidence Based Medicine
  - Was ist Outcomes Research
- 
- Welche Einwände gegen Meta-Analysen gibt es ?
  - Was sagen Meta-Analysen aus, was nicht ?
  - Warum sind die Ergebnisse der Meta-Analysen von S. Schug et al. nur begrenzt aussagefähig ?

## Was sind Meta-Analysen ?

- Metaanalysen fassen mehrere Studien mit Hilfe bestimmter Techniken zu einer Aussage zusammen.
- Durch die Zusammenfassung kommt man zu großen Fallzahlen, was die „Signifikanz“ erhöht
- Metaanalysen müssen strenge Voraussetzungen erfüllen. Sie folgen einem Studienplan und sind aufwendig.
- Zunächst erfolgt eine sorgfältige Literatursuche. Die publizierte Literatur überschätzt wegen des “publication bias” die Wirkung.
- Die einbezogenen Studien müssen die gleichen Ein-/ Ausschlußkriterien und die gleichen Zielkriterien haben und randomisiert sein.

## Was sind Meta-Analysen ?

- Die Kriterien für die Aufnahme von Studien und das Auswertungsverfahren müssen definiert sein.
- Die erforderlichen Einzeldaten aus den Studien oder bestimmte Streuungsmaße müssen zugänglich sein. Oft sind sie nicht publiziert und nur aufwendig zusammenzustellen.
- Das Ergebnis wird in Zahlentabellen und in einer Abbildung mitgeteilt. Letztere enthält die Konfidenzintervalle der einzelnen Studien und den Schätzer für den gewichteten Durchschnitt mit seinem Konfidenzintervall.
- Sensitivitätsanalysen zeigen die Belastbarkeit der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Studienqualität oder dem Publikationszeitraum.
- Meta-Analysen sind um Größenordnungen billiger als neue Studien

## Was sind Meta-Analysen ?

- Welche Patientenpopulation ist einzubeziehen ?
- Welche Behandlungsgruppen sollte man vergleichen ?
- Welches sind aussagefähige quantitative Zielgrößen ?
- Sind die Studien verblindet ?
- Sind die Standards für Good Clinical Practice (GCP) eingehalten ?

## Was ist Evidence Based Medicine ?

- Evidence basierte Medizin (EBM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten.
- Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.
- Mit einem Satz: EBM heißt, sich an das objektiv Erwiesene halten.
- Die Cochrane Collaboration Centers sind eine wichtige Infrastruktur von EBM

### Quellen:

Evidenzbasierte Medizin – Wissenschaft und Praxis MMV-Verlag 1998

Herausgeber: M. Perith, G. Antes

Sacket DL, Richardson WS, Rosenberg W, Hayne RB:

Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM.

(Churchill Livingstone, New York 1997)

## Was ist Outcomes Research

- Measuring what works in health care
- Unter Outcomes versteht man patientenbezogene Behandlungsergebnisse, die in der medizinischen Versorgung tatsächlich eintreten
- Nicht wie ein Patient behandelt werden sollte steht im Blickpunkt, sondern wie Patienten in Routine tatsächlich behandelt werden
- Wichtige Outcomes sind Lebenserwartung und Lebensqualität
- Es gilt nicht als Maßstab, was durch RCTs gesichert ist, sondern nur das, was am Patienten tatsächlich geschieht und eintritt.

## **Einwände gegen Metaanalysen :**

- es wird kein einziger neuer Fall beobachtet
- falsch plus falsch ist nicht gleich richtig. Wenn alle Studien die gleichen systematischen Fehler haben, ist auch das Ergebnis der Meta-Analyse falsch
- hohe Fallzahlen müssen zu einer technischen Signifikanz führen, die praktisch nichts bedeutet und der keine klinische Relevanz zukommt
- Extensives Herumsuchen im Datenmaterial führt zu falschen Ergebnissen
- Meta-Analysen öffnen eine neue Möglichkeit der Manipulation von Studienergebnissen

Diese und andere Einwände müssen bei jeder Meta-Analyse mit gesundem Menschenverstand beurteilt werden

## Was sagen Meta-Analysen aus, was nicht ?

- Die Aussagen hängen vom Input ab:

Ergebnis der Studien

Einbezogene Studien, Fragestellungen, Zielkriterien

Selektion bei der Auswahl der Daten aus den Studien

- Die Aussagen hängen von den eingesetzten Auswertungsverfahren und Programmen ab
- Die Aussagen hängen vom Autor und seiner Kritikbereitschaft ab sowie vom Kontext, in dem er arbeitet (Finanzierung?)
- Die Aussagen hängen vom Vergleich mit anderen Review-Publikationen und vom Vergleich mit nicht randomisierten Studien ab

## Warum sind die Ergebnisse der Meta-Analysen von Schug et al. nur begrenzt aussagefähig ?

- Studienplan und Auswertungsplan sind unbekannt
- Die einbezogenen 141 Studien sind extrem heterogen
- Die älteste Studie wurde 1971 publiziert, die neueste 1996. In diesen 25 Jahren haben sich GA und RA deutlich gewandelt. Nur 32 Studien sind zwischen 1990 und 1996 erschienen. Studien ab 1997 fehlen. Eine Analyse nach Publikationsjahr und Studienqualität fehlt.
- Die einbezogenen Studien waren auf unterschiedliche Ziele ausgelegt, hatten nicht die gleichen Ein-/Ausschlußkriterien und nicht die gleichen Zielkriterien

## Warum sind die Ergebnisse der Meta-Analysen von Schug et al. nur begrenzt aussagefähig ?

- Die einbezogenen Studien beziehen sich auf verschiedene Operationen mit großen Risikounterschieden (Kaiserschnitt, in vitro Fertilisation, Oberschenkelhalsbruch, Aorten Chirurgie, Thoraxchirurgie, Bypass, TURP, Leistenhernien, Minor Surgery, Beinamputationen usw)
- Die einbezogenen Studien sind fast alle sehr klein. Die Patientenzahlen sind im Mittelwert je nach Analyse etwa 37, 67 oder 77, d. h. die randomisierten Gruppen sind etwa halb so groß und haben im Durchschnitt je nach Meta-Analyse weniger als 20, 34 oder 40 Patienten
- Die Vergleichsgruppen waren heterogen definiert: Nur GA, nur RA (spinal oder epidural) und GA + RA zusammen oder nacheinander

## **Warum sind die Ergebnisse der Meta-Analysen von Schug et al. nur begrenzt aussagefähig ?**

- Über die wirklichen Todesursachen liegt keine Aussage vor
- Die Datenextraktion erfolgte nicht blind
- Andere statistische Verfahrensweisen oder Programme verbunden mit anderer Studiena Auswahl hätten eingesetzt werden können
- Der Publication Bias wurde nicht ausreichend analysiert
- Weitere Sensitivitätsanalysen sind möglich

## Warum sind die Ergebnisse der Meta-Analysen von Schug et al. nur begrenzt aussagefähig ?

- Man kann sich dem Eindruck nicht verschließen, daß in vielen Subgruppen die Daten „herausgepresst“ wurden und die Ergebnisse durch „number crunching“ zustande kamen.
- Die Autoren teilen mit, daß der Risikounterschied zwischen den Operationen 7-10-fach ist, können diesen Unterschied aber nicht finden. Der gefundene Unterschied im Risiko zwischen RA und GA ist im analysierten Material also größer als der zwischen den Operationen. Das ist nicht plausibel.
- Die Mortalitätsrisiken der einbezogenen Studien liegen im Durchschnitt bei  $246 : 9571 = 2,57 \%$  bzw. in einer adjustierten Analyse bei  $270 : 11472 = 2,35 \%$ . In deutschen Krankenhäusern liegen die Mortalitätsrisiken der GA und RA aber bei weniger als 1:100 000 oder 1:500 000. Das Risiko in den analysierten Studien ist zwischen 2 300-fach und 12 800-fach höher. Die vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf Gruppen mit sehr viel höherem Risiko und können nicht auf die heutige Situation in der BRD übertragen werden.

## Warum sind die Ergebnisse der Meta-Analysen von Schug et al. Nur begrenzt aussagefähig ?

- Die Patienten in der Routineversorgung werden im Regelfall nicht einer Anästhesie unterzogen, wie sie in den einbezogenen Studien angewendet wurde
- In den meisten Studien wurden die Patienten nicht gefragt, welche Präferenz sie haben, d. h. ob sie GA oder RA bevorzugen. Das konnte auch nicht analysiert werden. Das gleiche gilt für die Lebensqualität
- Es liegen keine Vergleiche mit anderen Overview-Arbeiten und mit den Ergebnissen nicht randomisierter Studien vor.
- Selektion, Bias, Zufall und zu kleine Fallzahlen können die Ergebnisse gemeinsam ebenso erklären

- Schug et al. haben eine umfangreiche Arbeit geleistet und viele aufwendige Analysen durchgeführt, aber wesentliche Punkte übersehen
- Die Evidenz für eine generelle Überlegenheit der RA gegenüber der GA ist nicht hinreichend
- Die Anästhesie hat heute sehr kleine Risiken. Das macht den Nachweis weiterer Verbesserungen schwer.
- Die Anästhesie muß sich der Herausforderung stellen und durch große kontrollierte Studien indikationsbezogen nachweisen, ob, wann und inwieweit die Risiken zwischen RA und GA unterschiedlich sind.