

Journalisten-Workshop im PresseClub München, 25. Juli 2007

Studententypen und ihre wissenschaftliche Relevanz -
Probleme und Fehlerquellen bei der Durchführung und Auswertung
Teil 3 von 3

> Teil 3: Auswertung der Meta-Analyse

Prof. Dr. Joerg Hasford, Institut für Medizinische
Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
E-Mail: has@ibe.med.uni-muenchen.de



GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE
VITAMINFORSCHUNG E.V.

Mortality in Randomized Trials of Antioxydant Supplements for Primary and Secondary Prevention – Systematic Review and Meta-Analysis

Bjelakovic G et al. JAMA 2007;297:842-857.

FRAGESTELLUNG

Wirkt sich die Gabe von Antioxydantien zur primären oder sekundären Prävention auf die Mortalität aus ?

Mortality in Randomized Trials of Antioxydant Supplements for Primary and Secondary Prevention – Systematic Review and Meta-Analysis

Bjelakovic G et al. JAMA 2007;297:842-857.

INTERVENTIONEN

Betakaroten, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Selen

STUDIENTYP

randomisierte Studien

Mortality in Randomized Trials of Antioxydant Supplements for Primary and Secondary Prevention – Systematic Review and Meta-Analysis

Bjelakovic G et al. JAMA 2007;297:842-857.

DATENBASIS

68 Studien mit 232.606 Patienten

44,5 % weibliche Teilnehmer

62 Jahre mittleres Alter

Bewertung

Bjelakovic et al.

JAMA 2007;297:842-857

von

Joerg Hasford

IBE, Universität München

Was halten Sie von dieser randomisierten Studie ?

Behandlung:	Betakaroten	1,2 - 50 mg
	Vitamin A	1333 - 200000 IE
	Vitamin C	60 - 2000 mg
	Vitamin E	10 - 5000 IE
	Selen	20 - 200 ug
	<i>als Monotherapie oder in jeglicher Kombination</i>	

Behandlungsdauer: 1 Tag - 12 Jahre

Was halten Sie von dieser randomisierten Studie ?

Studien- Teilnehmer: Gesunde oder Patienten mit KHK, HI, alkohol. Hepatitis oder Zirrhose, Alzheimer, Druckulzera, kolorektalen Adenomen, amyotropher Lateralsklerose, Gastritis, Präkanzerosen, Makuladegeneration, Hämodialyse, Katarakt, Osteoarthrose, PAVK, Diabetes, M. Parkinson, SLE

Beobachtungsdauer: 28 Tage - 14,1 Jahre

Bewertung

Was würde man erwarten ?

- Übersterblichkeit unabhängig vom zeitlichen Verlauf ?
- Übersterblichkeit unabhängig von der Behandlungsdauer ?
- Übersterblichkeit unabhängig von der Dosis ?
- einheitliche Todesursachen

Bewertung

Es fehlen:

- Angaben zu den Todesursachen
- Angaben zu den Todeszeitpunkten

Die Angaben der Studienautoren werden ignoriert:

‘ One participant died from a myocardial infarction. ... It is unlikely that these events were associated to vitamin supplementation due to short exposure before diagnosis ’
(Mooney (2005) S. 40)

‘ One patient died from previously undiagnosed ischemic heart disease ... It is unlikely that this was treatment related. ’
(Prince (2003) S. 142)

Bewertung

Qualitätskriterien (low / high risk of bias)

- adequate generation of allocation sequence
(Randomisierungssequenz)
- adequate allocation concealment
(Verblindung der Randomisierungssequenz)
- adequate blinding
(Verblindung)
- adequate follow-up
(Nachbeobachtung)

Es fehlt:

Intention-to-treat-Auswertung

Bewertung

Behauptung von Bjelakovics et al.

' Main outcome measures in the primary prevention trials were cancer and mortality (cause specific and all cause), and in the secondary prevention trials they were progression of disease and mortality (cause specific and all cause) '

S. 844

Bewertung

Tatsachen:

Hauptzielgröße

Mooney et al (2005)

DNA-damage

Manuel-y-Keenoy et al. (2004) Lipoprotein peroxydation and composition

Prince et al (2003)

fatigue, pruritus, pain etc.

Limburg et al. (2005)

change in histological grade of squamous displasia of the esophagous

Bewertung

Ein- / Ausschlusskriterien für Studien

' Trials including general or healthy populations were classified as primary prevention. Trials including participants with specific disease were classified as secondary prevention. We excluded tertiary prevention (treatment) trials, like trials on acute, infectious, or malignant disease except nonmelanoma skin cancer '

S. 843

Bewertung

Aber:

Studie von Prince et al (2003) ist eindeutig ein tertiary prevention (treatment) trial.

Es sollte die Wirkung von Antioxydantien auf Müdigkeit, Juckreiz und Schmerz bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose untersucht werden.

Bewertung

Behauptung von Bjelakovic et al. (Table 2)

	Mortality		
	Anti-oxidants	Control	RR
Brozon et al. (2001)	17 / 84	13 / 76	1,18

Tatsache

Table 4 aus Brown et al. *NEJM* 2001;345:1583-92.

Bjelakovic G et al. JAMA 2007;297:842-857.

TABLE 4. NUMBERS OF PATIENTS WITH AT LEAST ONE EVENT AMONG VARIOUS CATEGORIES OF MAJOR CLINICAL EVENTS DURING THE 38-MONTH FOLLOW-UP PERIOD.*

CARDIOVASCULAR EVENT	PLACEBOS (N = 38)	SIMVASTATIN-NIACIN (N = 38)	ANTIOXIDANT	SIMVASTATIN-NIACIN
			VITAMINS (N = 42)	PLUS ANTIOXIDANTS (N = 42)
number				
Death				
Noncardiovascular causes	0	0	0	0
Cardiovascular causes	1	0	0	1
Nonfatal infarction				
Myocardial	4	1	1	3
Cerebral	2	0	2	0
Composite of death from cardiovascular causes or nonfatal infarction	7	1	3	3
Revascularization procedure				
Coronary bypass surgery	2	0	3	3
Coronary angioplasty or stenting	4	1	5	2
Carotid endarterectomy	0	0	0	0
Peripheral endarterectomy or grafting	0	0	2	0
Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal infarction, or revascularization procedure†	9	1‡	9	6
Hospitalization for confirmed ischemia without revascularization	3	0	4	1
Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal infarction, revascularization procedure, or hospitalization for confirmed ischemia	12	1§	11	6

*All enrolled patients were included in this intention-to-treat analysis.

†This composite was the primary clinical end point.

‡P = 0.04 by Fisher's exact test for the comparison with the placebo group (adjusted for multiple comparisons).

§P = 0.003 by Fisher's exact test for the comparison with the placebo group (adjusted for multiple comparisons).

Bewertung

Es fehlen:

- Geschlechtsspezifische Auswertungen
- Auswertung nach Indikations- / Krankheitsgruppen
- Sensitivitätsanalysen,
z.B. Ausschluss von Höchstdosis-Studien,
z.B. Vitamin A 20.000 - 200.000 IE / Tag,
Vitamin E 1.000 - 5.000 IE / Tag

Zusammenfassende Bewertung

Methodik	formal	2
	inhaltlich	6
Medizin / Klinik		6
Durchführungsqualität	Seriosität	6

Ungelöste Fragen:

- Warum wird so etwas zur Publikation angenommen ?
- Warum wird darüber so breit berichtet ?

Zusammenfassung der Bewertung der Meta-Analyse von Bjelakovic et al.

- interessante Fragestellung
- erfüllt formal zahlreiche Qualitätskriterien
- unsinnige Auswahl der Studien
- kombiniert mehrfach fehlerhafte Vorgehensweisen mit verfälschender Darstellung und Berichterstattung
- leistet keinen ernst zu nehmenden Beitrag zur Beantwortung der Fragestellungen
- hätte so nicht publiziert werden dürfen

Meta-analysis

An ambitious physician in Boston
Wished to publish quickly and often
So he re-researched the lit
P'ed and R'ed it a bit
And first-authored a meta-concoction.

Ciarán P. Kelly