

Meta-analyses: hetzelfde onderwerp, uiteenlopende resultaten...

P. Chevalier

In 2006 besprak Minerva de resultaten van studies die verschillende doses van statines (of van een zelfde statine) rechtstreeks met elkaar vergeleken¹. Deze originele studies, twee bij post acuut coronair syndroom (ACS) en twee bij stabiel coronair lijden (SCL), gebruikten steeds een samengestelde primaire uitkomstmaat. Dat is een samenvoeging van verschillende items waaronder: sterfte door coronair lijden, totale sterfte, sterfte als gevolg van cardiovasculaire aandoening, myocardiinfarct, hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom, fataal of niet-fataal CVA, (re)vascularisatieprocedure of reanimatie na hartstilstand. Twee van de vier studies tonen een significant verschil aan voor de primaire uitkomstmaat in het voordeel van een hoger gedoseerde (intensievere) behandeling. Voor welomschreven indicaties toont één studie op twee een voordeel aan.

Met deze studies werden meerdere meta-analyses uitgevoerd waarbij soms resultaten van andere RCT's werden toegevoegd. De resultaten van deze meta-analyses lijken uiteen te lopen (zie tabel).

Tabel: Vergelijkende resultaten (aantal gevallen, percentage, relatief risico - RR) tussen de behandelingsgroepen voor de primaire uitkomst-maat en voor de incidentie van nierinsufficiëntie.

| Referentie | Aantal RCT's | Uitkomstmaat gebruikt in de meta-analyse | Stabiel coronair lijden (SCL) of acuut coronair syndroom (ACS) | Intensieve behandeling versus minder intensieve behandeling |
|----------------------------------|--------------|---|--|---|
| Cannon et al. 2006 ² | 4 | Coronaire sterfte of elk cardiovasculair accident | SCL of ACS | OR 0,84 (0,80 tot 0,89) |
| | | Cardiovasculaire sterfte | SCL of ACS | OR 0,88 (0,78 tot 1,00) |
| | | Niet-cardiovasculaire sterfte | SCL of ACS | OR 1,03 (0,88 tot 1,20) |
| | | Totale sterfte | SCL of ACS | OR 0,94 (0,85 tot 1,04) |
| Afilalo et al. 2007 ³ | 6 | Totale sterfte | ACS | OR 0,75 (0,61 tot 0,93) |
| | | | SCL | OR 0,99 (0,89 tot 1,11) |
| | | | ACS et SCL | OR 0,93 (0,83 tot 1,04) |
| | | Majeur cardiovasculair accident | ACS | OR 0,86 (0,73 tot 1,01) |
| | | | SCL | OR 0,82 (0,75 tot 0,91) |
| | | | ACS en SCL | OR 0,72 (0,62 tot 0,83) |
| Hospitalisatie wegens hartfalen | ACS | OR 0,63 (0,46 tot 0,86) | | |
| | SCL | OR 0,77 (0,64 tot 0,92) | | |
| Murphy et al. 2007 ⁴ | 2 | Totale sterfte | ACS | HR 0,77 (0,63-0,95) |
| Josan et al. 2008 ⁵ | 7 | Myocardiinfarct of coronaire sterfte | ACS | OR 0,84 (0,72-0,97) |
| | | | SCL | OR 0,83 (0,77-0,91) |
| | | | ACS en SCL | OR 0,83 (0,77-0,91); I²=0% |
| | | CVA | ACS | OR 0,91 (0,61-1,35) |
| | | | SCL | OR 0,82 (0,71-0,95) |
| | | ACS en SCL | OR 0,83 (0,77-0,91) | |

Hoe deze verschillen interpreteren?

- de uitkomstmaten in de meta-analyses zijn niet dezelfde als de uitkomstmaten in de originele studies
- naargelang de gebruikte uitkomstmaat (soms een nieuwe samenstelling van een reeds samengesteld eindpunt) zijn de resultaten voor een bepaalde indicatie of voor de som van twee indicaties statistisch gezien gunstig of niet gunstig voor een hogere dosis
- de steekproefgrootte heeft een invloed op de effectgrootte; dit kan geïllustreerd worden met CVA als uitkomstmaat: geen significant verschil bij 8659 patiënten in studies over acuut coronair syndroom; significante meerwaarde van een intensieve behandeling bij 20 734 patiënten met stabiel coronair lijden; significant resultaat voor alle 29 393 patiënten (acuut coronair syndroom en stabiel coronair lijden)
- er is geen statistische heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies, maar wel een klinische heterogeniteit: de deelnemers in de verschillende studies hebben relatief uiteenlopende klinische kenmerken (diabetes, CABG, endoprothese).

De analyse van deze verschillende meta-analyses maant aan tot grote voorzichtigheid, vooral omwille van de klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies. Globale conclusies trekken en deze trachten te extrapoleren naar een specifieke doelgroep, is conceptueel gezien niet correct. We raken hiermee opnieuw aan één van de beperkingen van meta-analyses. Voor de praktijk brengen originele studies van goede methodologische kwaliteit soms meer bij dan een meta-analyse.

Referenties

1. Lemiengre M. Statines: hoe hoger de dosis, hoe beter? Minerva 2006;5(5):70-3.
2. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-45.
3. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2007;93:914-21.
4. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 trials). Am J Cardiol 2007;100:1047-51.
5. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008;178:576-84.