



**INTERNATIONAL
BIOMETRIC
SOCIETY**

Kommentare zum Abschnitt 7.3.8 Meta-Analysen (S. 137- 141)

Gemeinsame Stellungnahme von GMDS und IBS-DR

Autor: Oliver Kuß, Halle

Richtigerweise findet sich in diesem Kapitel die Aussage (S. 137), dass effizientere Auswertungsverfahren möglich sind, wenn individuelle Patientendaten aus Studien verfügbar sind. Es wird jedoch sowohl in der internationalen wissenschaftlichen Diskussion zu Meta-Analysen als auch im vorliegenden Methodenpapier nicht genügend beachtet, dass im Fall von binären Zielgrößen in der Regel (d.h. wenn volle Mehrfeldertafeln und nicht nur Effektschätzer angegeben sind) bereits individuelle Patientendaten vorliegen, jedenfalls was den Outcome und die Behandlung jedes einzelnen Patienten betrifft. Selbst beim bloßen Vorliegen von Effektschätzern (und entweder eines KIs oder eines sonstigen Maßes für die Schätzunsicherheit) können mit Hilfe der Methode von Di Pietrantonj (2006, vgl. Kapitel 7.3.10) Vierfeldertafeln rekonstruiert werden.

Die Anwendung der Standardmethoden (Modell mit festen oder zufälligen Effekten), die nur summarische Schätzer verwenden, ist hier wahrscheinlich nicht effizient und wir schlagen für die Zukunft eine Prüfung der Methoden vor, die die volle (individual-datenbasierte) Informationen ausnutzt (siehe z.B. Turner et al., 2000; Stijnen et al., 2010).

Hier kommen als erstes alle Methoden in Frage, die im weitesten Sinne in die Familie der logistischen Regressionsmodelle für korrelierte Beobachtungen fallen. Dafür steht eine Reihe von Modellen samt ihrer Schätzverfahren zur Verfügung (für einen Überblick siehe z.B. Agresti, 2002), erste Kandidaten sind sicherlich gemischte Modelle (PQL, numerische Integration mit Gauß-Quadratur), marginale Modelle (GEE), konditionale Modelle (Cox'sche Partial Likelihood), Modelle mit geschlossener Likelihood-Funktion (Beta-binomiale Regressionsmodelle) oder auch Modelle mit festem Studieneffekt (Standardmodell der logistischen Regression mit dem Studieneffekt als kategorieller Kovariable). Es liegen dafür bereits auch eine Reihe von Simulationsuntersuchungen vor (Ragunathan/li, 1993; Breslow et al., 1998; Platt et al., 1999; Gao, 2004).

Ein Vorteil dieser Modelle ist, dass sie die Annahme der festen und bekannten (die aber dann doch aus den Studien geschätzt werden müssen) Gewichte in den Standardverfahren vermeiden. Gemischte Modelle hätten darüber hinaus den Vorteil, dass nicht notwendigerweise nur ein zufälliger Therapieeffekt angenommen werden muss, sondern darüber hinaus auch studienspezifische Basisrisiken oder die Interaktion von Studien und Behandlung als zufällig angenommen werden können.



Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie e.V.

GMDS Geschäftsstelle

Industriestraße 154
D-50996 Köln

Telefon: +49 (0)221 37 99 47 55
Telefax: +49 (0)221 37 99 47 56

E-Mail: info@gmds.de
Internet: www.gmds.de

Geschäftsführung

Beatrix Behrendt

GMDS-Präsidenten

Prof. Dr. Heike Bickeböller
(Göttingen), Präsidentin

Prof. Dr. Paul Schmücker
(Mannheim), 1. Vizepräsident

Prof. Dr. Johannes Haerting
(Halle/Saale), 2. Vizepräsident

IBS-DR Geschäftsstelle

Heike Krubert
c/o Institut für Biometrie, Epidemiologie
und Informationsverarbeitung
Tierärztliche Hochschule
Hannover
Bünteweg 2
D-30559 Hannover

Telefon: +49 (0) 511 953 79 51
Telefax: +49 (0) 511 953 79 74

E-Mail: biometrische-gesellschaft@tiho-hannover.de

IBS-DR -Präsidenten

Prof. Dr. Katja Ickstadt (Dortmund),
Präsidentin

Dr. Richardus Vonk (Berlin),
Vizepräsident

Mittelfristig wünschenswert wäre aus unserer Sicht eine groß angelegte Simulationsuntersuchung, die die Standardverfahren mit all diesen Verfahren vergleicht. Dabei ist sicherzustellen, dass Simulationen nur in Parameterkonstellationen (Studiengröße, Anzahl der Studien, Größe der Effekte etc.) durchgeführt wird, die für das IQWiG relevant sind. Die Ermittlung dieser Konstellationen wäre dabei ein wichtiger Teil dieser Arbeit.

Sehr ausgewogen stellt sich der in Abschnitt D) beschriebene Umgang mit Studien mit einer geringen Zahl von Ereignissen dar. Die Empfehlung zur Verwendung der Yusuf-Peto-Methode entspricht hier dem aktuellen Forschungsstand. Allenfalls von der Praxis der 0,5-Korrektur von Nullzellen sollte abgewichen werden. Hier stellt die „Reciprocal-of-the-other-treatment-arm“-Methode von Sweeting et al., 2004, wohl eine geeignetere Methode dar.

Köln, 2. Februar 2012



Prof. Dr. Heike Bickeböller
- Präsidentin der GMDS -



Prof. Dr. Katja Ickstadt
- Präsidentin der IBS-DR -

Anhang: Literatur

Literatur

Agresti A. Categorical data analysis. 2. ed. New York, NY [u.a.]: Wiley, 2002.

Breslow N, Leroux B, Platt R. Approximate hierarchical modelling of discrete data in epidemiology. Stat Methods Med Res. 1998;7(1):49-62.

Di Pietrantonj C. Four-fold table cell frequencies imputation in meta analysis. Stat Med. 2006;25(13):2299-322.

Gao S. Combining binomial data using the logistic normal model. J Stat Comput Simul. 2004;74(4): 293-306.

Platt RW, Leroux BG, Breslow N. Generalized linear mixed models for meta-analysis. Stat Med. 1999;18(6):643-54.

Raghunathan TE, li Y. Analysis of binary data from a multicentre clinical trial. *Biometrika* 1993;80: 127-39.

Stijnen T, Hamza TH, Ozdemir P. Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Stat Med.* 2010;29(29):3046-67.

Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004;23(9):1351-75

Turner RM, Omar RZ, Yang M, Goldstein H, Thompson SG. A multilevel model framework for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med.* 2000;19(24):3417-32.