

Nutzen und Erkenntnisgewinn von Metaanalysen

Prof. Dr. Ulrike Held

Departement Biostatistik, EBPI
Universität Zürich
Rheuma-Workshop
11. Januar 2024

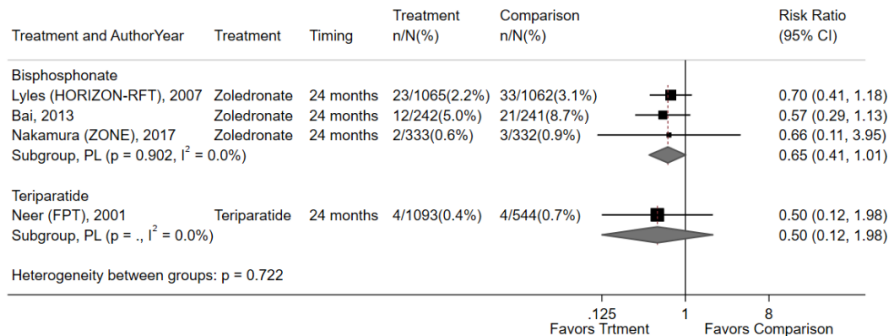


University of
Zurich^{UZH}

- 1 Einleitung und Zielsetzung
- 2 Metaanalyse Modelle
- 3 Relevante verwandte Themen
- 4 Zusammenfassung und Diskussion

Forest Plot: Effekt von Bisphosphonaten versus Placebo auf das Auftreten von Hüftfrakturen (12–36 Monate)

Postmenopausale Frauen



- Kennenlernen von Methoden zur Quantifizierung der Heterogenität einer Metaanalyse (MA)
- Erlernen von Methoden zur Erkennung von Publikationsbias
- Kennenlernen des GRADE Frameworks zur Entwicklung von Guidelines für die klinische Praxis
- MA von RCTs und anderen Studientypen

Disclaimer

Dieser Vortrag basiert auf der Annahme, dass vor der MA alle relevante Literatur zu einer spezifischen Forschungsfrage gefunden wurde, um evidenzbasierte Schlussfolgerungen zu ziehen.

Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians

Chelsea Ayers, MPH; Devan Kansagara, MD, MCR; Brittany Lazur, MPH; Rongwei Fu, PhD; Amy Kwon, MD; and Curtis Harrod, PhD, MPH

Background: The prevalence of osteoporosis is increasing in the United States.

Purpose: To evaluate low bone mass and osteoporosis treatments to prevent fractures.

Data Sources: Ovid MEDLINE ALL, Ovid Evidence Based Medicine Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and ClinicalTrials.gov from 2014 through February 2022.

CoE). Raloxifene and bazedoxifene for 36 months or more reduced radiographic vertebral but not clinical fractures (low to moderate CoE). Abaloparatide, teriparatide, and sequential romosozumab, then alendronate, may be more effective than bisphosphonates in reducing clinical fractures for 17 to 24 months in older postmenopausal females at very high fracture risk (low to moderate CoE). Bisphosphonates may reduce clinical fractures in older females with low bone mass (low CoE) and radiographic vertebral fractures in males with

Conclusion (Ayers et al., 2023)

Bisphosphonates, denosumab, abaloparatide, teriparatide, and romosozumab, followed by alendronate, reduce clinical fractures in postmenopausal females with osteoporosis.

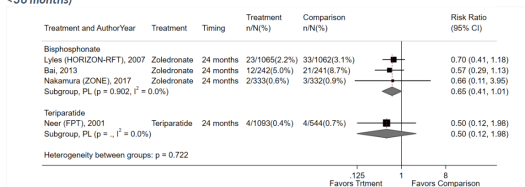
Abaloparatide and teriparatide increased withdrawals due to adverse events.

Longer duration bisphosphonate use may increase atypical femoral fracture risk and osteonecrosis of the jaw risk though these events were rare.

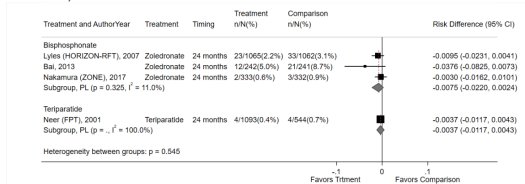
- 1 Einleitung und Zielsetzung
- 2 Metaanalyse Modelle**
- 3 Relevante verwandte Themen
- 4 Zusammenfassung und Diskussion

- Die Wahl ist Kontext-spezifisch
- Beispiel: Hüftfrakturen (Follow-up 12–36 Monate)
- Effektmass hier: Relatives Risiko (oben) und Risikodifferenz (unten)

Supplement Figure 3. Relative Pairwise Meta-analysis: Hip Fractures, Intervention vs. Placebo (12 to <36 months)



Supplement Figure 4. Absolute Pairwise Meta-analysis: Hip Fractures, Intervention vs. Placebo (12 to <36 months)



Effektmasse (paarweise Vergleiche)

- Binäre Outcome Daten:
Odds Ratio, Risk Ratio, Risikodifferenz, absolute Risikoreduktion
- Zähldaten: Rate Ratio
- Ereigniszeiten (bzw. Time-to-event Daten): Hazard Ratio
- Kontinuierliche Daten:
standardisierte oder rohe Mittelwertsdifferenz (SMD)

Follow-up

Oft haben unterschiedliche Studien unterschiedlich lange Follow-up Zeiten, dies muss berücksichtigt werden.

Eine MA ist ein zweistufiger Prozess.

- 1 Für jede Studie wird das Ergebnis bzgl. dem Effektmass berechnet (z.B. Risk Ratio = Relatives Risiko, RR).
- 2 Der gepoolte Effekt (z.B. gepooltes RR) wird als gewichteter Durchschnitt über die einzelnen Studien berechnet.
- 3 Das Gewicht entspricht häufig dem Inversen der Varianz der einzelnen Studien und reflektiert die Information, die jede Studie enthält.

Es gibt zwei MA Modelle:

- **Fixed oder common effect Modell, FE**

Annahme: alle beobachtete Variation zwischen den Studien wird durch Zufall verursacht.

- **Random effects Modell, RE**

Erlaubt, dass der zugrundeliegende Effekt zwischen den Studien variiert. Die Heterogenität wird mit I^2 und τ^2 quantifiziert.

- τ^2 hängt vom Effektmass ab, und ist daher schwierig zu interpretieren.
- I^2 wurde daher als alternatives Mass vorgeschlagen Higgins. Variiert zwischen 0 and 100 %.

Gepoolter Effekt: $\hat{\delta} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i}, i = 1, \dots, k$ Studien

wobei $\hat{w}_i = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2}$

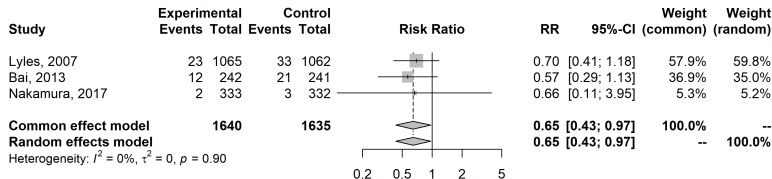
⇒ Es wird nur die Varianz innerhalb der einzelnen Studien berücksichtigt.

Gepoolter Effekt:
$$\hat{\delta} = \frac{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^* \hat{\theta}_i}{\sum_{i=1}^k \hat{w}_i^*}$$

wobei
$$\hat{w}_i^* = \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2 + \hat{\tau}^2}$$

⇒ Varianz innerhalb der Studien und **zwischen den Studien**
Es existieren viele verschiedene Methoden, um τ^2 zu schätzen.

Metaanalyse Bisphosphonate in R

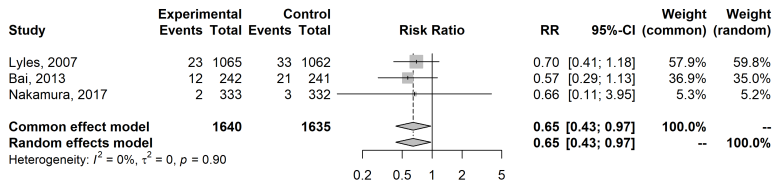


Interpretation: RE Modell: Bisphosphonate im Vergleich zu Placebo reduzieren das Risiko für Hüftfrakturen um ca. 35 %.

Details:

- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2

Metaanalyse Bisphosphonate in R und aus dem Paper



Treatment and AuthorYear	Treatment	Timing	Treatment n/N(%)	Comparison n/N(%)	Risk Ratio (95% CI)
Bisphosphonate					
Lyles (HORIZON-RFT), 2007	Zoledronate	24 months	23/1065(2.2%)	33/1062(3.1%)	0.70 (0.41, 1.18)
Bai, 2013	Zoledronate	24 months	12/242(5.0%)	21/241(8.7%)	0.57 (0.29, 1.13)
Nakamura (ZONE), 2017	Zoledronate	24 months	2/333(0.6%)	3/332(0.9%)	0.66 (0.11, 3.95)
Subgroup, PL ($p = 0.902$, $I^2 = 0.0\%$)					
					0.65 (0.41, 1.01)

Es wird im Paper jedoch genau das RR von 0.65 (95% CI 0.43 bis 0.97) beschrieben (Table 1).

- 1 Einleitung und Zielsetzung
- 2 Metaanalyse Modelle
- 3 Relevante verwandte Themen**
- 4 Zusammenfassung und Diskussion

GRADE Framework: Certainty of Evidence (CoE)

Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations

Intention: Translation von Qualität der Evidenz zur Empfehlung

Certainty

What it means

Very low

The true effect is probably markedly different from the estimated effect

Low

The true effect might be markedly different from the estimated effect

Moderate

The authors believe that the true effect is probably close to the estimated effect

High

The authors have a lot of confidence that the true effect is similar to the estimated effect

GRADE Framework: Certainty of Evidence (CoE)

Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations Intention: Translation von Qualität der Evidenz zur Empfehlung

Certainty **What it means**

Very low The true effect is probably markedly different from the estimated effect

Low The true effect might be markedly different from the estimated effect

Moderate The authors believe that the true effect is probably close to the estimated effect

High The authors have a lot of confidence that the true effect is similar to the estimated effect

Certainty can be rated down for:

- Risk of bias
- Imprecision
- Inconsistency
- Indirectness
- Publication bias

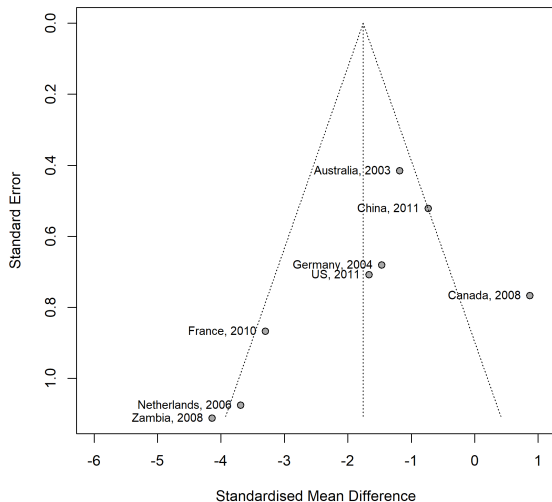
Certainty can be rated up for:

- Large magnitude of effect
- Dose-response gradient
- All residual confounding would decrease magnitude of effect (in situations with an effect)

- "Negative" Studienresultate (in Kombination mit kleinem n) sind **schwieriger** zu publizieren als positive (signifikante) Resultate
- Gründe hierfür sind **vielfältig**: Fehlende Motivation der Forschenden zur Publikation, fehlendes Interesse der Journals und Reviewer, sowie Interessenskonflikte
- Daher kann eine MA der publizierten Studienresultate den echten zugrundeliegenden Effekt **überschätzen**.

Visualisierung von Publikationsbias im Funnelplot

in R, library meta: `funnel(model)`; `metabias(model, k.min = 8)`



p-value
(Egger test): 0.14

Feldmann et al., 2021

Cognitive and Executive Function in Congenital Heart Disease: A Meta-analysis

Maria Feldmann, MD, PhD,^{a,b,*} Céline Bataillard,^{a,b,*} Melanie Ehrler,^{a,b} Cinzia Ullrich,^{a,b} Walter Knirsch, MD,^{b,e} Martina A. Gosteli-Peter, PhD,^c Ulrike Held, PhD,^{d,***} Beatrice Latal, MD, MPH^{a,b,***}

CONTEXT: Cognitive function and executive function (EF) impairments contribute to the long-term burden of congenital heart disease (CHD). However, the degree and profile of impairments are insufficiently described.

OBJECTIVE: To systematically review and meta-analyze the evidence on cognitive function and EF outcomes in school-aged children operated for CHD and identify the risk factors for an unfavorable outcome.

abstract

Held et al., 2015

WILEY  Online Library



Research Paper

Bayesian meta-analysis of test accuracy in the absence of a perfect reference test applied to bone scintigraphy for the diagnosis of complex regional pain syndrome

Ulrike Held , Florian Brunner, Johann Steurer, Maria M. Wertli

First published: 19 October 2015 | <https://doi.org/10.1002/bimj.201400155>  |

Metaanalyse von prognostischen Studien (Precision Medicine)

Reeve et al., 2023



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Title Ab

Cochrane Reviews ▾

Trials ▾

Clinical Answers ▾

About ▾

Help ▾

Cochrane Database of Systematic Reviews | [Review - Prognosis](#)

Prognostic models for predicting clinical disease progression, worsening and activity in people with multiple sclerosis




Kelly Reeve^a, Begum Irmak On^a, Joachim Havla, Jacob Burns, Martina A Gosteli-Peter, Albraa Alabsawi, Zoheir Alayash, Andrea Götschi, Heidi Seibold, Ulrich Mansmann^a, ✉ Ulrike Held^a Authors' declarations of interest

Version published: 08 September 2023 [Version history](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013606.pub2>  

- 1 Einleitung und Zielsetzung
- 2 Metaanalyse Modelle
- 3 Relevante verwandte Themen
- 4 Zusammenfassung und Diskussion

- MA sind komplex und die Heterogenität zwischen den Studien ist der schwierigste Aspekt.
- Die Evidenzbasis des gepoolten Effekts der MA hängt von der Qualität der einzelnen Studien ab.
- systematische Evaluationen eines wissenschaftlichen Gebiets → Defizite in Methodik und im Reporting häufig aufgedeckt → Verbesserung
- Die Beurteilung der Robustheit der Ergebnisse einer MA ist ein wichtiger Aspekt (Sensitivitätsanalyse)
- Das GRADE Framework hilft bei der Translation in die Guideline Entwicklung (CoE, Certainty of Evidence)
- Grundsätzlich können alle Fragestellungen (Studientypen) metaanalysiert werden, die Methodik / Outcomes sind unterschiedlich

-  Ayers, Chelsea et al. (Feb. 2023). “Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: A living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians”. en. In: *Ann. Intern. Med.* 176.2, pp. 182–195.
-  Feldmann, Maria et al. (Oct. 2021). “Cognitive and executive function in congenital heart disease: A meta-analysis”. en. In: *Pediatrics* 148.4, e2021050875.
-  Held, Ulrike et al. (Nov. 2015). “Bayesian meta-analysis of test accuracy in the absence of a perfect reference test applied to bone scintigraphy for the diagnosis of complex regional pain syndrome”. en. In: *Biom. J.* 57.6, pp. 1020–1037.



Reeve, Kelly et al. (Sept. 2023). “Prognostic models for predicting clinical disease progression, worsening and activity in people with multiple sclerosis”. en. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* 9.9, p. CD013606.