

# LUNCH & LEARN

## Metaanalysen: Einführung

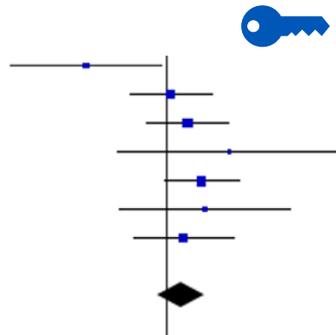
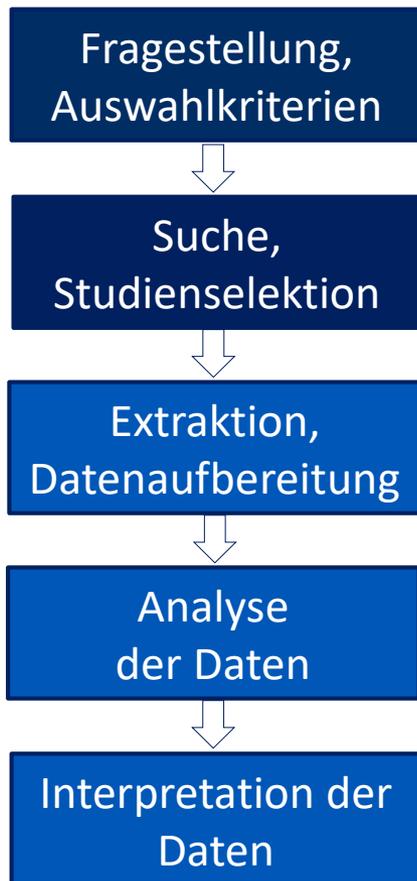


**Referent\*in:** Dr. Waldemar Siemens

**Moderation:** Dr. Anja Dahten



# SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN: Grundlagen der Metaanalyse



**Warum Metaanalysen**  
**Arten von Metaanalysen**  
**Graphische Darstellung**

# Darlegung von Interessenskonflikten

- wissenschaftliche Mitarbeiter\*innen der Cochrane Deutschland Stiftung [WS & AD] und des Institutes für Evidenz in der Medizin [WS]
- 2020 bis 2021 Statistiker bei Roche Pharma AG (Grenzach-Wyhlen) [WS]

# Lernziele

- das Prinzip der Metaanalyse verstehen
- interfragen, wann eine Metaanalyse Sinn macht
- in der Lage sein, die Ergebnisse einer Metaanalyse anhand eines Forest Plots zu interpretieren



# Übersicht

---

**01** Konzept der Metaanalyse

---

**02** Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

---

**03** Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

---

**04** Ausblick

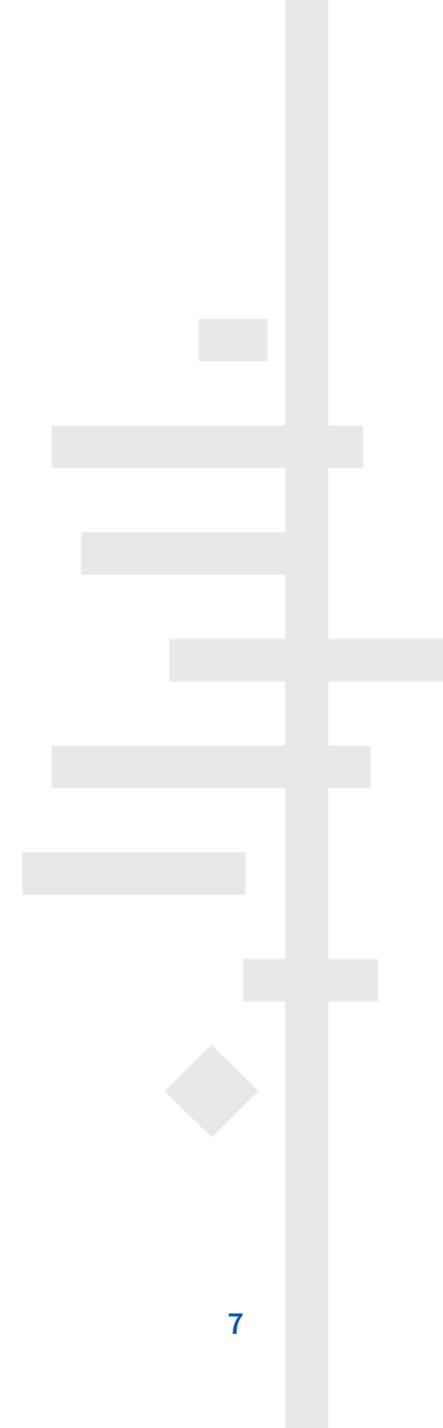
---

## Konzept der Metaanalyse

- **Metaanalyse = Zusammenfassung** der Ergebnisse mehrerer Einzelstudien (mit gleicher Fragestellung) zu einem gemeinsamen Schätzer – falls dies sinnvoll ist
- Teil einer **systematischen Übersichtsarbeit** (Systematic Review)
- In jeder Studie wird der Therapieeffekt mittels einer **Maßzahl** geschätzt (bei binärer Zielgröße gewöhnlich RR oder OR)
- **Gemeinsamer Schätzer** für den Therapieeffekt: berechnet aus den Ergebnissen der Einzelstudien, **gewichtet** nach Informationsgehalt
- **Visualisierung** einer Metaanalyse: Forest Plot

## Warum wird eine Metaanalyse gemacht?

- Quantifizieren der Wirksamkeit (oder des Schadens) einer Behandlung und der Unsicherheit
- Erhöht Power
- Verbessert Präzision
- Unterschiede zwischen Studien werden anschaulicher
- Widerspruch zwischen Studienergebnissen auflösen
- Neue Hypothesen generieren



## Wann sollte *keine* Metaanalyse gemacht werden?

### Äpfel mit Birnen vergleichen



- Jede Studie muss die gleiche Frage haben
  - ▶ Vergleich und Endpunkte betrachten
  - ▶ Erfordert subjektive Einschätzung (→ klinische Expertise)
- Wenn eine breit gefächerte Auswahl von Studien kombiniert wird, kann auch nur eine weitgefaste Frage beantwortet werden.
- Wenn die Studien zu unterschiedlich sind,
  - ▶ ist die Antwort möglicherweise nicht aussagekräftig oder
  - ▶ tatsächliche Studieneffekte werden nicht sichtbar.

## Wann sollte *keine* Metaanalyse gemacht werden?

“garbage in – garbage out” 

- Eine Metaanalyse ist nur so gut wie die eingeschlossenen Studien
- Ergebnisse der Metaanalyse sind verzerrt, wenn:
  - ▶ eingeschlossene Studien verzerrt sind (Risiko für Bias!)
  - ▶ z. B. Publikations-Bias, Reporting-Bias etc. vorliegen

# Übersicht

---

**01** Konzept der Metaanalyse

---

**02** Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

---

**03** Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

---

**04** Ausblick

---

# Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

## Hypothetischer Review: Koffein und Kopfschmerzen

koffeinhaltiger Kaffee

vs.

entkoffeinerter Kaffee

- Vergleich: Koffeinhaltiger vs koffeinfreier Kaffee bei gesunden Erwachsenen
- Outcome: Kopfschmerz
- Effektmaße:
  - ▶ Kopfschmerz: Risk Ratio (RR), absolute Risikodifferenz (RD)

## Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

---

<b>Kopfschmerz</b>	<b>Koffein</b>	<b>Koffeinfrei</b>
<b>Amore-Coffea 2000</b>	2/31	10/34
<b>Deliciozza 2004</b>	10/40	9/40
<b>Mama-Kaffa 1999</b>	12/53	9/61
<b>Morrocona 1998</b>	3/15	1/17
<b>Norscafe 1998</b>	19/68	9/64
<b>Oohlahlazza 1998</b>	4/35	2/37
<b>Piazza-Allerta 2003</b>	8/35	6/37

---

## Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

Kopfschmerz	Koffein	Koffeinfrei	Risk Ratio
<b>Amore-Coffea 2000</b>	2/31	10/34	0,22
<b>Deliciozza 2004</b>	10/40	9/40	1,11
<b>Mama-Kaffa 1999</b>	12/53	9/61	1,53
<b>Morrocona 1998</b>	3/15	1/17	3,40
<b>Norscafe 1998</b>	19/68	9/64	1,99
<b>Oohlahlazza 1998</b>	4/35	2/37	2,11
<b>Piazza-Allerta 2003</b>	8/35	6/37	1,41
<b>Gepoolter (gewichteter) Schätzer</b>			<b>1,34</b>

- Für dichotome Maße: Pooling auf Log-Skala!
- Gewichtung der Studienschätzer
  - ▶ Simples Zusammenzählen kann zu Fehlern führen (Simpson Paradoxon)
  - ▶ Unterschiedlich große Studien sollten unterschiedlich gewichtet werden

## Gemeinsamer Schätzer und Gewichte

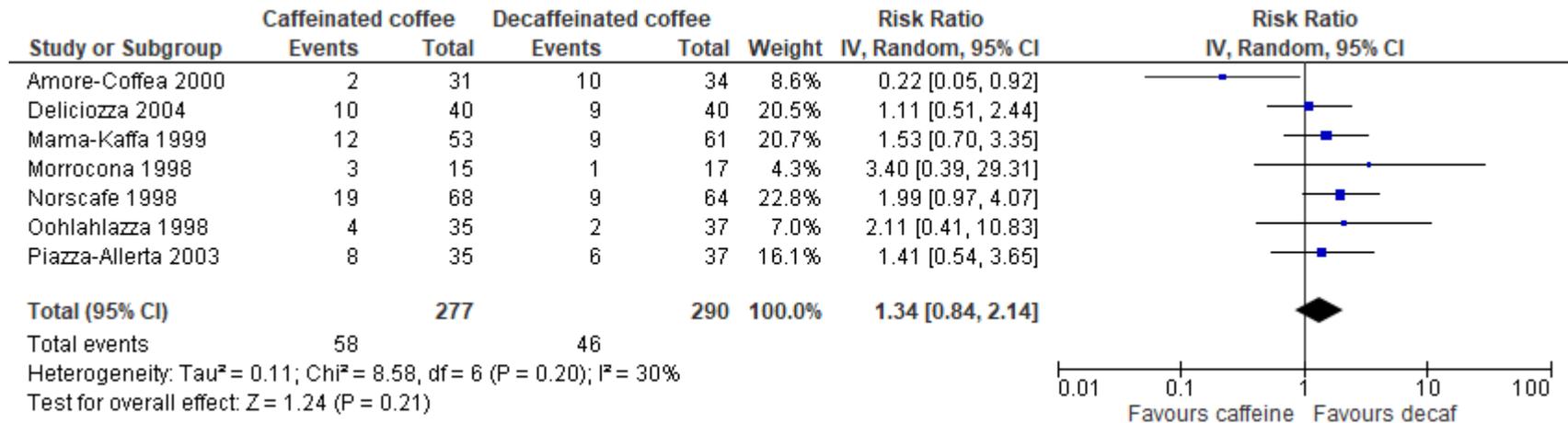
Studien, die mehr Informationen beitragen, erhalten mehr Gewicht

- Mehr TeilnehmerInnen → mehr Ereignisse
- Mehr Ereignisse → höhere Präzision (engeres Konfidenzintervall)
- Berechnung des gepoolten Schätzers mittels (Studien)-Schätzer und Varianz
- Gewichtungsmethode: Inverse-Varianz-Methode

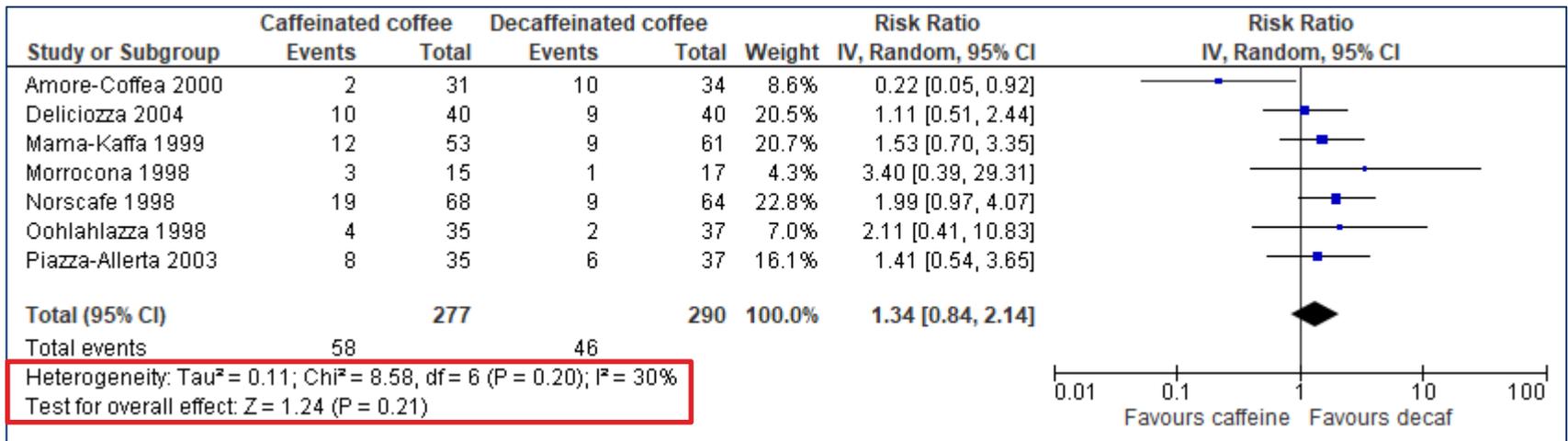
$$\text{Gewicht} = \frac{1}{\text{Varianz der Schätzer}} = \frac{1}{\text{SE}^2}$$

$$\text{Gepoolter Schätzer} = \frac{\text{Summe von (Schätzer} \times \text{Gewicht)}}{\text{Summe aller Gewichte}}$$

## Forest Plot: Koffein und Kopfschmerzen



## Forest Plot: Kennwerte für Heterogenität und Gesamteffekt



- **Tau<sup>2</sup>** = Zwischenstudienvarianz der Studieneffektschätzer
- **Chi<sup>2</sup>** = Teststatistik der Chi<sup>2</sup> Verteilung mit 6 Freiheitsgraden (df) und dem p-Wert 0.20 des Chi<sup>2</sup> Tests für Heterogenität (niedriger p-Wert: Evidenz für Heterogenität)
- **I<sup>2</sup>** = Relatives Maß für Heterogenität, das die Prozentzahl der Variabilität aufgrund von wahrer Heterogenität statt zufälliger Unterschiede der Studienschätzer beschreibt
- **Z** = Teststatistik Z der Standardnormalverteilung mit entsprechenden p-Wert (0.21)

# Übersicht

---

**01** Konzept der Metaanalyse

---

**02** Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

---

**03** Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

---

**04** Ausblick

---

# Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

## Hypothetischer Review: Koffein und Blutdruck

koffeinhaltiger Kaffee

vs.

entkoffeinerter Kaffee

- Vergleich: Koffeinhaltiger vs koffeinfreier Kaffee bei gesunden Erwachsenen
- Outcome: Blutdruck
- Effektmaße:
  - ▶ Blutdruck: Mittelwertdifferenz (MD)

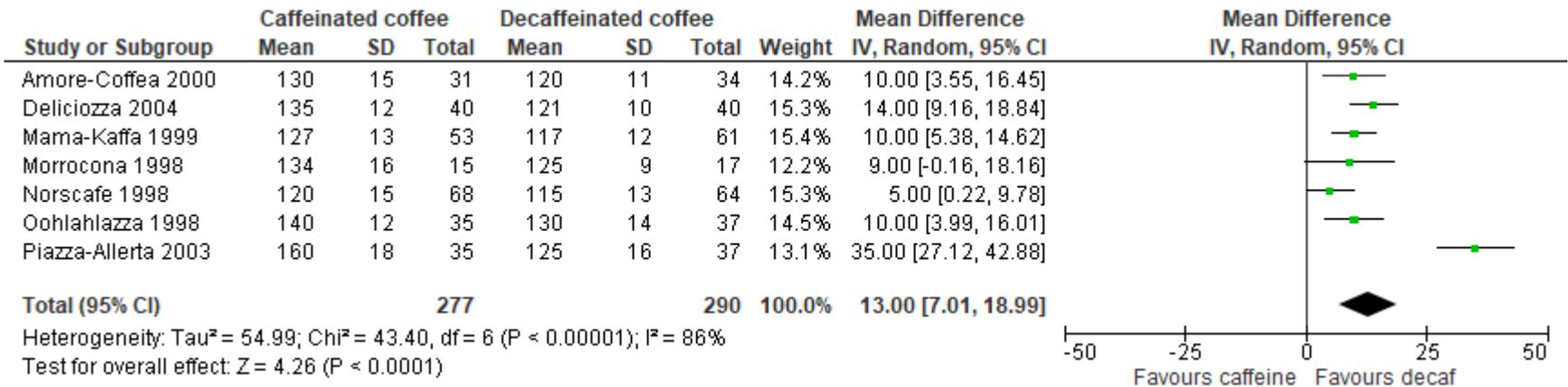
## Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

Blutdruck (mmHg)	Koffein			Koffeinfrei		
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total
<b>Amore-Coffea 2000</b>	130	15	31	120	11	34
<b>Deliciozza 2004</b>	135	12	40	121	10	40
<b>Mama-Kaffa 1999</b>	127	13	53	117	12	61
<b>Morrocona 1998</b>	134	16	15	125	9	17
<b>Norscafe 1998</b>	120	15	68	115	13	64
<b>Oohlahlazza 1998</b>	140	12	35	130	14	37
<b>Piazza-Alerta 2003</b>	160	18	35	125	16	37

## Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

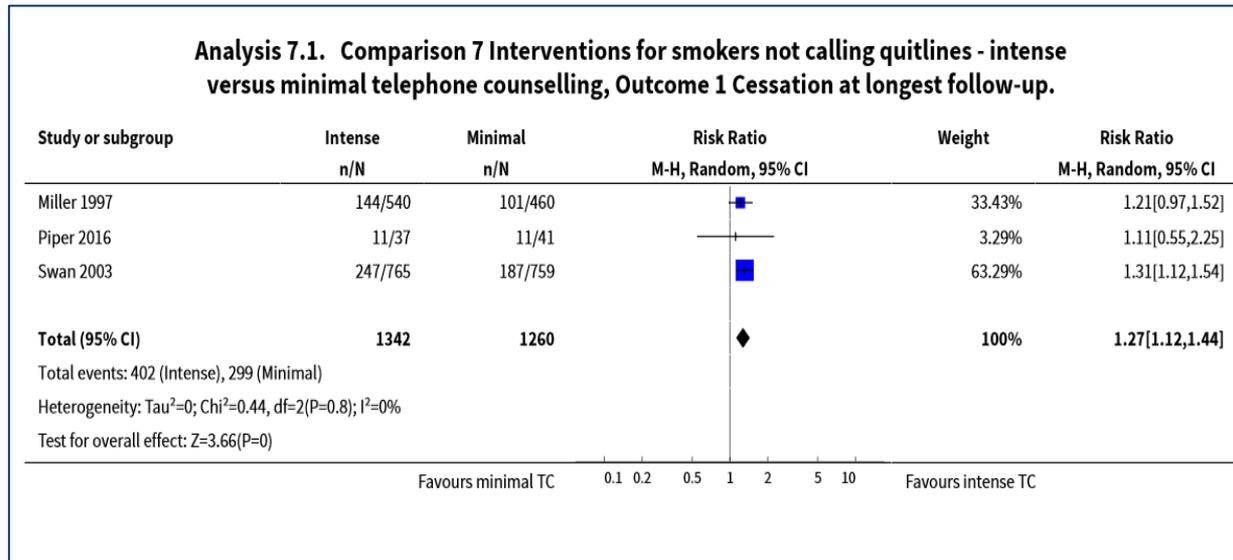
Blutdruck (mmHg)	Koffein			Koffeinfrei			MD
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
<b>Amore-Coffea 2000</b>	130	15	31	120	11	34	10
<b>Deliciozza 2004</b>	135	12	40	121	10	40	14
<b>Mama-Kaffa 1999</b>	127	13	53	117	12	61	10
<b>Morrocona 1998</b>	134	16	15	125	9	17	9
<b>Norscafe 1998</b>	120	15	68	115	13	64	5
<b>Oohlahlazza 1998</b>	140	12	35	130	14	37	10
<b>Piazza-Alerta 2003</b>	160	18	35	125	16	37	35
<b>Gepoolter (gewichteter) Schätzer</b>							<b>13</b>

## Forest Plot: Koffein und Blutdruck



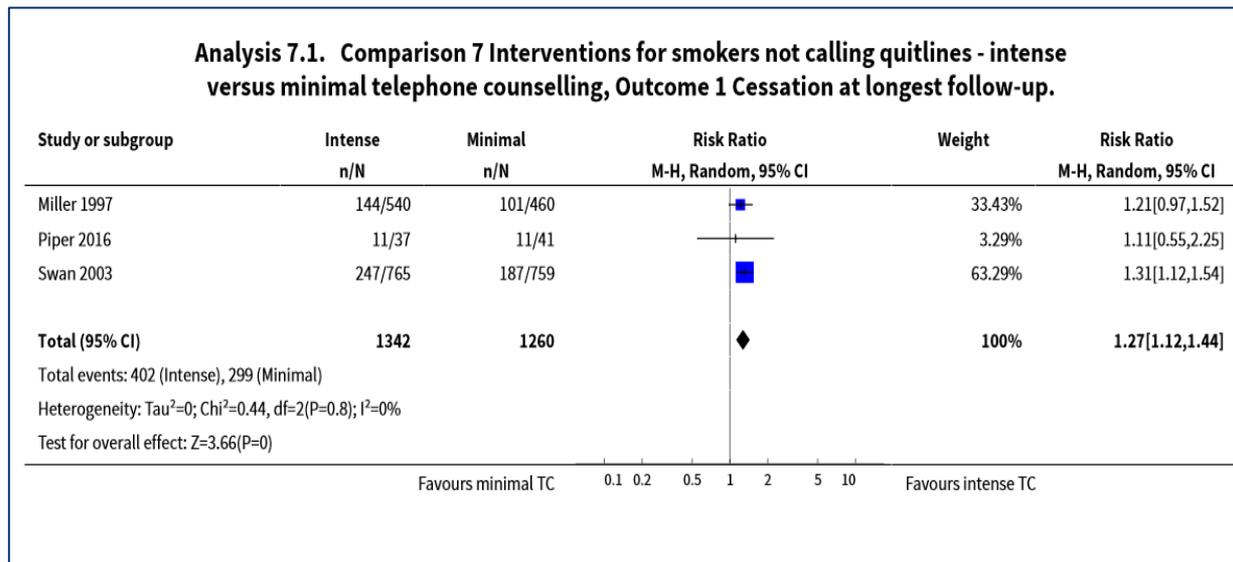
## Übung: Welche Aussage(n) treffen auf den Forest Plot zu?

- Swan 2003: bekommt das meiste Gewicht
- Piper 2016: das 95% KI überschneidet die Nulleffekt-Linie nicht
- Gepoolter Effekt: Beratung erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entwöhnung
- Gepoolter Schätzer: das 95% KI ist präzise



## Übung: Welche Aussage(n) treffen auf den Forest Plot zu?

- Swan 2003: bekommt das meiste Gewicht
- Piper 2016: das 95% KI überschneidet die Nulleffekt-Linie nicht
- Gepoolter Effekt: Beratung erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entwöhnung
- Gepoolter Schätzer: das 95% KI ist präzise



# Übersicht

---

**01** Konzept der Metaanalyse

---

**02** Dichotome Metaanalyse: Koffein und Kopfschmerzen

---

**03** Kontinuierliche Metaanalyse: Koffein und Blutdruck

---

**04** Ausblick

---



## Review Manager (RevMan)

There are two versions of Cochrane RevMan: RevMan Web (online) and RevMan 5 (desktop)



# Cochrane RevMan

**ReviewManager (RevMan) is Cochrane's bespoke software for writing Cochrane Reviews.**

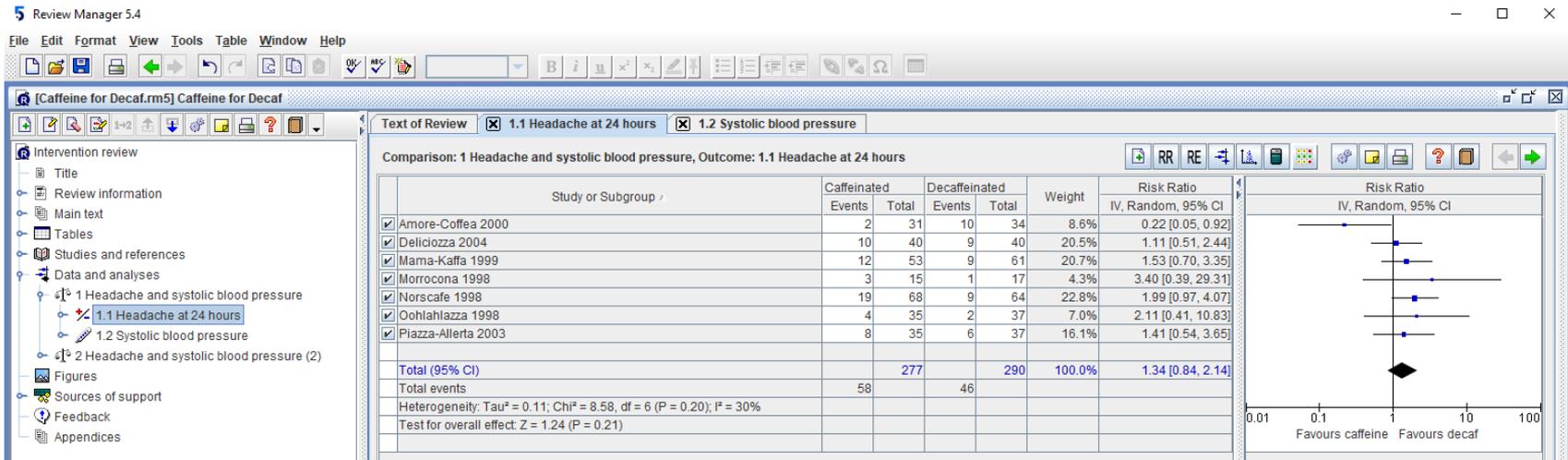
► **RevMan Web** has been designed to integrate with other systematic review software and new features and updates are added regularly. Cochrane Review authors can [log in to RevMan Web](#) to view the dashboard (all reviews) and edit reviews online (all reviews other than diagnostic test accuracy reviews).

Watch our [5-minute YouTube tutorial](#) for authors using RevMan Web.

RevMan Web is now available for non-Cochrane reviews. Click [here](#) to find out more.

► **RevMan 5** is the desktop version of the software used [for editing reviews not currently editable in RevMan Web](#) (diagnostic test accuracy reviews), [for non-Cochrane reviews](#), and [for offline working](#). You can use RevMan 5 alongside RevMan Web if needed.

# Software: RevMan 5

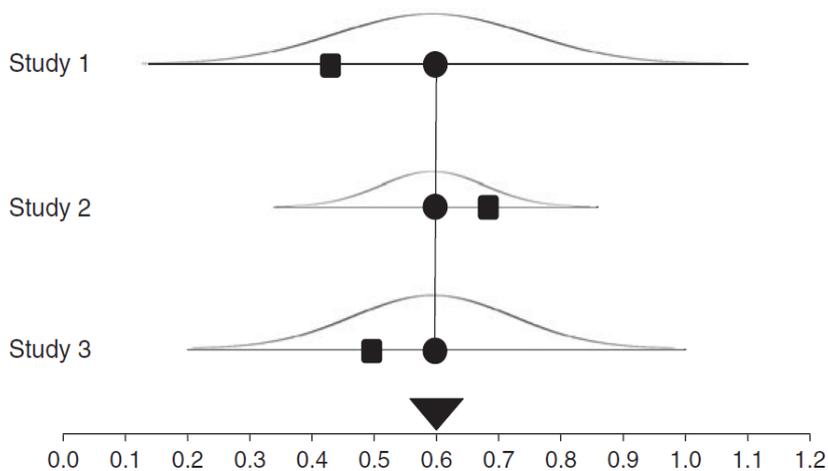


## Software Download

# “Fixed-effect” und “random-effects” Modell

## fixed(*common*)-effect:

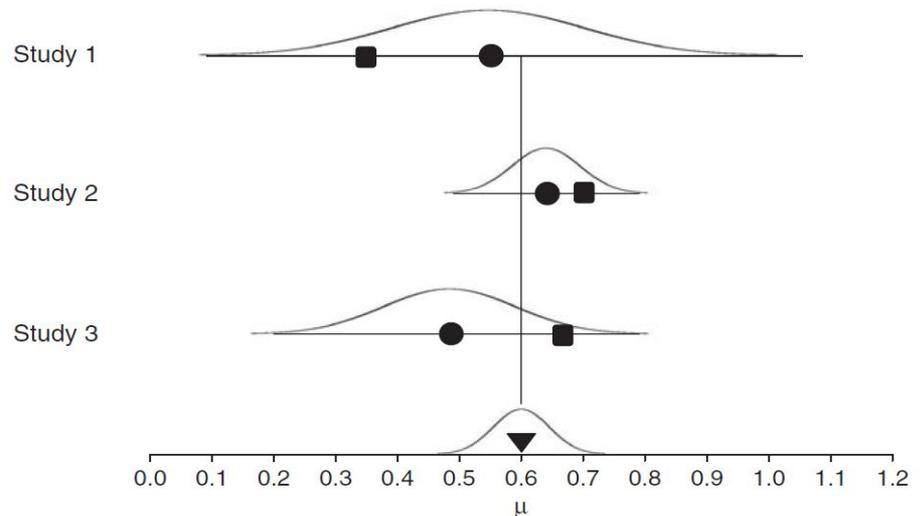
- ▶ Allen Studien liegt der gleiche „wahre“ Therapieeffekt zugrunde
- ▶ Unterschiede in den geschätzten Therapieeffekten sind ausschließlich auf die Zufallsstreuung zurückzuführen



Borenstein et al., 2009

## random-effects:

- ▶ Unterschiedliche Effekte für jede Studie (Normalverteilungsannahme)
- ▶ Kleinere Studien bekommen mehr Gewicht als beim „fixed-effect“ Modell



# Heterogenität in Metaanalysen

In Metaanalysen kann man verschiedene **Arten von Heterogenität** unterscheiden:

- klinische Heterogenität
- methodische Heterogenität
- zufällige Schwankungen

Messbar als (statistische) Heterogenität

Higgins & Thomas, 2022

## Frage:

Ist es **sinnvoll**, die einzelnen Studienergebnisse zusammenfassen?

⇒ dafür betrachten wir die **statistische Heterogenität**, die klinisch relevant und statistisch signifikant sein kann oder nicht

- Cochran's  $Q$  (Chi<sup>2</sup>-Test)
- Higgins' und Thompson's  $I^2$
- Interstudienvarianz  $\tau^2$
- 95% Prädiktionsintervalle (basierend auf  $\tau^2$  bzw.  $\tau$ )

# Heterogenität in Metaanalysen

Bei **sehr starker Heterogenität** reicht das Random Effects Modell **nicht** aus!

## Untersuchungen der Ursache der Heterogenität:

- **Sensitivitätsanalysen**
  - ▶ Untersuchen, ob der Ausschluss einzelner Studien aus der Analyse einen starken Einfluss auf das Ergebnis hat.
- **Subgruppenanalysen**
  - ▶ Studien nach vorab spezifizierten Faktoren gruppieren.
- **Metaregression**
  - ▶ Outcome Variable wird durch erklärende Variable(n) vorhergesagt.

Bei sehr starker Heterogenität sollte in Erwägung gezogen werden, auf eine formale Metaanalyse zu verzichten und die gefundenen Ergebnisse **ohne einen gemeinsamen Schätzer** darzustellen und zu diskutieren.

## Fazit

- Die **Metaanalyse** ist ein statistisches Verfahren, um über Studien hinweg einen gepoolten Effektschätzer zu berechnen.
- Dabei werden die einzelnen Studien anhand ihres Informationsgehalts **gewichtet**.
- **Forest Plots** stellen die Ergebnisse einer Metaanalyse graphisch dar.
- Auch in Metaanalysen sind alle Schätzer ungenau und sollten immer mit **Konfidenzintervallen** berichtet werden.
- Je nach erwarteter Heterogenität des wahren Effekts sind verschiedene Modelle für primäre Analyse vor der Analyse zu definieren (häufig **Random Effects Modell**).

# Literaturverzeichnis (1)

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Wiley 2009.

Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991 Apr 13;337(8746):867-72. doi: 10.1016/0140-6736(91)90201-y.

von Elm E, Röllin A, Blümle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly*. 2008 Apr 5;138(13-14):197-203.

Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997 Aug 2;350(9074):326-9. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02419-7.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Cochrane, 2021. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

## Literaturverzeichnis (2)

IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jul 12;6(7):e010247.

Meinertz T, Kasper W, Schumacher M, Just H. The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988 Sep 1;62(7):347-51. doi: 10.1016/0002-9149(88)90956-3.

Olkin I. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 1995 Jan;48(1):133-46; discussion 147. doi: 10.1016/0895-4356(94)00136-e.

Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I<sup>2</sup> in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Medical Research Methodology* 2008

Review Manager (RevMan). Version (5.4.0). The Cochrane Collaboration, (2020). Available at <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>

Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA et al.. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2011



# Weiterführende Cochrane Workshops



## Metaanalysen (Grundlagen)

17.-18.11. & 22.-23.11.22

**Online** (Wir verwenden **Zoom** als Schulungssoftware - weitere Informationen zur Nutzung finden Sie [hier](#).)

**Zielgruppe:** Dieser viertägige Grundlagen-Workshop (4 halbe Tage) richtet sich an Gesundheitswissenschaftler\*innen und Studierende, Mediziner\*innen sowie Gesundheitsfachkräfte, die sich im Rahmen von Evidenzsynthesen mit Metaanalysen beschäftigen oder sich methodisch im Bereich Metaanalysen weiterbilden möchten.

**Inhalte und Ziele:** Die Teilnehmenden kennen die wesentlichen methodischen Aspekte von Metaanalysen und können die Ergebnisse dieser sowohl interpretieren als auch kritisch hinterfragen. Dazu werden in interaktiven Vorträgen und Übungen die Grundlagen folgender Themenbereiche vermittelt:

- Methodik von Metaanalysen
- p-Wert und 95% Konfidenzintervalle
- Dichotome und kontinuierliche Effektmaße
- Common(=fixed)-effect model und random-effects model
- Exploration von Heterogenität in Metaanalysen



# Weiterführende Cochrane Workshops

## Unsere Workshops <sup>\*aktuelle Termine</sup>

- [Systematische Übersichtsarbeiten nutzen](#)  
*Systematische Übersichtsarbeiten finden, kritisch bewerten, interpretieren & nutzen*
- **Systematische Übersichtsarbeiten erstellen**  
*Von der klinischen Studie zum systematischen Review*
- **Systematische Literaturrecherche (Grundlagen)**  
*Relevante Literatur suchen und finden*
- **NEU Metaanalysen (Grundlagen)** <sup>\*online</sup>  
*Metaanalysen verstehen, interpretieren und hinterfragen*
- **Lunch & Learn (Kurzwebinare)** <sup>\*online</sup>  
*Aspekte systematischer Übersichtsarbeiten im einstündigen Lunchpaket*
- **Cochrane Reviews - Basiskurs für Autor\*innen**  
*Methoden zur Erstellung eines Cochrane Reviews vertiefen*
- **Systematische Literaturrecherche - Suchstrategien für Expert\*innen** <sup>\*online</sup>  
*Für systematische Übersichtsarbeiten, Entwicklung von HTAs & Leitlinien*
- **NEU Systematische Übersichtsarbeiten prognostischer Studien** <sup>Freiburg i. Br.</sup>  
*Prognostische Faktoren und prognostische Modelle*
- [Metaanalyse mit R](#)  
*Statistische Analysen mit der frei verfügbaren Software R*
- [Evidenz diagnostischer Studien](#)  
*Verstehen, bewerten, GRADEen*

- 
- [GRADE-CERQual](#)  
Institut für Evidenz in der Medizin, Uniklinik Freiburg
  - [GRADE \(Grund- und Aufbaukurs\)](#)   
Institut für Evidenz in der Medizin, Uniklinik Freiburg



# Wir informieren Sie gern über neue Termine

**Unsere Empfehlung:** Melden Sie sich auf unserer **Interessant\*innen-Liste für Workshops von Cochrane Deutschland** an. Wir informieren Sie individuell über neue Termine und den Start der Online-Anmeldungen für unsere Veranstaltungen im Frühjahr & Herbst.

Ihr Workshop-Team von Cochrane Deutschland

## Einfach klicken und anmelden

# Lunch & Learn

**2022**

## **Systematische Literaturrecherche**

- Literaturrecherche auf Basis einer wissenschaftlichen Fragestellung (PICO)

## **Grundlagen der Metaanalyse**

- Heterogenität
- Einführung in die Software Revman





Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

[workshops@cochrane.de](mailto:workshops@cochrane.de)

Teilen Sie uns gern Ihre **Themenwünsche**  
zu **Lunch & Learn** mit.

**Ihr Feedback** 

