

LUNCH & LEARN

Metaanalysen: Heterogenität



Referent*in: Dr. Waldemar Siemens

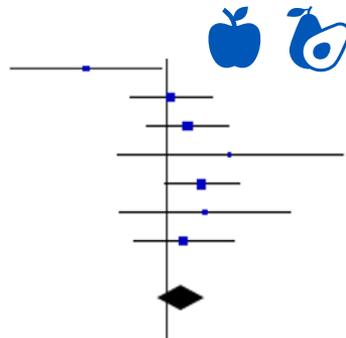
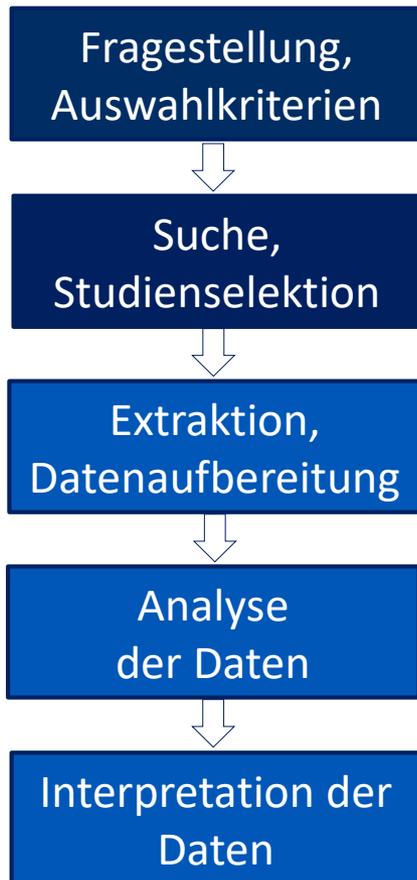
Moderation: Dr. Anja Dahten



Darlegung von Interessenskonflikten

- Wissenschaftliche Mitarbeiter*in der Cochrane Deutschland Stiftung [WS & AD]
- Wissenschaftliche Mitarbeiter des Institutes für Evidenz in der Medizin [WS]

SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN: Metaanalyse: Heterogenität



Arten der Heterogenität
Modelle
Interpretation

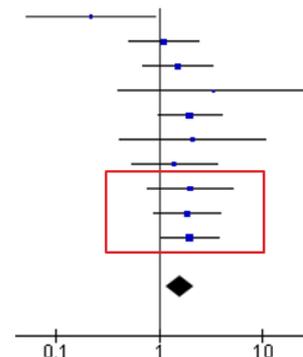
Lernziele

Die Teilnehmenden...

- kennen die verschiedenen Arten der Heterogenität.
- können das common-effect Modell vom random-effects Modell unterscheiden.
- wissen, welche Möglichkeiten es im Umgang mit Heterogenität in Metaanalysen gibt.

Rückblick: Konzept der Metaanalyse

- **Metaanalyse = Zusammenfassung** der Ergebnisse mehrerer Einzelstudien (mit gleicher Fragestellung) zu gemeinsamem Schätzer
- Teil einer **systematischen Übersichtsarbeit** (Systematic Review)
- Therapieeffekt mittels einer **Maßzahl** geschätzt (z. B. Risk Ratio)
- **Gewichteter gemeinsamer Schätzer** für den Therapieeffekt, Power
- **Visualisierung** einer Metaanalyse: Forestplot
- **“garbage in – garbage out”**



Überblick

01 Arten von Heterogenität

02 Fixed-/common-effect und random-effects Modell

03 Umgang mit Heterogenität in Metaanalysen

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?

Ist die Zusammenfassung aus klinischer und methodischer Sicht gerechtfertigt?

Quantifizierung der statistischen Heterogenität

- 95% Prädiktionsintervalle (basierend auf τ^2 bzw. τ)
- Higgins' und Thompson's I^2
- Chi²-Test von Cochran's Q
- Interstudienvarianz τ^2

Überblick

01 Arten von Heterogenität

02 Fixed-/common-effect und random-effects Modell

03 Umgang mit Heterogenität in Metaanalysen

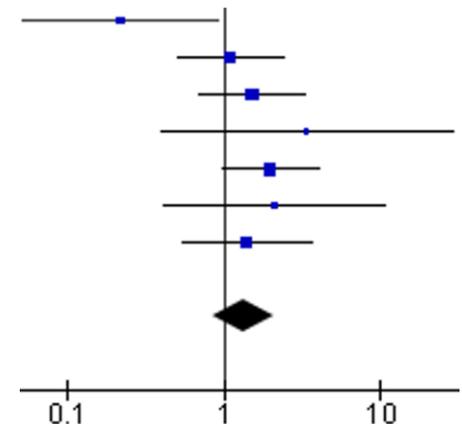
Gemeinsamer Schätzer und Gewichte

Studien, die mehr Informationen beitragen, erhalten mehr Gewicht

- Mehr Teilnehmer*innen → mehr Ereignisse
- Mehr Ereignisse → höhere Präzision (engeres Konfidenzintervall)
- Berechnung des gepoolten Schätzers: Studienschätzer und Varianz
- Gewichtungsmethode: Inverse-Varianz-Methode

$$\text{Gewicht} = \frac{1}{\text{Varianz des Schätzers}} = \frac{1}{SE^2}$$

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

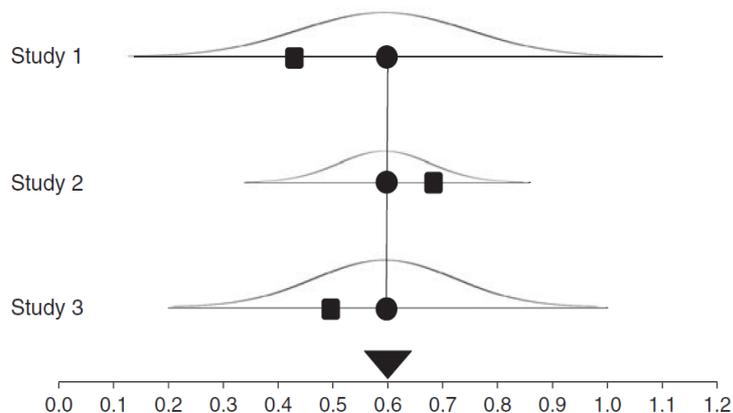


Fixed-/common-effect vs random-effects Modell

Common-effect Modell:

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

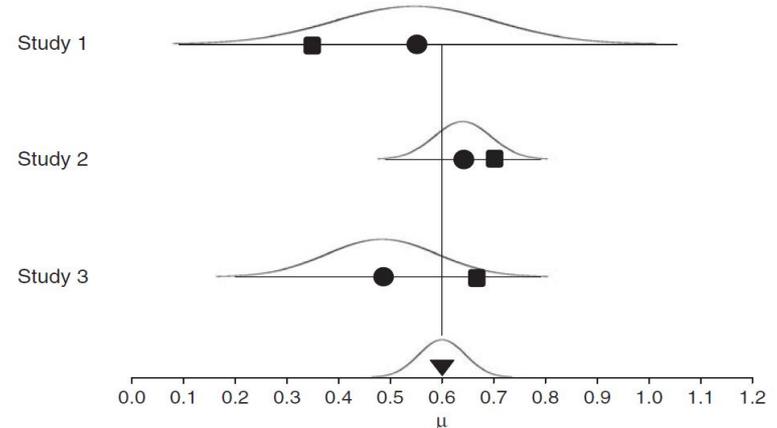
$$\text{Gewicht } w_j = \frac{1}{SE(x_j)^2} \text{ (Intrastudienvarianz)}$$



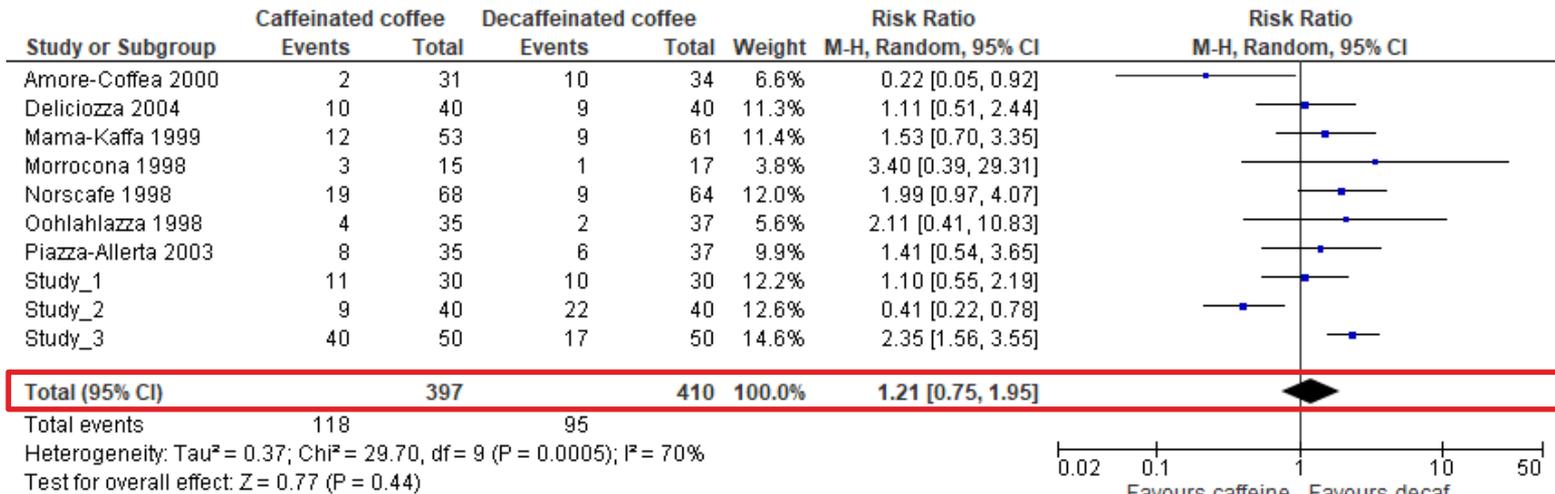
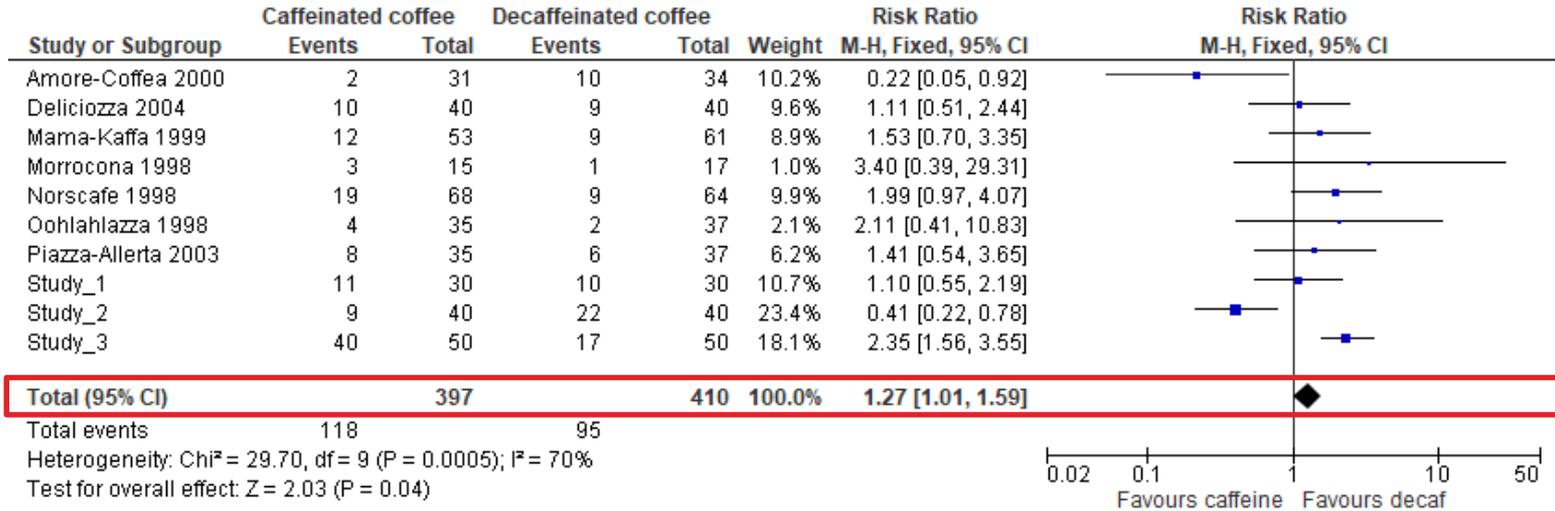
Random-effects Modell :

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

$$\text{Gewicht } w_j = \frac{1}{SE(x_j)^2 + \tau^2} \text{ (Intrastudienvarianz + Interstudienvarianz } \tau^2)$$



Einfluss des Modells



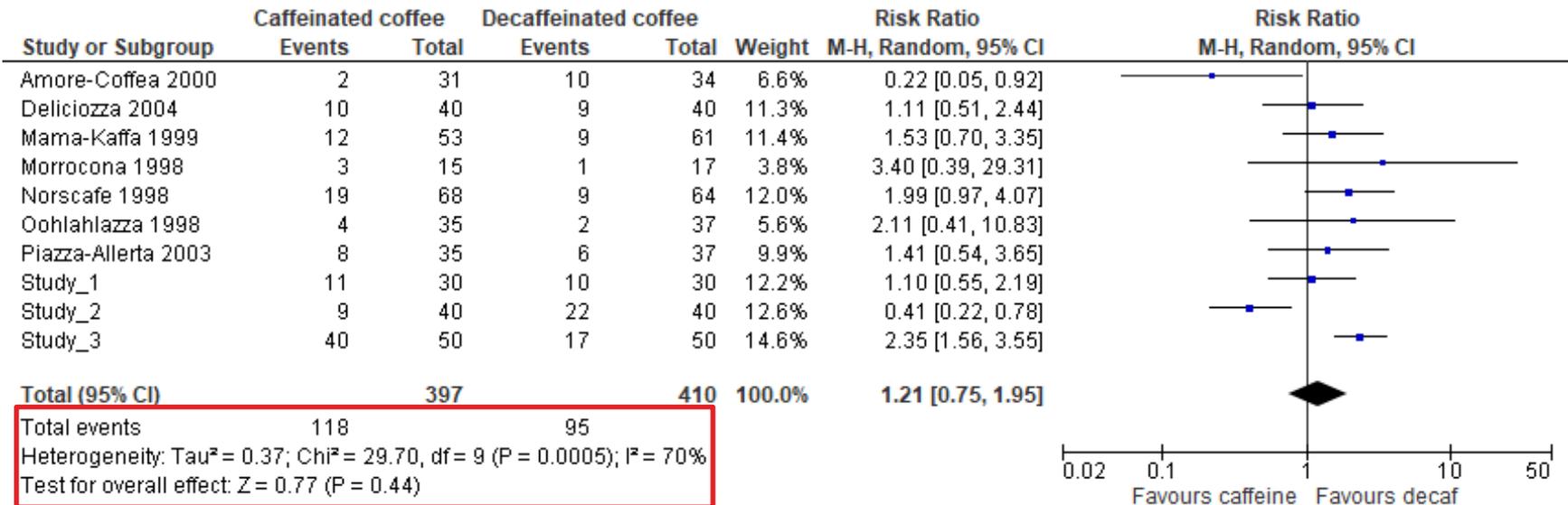
Übersicht

01 Arten von Heterogenität

02 Fixed-/common-effect und random-effects Modell

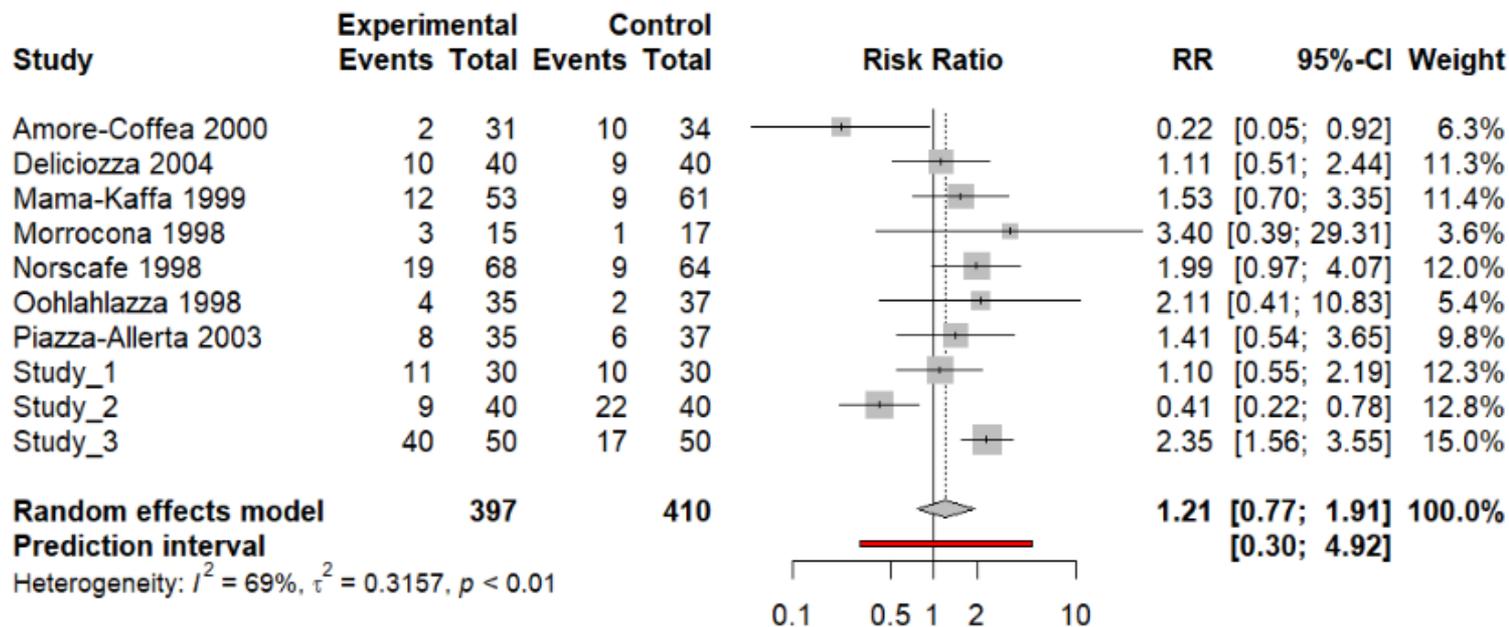
03 Umgang mit Heterogenität in Metaanalysen

Quantifizierung der statistischen Heterogenität



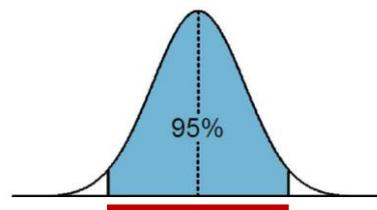
- **Tau²** = Zwischenstudienvarianz der Studieneffektschätzer
- **Chi²** = Teststatistik der Chi² Verteilung mit den Freiheitsgraden (df) und dem p-Wert des Chi² Tests für Heterogenität (niedriger p-Wert: Evidenz für Heterogenität)
- **I²** = Relatives Maß für Heterogenität, das die Prozentzahl der Variabilität aufgrund von wahrer Heterogenität statt zufälliger Unterschiede der Studienschätzer beschreibt
- **Z** = Teststatistik Z der Standardnormalverteilung mit entsprechenden p-Wert

Das 95% Prädiktionsintervall



Interpretation des 95% Prädiktionsintervalls:

Der 95% Wahrscheinlichkeitsbereich für zukünftige gleiche Studieneffekte liegt zwischen 0.30 und 4.92



Umgang mit Heterogenität in Metaanalysen

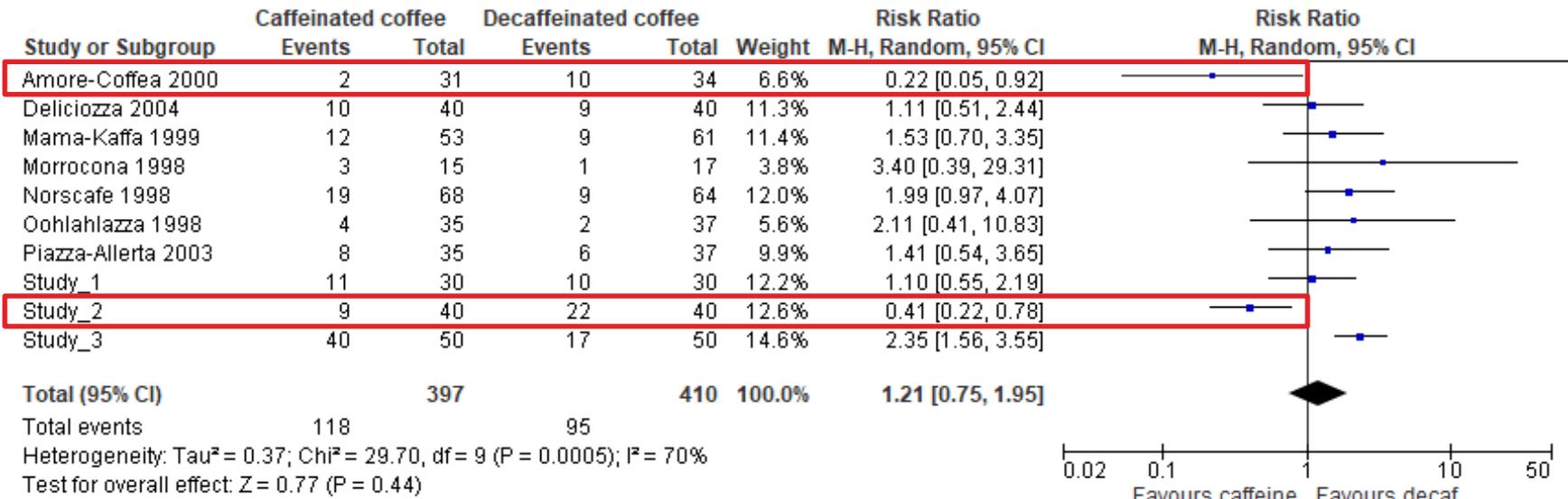
Bei **sehr starker Heterogenität** reicht auch das random-effects Modell **nicht** aus!

Untersuchungen der Ursache der Heterogenität:

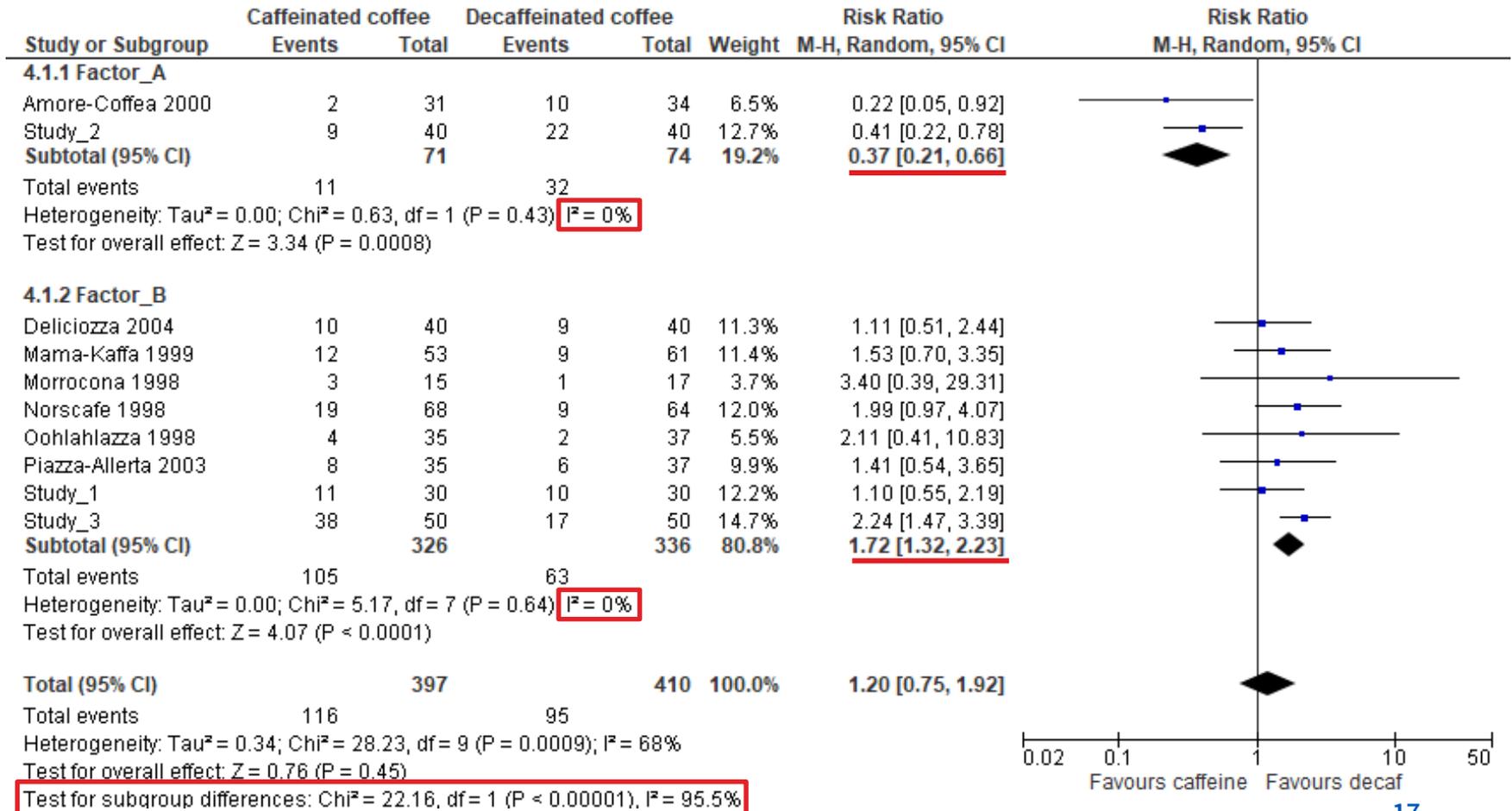
- **Subgruppenanalysen**
 - ▶ Studien nach vorab spezifizierten Faktoren gruppieren.
- **Sensitivitätsanalysen**
 - ▶ Untersuchen, ob der Ausschluss einzelner Studien aus der Analyse einen starken Einfluss auf das Ergebnis hat.
 - ▶ Ausschluss fragwürdiger Studien.
- **Metaregression**
 - ▶ Outcome Variable 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.

Subgruppenanalyse

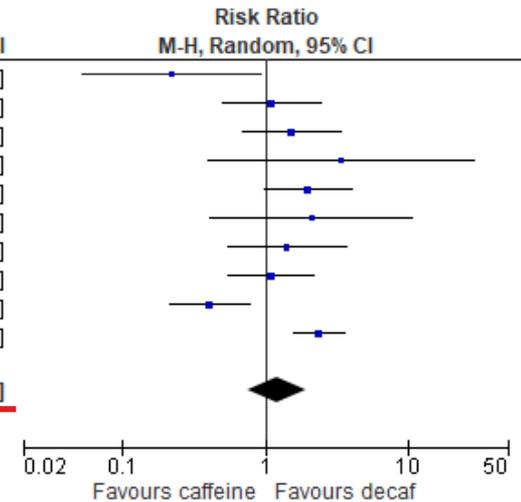


Subgruppenanalyse

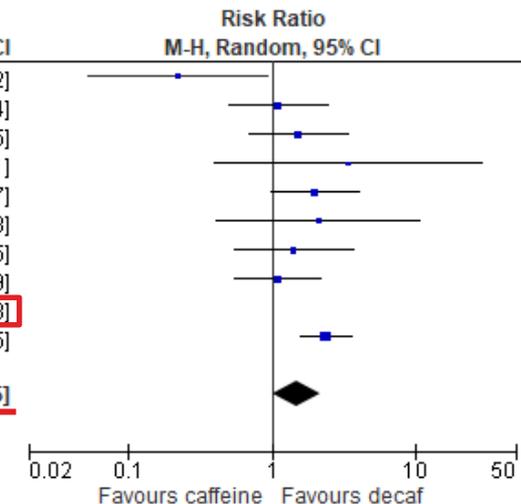


Sensitivitätsanalyse

Study or Subgroup	Caffeinated coffee		Decaffeinated coffee		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Amore-Coffea 2000	2	31	10	34	6.6%	0.22 [0.05, 0.92]
Deliciozza 2004	10	40	9	40	11.3%	1.11 [0.51, 2.44]
Mama-Kaffa 1999	12	53	9	61	11.4%	1.53 [0.70, 3.35]
Morrocona 1998	3	15	1	17	3.8%	3.40 [0.39, 29.31]
Norscafe 1998	19	68	9	64	12.0%	1.99 [0.97, 4.07]
Oohlahlazza 1998	4	35	2	37	5.6%	2.11 [0.41, 10.83]
Piazza-Allerta 2003	8	35	6	37	9.9%	1.41 [0.54, 3.65]
Study_1	11	30	10	30	12.2%	1.10 [0.55, 2.19]
Study_2	9	40	22	40	12.6%	0.41 [0.22, 0.78]
Study_3	40	50	17	50	14.6%	2.35 [1.56, 3.55]
Total (95% CI)		397		410	100.0%	<u>1.21 [0.75, 1.95]</u>
Total events	118		95			
Heterogeneity: Tau ² = 0.37; Chi ² = 29.70, df = 9 (P = 0.0005) I² = 70%						
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)						

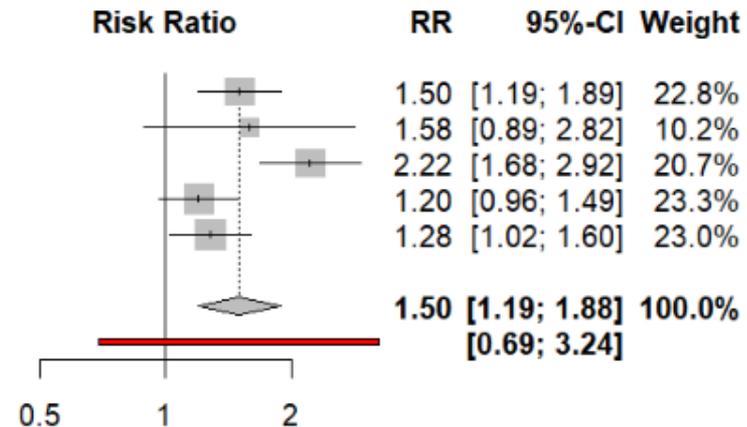


Study or Subgroup	Caffeinated coffee		Decaffeinated coffee		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Amore-Coffea 2000	2	31	10	34	5.6%	0.22 [0.05, 0.92]
Deliciozza 2004	10	40	9	40	12.9%	1.11 [0.51, 2.44]
Mama-Kaffa 1999	12	53	9	61	13.0%	1.53 [0.70, 3.35]
Morrocona 1998	3	15	1	17	2.8%	3.40 [0.39, 29.31]
Norscafe 1998	19	68	9	64	14.3%	1.99 [0.97, 4.07]
Oohlahlazza 1998	4	35	2	37	4.5%	2.11 [0.41, 10.83]
Piazza-Allerta 2003	8	35	6	37	10.3%	1.41 [0.54, 3.65]
Study_1	11	30	10	30	14.8%	1.10 [0.55, 2.19]
Study_2	9	40	22	40	0.0%	<u>0.41 [0.22, 0.78]</u>
Study_3	40	50	17	50	21.7%	2.35 [1.56, 3.55]
Total (95% CI)		357		370	100.0%	<u>1.47 [1.01, 2.15]</u>
Total events	109		73			
Heterogeneity: Tau ² = 0.13; Chi ² = 13.98, df = 8 (P = 0.08) I² = 43%						
Test for overall effect: Z = 2.00 (P = 0.05)						

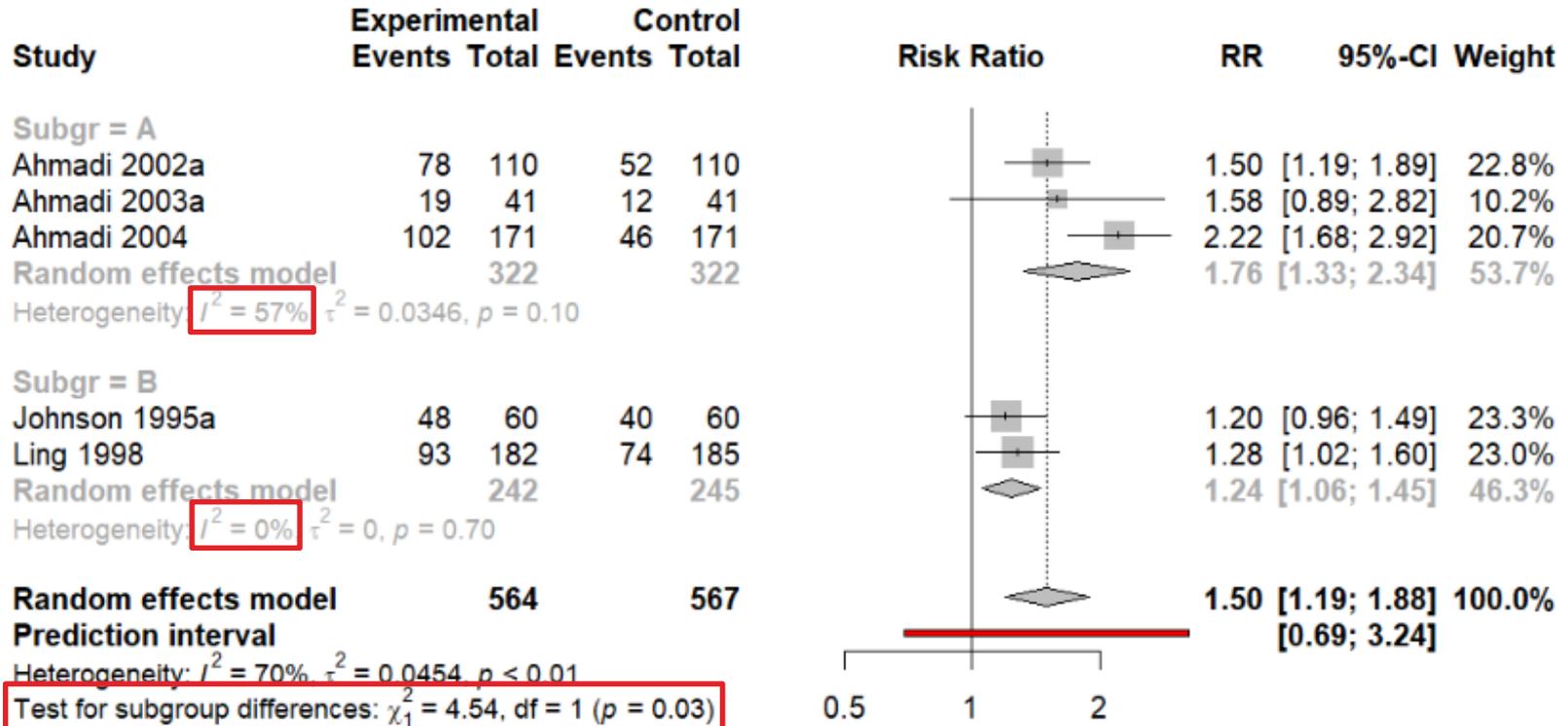


Liegt Heterogenität zwischen den Studien vor?

Study	Experimental		Control	
	Events	Total	Events	Total
Ahmadi 2002a	78	110	52	110
Ahmadi 2003a	19	41	12	41
Ahmadi 2004	102	171	46	171
Johnson 1995a	48	60	40	60
Ling 1998	93	182	74	185
Random effects model	564		567	
Prediction interval				
Heterogeneity: $I^2 = 70\%$, $\tau^2 = 0.0454$, $p < 0.01$				



Subgruppenanalyse (Ahmadi vs Rest)

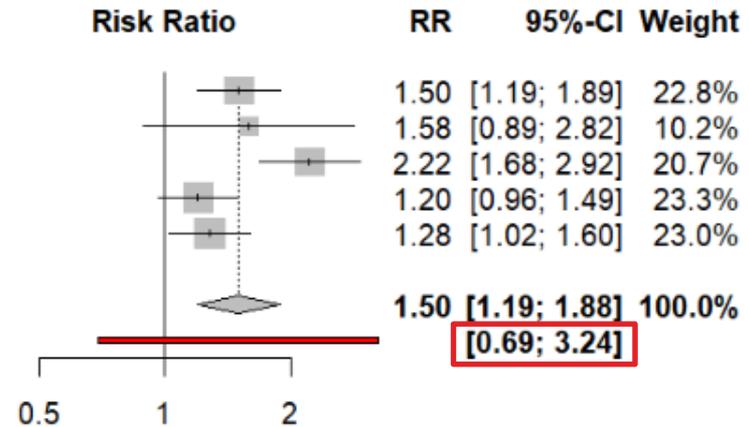


Sensitivitätsanalyse (ohne Ahmadi 2004)

Study	Experimental		Control	
	Events	Total	Events	Total
Ahmadi 2002a	78	110	52	110
Ahmadi 2003a	19	41	12	41
Ahmadi 2004	102	171	46	171
Johnson 1995a	48	60	40	60
Ling 1998	93	182	74	185
Random effects model	564		567	

Prediction interval

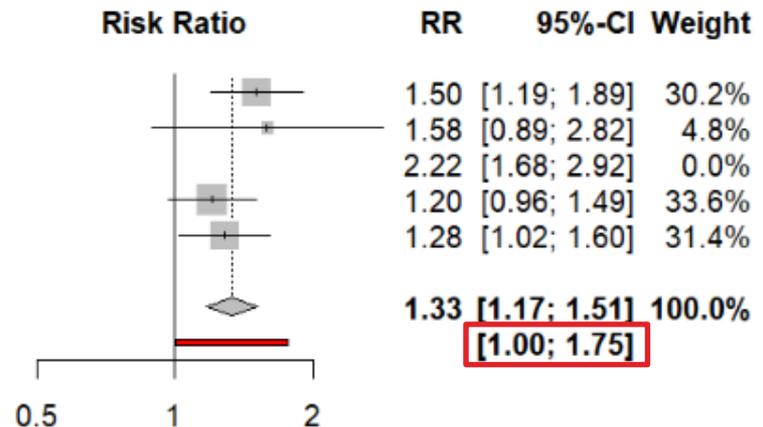
Heterogeneity: $I^2 = 70\%$, $\tau^2 = 0.0454$, $p < 0.01$



Study	Experimental		Control	
	Events	Total	Events	Total
Ahmadi 2002a	78	110	52	110
Ahmadi 2003a	19	41	12	41
Ahmadi 2004	102	171	46	171
Johnson 1995a	48	60	40	60
Ling 1998	93	182	74	185
Random effects model	564		567	

Prediction interval

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.50$



Fazit

- Statistische **Heterogenität** = klinische & methodische Diversität + Zufallsschwankungen
- **Common-effect** und **random-effects Modell**: unterschiedliche Annahmen
- Primäranalyse ist im Reviewprotokoll zu definieren (i. d. R.: **random-effects Modell**)
- **Statistische Heterogenität** muss im Ergebnisteil des Manuskript berichtet werden (z. B. mittels 95% Prädiktionsintervall und I^2) und sollte Teil des **Forestplots** sein
- Heterogenität **explorieren** (z. B. Subgruppen- & Sensitivitätsanalyse, Metaregression)
- **Multiple Subgruppenanalysen** erhöhen die Chance auf **falsch positive Ergebnisse**
- **Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen** sind im **Protokoll** zu spezifizieren

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.

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.

Literaturverzeichnis (2)

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 I² in assessing heterogeneity may mislead. BMC Medical Research Methodology 2008

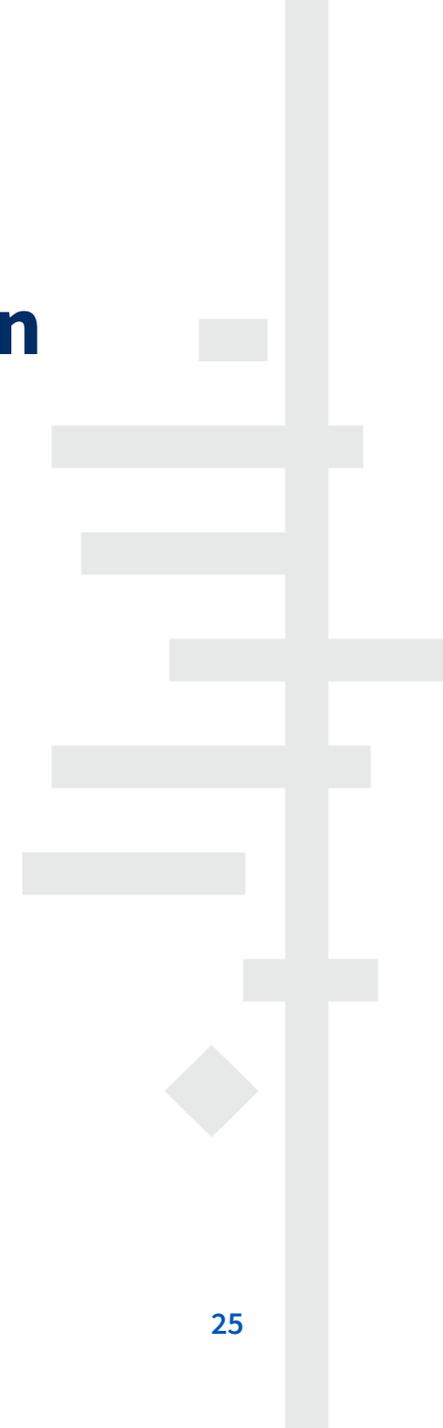
Review Manager (RevMan). Version (5.4.0). The Cochrane Collaboration, (2020). Available at <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>

Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Sauerbrei W, Devasenapathy N, Hayward RA, Gagnier J, Borenstein M, VanderHeijden GJMG, Dahabreh I, Schmid CH, Ioannidis JPA, Walsh M, Thabane L, Guyatt GH. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020 192(32):E901-E906

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

Ausblick auf weitere relevante Themen

- Standardisierte Mittelwertdifferenz
- Metaanalysen durchführen in RevMan
- Publikations-Bias: Funnelplot
- Gewichtungsmethoden
- Change scores und post-treatment scores



Weiterführende Ressourcen

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Version 6.3, 2022

Senior Editors: Julian Higgins¹, James Thomas²

Associate Editors: Jacqueline Chandler³, Miranda Cumpston^{4,5}, Tianjing Li⁶, Matthew Page⁴, Vivian Welch⁷

Part 1: About Cochrane Reviews

- I. Introduction
- II. Planning a Cochrane Review
- III. Reporting the review
- IV. Updating the review
- V. Overviews of Reviews

Part 2: Core methods

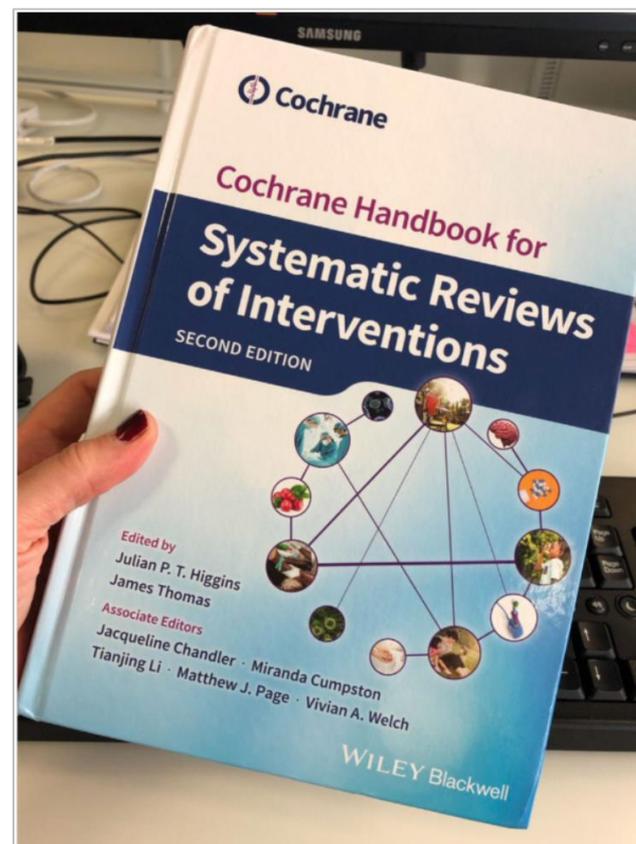
1. Starting a review
2. Determining the scope and questions
3. Inclusion criteria & grouping for synthesis
4. Searching & selecting studies
5. Collecting data
6. Effect measures
7. Bias and conflicts of interest
8. Risk of bias in randomized trials
9. Preparing for synthesis
10. **Meta-analyses**
11. Network meta-analyses
12. Synthesis using other methods
13. Bias due to missing results
14. 'Summary of findings' tables & GRADE
15. Interpreting results

Part 3: Specific perspectives in reviews

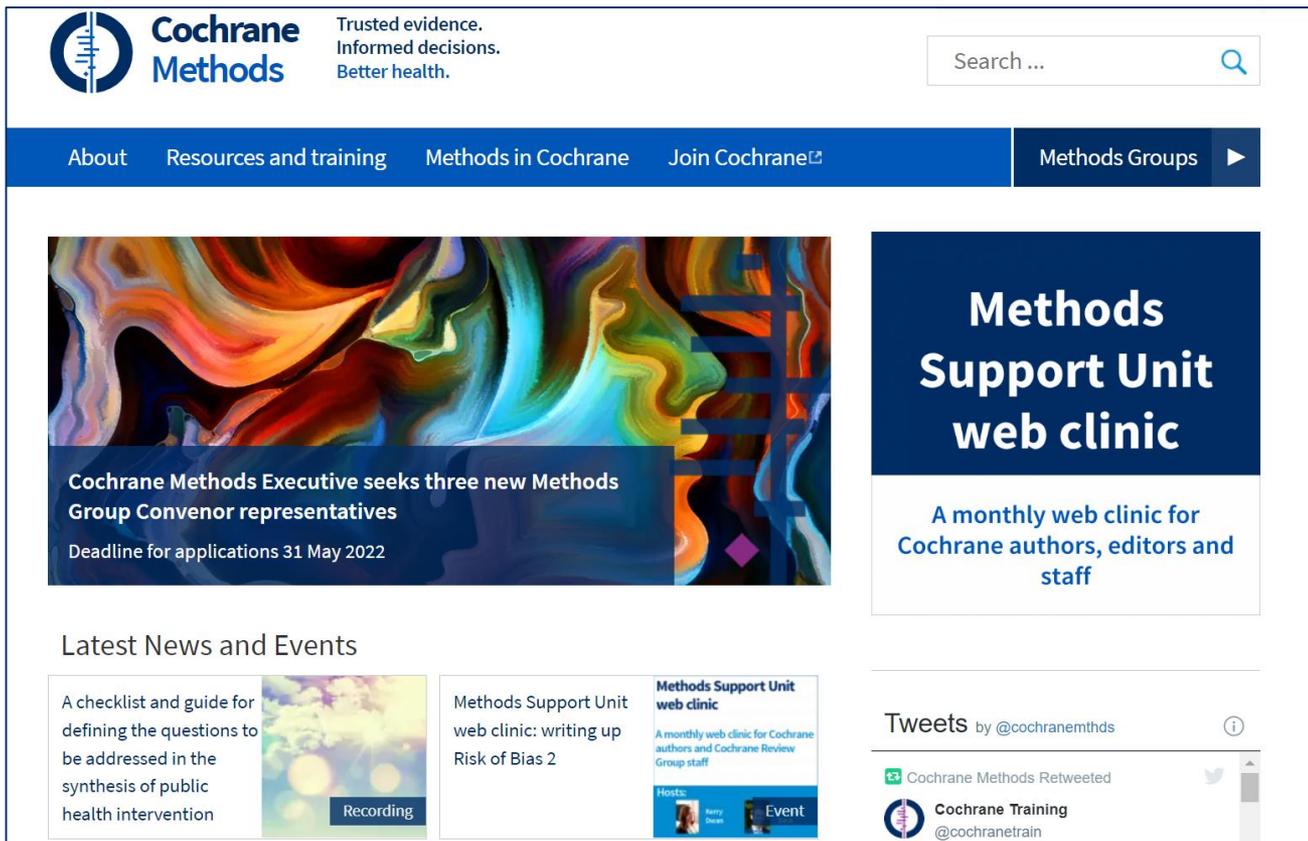
16. Equity
17. Intervention complexity
18. Patient-reported outcomes
19. Adverse effects
20. Economic evidence
21. Qualitative evidence

Part 4: Other topics

22. Prospective approaches
23. Variants on randomized trials
24. Including non-randomized studies
25. Risk of bias in non-randomized studies
26. Individual participant data



Weiterführende Ressourcen



The screenshot shows the Cochrane Methods website interface. At the top left is the Cochrane Methods logo with the tagline "Trusted evidence. Informed decisions. Better health." To the right is a search bar. Below the logo is a navigation menu with items: "About", "Resources and training", "Methods in Cochrane", "Join Cochrane", and "Methods Groups". The main content area features a large banner for the "Cochrane Methods Executive seeks three new Methods Group Convenor representatives" with a deadline of 31 May 2022. To the right of this banner is a dark blue box for the "Methods Support Unit web clinic", described as a monthly web clinic for authors, editors, and staff. Below the banner is a "Latest News and Events" section with three items: a checklist and guide for defining questions, a recording of a web clinic on "Risk of Bias 2", and an event announcement for the "Methods Support Unit web clinic". On the right side of the page, there is a "Tweets by @cochraneMthds" section showing a tweet from Cochrane Methods retweeted by Cochrane Training (@cochraneTrain).

Stay connected
with our
**Methods Network
newsletter**

13.10.22
Interpretation of
subgroup analyses

Medizinische Statistik für Nicht-StatistikerInnen (Grundkurs)

Teilnahmezertifikat

In diesem Workshop beschäftigen wir uns mit statistischen Methoden, medizinischer Forschung und Gesundheit. Gerade weil sich der medizinische Fortschritt hauptsächlich über statistische Ergebnisse in Studien definiert, ist es von zentraler Bedeutung, etwas über diese Methodik zu verstehen. Ansonsten sind wir dazu verurteilt, alles zu glauben, was andere schreiben.

Ziele des Workshops:

- Ihnen die Angst vor dem Lesen statistischer Darstellungen (z. B. Formeln) nehmen
- Sie mit den Grundzügen der statistischen Planung und Analyse vertraut machen
- ein Gefühl dafür geben, welche Methoden zu welcher Fragestellung und Daten passen
- zeigen, wo in wissenschaftlichen Publikationen die wirkliche Information versteckt ist
- aus Ihnen kritische, kompetente LeserInnen von wissenschaftlichen Publikationen machen
- Sie in die Lage versetzen, selbst kleinere Analysen durchzuführen

Weiterführende Cochrane Workshops



Unsere Workshops ^{*aktuelle Termine}

- [Systematische Übersichtsarbeiten nutzen](#) ^{vsl. 2023}
Systematische Übersichtsarbeiten finden, kritisch bewerten & interpretieren
 - [Systematische Übersichtsarbeiten erstellen \(Grundlagen\)](#) ^{vsl. 2023}
Von der klinischen Studie zum systematischen Review
 - [Cochrane Reviews erstellen](#) ^{vsl. 2023}
Grundlagen der Planung und Erstellung eines Cochrane Reviews
 - **NEU** [Systematische Übersichtsarbeiten prognostischer Studien](#) ^{vsl. 2023}
Prognostische Faktoren und prognostische Modelle
 - [Evidenz diagnostischer Studien](#)
Verstehen, bewerten, GRADEen
-
- [Lunch & Learn \(Kurzwebinare\)](#) ^{*online}
Aspekte systematischer Übersichtsarbeiten im einstündigen Lunchpaket
 - [Systematische Literaturrecherche \(Grundlagen\)](#) ^{*online}
Relevante Literatur suchen und finden
 - [Systematische Literaturrecherche - Suchstrategien für Expert*innen](#) ^{*online}
Für systematische Übersichtsarbeiten, Entwicklung von HTAs & Leitlinien
 - **NEU** [Metaanalysen \(Grundlagen\)](#) ^{ausgebucht}
Metaanalysen verstehen, interpretieren & hinterfragen
 - [Metaanalyse mit R](#)
Statistische Analysen mit der frei verfügbaren Software R
-
- [GRADE-CERQual](#)
Institut für Evidenz in der Medizin, Uniklinik Freiburg
 - [GRADE \(Grund- und Aufbaukurs\)](#) ^{vsl. 2023}
Institut für Evidenz in der Medizin, Uniklinik Freiburg



**Cochrane
Deutschland**



**Cochrane
Österreich**



**Cochrane
Switzerland**

Lunch & Learn 2022/23



Systematische Übersichtsarbeiten erstellen

- **Systematische Literaturrecherche (12/22)**
- **Grundlagen der Metaanalyse (2023)**

- prognostische Faktoren/Modelle (2023)
- GRADE (2023)
- Tools z. B. Covidence, Rayyan, RevMan (2023)

Änderungen vorbehalten

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 **hier** klicken und anmelden



 WISSEN WAS WIRKT



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

workshops@cochrane.de

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

Ihr Feedback  (ab 21.09. bis 23.09.22 12:00)

