

LUNCH & LEARN

Metaanalysen: Netzwerk-Metaanalysen

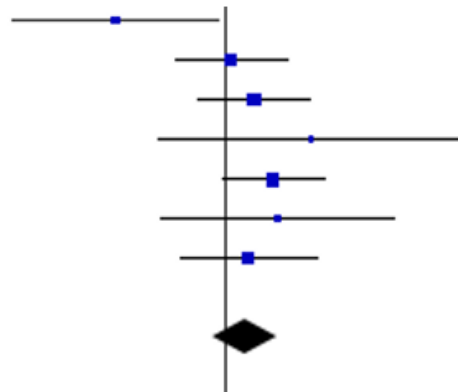
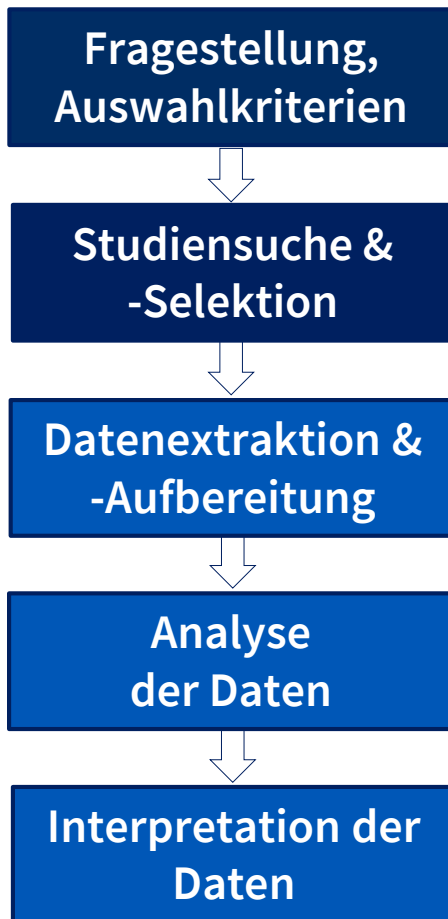


Referent*in: Waldemar Siemens
(Institut für Evidenz in der Medizin)

Moderation/Host: Anja Dahten
(Cochrane Deutschland Stiftung)



Metaanalysen: Netzwerk-Metaanalysen



Grundlagen der NMA
Beispiel &
Interpretation

Darlegung von Interessenskonflikten

(Dr. Waldemar Siemens)

- Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg
- Sprecher des Fachbereichs Methodik des Netzwerks Evidenzbasierte Medizin

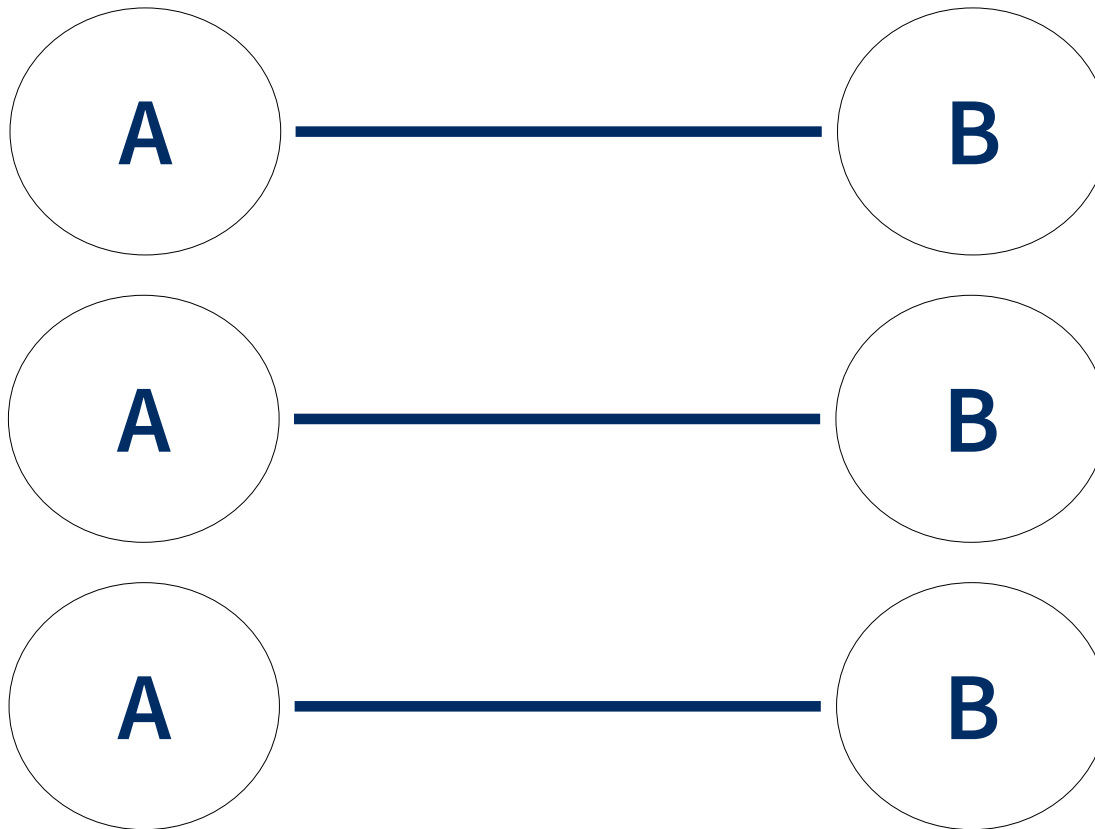
Lernziele

- Verständnis der „Grundidee“ von Netzwerk-Metaanalysen
- Kenntnis der Grundannahmen von Netzwerk-Metaanalysen
- Interpretation der Ergebnisse von Netzwerk-Metaanalysen

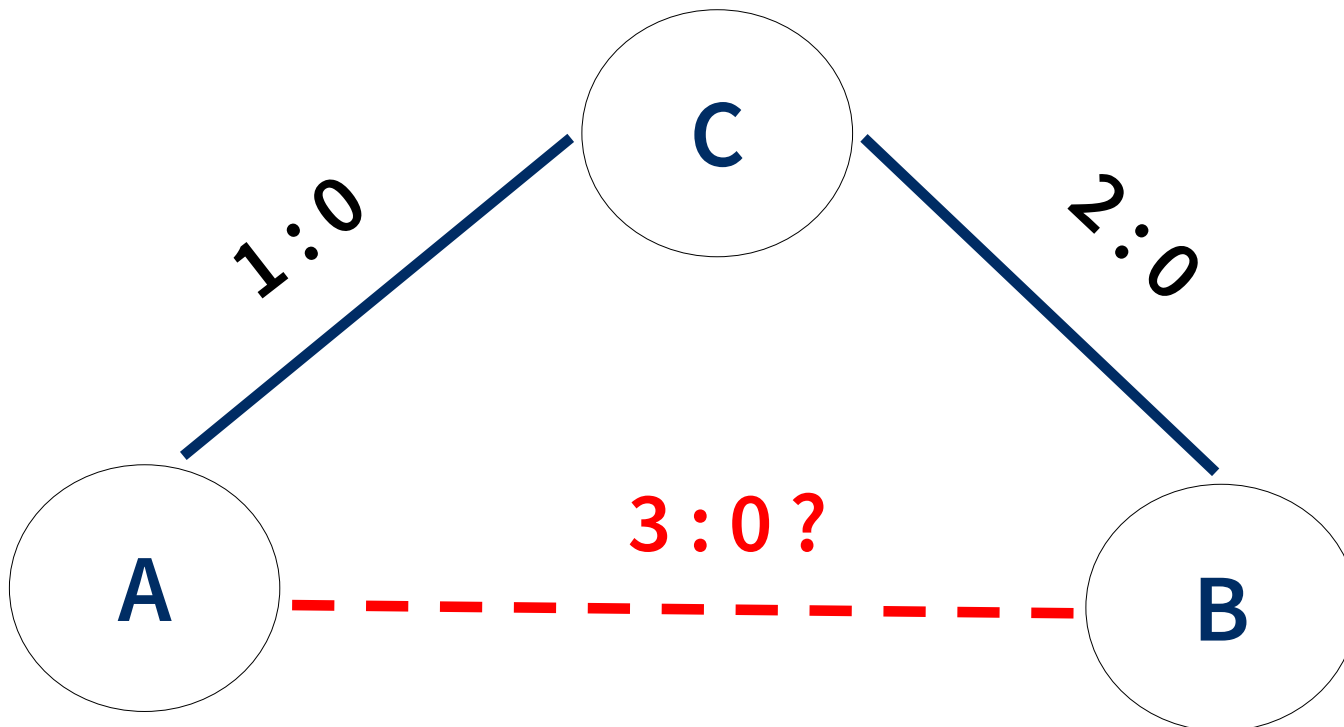
Überblick

- **Hintergrund**
- **Ergebnisinterpretation**
- **Fazit**

Paarweise Metaanalyse



Indirekter Vergleich



**Adjustierter Vergleich nach
Bucher (1997)**

$$A-B = (A-C) - (B-C)$$

$$A-B = (1-0) - (0-2) = 1 - (-2) = 3$$

SC vs. PSG wird über den
Komparator FCB verglichen

Definition: Netzwerk-Metaanalyse (NMA)

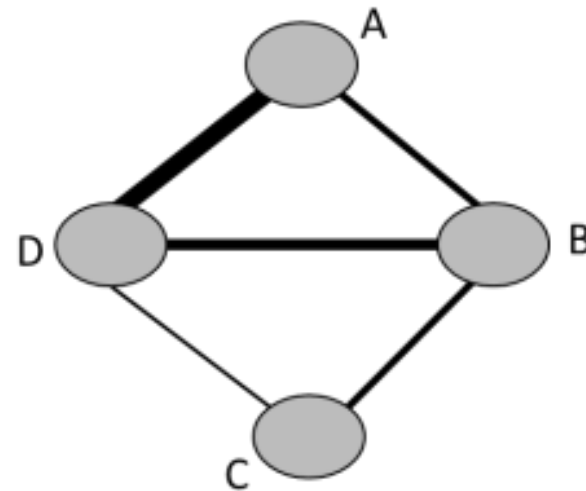
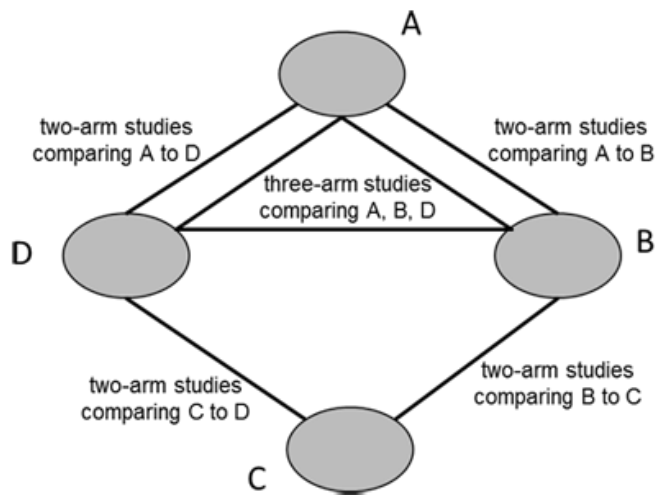
- Erweiterung der herkömmlichen (paarweisen) Metaanalyse, in der **mehrere Interventionen gleichzeitig** verglichen werden können.
- Netzwerk-Metaanalysen kombinieren **direkte Evidenz** und **indirekte Evidenz** zu einem gemeinsamen (NMA) Effektschätzer.
- Synonyme: mixed treatment comparison, multiple treatments meta-analysis

Vorteile der Netzwerk-Metaanalyse

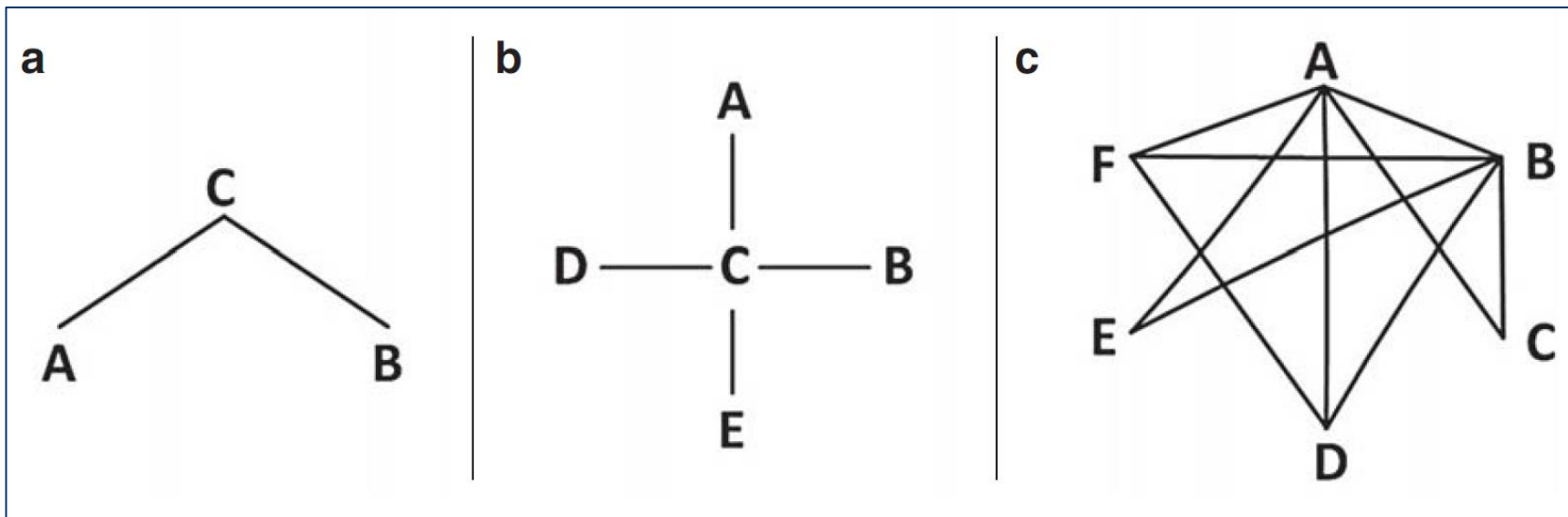
- Alle verfügbare **direkte und indirekte Evidenz** wird verwendet.
- **Präzisere Schätzungen** der Interventionseffekte als bei einzelner Analyse direkter oder indirekter Effekte.
- Informationen zu Vergleichen, die nicht direkt gemacht wurden (z. B. in RCTs).
- Vergleich aller Interventionen: Schätzung ihrer relativen **Rangfolge** für ein Outcome.

Darstellung der Evidenz: Netzwerkdiagramm

- Drei oder mehr Interventionen durch direkte Vergleiche miteinander verbunden
- Netzwerkdiagramm: grafische Darstellung der Struktur eines Netzwerks
- Bei mehreren Multiarm-Studien ggf. tabellarisches Format



Netzwerkdigramme: Beispiele



- a) Einfacher indirekter Vergleich
- b) Sternförmiges Netzwerk
- c) Komplexeres Netzwerk mit 6 Interventionen

Annahmen für Netzwerk-Metanalysen

- Indirekte Vergleiche liefern Beobachtungsevidenz zwischen RCTs; Gefahr: Bias/Confounding
- **Transitivität (transitivity):** Studiengruppen sind im Durchschnitt in allen wichtigen Faktoren gleich/vergleichbar, insbesondere
 - gleiche Verteilung von Effektmodifikatoren (z. B. Alter, Stadium der Erkrankung)
 - Interventionen sind gemeinsam randomisierbar (jointly randomizable; Prinzip: eine mehrarmige Studie)
 - Fehlen von Interventionen hat nichts mit Effekt zu tun
- **Kohärenz / Konsistenz (coherence / consistency):**
 - Messbarkeit der Transitivität: Prüfung von Inkohärenz: Informationswiderspruch bei Interventionsvergleichen.
 - Lokale Kohärenz: Direkter und indirekter Interventionseffekt vergleichbar in einem geschlossenen „Loop“.
 - Globale Kohärenz: Kohärenz des gesamten Netzwerks.
- **Keine relevante Heterogenität (heterogeneity / inconsistency):** Ausreichende Gleichheit innerhalb der direkten Vergleiche der Netzwerk-Metaanalyse (analog paarweise Metaanalyse).
- Annahmen erfüllt: **kombinierter NMA Effektschätzer** aus direkter und indirekter Evidenz

Planung einer Netzwerk-Metaanalyse

- Definieren einer klaren Forschungsfrage nach PICO (Thomas et al., 2023)
- Definieren der Knoten eines Netzwerks (Lumping vs. Splitting; z. B. Dosis)
- Multidisziplinäres Team
- Statistiker*in
- Inhaltsexpert*in
- Software: Stata, R, WinBUGS, OpenBUGS
- R: [package netmeta](#)

Überblick

- **Hintergrund**
- **Ergebnisinterpretation**
- **Fazit**

Beispiel: NMA zu Diabetes-Behandlungen

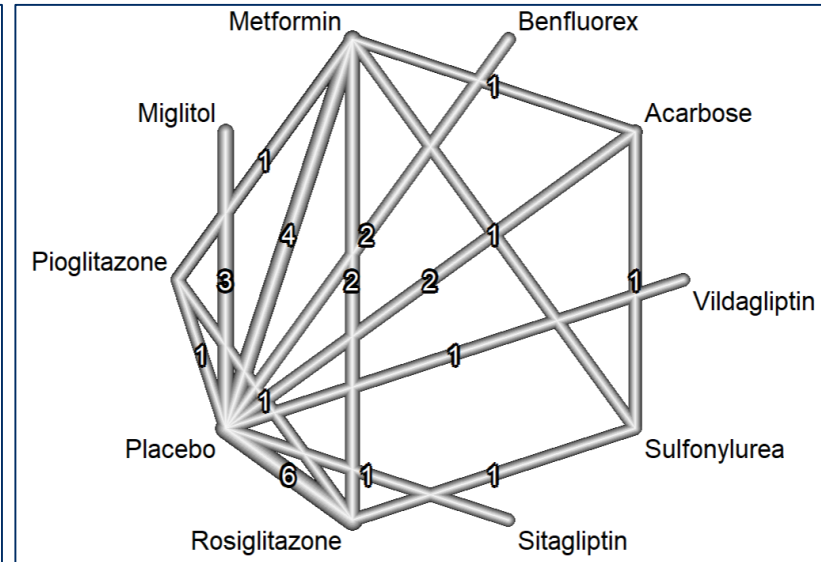
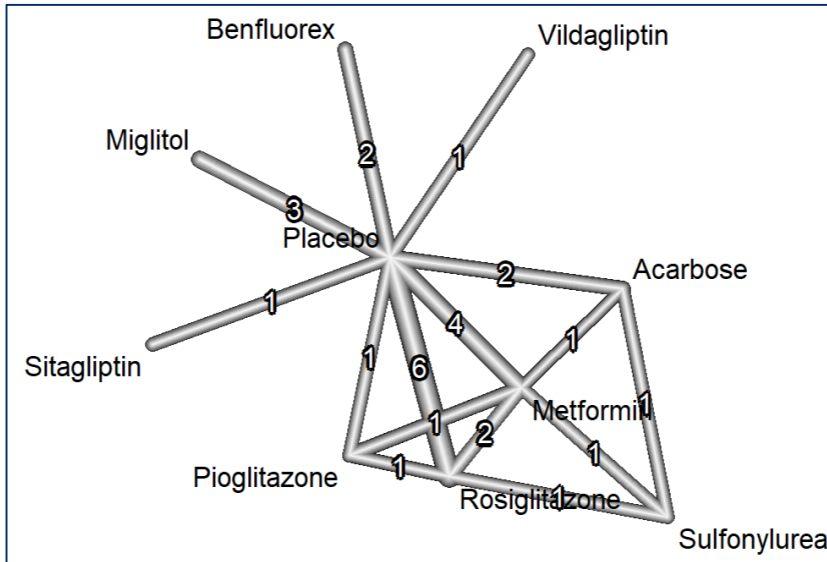
- Typ 2 Diabetes Patient*innen
- Hinzufügung verschiedener oraler Blutzuckersenkler zur Basistherapie mit Sulfonylharnstoff
- Outcome: HbA1c (mittlere Veränderung oder mittlerer Postwert)
- 10 Interventionen
- 26 Studien (1 dreiarmige Studie, 25 zweiarmige Studien)
- 28 paarweise Vergleiche, 15 unterschiedliche Designs (A vs. B, A vs. C, etc.)
- Datensatz ist Teil des R-Pakets “netmeta”

Datenstruktur der paarweisen Vergleiche

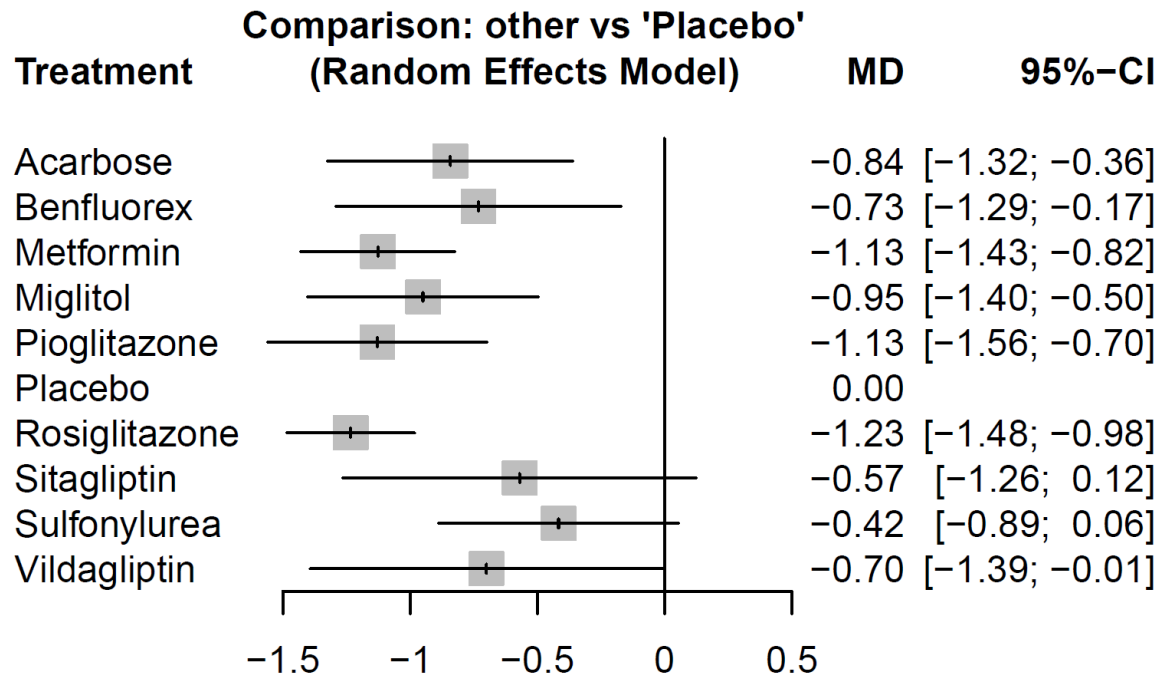
TE	seTE	treat1.long	treat2.long	treat1	treat2	studlab
-1.9	0.1414	Metformin	Placebo	metf	plac	DeFronzo1995
-0.82	0.0992	Metformin	Placebo	metf	plac	Lewin2007
-0.2	0.3579	Metformin	Acarbose	metf	acar	Willms1999
-1.34	0.1435	Rosiglitazone	Placebo	rosi	plac	Davidson2007
-1.1	0.1141	Rosiglitazone	Placebo	rosi	plac	Wolffenbittel1999
-1.3	0.1268	Pioglitazone	Placebo	piog	plac	Kipnes2001
-0.77	0.1078	Rosiglitazone	Placebo	rosi	plac	Kerenyi2004
0.16	0.0849	Pioglitazone	Metformin	piog	metf	Hanefeld2004
0.1	0.1831	Pioglitazone	Rosiglitazone	piog	rosi	Derosa2004
...

[TE] treatment effect (Behandlungseffekt), [seTE] standard error of treatment effect (Standardfehler)

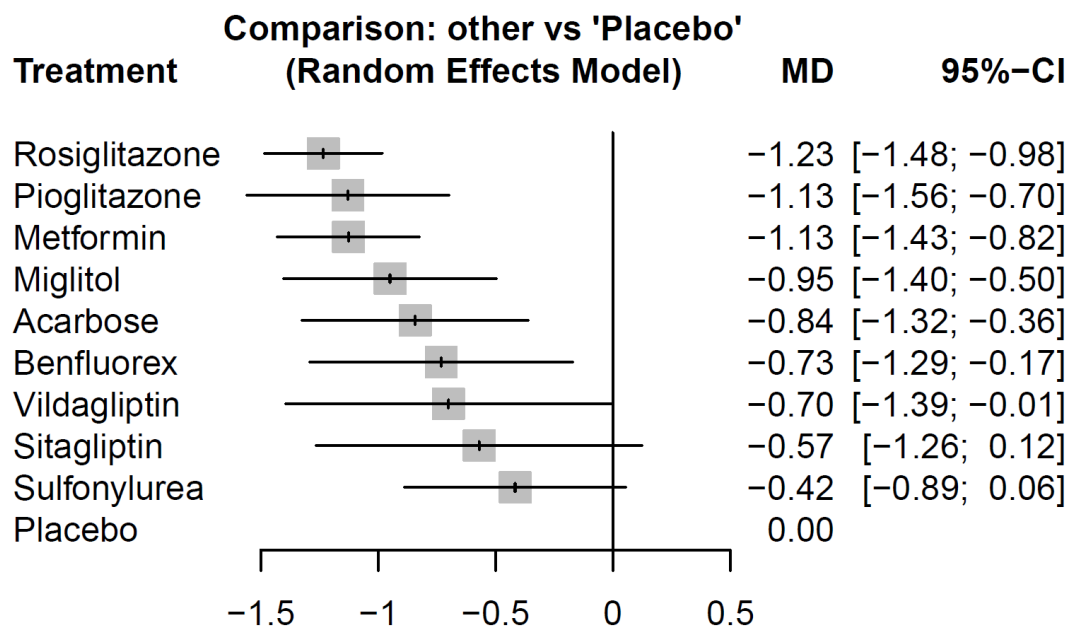
Netzwerk-Diagramm



NMA Hauptergebnis, Referenz: Placebo, unsortiert



NMA Hauptergebnis

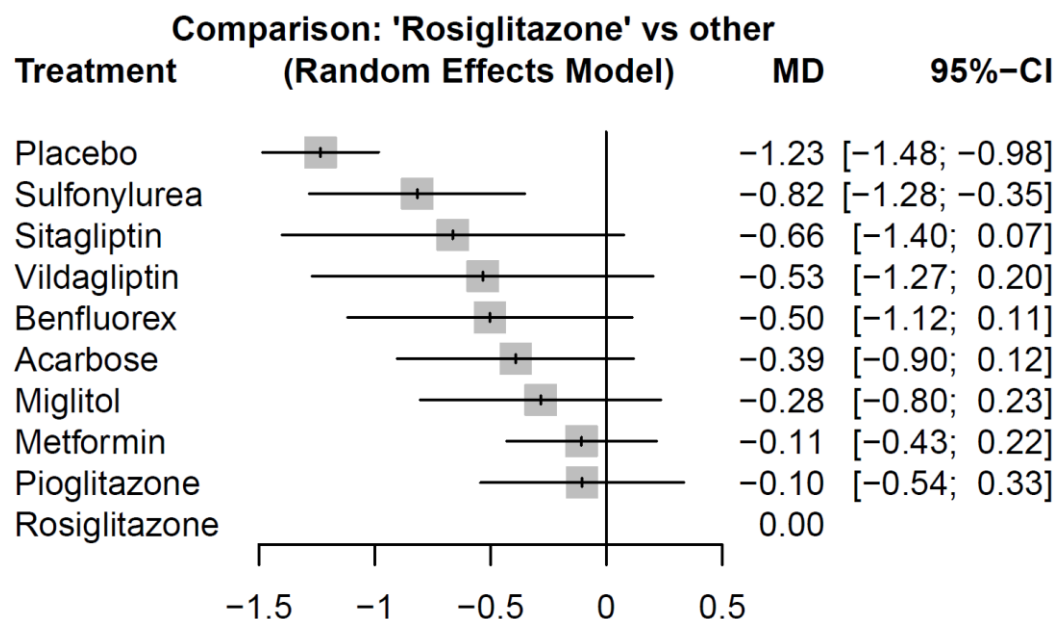


Tests of heterogeneity (within designs) and inconsistency (between designs):			
	Q	d.f.	p-value
Total	96.99	18	< 0.0001
Within designs	74.46	11	< 0.0001
Between designs	22.53	7	0.0021

=Inkohärenz (global)

Referenz: Placebo

NMA Hauptergebnis



Tests of heterogeneity (within designs) and inconsistency (between designs):

	Q	d.f.	p-value	=Inkohärenz (global)
Total	96.99	18	< 0.0001	
Within designs	74.46	11	< 0.0001	
Between designs	22.53	7	0.0021	

Referenz: Rosiglitazone

Prüfung lokaler Inkohärenz

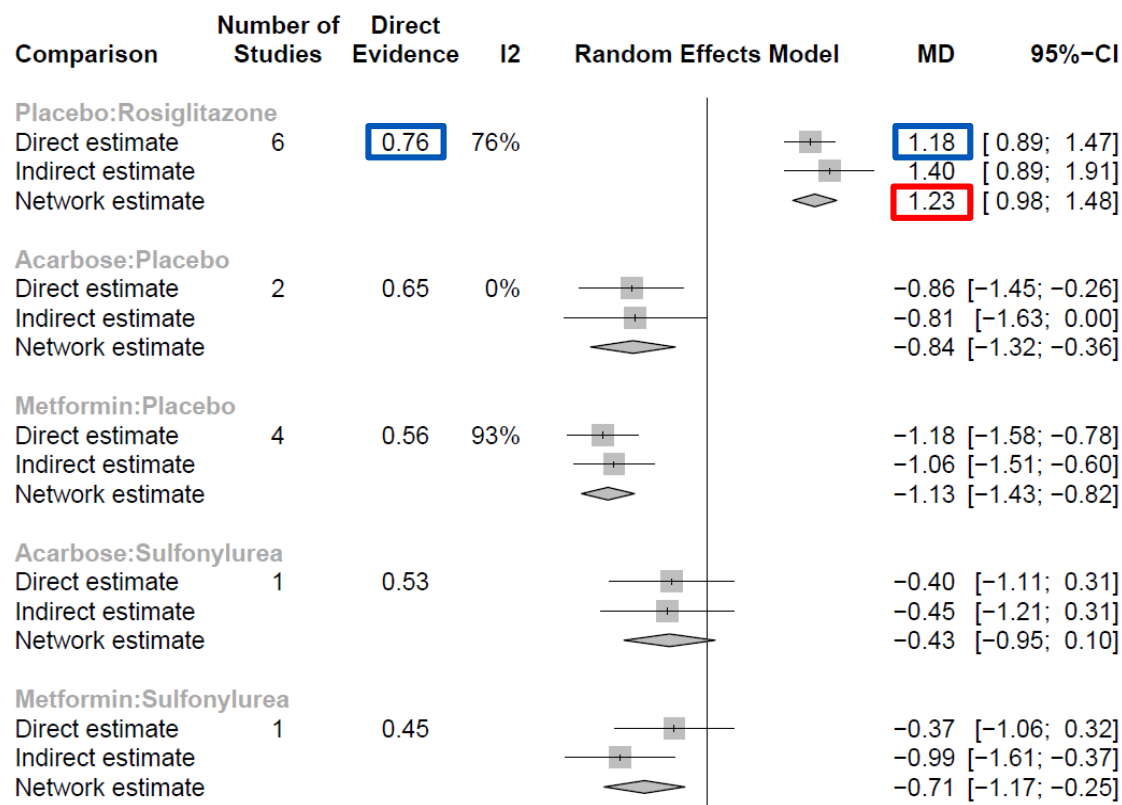


Abb. via "R" nach: Senn S, Gavini F, Magrez D, Scheen A (2013): Issues in performing a network meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, **22**, 169–89


League Tabelle: Alle Vergleiche

Direkte Schätzer

Acarbose	.	0.20 [-0.75; 1.15]	.	.	-0.86 [-1.45; -0.26]	.	.	-0.40 [-1.11; 0.31]	.
-0.11 [-0.85; 0.63]	Benfluorex	.	.	.	-0.73 [-1.29; -0.17]
0.28 [-0.22; 0.79]	0.40 [-0.24; 1.03]	Metformin	.	-0.16 [-0.83; 0.51]	-1.18 [-1.58; -0.78]	0.07 [-0.49; 0.63]	.	-0.37 [-1.06; 0.32]	.
0.11 [-0.55; 0.77]	0.22 [-0.50; 0.94]	-0.18 [-0.72; 0.37]	Miglitol	.	-0.95 [-1.40; -0.50]
0.29 [-0.33; 0.91]	0.40 [-0.31; 1.10]	0.00 [-0.44; 0.44]	0.18 [-0.45; 0.81]	Pioglitazone	-1.30 [-1.99; -0.61]	0.10 [-0.64; 0.84]	.	.	.
-0.84 [-1.32; -0.36]	-0.73 [-1.29; -0.17]	-1.13 [-1.43; -0.82]	-0.95 [-1.40; -0.50]	-1.13 [-1.56; -0.70]	Placebo	1.18 [0.89; 1.47]	0.57 [-0.12; 1.26]	.	0.70 [0.01; 1.39]
0.39 [-0.12; 0.90]	0.50 [-0.11; 1.12]	0.11 [-0.22; 0.43]	0.28 [-0.23; 0.80]	0.10 [-0.33; 0.54]	1.23 [0.98; 1.48]	Rosiglitazone	.	-1.20 [-1.90; -0.50]	.
-0.27 [-1.12; 0.57]	-0.16 [-1.05; 0.73]	-0.56 [-1.31; 0.20]	-0.38 [-1.21; 0.45]	-0.56 [-1.38; 0.26]	0.57 [-0.12; 1.26]	-0.66 [-1.40; 0.07]	Sitagliptin	.	.
-0.43 [-0.95; 0.10]	-0.31 [-1.05; 0.42]	-0.71 [-1.17; -0.25]	-0.53 [-1.19; 0.12]	-0.71 [-1.30; -0.12]	0.42 [-0.06; 0.89]	-0.82 [-1.28; -0.35]	-0.15 [-0.99; 0.69]	Sulfonylhurea	.
-0.14 [-0.99; 0.70]	-0.03 [-0.92; 0.86]	-0.43 [-1.18; 0.33]	-0.25 [-1.08; 0.58]	-0.43 [-1.24; 0.39]	0.70 [0.01; 1.39]	-0.53 [-1.27; 0.20]	0.13 [-0.85; 1.11]	0.28 [-0.55; 1.12]	Vildagliptin

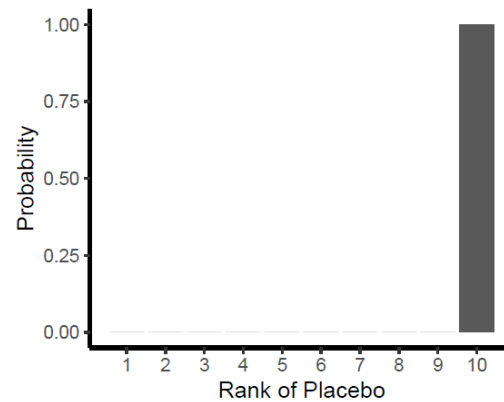
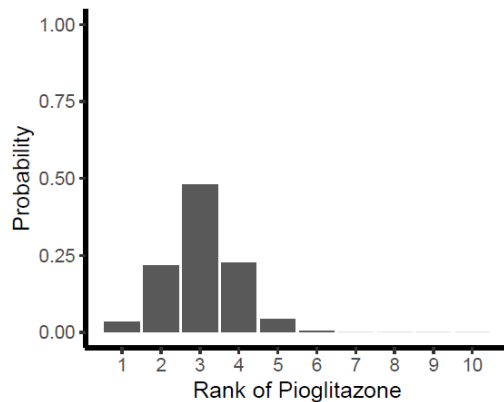
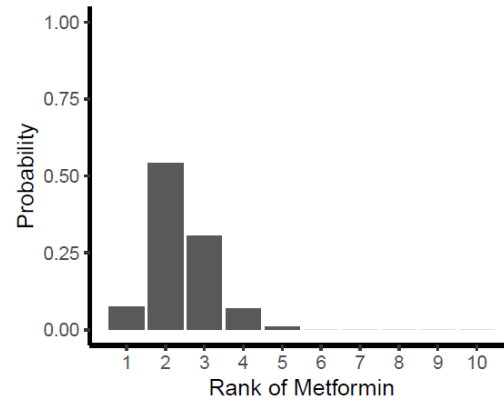
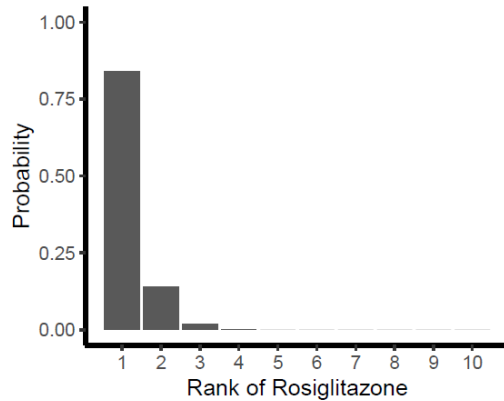
NMA Schätzer

NMA Contribution Matrix

	Placebo:Rosiglitazone	
Acarbose:Benfluorex	0.0487	<p>Anteil des direkten Vergleichs an einzelnen NMA Vergleichen</p> 
Acarbose:Metformin	0.0306	
Acarbose:Miglitol	0.0487	
Acarbose:Pioglitazone	0.0424	
Acarbose:Placebo	0.0640	
Acarbose:Rosiglitazone	0.2672	
Acarbose:Sitagliptin	0.0487	
Acarbose:Sulfonylurea	0.0712	
Acarbose:Vildagliptin	0.0487	
⋮	⋮	
Placebo:Rosiglitazone	0.7565	
Placebo:Sitagliptin	0.0000	
Placebo:Sulfonylurea	0.2010	
Placebo:Vildagliptin	0.0000	
Rosiglitazone:Sitagliptin	0.3782	
Rosiglitazone:Sulfonylurea	0.1119	
Rosiglitazone:Vildagliptin	0.3782	
Sitagliptin:Sulfonylurea	0.1353	
Sitagliptin:Vildagliptin	0.0000	
Sulfonylurea:Vildagliptin	0.1353	

Alle NMA Vergleiche

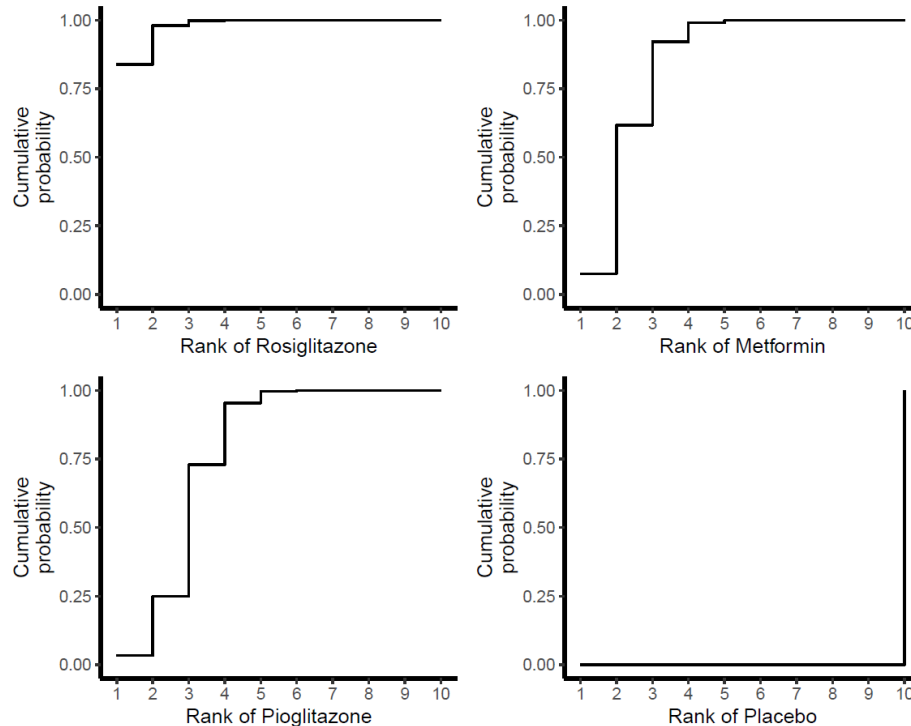
Ranking Wahrscheinlichkeiten



Wahrscheinlichkeiten einer Behandlung auf jedem möglichen Rang zu sein (nach Senn et al., 2013)

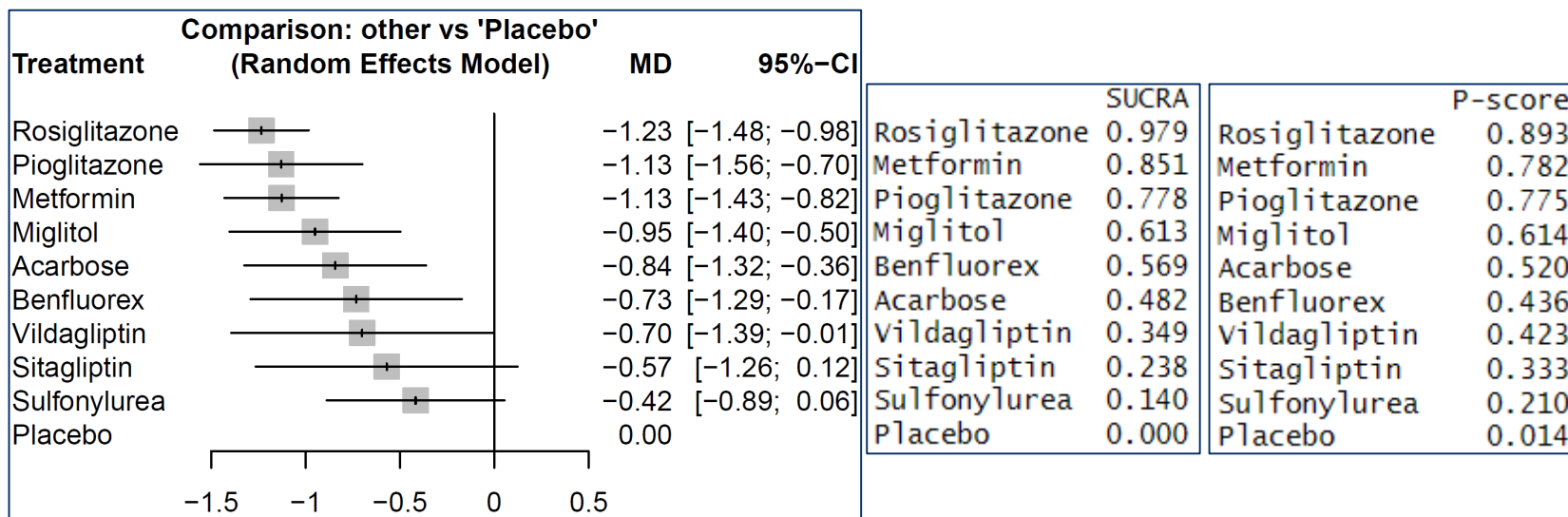
Senn S, Gavini F, Magrez D, Scheen A (2013): Issues in performing a network meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, **22**, 169–89

Ranking der Interventionen: SUCRA



SUCRA (Surface Under the Cumulative RANKing curve) für Wahrscheinlichkeiten einer Behandlung auf jedem möglichen Rang zu sein (nach Senn et al., 2013)

NMA Hauptergebnis und Ranking



Die P-Werte basieren ausschließlich auf den Punktschätzern und Standardfehlern der NMA Schätzer.

P-Score 0,893: Rosiglitazone ist die beste Intervention basierend auf dem P-Score.

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine andere Behandlung schlechter ist, liegt bei 89,3 %.

Überblick

- Hintergrund
- Ergebnisinterpretation
- **Fazit**

Fazit

- NMA: Vergleich von ≥ 3 Interventionen, bei der sowohl **direkte** als auch **indirekte Evidenz** über ein Netzwerk von Studien kombiniert wird.
- I. d. R. **NMA Schätzer präziser** als einzelne direkte oder indirekte Schätzer.
- **Annahmen:** Transitivität, Kohärenz, keine relevante Heterogenität.
- Prüfung der **Kohärenz:** global, lokal
- NMA liefert **Schätzer der relativen Effekte** zwischen beliebigen Interventionspaaren im Netzwerk (League Tabelle).
- **Anteil direkter Vergleiche** an allen NMA Vergleichen (Contribution Matrix).
- **Schätzung der Rangfolge** der Interventionen möglich (SUCRA, P-Scores).

Weiterführende Ressourcen

- [PRISMA for Network Meta-Analyses \(PRISMA-NMA\)](#)
- [RoB NMA tool](#); Publikation bald erwartet
- [CINeMA \(Confidence in Network Meta-Analysis\)](#)
- [Bewertung von Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aus NMAs mit GRADE](#)
- [NMA Studio](#)
- [NMA Toolkit](#)
- [R Package netmeta](#)

Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, Salanti G. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 Apr 3;17(4):e1003082. doi: 10.1371/journal.pmed.1003082. PMID: 32243458; PMCID: PMC7122720.

Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, Hazlewood GS, Alhazzani W, Mustafa RA, Murad MH, Puhan MA, Schünemann HJ, Guyatt GH; GRADE Working Group. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2018 Jan;93:36-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005.

Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-784.

Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. *SRSM Annual Meeting 2021, Bern, Switzerland.*

Literaturverzeichnis


- Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, Hazlewood GS, Alhazzani W, Mustafa RA, Murad MH, Puhan MA, Schünemann HJ, Guyatt GH; GRADE Working Group. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jan;93:36-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.005.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997; 50: 683–691.
- Chaimani A, Caldwell DM, Li T, Higgins JPT, Salanti G. Chapter 11: Undertaking network meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162(11):777-784.
- Izcovich A, Chu DK, Mustafa RA, Guyatt G, Brignardello-Petersen R. A guide and pragmatic considerations for applying GRADE to network meta-analysis. *BMJ*. 2023 Jun 27;381:e074495. doi: 10.1136/bmj-2022-074495. PMID: 37369385.
- Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Nov 20;112(47):803-8. doi: 10.3238/arztebl.2015.0803. PMID: 26634940; PMCID: PMC4678383.
- Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. SRSM Annual Meeting 2021, Bern, Switzerland.
- Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, Salanti G. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Apr 3;17(4):e1003082. doi: 10.1371/journal.pmed.1003082.
- Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Egger M, Salanti G. In network meta-analysis, most of the information comes from indirect evidence: empirical study. *J Clin Epidemiol*. 2020 Aug;124:42-49. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.04.009. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32302680.
- Thomas J, Kneale D, McKenzie JE, Brennan SE, Bhaumik S. Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.



Weiterführende Ressourcen

Online Learning

Cochrane
Interactive Learning:
Conducting an intervention review



Online course

Good practice resources for Cochrane authors




Collection

Cochrane Learning Live: webinar programme



Webinar

Module 10: Network meta-analysis

 90-120 min

Introduction to network meta-analysis (NMA) in the context of a systematic review of randomized trials. [Read more](#)

Knowledge Translation




Collection



Weiterführende Ressourcen

Webinare

Learning *Live*



**Methods
Support Unit
web clinic**

What makes a good Discussion section? [September 2022]
Nuala Livingstone, Cochrane Evidence Production and Methods Directorate
[\[click here for recording\]](#)

Writing up reviews with network meta analysis [July 2022]
Kerry Dwan, Methods Support Unit
[\[click here for recording\]](#)



Cochrane Workshops 2024

- **Systematische Übersichtsarbeiten nutzen** (27.02.-01.03.)
- **Systematische Übersichtsarbeiten erstellen** (19.-20.09. & 24.-25.)
- **Systematische Literaturrecherche** (24.04.-06.05)
- **RCTS kritisch bewerten (RoB 2)**^{NEU}
- **Reviews kritisch bewerten (AMSTAR 2)**^{NEU}
- **GRADE** (Mai)...

<https://www.cochrane.de/veranstaltungen>



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.



Lunch & Learn

Weitere Termine:



- **Rapid Reviews: 6.12.23** (Live webinar series)
- In Planung:
 - ▶ **Literaturrecherche** via PubMed (Update)
 - ▶ Literaturrecherche: MeSH, Dokumentation (News: neue Handouts)
 - ▶ Literaturrecherche via Ovid
 - ▶ Reviews auf Basis von **diagnostischen Studien** (DTAs) neues Cochrane Handbook ...



Wir informieren Sie gern über neue Termine

Einfach online anmelden auf unserer
Interessent*innen-Liste für Veranstaltungen

Oder einfach [hier](#) klicken und anmelden

Übersetzungen



Social Media



Workshops & Events



Newsletter

Unser Blog

Ressourcen



 WISSEN WAS WIRKT



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!



Waldemar.siemens@uniklinik-freiburg.de

workshops@cochrane.de

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

