

Sandra Ziegler

Dr. sc. hum.

Meta-Analyse im Modell mit festen und zufälligen Effekten

Geboren am 10.06.1970 in Gießen

Reifeprüfung am 19.05.1989 in Weilburg

Studiengang der Fachrichtung Mathematik vom WS 1989 bis SS 1995

Vordiplom am 15.10.1991 an der Universität Gießen

Diplom am 23.08.1995 an der Universität Gießen

Promotionsfach: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. N. Victor

Meta-Analysen, deren Aufgabe es ist, den aktuellen Stand des Wissens zu bestimmen, gewinnen in der Medizin angesichts der Vielzahl klinischer Studien zunehmend an Bedeutung. Um die Resultate der einzelnen Studien zu kombinieren, sind in der Meta-Analyse von zweiarmligen randomisierten Therapiestudien im wesentlichen zwei Modelle gebräuchlich: das Modell mit festen Effekten (FEM), das homogene Therapieeffekte voraussetzt, und das Modell mit zufälligen Effekten (REM), das Heterogenität zwischen den Studien mit einbezieht. Für beide Modelle haben sich statistische Verfahren etabliert. In der vorliegenden Arbeit werden zum einen diese beiden Modellansätze bewertet und miteinander verglichen und zum anderen wird ein Test auf Therapieeffekt für das REM konstruiert, der asymptotisch das Niveau einhält.

Zum Vergleich und der Evaluierung der beiden Modellansätze wird der Fehler 1. Art des konventionellen Tests für das FEM (kurz: FE-Test) und des etablierten Tests für das REM (kurz: RE-Test) analytisch, teilweise asymptotisch, bestimmt und zusätzlich in Simulationsstudien untersucht. Während der FE-Test in seinem eigenen Modell das Niveau sehr gut einhält, ist seine Robustheit gegen Modellverletzungen äußerst schlecht. Wird er im REM angewendet, so ist er extrem liberal, und seine Liberalität wächst mit der Patientenzahl in der Meta-Analyse an, bis hin zu einem asymptotischen Fehler 1. Art von eins. Sein Einsatz im REM ist deshalb unbedingt zu vermeiden. Um zu prüfen, ob die Modellvoraussetzungen des FE-Tests erfüllt sind, wird üblicherweise ein sog. Homogenitätstest herangezogen. Die analytische Bestimmung seiner Power bei Vorliegen des Modells mit zufälligen Effekten und ergänzende Simulationsuntersuchungen zeigen jedoch, daß seine Power zu gering ist, um ausreichenden Schutz vor der versehentlichen Anwendung des FE-Tests im REM zu bieten.

Der RE-Test ist bei Vorliegen seines eigenen Modells häufig zu konservativ, er kann überraschenderweise aber auch merklich das Signifikanzniveau überschreiten. Kommt er im konkurrierenden FEM zum Einsatz, so ist er stets zu konservativ.

Zwar ist die Liberalität des RE-Tests im REM nicht annähernd so groß wie die des FE-Tests und sie verschwindet sogar ganz, wenn die Anzahl der Studien gegen unendlich geht, dennoch ist sie inakzeptabel, insbesondere da sie mit der Patientenzahl anwächst. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit eine Korrektur des RE-Tests entwickelt. Zunächst wird die

asymptotische Verteilung der Teststatistik des RE-Tests ermittelt und aufbauend auf diesem Resultat werden neue kritische Werte zur Teststatistik konstruiert. Der so modifizierte Test (MRE-Test) hält asymptotisch für eine gegen unendlich gehende Patientenzahl in der Meta-Analyse das Niveau ein. Zu seiner Evaluierung bei kleineren Patientenzahlen werden Simulationsstudien durchgeführt, die in vielen Situationen eine große Konservativität aufdecken. In den Situationen aber, in denen der RE-Test besonders liberal wird, schöpft der MRE-Test das Niveau recht gut aus, so daß die Anwendung des MRE- anstelle des RE-Tests hier hilfreich ist.

Abschließend werden der MRE-Test und die etablierten Tests sowie die Ergebnisse zum Fehler 1. Art des FE- und des RE-Tests am Beispiel einer Meta-Analyse zum Vergleich von niedermolekularem Heparin und Standardheparin in der Thromboseprophylaxe nach größeren chirurgischen Eingriffen demonstriert.

Insgesamt führen die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zur Empfehlung, gleichzeitig den FE- und den RE-Test durchzuführen und dabei den RE-Test als Sensitivitätsanalyse zu betrachten. Hierbei sollte allerdings der RE-Test durch den MRE-Test ersetzt werden, falls (a) sehr große Studien mit ähnlicher Patientenzahl und großer Varianz zwischen den Studien oder falls (b) sowohl kleine als auch sehr große Studien mit großer Varianz zwischen den Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen sind. Eine zweite Möglichkeit ist, bei der obigen Sensitivitätsanalyse auffällige Ergebnisse des RE-Tests durch den MRE-Test abzusichern. Eine Alternative zu diesen beiden Sensitivitätsanalysen besteht darin, ganz auf den Einsatz des FE-Tests zu verzichten und stets den RE-Test bzw. unter der Bedingung (a) oder (b) den MRE-Test anzuwenden oder aber immer den RE-Test durchzuführen mit einer Absicherung auffälliger Resultate durch den MRE-Test. Generell ist eine solche globale Analyse jedoch kein Ersatz für eine sorgfältige Heterogenitätsuntersuchung.