

Svenja Seide

Dr. sc. hum.

Network meta-analysis in sparse networks of binary data

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser

Die vorliegende Dissertation behandelt die quantitative Synthese aggregierter Studienergebnisse zu mehreren Behandlungsoptionen derselben medizinischen Indikation durch Netzwerk Meta-Analysen in spärlichen Netzwerken mit binärem Endpunkt. In diesem Kontext bedeutet 'spärlich' eine limitierte Studienanzahl oder eingeschränkte Verfügbarkeit von direkten Behandlungsvergleichen. Beide Aspekte treten in der Praxis häufig auf und sind für die Modellierung relevant, da sie die Präzision der Schätzung von Behandlungseffekten beeinflussen. Für die statistische Schätzung ist zusätzlich die Definition von Netzwerkknoten und damit die Netzwerkgeometrie relevant. Ob es sich zum Beispiel bei Variationen über Dosis oder Behandlungsregime um eigene Knoten handelt (der 'split' Ansatz) oder ob solche Unterschiede in einem gemeinsamen Knoten zusammengefasst werden (der 'lump' Ansatz), hat Auswirkungen auf die Netzwerkstruktur. Durch die Wahl der Knoten werden die Größe, die Konnektivität, die Heterogenität und darüber die Geometrie und die Spärlichkeit des Netzwerks beeinflusst.

Die erste Zielsetzung dieser Dissertation war die Evaluierung bestehender Schätzmethoden in spärlichen Netzwerken. Dafür wurden Datengenerierungsmechanismen aus der paarweisen Meta-Analyse auf Netzwerke übertragen und ein bestehender Mechanismus modifiziert, der mehrarmige Studien und Heterogenität abbildet. Dann wurden drei häufig genutzte Methoden, der graphentheoretische Ansatz, die multivariate Meta-Regression und ein Bayes'sches verallgemeinertes linear-gemischtes Modell, in einer Simulationsstudie verglichen. Die beiden letzteren bieten dabei einen vielversprechenden Kompromiss zwischen Präzision und Unverzerrtheit. Anschließend wurde die BoS-Statistik im Kontext verschiedener Netzwerkmetriken untersucht. Empirisch zeigte sich, dass der durchschnittliche Wert der BoS-Statistik in geschlossenen Netzwerkschleife mit mehreren Studien höher ist als in solchen, die Teil einer mehrarmigen Studie sind. Die zweite Zielsetzung war die Einbeziehung zusätzlicher Kenntnisse über 'intra-node' Variationen, um die Schätzung in spärlichen Netzwerken zu erleichtern. Sowohl die modellbasierte Netzwerk Meta-Analyse als auch die 'multi-component' Netzwerk Meta-

Analyse erwiesen sich dabei als suboptimal, da entweder Konvergenzprobleme oder eine Verschiebung des Estimands auftreten. Alternativ wurde ein statistisches Verfahren zur Knotenbildung vorgeschlagen und evaluiert, das die Netzwerkgröße und damit die Spärlichkeit reduziert, ohne die Heterogenität zu erhöhen. Die dritte Zielsetzung bestand in einer klaren Visualisierung von Ergebnissen, wofür eine neue Visualisierungsmethode vorgeschlagen und veranschaulicht wurde. Ergebnisse werden dabei auf einer kreisförmigen x-Achse dargestellt, womit das 'data-to-ink ratio' in der Darstellung der Gesamtergebnisse erhöht wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Dissertation verschiedene Aspekte von Netzwerk Meta-Analysen in spärlichen Netzwerken mit binären Endpunkten untersucht. Die Modifizierung eines bestehenden Datengenerierungsmechanismus ermöglicht die Simulation unter gleichzeitiger Einbeziehung mehrarmiger Studien und Heterogenität. Die darauf aufbauende Simulationsstudie zeigt, dass die multivariate Meta-Regression und das Bayes'sche verallgemeinerte linear-gemischte Modell vielversprechende Ergebnisse bieten, auch wenn Spärlichkeit bei vorhandener Heterogenität alle Methoden vor eine Herausforderung stellt. Netzwerkcharakteristika, wie z.B. das Vorhandensein von geschlossenen Schleifen, die ein 'borrowing-of-strength' ermöglichen oder verhindern, werden durch die Kombination der BoS-Statistik mit Netzwerkmetriken untersucht. Auf diese Weise werden Vergleiche identifiziert, die viel zur Präzision im Netzwerk insgesamt beitragen. Empirische enthalten Netzwerke häufig Variationen über z.B. die Dosis, was die Spärlichkeit erhöht. Bestehende Schätzmodelle erweisen sich in diesen Datensätzen als ungeeignet. Als Alternative wird deshalb ein statistischer Knotenbildungsprozess vorgeschlagen, der die Netzwerkgröße und damit die Spärlichkeit reduziert, ohne die Heterogenität zu erhöhen. Die Verwendung von 'radar graphs' zur Visualisierung von Schätz- oder Simulationsergebnissen ermöglicht es, diese komplexen Datensätze mit einem niedrigen data-to-ink ration darzustellen. So trägt diese Dissertation methodische Ergebnisse zu mehreren Aspekten von Netzwerk Meta-Analysen in spärlichen Netzwerken mit dichotomen Daten bei und liefert sowohl nützliche theoretische Erkenntnisse als auch Implementierungen in R, die problemlos anzuwenden und anzupassen sind.