

# Systematische Reviews und Meta-Analysen

Univ.-Prof. DI Dr. Andrea Berghold  
Institut für Med. Informatik, Statistik und Dokumentation

Medizinische Universität Graz

Sollen wir  
Julians Mittelohrentzündung  
mit einem Antibiotikum  
behandeln?

# *Literatursuche*

---

z.B. Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)):

Burke, Bain et al., 1991: Antibiotika sind indiziert

Van Buchem, Dunk et al., 1981: Antibiotika sind nutzlos

...

- ◆ Es gibt zur Zeit etwa **25.000** medizinisch-wissenschaftliche Fachzeitschriften
- ◆ 250.000 bis **1.000.000** abgeschlossene Studien
- ◆ **9000** randomisierte Studien/Jahr
- ◆ 200 Artikel und 70 Editorials in den 10 führenden Zeitschriften der inneren Medizin pro Monat (d.h. **19 Artikel/Tag**)

# *Übersichtsarbeiten - Reviews*

---

wichtige Informationsquelle für klinisch tätige  
ÄrztInnen

- Informationsflut, Zeitmangel

unstrukturierte Reviews, erste Meta-Analysen



Forderung nach **systematischem Ansatz**

# *Systematische Reviews*

---

Systematische Reviews unterscheiden sich von traditionellen Übersichtsarbeiten (**narrativen Reviews**) vor allem durch:

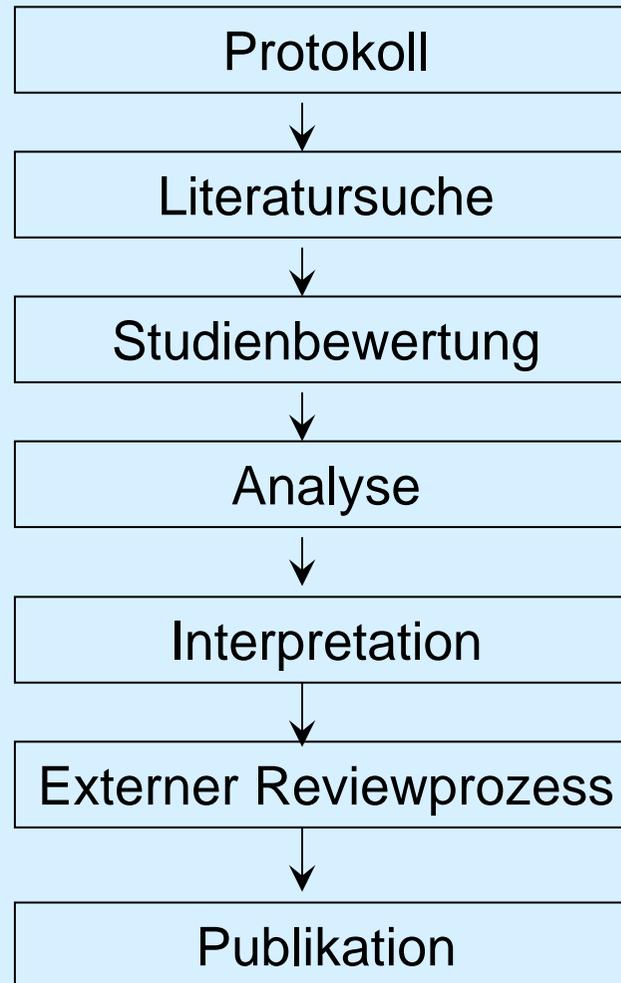
- ◆ Fokussierte Fragestellung
- ◆ Prospektiv geplant
- ◆ Transparenz - bei Literatursuche, Auswahl und Bewertung  
(Nachvollziehbarkeit, reproduzierbare Informationen)

# *Systematische Reviews*

---

- ◆ Subjektivität weitgehend eliminieren
- ◆ Genauere Bestimmung des Behandlungseffekts
- ◆ Erhöhung der Power
- ◆ Evaluation von Behandlungseffekten auch in festgelegten Subgruppen
- ◆ Abschätzen der Heterogenität zwischen Studien

# *Ablauf*



# *Literatursuche*

**Ziel:** Umfassende und vollständige Auffindung aller zu einer Fragestellung existierenden Studien

Mögliche Verzerrungen:

◆ **Publication Bias**

Studien mit nicht-signifikantem Unterschied der verglichenen Interventionen werden weniger häufig publiziert

◆ **Language Bias:**

Unterschiede in den Publikationen von klinischen Studien im englischen vs. nichtenglischen Sprachraum (Egger 1997)

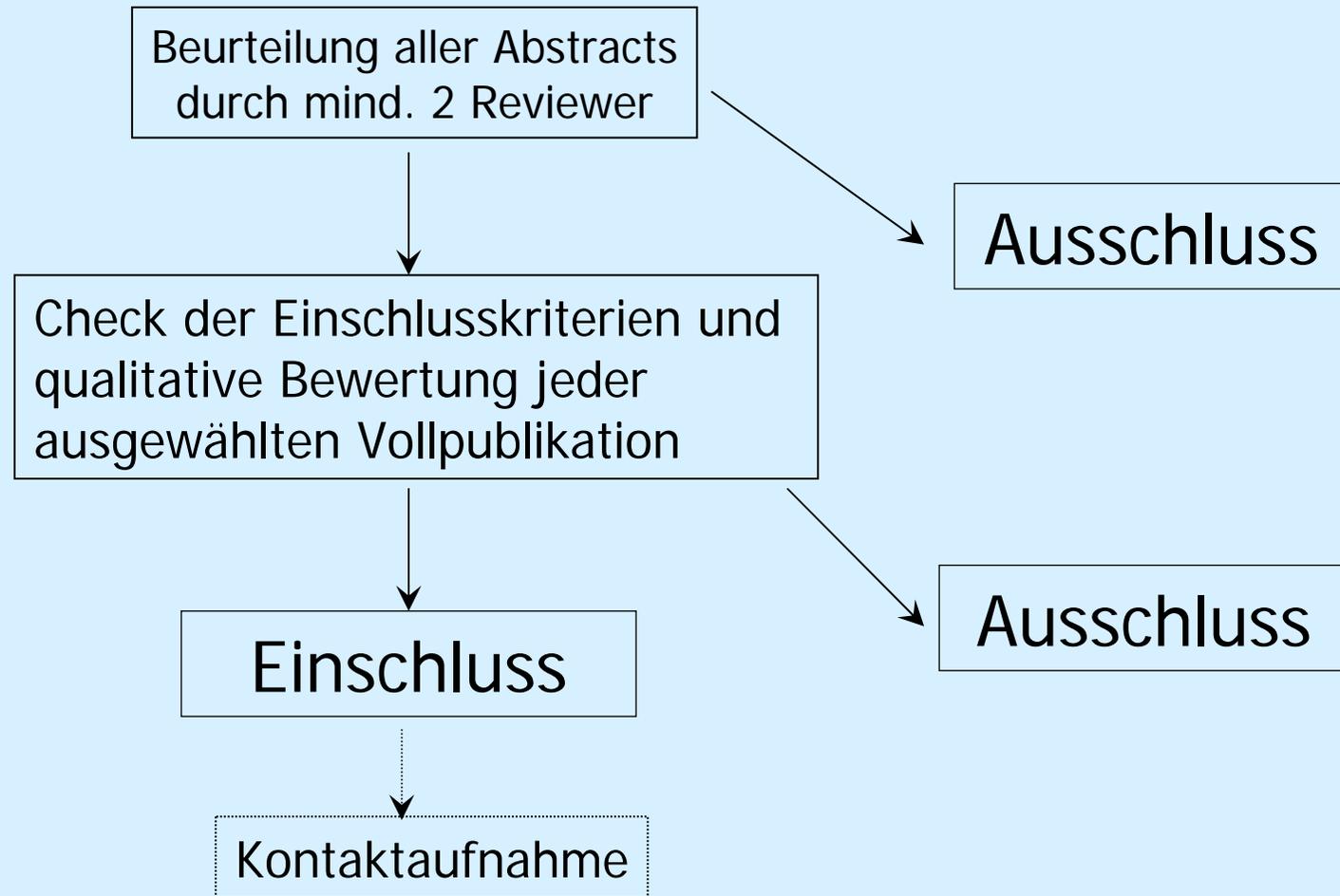
◆ **Retrieval Bias:**

Fehlen einer sicheren Methode, um veröffentlichte Studien aufzufinden

# *Suchstrategie*

- ◆ Elektronisch: Medline, Embase  
Cochrane Library ....
- ◆ Handsuche: Referenzen-Check von Originalartikeln und Reviews  
Durchsuchen von Abstracts, wichtigen Zeitschriften
- ◆ Kontaktaufnahme mit Pharmafirmen, Experten, EMEA und FDA

# Studienauswahl - Qualitätsbewertung



**Quantitative** Zusammenfassung  
der **Ergebnisse der einzelner Studien**  
zu einem **globalen** Ergebnis  
mit Hilfe statistischer Methoden  
(pooled, weighted, summary estimate,  
combined results)

# Einzelne Studie – Odds Ratio

Endpunkt: Ereignis – ja/nein

	Ereignis	
	ja	nein
Behandlung	a	b
Kontrolle	c	d

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

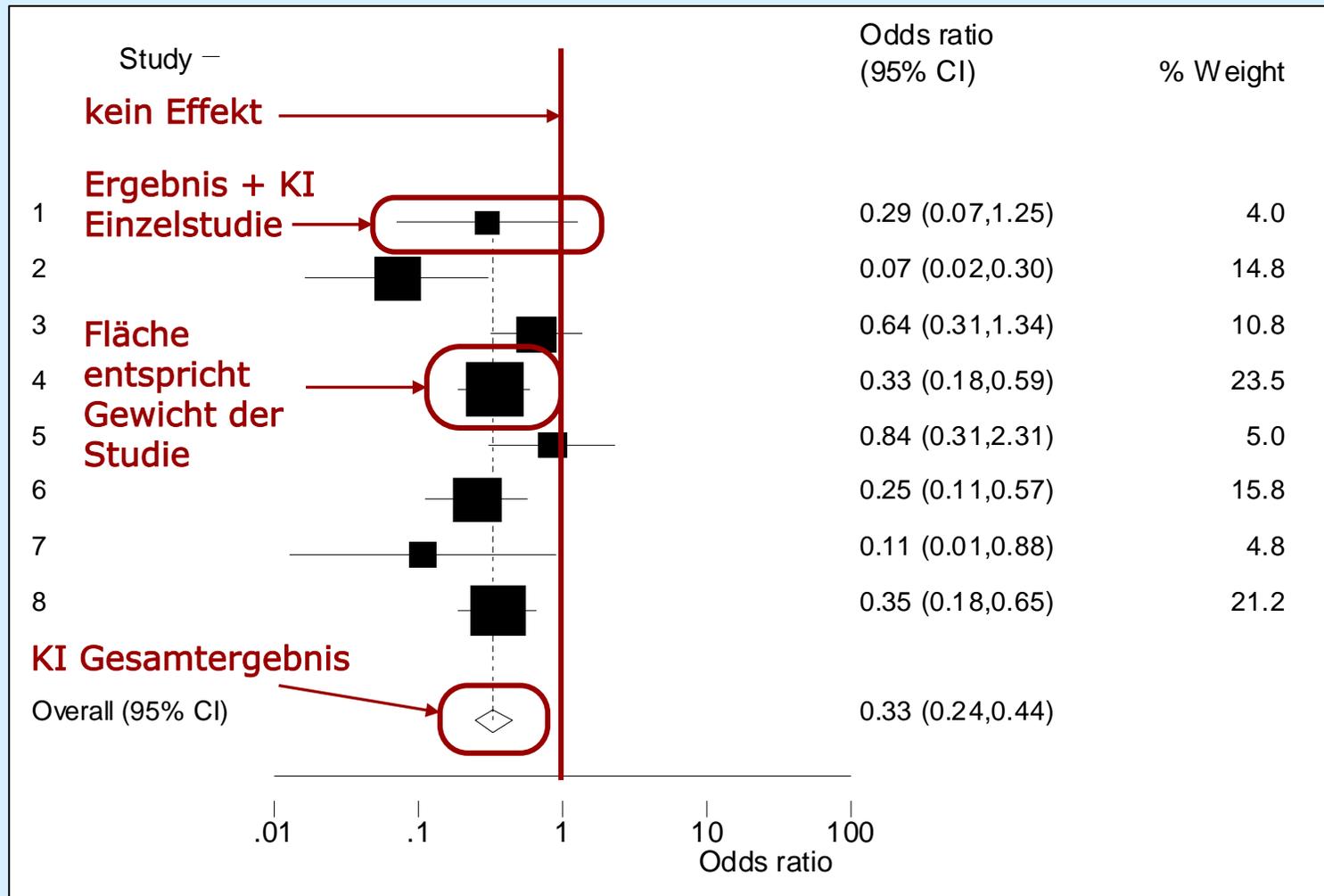
Varianz des logarithmierten OR:

$$\text{var}(\ln(OR)) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

95% Konfidenzintervall für OR:

$$\exp(\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\ln(OR))})$$

# Forestplot

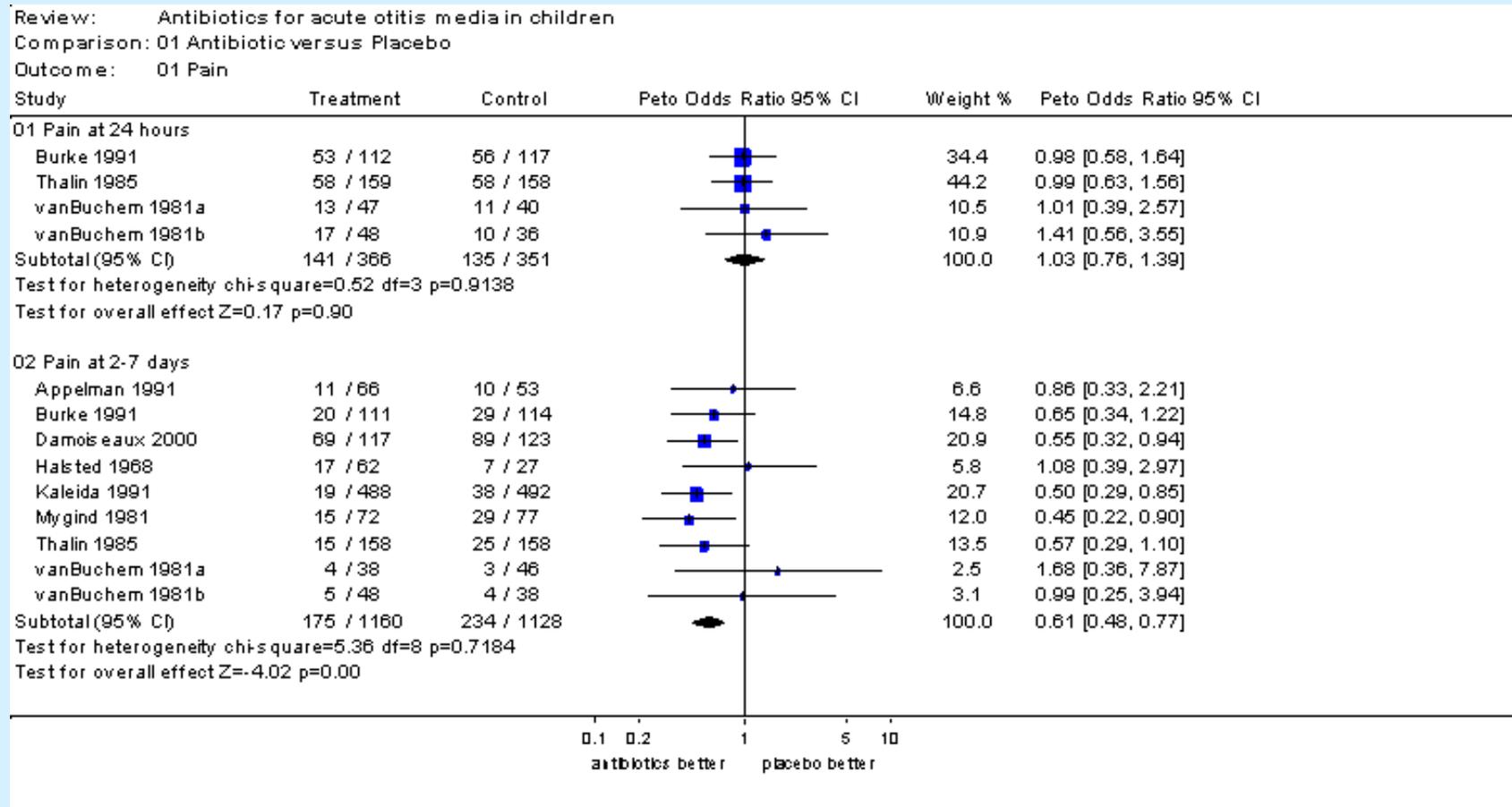


Vorteil für  
Behandlung

Vorteil für  
Kontrolle

# Studienergebnisse: Antibiotics in acute otitis media in children

## Forestplot



Glasziou, Hayem et al. 1998

SSM EBM für die Praxis

# *Einige Ergebnisse*

---

- ◆ Innerhalb der ersten 24 Stunden gab es keinen Unterschied im Anteil von Kindern mit Schmerzen zwischen Antibiotika- und Placebogruppe
- ◆ Zwischen dem 2. und dem 7. Tag wurde eine relative Reduktion der Schmerzen von 39% beobachtet
- ◆ Die Wahl der Therapie blieb in allen Studien ohne Effekt auf die Komplikationsraten

# *Meta-Analyse*

Die sogenannte relative Gewichtung zeigt an, inwieweit das Gesamtergebnis durch die Einzelstudien beeinflusst wird. Eine große Studie mit vielen Patienten hat u.U. einen größeren Einfluss als zwei Studien mit nur sehr kleinen Fallzahlen. Durch die Zusammenfassung der Einzelstudien entstehen wesentlich höhere Fallzahlen.

Eine Zusammenfassung kann möglicherweise zur Klärung beitragen, ob z.B. ein neues Medikament besser wirkt als ein Placebo.

**Collaborative Review:** Individuelle Patientendaten von verschiedenen Studien werden für die Analyse verwendet

# *Meta-Analyse - Heterogenität*

---

Es ist zu hinterfragen, ob die Ergebnisse der Einzelstudien nicht zu unterschiedlich sind, um miteinander verglichen zu werden. Statistiker nutzen bestimmte Verfahren, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse der Einzelstudien so stark voneinander abweichen, dass sie ein statistisch zufällig erwartbares Maß übersteigen (**Heterogenitätsanalyse**).

## ◆ **Klinische** Faktoren

- Patientengruppen
- Interventionen
- ...

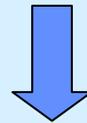
## ◆ **Methodische** Faktoren

- Studiendesign
- Qualität der Studien
- ...

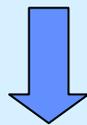
# *Umgang mit Heterogenität*

---

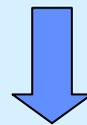
Heterogenität



Ursachen für Heterogenität untersuchen



Subgruppen-  
analysen



Meta-  
regression,  
Mixed models



Sensitivitäts-  
analysen

# *Sensitivitätsanalysen*

---

- ◆ Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse
  - bei Anwendung verschiedener statistischer Verfahren
  - für weitere Studiencharakteristika – z.B.
    - Studiendesign
    - Qualität der Studien
    - Schichtung nach Studiengröße – Hinweis auf Publikationsbias
  - ...