

Multivariate Modelle der Meta-Regression: Anwendungen in der Biometrie und Methodenvergleich mittels Simulationsstudien

Michels A, Hartung J

Fachbereich Statistik, Universität Dortmund, Deutschland
michels@statistik.uni-dortmund.de

Typischerweise werden in randomisierten klinischen oder epidemiologischen Studien mehrere Zielgrößen betrachtet. Somit liegen für jede Studie mehrere, häufig korrelierte, Effektmaße vor. Sollen diese Studien in einer Meta-Analyse kombiniert werden um kombinierte Schätzer für die Behandlungseffekte zu erhalten, können Standardmethoden nur dann verwendet werden, wenn alle Effektmaße einer Studie zu einem Maß zusammengefasst werden oder nur ein Maß pro Studie betrachtet wird. Durch multivariate Modelle der Meta-Regression kann der damit verbundene Informationsverlust verhindert werden, da alle Effektmaße sowie die Korrelation zwischen diesen Maßen in die Analyse mit eingehen.

In ihrem multivariaten Modell der Meta-Regression mit festen Effekten, welches eine Erweiterung der univariaten Meta-Regression darstellt, verwenden Raudenbush *et al.* (1988) [1] die standardisierte Mittelwertdifferenz als Effektmaß. Um im Modell die Korrelation zwischen den Effektmaßen schätzen zu können, verwenden sie den von Hedges und Olkin (1985) [2] vorgeschlagenen Schätzer. Diesen verbessern Gleser und Olkin (1994) [3] in ihrem Ansatz der multivariaten Meta-Regression.

Ein multivariates Modell mit zufälligen Effekten liefern Berkey *et al.* (1998) [4]. Die Schätzung in diesem Modell kann entweder mittels generalisierter Kleinsten-Quadrate-Methode oder mittels multivariater Maximum-Likelihood-Methode erfolgen.

Um die Anwendung der Methoden zu erläutern und das breite Anwendungsgebiet zu veranschaulichen, werden die beschriebenen Methoden auf zwei verschiedene Datensätze angewendet. Ein klassisches Anwendungsgebiet wird durch den Datensatz von Berkey *et al.* (1998) [4] repräsentiert. In den fünf publizierten Studien zur Behandlung von Parodontitis werden jeweils zwei Zielgrößen betrachtet.

In den dreizehn von van Houwelingen *et al.* (2002) [5] publizierten Studien zur Wirksamkeit des BCG Impfstoffes gegen Tuberkulose wurde das Odds Ratio als Effektmaß gewählt. Da aber in allen Studien sowohl die Anzahl der Patienten in der geimpften und der nicht geimpften Gruppe sowie die Anzahl der Krankheitsfälle bekannt ist, kann zusätzlich das Odd in jeder Gruppe geschätzt werden. Die bivariate Analyse der Odds ermöglicht es, den Einfluss des Baseline-Risikos auf den Behandlungseffekt zu untersuchen.

Anschließend werden die vorgestellten Methoden in Simulationsstudien verglichen. Untersucht wird das tatsächliche Niveau verschiedener Tests in den jeweiligen Modellen. Dazu werden entweder 3, 6 oder 9 Studien mit jeweils zwei Zielgrößen in einer multivariaten Meta-Analyse kombiniert. Zwischen den Zielgrößen werden dabei die Korrelationen 0, 0,05, 0,1 0,25 und 0,5 unterstellt. Die zugrunde liegenden Effektmaße werden innerhalb jeder Studie aus den erzeugten Zufallszahlen geschätzt. Für beide Behandlungsgruppen werden diese aus einer bivariaten Normalverteilung mit Erwartungswertvektor Null und Kovarianzmatrix Σ erzeugt. Diese ist so konstruiert, dass die Kovarianz zwischen den Zielgrößen gleich ihrer Korrelation ist. Im Modell mit zufälligen Effekten wird zusätzlich der Vektor der zufälligen Effekte simuliert.

Neben zwei balancierten und zwei moderat unbalancierten Stichprobenplänen werden auch zwei stark unbalancierte Stichprobenpläne betrachtet. Dabei wird für alle Studien die gleiche Anzahl an Patienten in jeder Behandlungsgruppe unterstellt.

Literatur

- [1] Raudenbush S, Becker B, Kalaian H. Modeling Multivariate Effect Sizes. *Psychological Bulletin* 1988; 103: 111-20.
- [2] Hedges L, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando: Academic Press; 1985.
- [3] Gleser L, Olkin I. *The Handbook of Research Synthesis*. New York: Russel Sage Foundation; 1994.
- [4] Berkey C, Hoaglin D, Antczak-Bouckoms A, Mosteller F, Colditz G. Meta-Analysis of Multiple Outcomes by Regression with Random Effects. *Statistics in Medicine* 1998; 17: 537-57.
- [5] van Houwelingen H, Arends L, Stijnen T. Tutorial in Biostatistics: Advanced Methods in Meta-Analysis: Multivariate Approach and Meta-Regression. *Statistics in Medicine* 2002; 21: 589-624.