



# Konsequenzen fehlender Zellen in Meta-Analysen

Julia Schiffner-Rohe  
IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung  
Wichmannstrasse 5  
10787 Berlin  
si@iges.de

# □ Ausgangspunkt

- Vergleich seltener Ereignisse (z.B. seltene unerwünschte Ereignisse) im Rahmen klinischer Studien erfordert hohe Fallzahlen
- Fallzahl wird nur dann erreicht, wenn Vergleich der Inzidenzraten Hauptziel der Studie
- Ausweg: Meta-Analyse

## □ Problem

- Existenz von Studien, bei denen das Zielereignis (z.B. Eintreten des UEs) in einem oder mehreren Therapiearmen nicht aufgetreten ist

# □ Warum ist das ein Problem?

- Erster Schritt einer (klassischen) Meta-Analyse ist die Ermittlung des individuellen odds ratio für jede Studie  $i$

	Test	Referenz
Ereignis tritt ein	$n_{11}$	$n_{12}$
Ereignis tritt nicht ein	$n_{21}$	$n_{22}$

- $\Theta_i = (n_{11} * n_{22}) / (n_{12} * n_{21})$
- Bei  $n_{12} = 0$  oder  $n_{21} = 0$  wird  $\Theta_i$  nicht schätzbar.

# □ Möglichkeiten in der Meta-Analyse

- Weglassen der Studien mit leeren Zellen für die Meta-Analyse
- Veränderte Schätzmethode der individuellen odds ratios mit guten Schätzeigenschaften  
(Verfahren der gängigen MA-Software)

# □ Veränderte Schätzmethode

- Addition einer Konstanten auf alle Zellen der Vierfelder-Tafel (Haldane 1956)

	Test	Referenz
Ereignis tritt ein	$n_{11} + c$	$n_{12} + c$
Ereignis tritt nicht ein	$n_{21} + c$	$n_{22} + c$

- $\Theta_i = ([n_{11}+c] * [n_{22}+c]) / ([n_{12}+c]* [n_{21}+c])$
- Optimale Wahl von c:  $c=0.5$
- gute Schätzeigenschaften (Agresti 1999)

# □ Vorgehen der Meta-Analyse

- Verwendung der klassischen Schätzer für  $\Theta_i$  bei Studien mit Ereignissen in beiden Therapiearmen
- Verwendung von veränderten Schätzern für  $\Theta_i$  bei Studien mit leeren Feldern in einem der beiden Therapiearme
- Keine Verwendung der Studie bei leeren Feldern in beiden Therapiearmen

# □ Schätzung des gemeinsamen odds ratio

- $\Theta = \sum \Theta_i w_i$  mit  $w_i = 1 / \text{var}(\Theta_i)$   
„inverse-Varianz-Methode“
- Gewichtungsfaktoren:
  - $\text{Var}(\log(\Theta_i)) = 1/N$   
für Studien ohne leere Zellen
  - $\text{Var}(\log(\Theta_i)) = 1/[n_{11}+c] + 1/[n_{22}+c] + 1/[n_{12}+c] + 1/[n_{21}+c]$   
für Studien mit leeren Zellen in einem Therapiearm
  - $\text{Var}(\log(\Theta_i)) = 0$  (d.h. nicht berücksichtigt)  
für Studien mit leeren Zellen in beiden Therapiearmen



## □ Frage

- Welche Konsequenzen hat dieses Vorgehen auf die Schätzeigenschaften des gemeinsamen odds ratio  $\Theta$  der Meta-Analyse?
- Lösungsansatz:  
Abschätzung des Ausmaßes der Konsequenzen mittels Simulationen

# □ Simulationsschritte (1)

- Step 1:  
Festlegung der erforderlichen FZ zur Erkennung eines Unterschieds der Inzidenzen zweier Therapieformen für k=1 Studie ( $\alpha=0.05$ ;  $\beta=0.2$ )  
gewählte Inzidenzraten für Referenz (p):  
p=0.01; 0.05; 0.1; 0.3
- Step 2:  
Randomisierte Aufteilung der Fallzahl in k Studien (k=2; 4; 10; 15)

# □ Simulationsschritte (2)

- Step 3:
  - Simulation von Zellhäufigkeiten ( $n_{11}; n_{22}; n_{12}; n_{21}$ ) für jede aus Step 1 und 2 ermittelte Studie unter Wahl eines true OR für die Simulation (OR=1.0; 1.25; 1.75; 2.0)
  - Ermittlung des individuellen odds ratio für jede Studie
  - Durchführung einer Meta-Analyse (fixed effects) für die Studienkombinationen; Ausgabe des geschätzten OR und des logit Confidence Intervals
  - j=10000 Iterationen von Step 3.

# □ Ergebnisse (1)

- Vergleich von
  - wahren OR
  - gemeinsamem OR OHNE Korrektur (Woolf-Verfahren;  $c=0$ )
  - gemeinsamen OR MIT Korrektur (Gart-Verfahren;  $c=0.5$ )

# □ Ergebnisse (1)

- Auszug für OR=0,44 (RR=0,5)

Incidence	No of studies	True log OR	Log_OR-woolf	Log_OR_gart
0,1	1	0,444	0,466	0,466
	2		0,476	0,476
	4		0,490	0,490
	6		0,481	0,473
	10		0,555	0,504
	15		0,596	0,516
0,05	1	0,474	0,469	0,469
	2		0,506	0,506
	4		0,523	0,523
	6		0,510	0,503
	10		0,578	0,536
	15		0,625	0,551
0,3	10	0,286	0,433	0,301
			0,581	0,343

=> Schätzer MIT Korrektur waren immer näher am wahren OR als Schätzer OHNE Korrektur.

## □ Ergebnisse (2)

- Auszug aus Power-Simulation (k=15 Studien)

Incidence	No of studies	RR	Power_woolf	Power_gart	CI_woolf	CI_gart
0,3	15	0,833	0,797	0,797	0,3835	0,3835
0,1		0,833	0,789	0,789	0,2889	0,2889
0,3		0,571	0,42	0,74	1,5447	1,4204
0,1		0,571	0,54	0,67	0,9735	0,9522
0,05		0,571	0,52	0,63	0,9261	0,9072
0,3		0,5	0,04	0,72	2,5971	1,8130
0,1		0,5	0,26	0,58	1,3452	1,2239
0,05		0,5	0,3	0,57	1,2130	0,1274

⇒ Die Power war beim korrigierten Verfahren generell höher als beim Verfahren ohne Korrektur.

⇒ Die Logit-Confidenzintervalle waren war beim korrigierten Verfahren generell kleiner als beim Verfahren ohne Korrektur

# □ Schlussfolgerung

- Es wurde kein mathematischer Beweis vorgenommen
- Bei künftigen Meta-Analysen mit leeren Zellen fühle ich mich dennoch sicherer.

