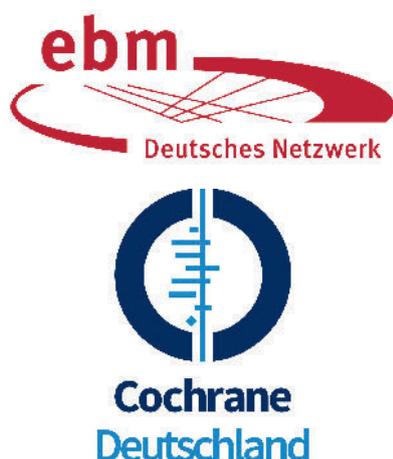


Harriet Sommer^{1,2}, Gerta Rücker¹, Gerd Antes², Valérie Labonté²



Netzwerkmetaanalysen als Instrument für Evidenzsynthese und Therapiebewertung

Network meta-analyses as an instrument for evidence synthesis and therapy assessment

Aus einer Fülle von Therapiemöglichkeiten die beste zu wählen ist für alle Entscheidungsträger im Gesundheitswesen schwierig: Ärzte und andere Gesundheitsberufe, Entwickler von medizinischen Leitlinien oder Vertreter der gemeinsamen Selbstverwaltung. Vergleiche zwischen 2 Therapieoptionen findet man üblicherweise in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Liegen mehrere RCTs zu einem Vergleich zweier Wirkstoffe vor, können sich einzelne Ergebnisse sogar widersprechen. Die Frage, auf welche Studie man sich verlassen soll, ist unter diesen Umständen kaum gewissenhaft zu beantworten.

Systematische Übersichtsarbeiten dagegen fassen mehrere voneinander unabhängig durchgeführte RCTs zu einer Fragestellung übersichtlich zusammen und haben mittlerweile zentrale Bedeutung für die evidenzbasierte Patientenversorgung, aber auch für die Gesundheitspolitik [1]. Ein wichtiger Bestandteil systematischer Übersichtsarbeiten sind Metaanalysen. Sie dienen dazu, die einzelnen Ergebnisse aus mehreren Studien statistisch zusammenzufassen. Dazu wird zuerst für jede Studie der Therapieeffekt mittels einer Maßzahl geschätzt, daraus wird dann ein gemeinsamer Schätzer für den Therapieeffekt als gewichtetes Mittel über alle Studien hinweg berechnet. Dies erhöht die Aussagekraft gegenüber Einzelstudien erheblich.



Dipl.-Math. Harriet Sommer



Dr. Gerta Rücker



Prof. Dr. Gerd Antes



Dipl.-Biol. Valérie Labonté (Fotos: privat)

¹ Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

² Cochrane Deutschland, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

In der Regel ist die Anzahl der Studienartikel, die für eine paarweise Metaanalyse in Frage kommen, sehr klein, manchmal gibt es überhaupt keine Evidenz, und es können jeweils nur 2 Therapieoptionen direkt miteinander verglichen werden. Allerdings gibt es häufig mehr als 2 Therapieoptionen, sodass es nötig ist, alle zur Verfügung stehenden Maßnahmen miteinander zu vergleichen.

Was ist die beste Therapie, wenn mehr als 2 Therapieoptionen zur Auswahl stehen?

Eine elegante und ressourcenschonende Methode bieten Netzwerkmetaanalysen (NMA), die allmählich ihren festen Platz in systematischen Übersichtsarbeiten einnehmen, so auch in zahnärztlichen Zeitschriften [z.B. 2–5]. Sie mögen als akademische Komplettierung der Metaanalyse-Methodik erscheinen, haben jedoch für viele Situationen hohe Praxisrelevanz, und mit etwas Hintergrundwissen lassen sie sich auch für Nicht-Statistiker verstehen.

Eine NMA hat zwei wesentliche Vorteile gegenüber paarweisen Metaanalysen: Sie ermöglicht es, mehr als 2 Therapieoptionen simultan miteinander zu vergleichen; indem indirekte Vergleiche herangezogen werden, sogar dann, wenn einige direkte Vergleiche fehlen. Die NMA ist somit eine Erweiterung der paarweisen Metaanalyse, indem sie die Effekte zwischen relevanten Interventionen mithilfe aller vorhandener externen Evidenz schätzt. Dabei wird sowohl direkte Evidenz verwendet, d.h. Evidenz aus Studien, die 2 Therapien direkt miteinander verglichen haben, als auch indirekte Evidenz, d.h. Evidenz aus Vergleichen, die mangels Studien(artikeln) nur indirekt rechnerisch zu ermitteln ist. Auch lässt sie in Bezug auf einen Endpunkt die Erstellung einer Rangliste von der „besten“ bis zur „schlechtesten“ Therapieoption zu, sodass Hierarchien bezüglich z.B. Wirksamkeit, Therapieabbrüchen und Nebenwirkungen erstellt werden können.

Die Methodik der NMA gewinnt mehr und mehr an Bedeutung und ist in der englischsprachigen Literatur auch bekannt als „Mixed Treatment Comparison“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysis“. Der Begriff „Network Meta-

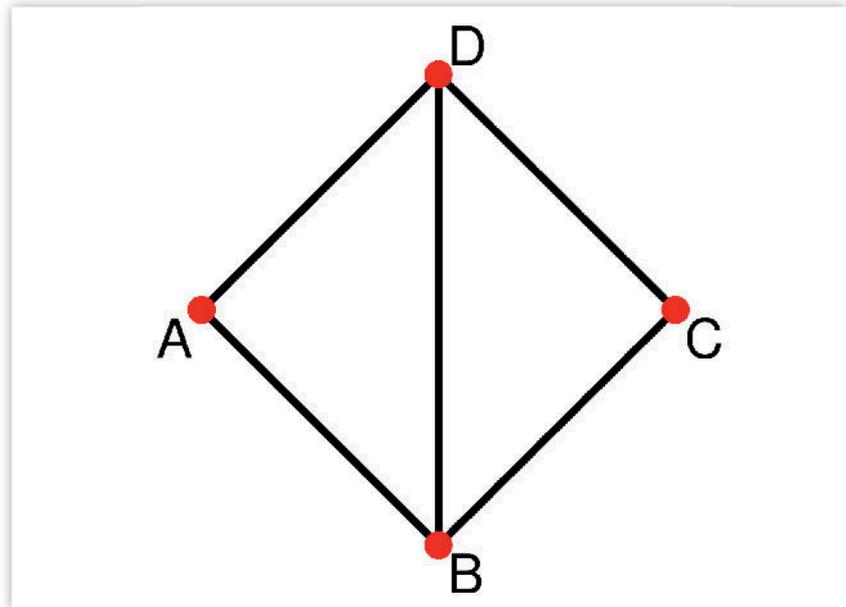


Abbildung 1 Ein Netzwerk mit 4 Behandlungen A, B, C und D.

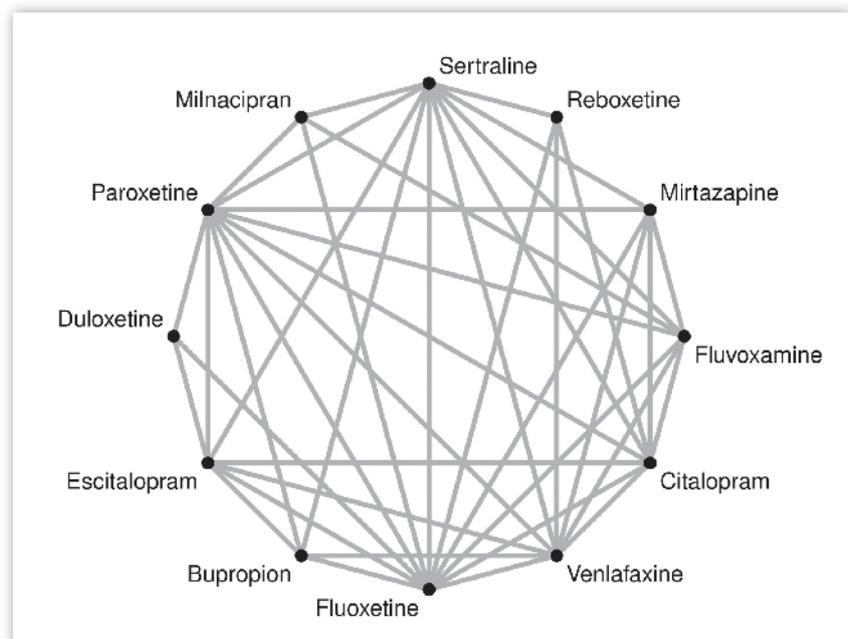


Abbildung 2 Ein Netzwerk zum Vergleich von 12 Antidepressiva der zweiten Generation [6].

(Abb. 1 u. 2: H. Sommer)

Analysis“ entspringt einer methodischen Arbeit von Lumley [6]. Die NMA existiert erst seit einigen Jahrzehnten und wird stetig weiterentwickelt.

Darstellung der Therapieoptionen als Spinnennetz

Grafisch kann man sich ein solches Netzwerk wie ein Spinnennetz vorstellen,

bei dem die Knotenpunkte die einzelnen Interventionen und die Fäden die durchgeführten Studien darstellen, in denen direkte Vergleiche zwischen 2 Therapien vorgenommen wurden. Abbildung 1 zeigt ein Netzwerk mit 4 Interventionen A, B, C und D [7]. Es gibt direkte Evidenz für alle Vergleiche außer dem zwischen A und C. Den indirekten Vergleich A – C kann man als Mittelwert über die beiden Pfade von A nach C über

B (also $A - B - C$) bzw. über D (also $A - D - C$) berechnen. In symbolischer Schreibweise lautet das

$$A - C = [(A - B) + (B - C)]/2 + [(A - D) + (D - C)]/2,$$

wobei z.B. $A - B$ die Differenz der Behandlungseffekte von A und B bezeichnet. Streng genommen gilt dies nur, wenn alle Vergleiche gleich stark gewichtet werden. Ein reales Beispiel in Abbildung 2, das die Komplexität einer NMA besonders gut darstellt, ist der Vergleich von 12 Antidepressiva der zweiten Generation [8], bei dem insgesamt 117 RCTs mit über 25.000 Patienten eingeschlossen wurden.

Annahmen für eine NMA

Die mathematischen Verfahren zur Erstellung von NMA sind im Allgemeinen viel komplexer als die vergleichsweise einfachen Methoden der paarweisen Metaanalyse und erfordern statistisches Fachwissen. Wer eine Standard-NMA adäquat durchführen möchte, arbeitet unter folgenden Annahmen [9]:

- Ähnlichkeitsannahme: Alle eingeschlossenen Studien sind vergleichbar, was den Studienaufbau angeht (z.B. nur RCTs), und sie wurden mit Teilnehmern durchgeführt, die ähnliche Charakteristika aufwiesen (z.B. ähnliches Alter oder sonstige soziodemografische Daten). Nur so kann das zusammengefasste Ergebnis sinnvoll interpretiert und auf zukünftige Patienten übertragen werden.
- Homogenitätsannahme: Zwischen den Ergebnissen der jeweiligen paarweisen Vergleiche liegt keine bedeutende Heterogenität vor, d.h. das Ausmaß, inwieweit sich die Ergebnisse der in die paarweisen Metaanalysen eingeflossenen Studien unterscheiden, ist mit dem Zufall vereinbar.
- Konsistenzannahme: Zwischen direkter und indirekter Evidenz liegt keine bedeutsame Diskrepanz vor.

Diese Annahmen sind sehr weitgehend, aufgrund mangelnder Datenlage jedoch

häufig nicht ausreichend überprüfbar und werden auch bei verfügbaren Daten oft nicht routinemäßig untersucht. Es ist zu beachten, dass größere Netzwerke aber auch mehr Potenzial für Heterogenität und Inkonsistenz haben, auch wenn sie mehr Evidenz liefern [10].

Es gibt auch verallgemeinerte Modelle, die es gestatten, diese strikten Annahmen zu lockern, z.B. das Design-by-Treatment-Interaction-Modell [11]. Bei diesem Modell geht man davon aus, dass es in Studienartikeln, die unterschiedliche Behandlungsoptionen anbieten, auch unterschiedliche Behandlungseffekte gibt.

NMA als Entscheidungshilfe

Aufgrund einer ständig wachsenden Zahl an Behandlungsmöglichkeiten zieht auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) NMA zur Evidenzsynthese für die Erstellung ihrer Leitlinien heran, beispielsweise zur HIV-Prävention, -Diagnose und -Behandlung [12] oder zur Früherkennung und Behandlung chronischer Hepatitis C [13]. Auch Cochrane-Reviews enthalten immer häufiger NMA zur Beantwortung von Fragestellungen, wie beispielsweise zu Interventionen, die die Abstoßung von Lebertransplantaten verhindern [14], oder zum Vergleich verschiedener Fluoridkonzentrationen in Zahnpasten, um Karies bei Kindern und Heranwachsenden vorzubeugen [15].

Seit der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) am 1. Januar 2011 gibt es auch in Deutschland eine Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln mit daran anknüpfenden Erstattungsverhandlungen. Der Zusatznutzen muss im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden; über die Ergebnisse entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mithilfe des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). NMA haben hierfür eine wich-

tige Bedeutung, vor allem wenn der pharmazeutische Unternehmer für den Vergleich der neuen Therapie mit einer vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkten Studien (artikel) nachweisen kann, wie bei Fingolimod zur Therapie der Multiplen Sklerose [16].

Bewertung der Qualität einer NMA

Auch wenn NMA immer häufiger verwendet werden [1], sollte man diese stets mit Vorsicht interpretieren. Ergebnisse aus NMA haben im Vergleich zu adäquaten paarweisen Metaanalysen eine geringere Vertrauenswürdigkeit [17]. Als Interpretationshilfe kann z.B. ein Ansatz zur Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit von NMA-Ergebnissen herangezogen werden, der von der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)-Arbeitsgruppe entwickelt wurde [18]. Es gibt auch eine PRISMA-Checkliste zur Berichterstattung von systematischen Übersichtsarbeiten, die eine NMA enthalten [19]. Wer noch tiefer in die vielfältige Methodik der NMA eintauchen will, sei auf einen aktuellen Methodenreview [20] verwiesen.

Fazit

NMA sind eine bedeutende, praxisrelevante Weiterentwicklung konventioneller paarweiser Metaanalysen und können auch zu neuen direkten Vergleichen anregen [21]. Sie ermöglichen die Schätzung von Effekten für den Vergleich von mehreren Interventionen, auch wenn diese nicht direkt in Studien verglichen wurden. Dies ist für alle Entscheidungsträger wichtig, die auf der Suche nach der besten Evidenz für ihre Fragestellung sind. 

Dipl.-Math. Harriet Sommer,

Dr. Gerta Rücker, Prof. Dr. Gerd Antes,

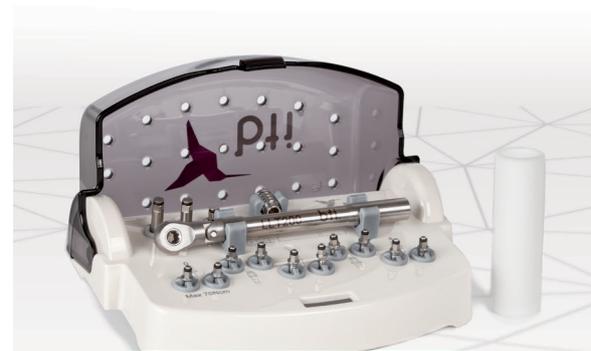
Dipl.-Biol. Valérie Labonté

Literatur

- Salanti G: Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: Many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods* 2012; 3: 80–97
- Papageorgiou SN, Papageorgiou PN, Deschner J, Götz W: Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *J Dent* 2016; 48: 1–8
- Schwendicke F, Tu YK, Hsu LY, Göstemeier G: Antibacterial effects of cavity lining: a systematic review and network meta-analysis. *J Dent* 2015; 43: 1298–1307
- Pandis N, Fleming PS, Spinelli LM, Salanti G: Initial orthodontic alignment effectiveness with self-ligating and conventional appliances: a network meta-analysis in practice. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014; 145: S152–163
- Faggion CM, Chambrone L, Listl S, Tu YK: Network meta-analysis for evaluating interventions in implant dentistry: the case of peri-implantitis treatment. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013; 15: 576–588
- Lumley T: Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21: 2313–2324
- Schwarzer G, Carpenter J, Rücker G: *Meta-analysis with R*. Springer Verlag, New York 2015
- Cipriani A, Furukawa T, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2009; 373: 746–758
- Kiefer C, Sturtz S, Bender R: Indirekte Vergleiche und Netzwerk-Metaanalysen. *Deutsches Arzteblatt* 2015; 112: 803–808
- Sturtz S, Bender R: Unsolved issues of mixed treatment comparison meta-analysis: Network size and inconsistency. *Res Synth Methods* 2012; 3: 300–311
- Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR: Consistency and inconsistency in network meta-analysis: Concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012; 3: 98–110
- World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key population. 2016
- World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. 2016
- Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D et al.: Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Art. No.: CD011639
- Walsh T, Worthington HV, Glenny AM et al.: Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Art. No.: CD007868
- Mooser G, Ecker C: Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland – eine Bestandsaufnahme. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2013; 18: 235–243
- Ioannidis J: Integration of evidence from multiple meta-analyses: A primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *Canadian Medical Association Journal* 2009; 181: 488–493
- Puhan M, Schünemann H, Murad M et al.: A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *British Medical Journal* 2014; 349: g5630
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al.: The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015; 162: 777–784
- Efthimiou O, Debray TP, van Valkenhoef G et al: GetReal Methods Review Group. GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology. *Res Synth Methods* 2016; 7: 236–263
- Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G: Planning future studies based on the precision of network meta-analysis results. *Stat Med* 2016; 35: 978–1000



IMPLANTAT EXTRAKTIONSSYSTEM



UNIVERSELL

EINFACHE
ANWENDUNG

ATRAUMATISCH

INDIKATIONEN:

- Extraktion von Implantaten die nicht mehr in Funktion sind oder bei einer neuen prothetischen Situation nicht mehr integriert werden können
- Behandlung von Periimplantitis

Besteht aus Explantationsset incl. Handgriff, 200 Ncm Ratsche, sterilisierbare Box, 10 exklusive Extraktoren (zwei von jeder Größe) und 3 Ratscheneinsätze.

**JETZT NEU: ERWEITERUNGSSET**

Besteht aus vier exklusiven Extraktoren (zwei von jeder Größe) und einem Bohrer, speziell konzipiert zur Extraktion von Implantaten mit sehr tief liegenden Innenverbindungen und vielen Gewindegängen. Ohne zusätzliche Box.



SCANNEN SIE DIESEN CODE mit Ihrem Handy, und erfahren sie mehr über das BTI Biotechnology Institute



www.bti-biotechnologyinstitute.de
info@bti-implant.de