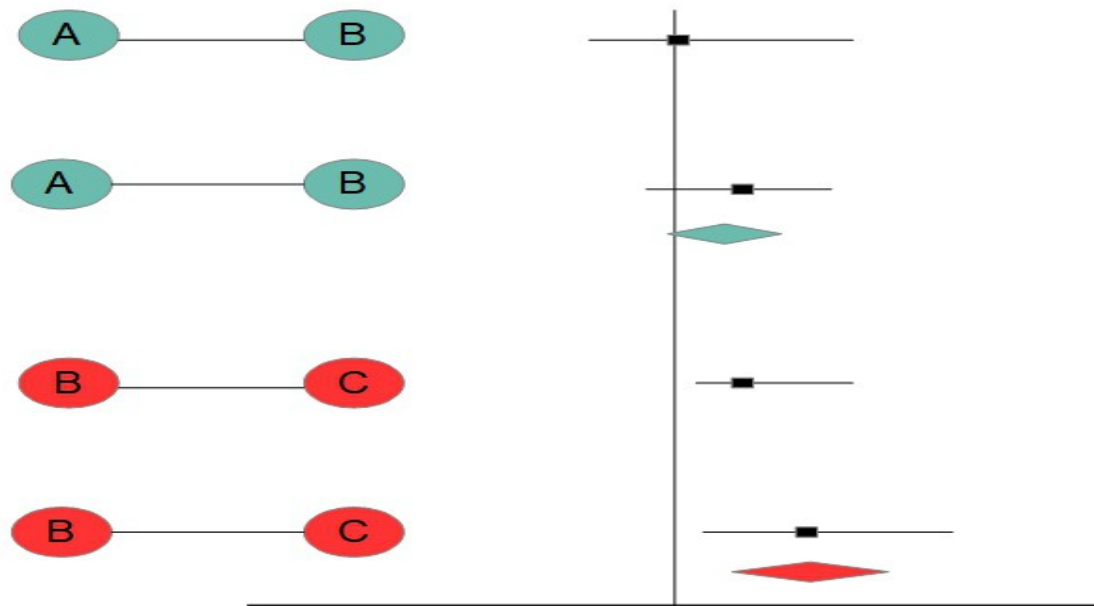


# Netzwerk Metaanalysen (NMA)

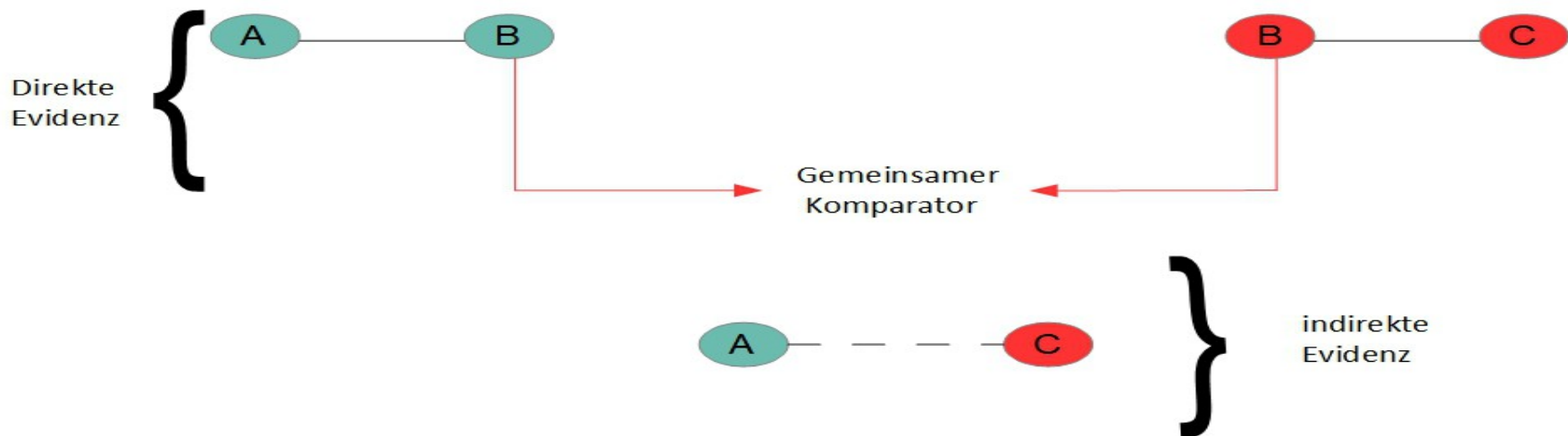
- **Erweiterung** der Standard Metaanalyse, die nur **paarweise Vergleiche** zwischen Intervention und Kontrollgruppe (z.B. Placebo, Scheinbehandlung oder ein aktiver Komparator) ermöglicht (**direkter Vergleich**).
- NMA ermöglicht den Vergleich von mehreren verschiedenen Interventionen miteinander, auch wenn es **keine direkten Vergleiche** zwischen zwei Interventionen gibt (**indirekter Vergleich**).

Beispiel: Paarweise Metaanalyse  
Ein Vergleich von A und C  
ist nicht möglich!



# Geschichtliche Entwicklung der NMA

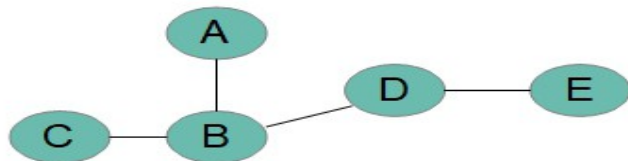
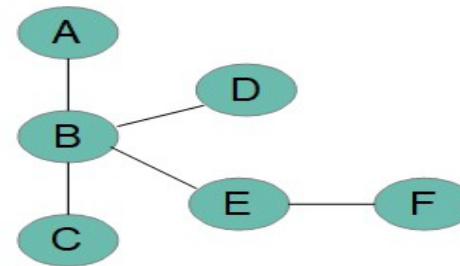
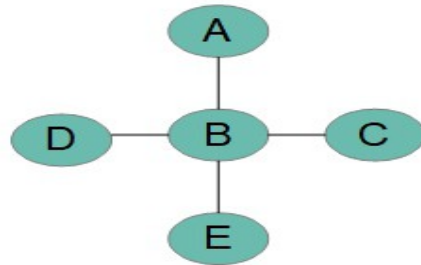
- **Modell von Buchner et al. (1997)** vergleicht als erstes zwei Behandlungen auf indirekte Art und Weise miteinander.
- **Indirect Treatment Comparison (ITC) Modell**
- Odds Ratio war die Messgröße des Behandlungseffekts.
- **Nachteil** es können nur zwei Arme miteinander verglichen werden.



# Geschichtliche Entwicklung der NMA

- Modell von Lumley (2002) war dann das erste Modell einer NMA.
- Das Modell erlaubt den (indirekten) Vergleich über zwei Komparatoren.
- Es werden sequentielle ITC durchgeführt.

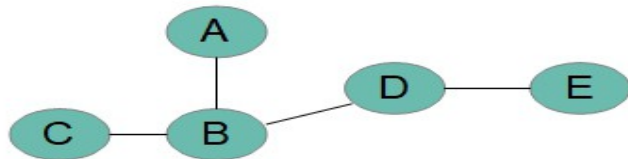
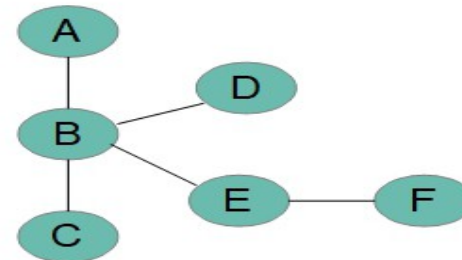
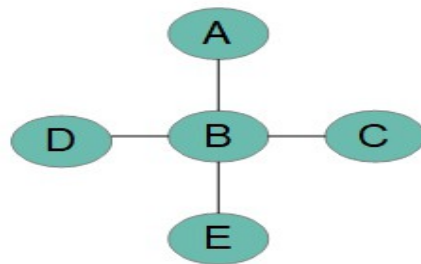
NMA nach Lumley mit Serien von sequentiellen ITC und nicht geschlossenen Schleifen



# Geschichtliche Entwicklung der NMA

- Erweiterung des Modells von Lumley (2002) war dann das erste Modell einer NMA.
- Das Modell erlaubt den (indirekten) Vergleich über zwei Komparatoren.
- Es werden sequentielle ITC durchgeführt.

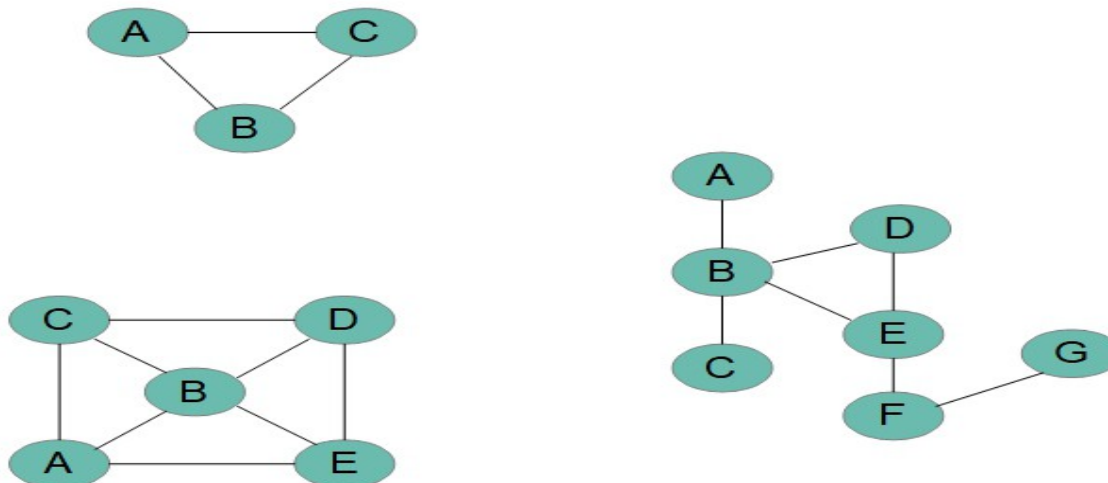
NMA nach Lumley mit Serien von sequentiellen ITC und nicht geschlossenen Schleifen



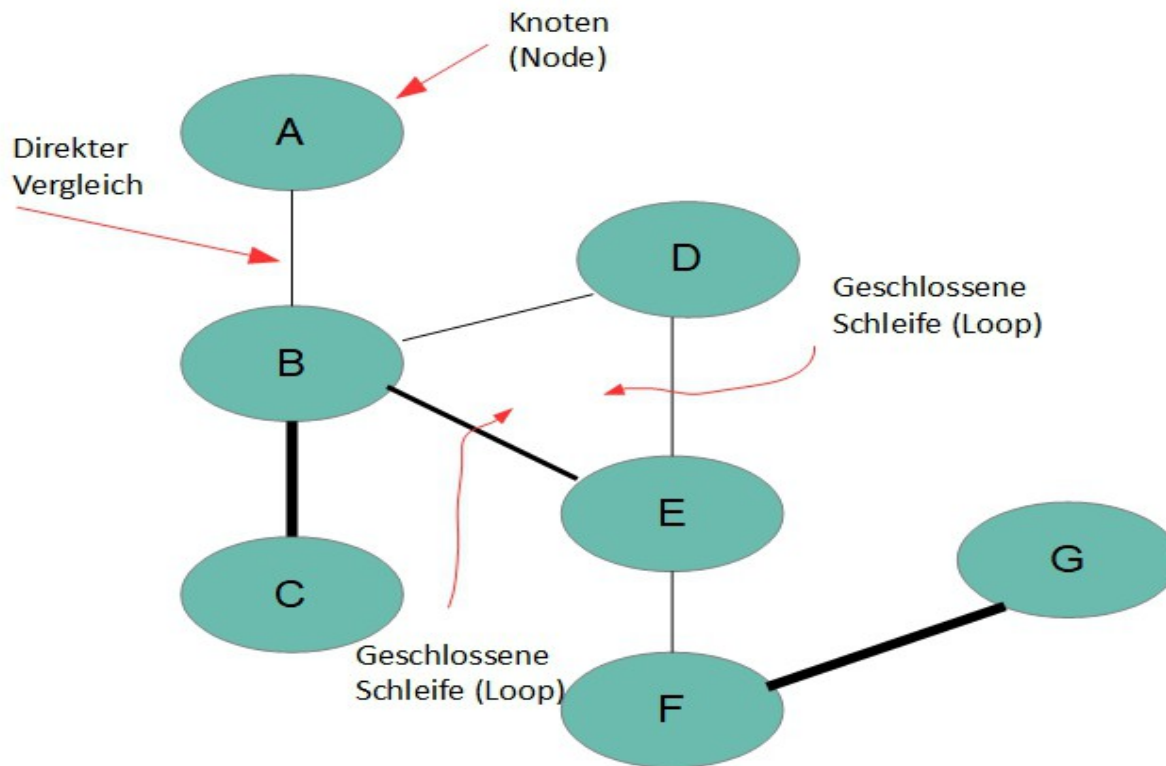
# Geschichtliche Entwicklung der NMA

- **Erweiterung** des Modells von Lumley (2002) durch Lu und Andes (2004)
- Das Modell erlaubt den **gleichzeitigen indirekten und direkten Vergleich** bei mehreren Komparatoren.
- Mixed Treatment Comparisons Meta-Analysis (MTC oder MTM) wird aber auch NMA genannt.
- Ermöglicht das Aufstellen einer **Rangfolge** der verschiedenen Behandlungen

Lu und Andes Mixed Treatment Comparisons mit geschlossenen Schleifen



# Grafische Darstellung der NMA



Ein Netzwerk besteht aus mindestens drei Knoten (Interventionen die durch Linien verbunden sind (direkter Vergleich)). Die Linienbreite ist proportional zur Anzahl der direkten Evidenz in der Literatur. Geschlossene Schleifen werden durch die vorhandenen Literatur bestimmt (direkte und indirekte Evidenz).  
 Z.B. B vs. C vs. E vs. F ist eine geschlossene Schleife und B vs. D vs. E ist auch eine geschlossene Schleife.  
 Indirekte Evidenz wird durch einen gemeinsamen Komperator berechnet.  
 (Z.B. Schätzung von A und D werden durch B gemacht; Schätzungen zwischen E und G werden durch F gemacht.)

# Wichtige Begrifflichkeiten der NMA

<p><b>Common comperator (gemeinsamer Komparator)</b></p>	<p>Ist eine Art Anker durch den die verschiedenen Interventionen verglichen werden. (z.B. A-B und B-C, dann ist B der Anker mit dem verglichen wird.</p>
<p><b>Direct treatment comparison (direkter Vergleich)</b></p>	<p>Vergleich zweier Interventionen miteinander in einer Studie.</p>
<p><b>Adjusted indirect treatment comparison (ITC) (Adjustierter indirekter Vergleich)</b></p>	<p>Ist eine Schätzung der verschiedenen Vergleiche zweier Interventionen mit Hilfe des gemeinsamen Komparators. (z.B. A-B und B-C dann erfolgt der Vergleich durch B.)</p>
<p><b>NMA oder MTC/MTM</b></p>	<p>Häufig synonym verwandt. NMA ist jedoch eine Serie von ITC mit offenen Schleifen. MTC berücksichtigt sowohl indirekte als direkte Evidenz (geschlossene Schleifen).</p>
<p><b>Netzwerk-Diagramm oder Netzwerk-Geometrie</b></p>	<p>Graph, der die Beziehungen der verschiedenen Interventionen untereinander darstellt. Ein Knotenpunkt (Node) stellt eine Intervention dar und die Verbindungslinien die Menge der RCT, die zwischen zwei direkten Behandlungsvergleichen existieren.</p>
<p><b>Closed Loop (geschlossene Schleife)</b></p>	<p>In jedem Netzwerkdiagramm gibt es direkte und indirekte Evidenz. Z.B. Ein B-C Vergleich hat direkte Evidenz von jedem BC Vergleich als auch indirekte Evidenz von AB und AC Studien.</p>
<p><b>Rank order oder rankeogram (Rangfolge)</b></p>	<p>Berechnung der Wahrscheinlichkeit, welche Therapie am besten ist, aufgestellt in eine Rangfolge.</p>
<p><b>Inconsistency or incoherency (Inkonsistenz)</b></p>	<p>Statistische Konflikte im Netzwerk Modell aufgrund der Quellen der Evidenz, Grad der Gleichheit der Daten, Mangel an konsistenten Informationen, die untersucht werden müssen.</p>

# Statistische Annahmen der NMA

- **Konsistenz** der NMA wird verletzt durch:
- Probanden in Studien A-B sind **deutlich anders** als die in B-C und A-C Studien
- Art der Behandlung in B sind unterschiedlich in Studien A-B und Studien B-C (z.B. Dosis, Umfang, etc.)
- Studien mit unterschiedlichen Komparatoren wurden in verschiedenen Settings, Kontexten durchgeführt.
  
- Deshalb sollte eine NMA möglichst folgende **Annahmen** erfüllen (, die ersten beiden gelten auch für normale MA):

## **Ähnlichkeit**

- Die Studien sollten ähnlich sein.
- Klar gefasste Ein- und Ausschlusskriterien.
- Design, Studienpopulation und Outcomes ähnlich
- Ähnliche **Effektmodifikatoren** (z.B. Alter, Krankheitsschwere, Länge des Follow up,...)
- Die Autoren sollten Informationen bzgl. der Effektmodifikatoren offen darstellen (z.B. Tabelle).

## **Homogenität**

- Keine relevante Heterogenität zwischen den Studien im paarweisen Vergleich. (z.B. Messung durch  $I^2$  oder Cochrane's Q)

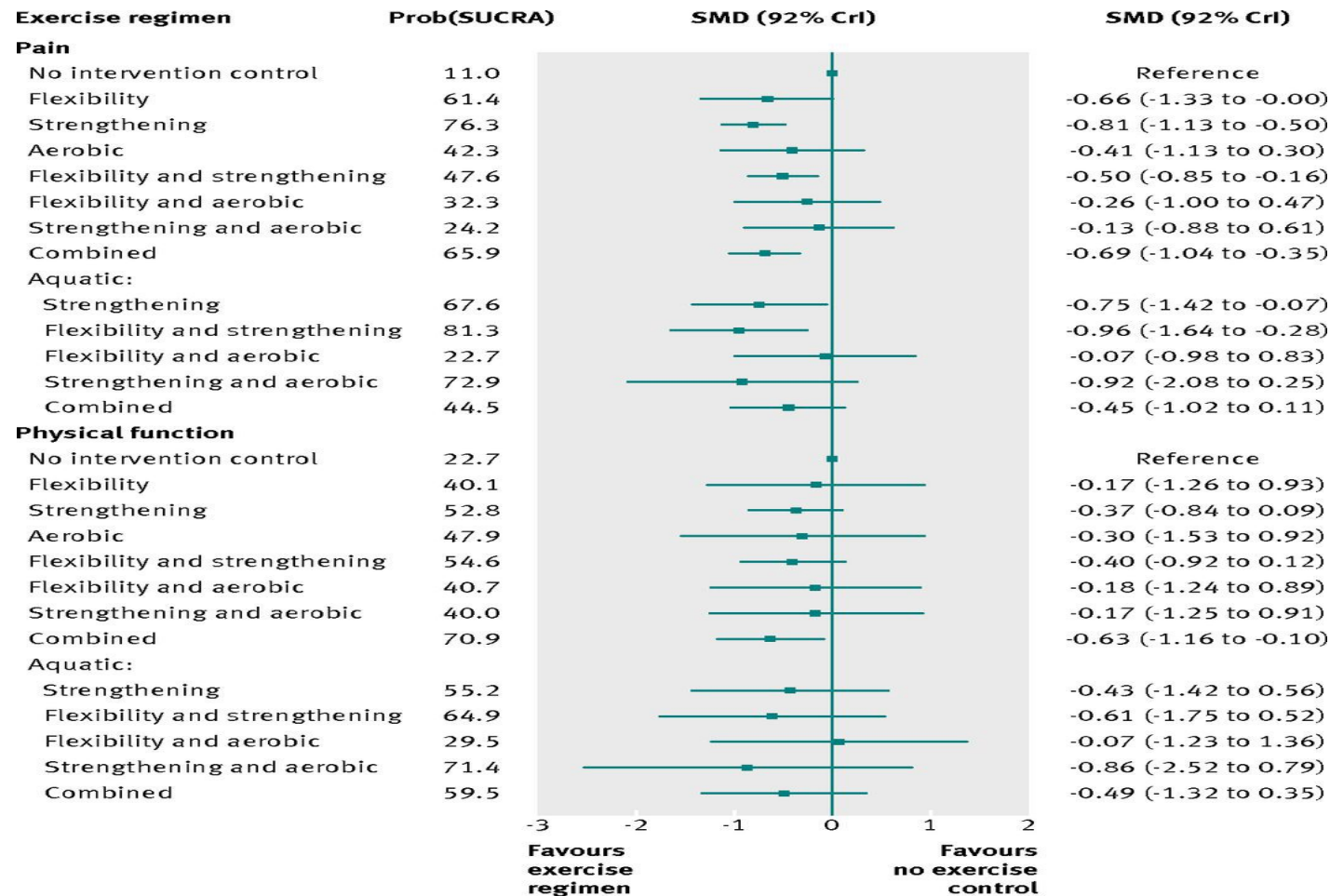
## **Transitivität**

- Konsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen
- Transitivität ist der statistische Ausdruck für Konsistenz. (Mathematisch  $x=y$  und  $y=z$  dann gilt auch  $x=z$ ).
- Von jeder paarweisen Schätzung innerhalb eines Netzwerks sollten indirekte und direkte Schätzung übereinstimmen.
- Ansonsten ist es nicht möglich einen Schluss bzgl. der indirekten Schätzung zu machen.



# Darstellung Ergebnisse einer NMA

- Direkte Evidenz (Paar-weise Metaanalyse) mit Komparator

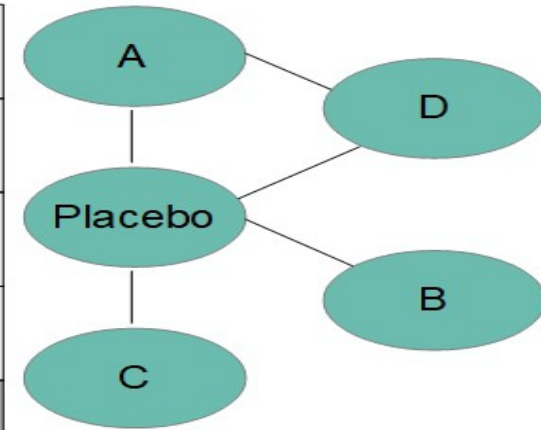


NMA Ergebnisse als Forest Plot. Standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD) von Exercise im Vergleich mit keiner Intervention.

# Darstellung Ergebnisse einer NMA

- Direkte Evidenz (Paar-weise Metaanalyse)
- Indirekte Evidenz
- Kombinierte Evidenz (**Tabelle der Konsistenz/table of consistency**)

A	1.12 (0.31-3.44)	1.98 (0.22-2.25)	<b><u>1.72</u></b> <b><u>(1.05-2.91)</u></b>	<b><u>2.88</u></b> <b><u>(1.27-3.04)</u></b>
	B	<b><u>0.45 (0.15-0.92)</u></b>	1.07 (0.30-1.39)	<b><u>1.60</u></b> <b><u>(1.02-3.87)</u></b>
		C	1.26 (0.74-2.14)	<b><u>2.81</u></b> <b><u>(1.23-2.73)</u></b>
			D	<b><u>1.94</u></b> <b><u>(1.25-3.63)</u></b>
				Placebo



## Resultate einer MTC Analyse:

Gepoolte Effektstärken für ein Outcome als Odds Ratio (z.B. Heilung einer Krankheit)

Vier Interventionen A bis D und ein Placebo.

D und Placebo dienen als gemeinsame Komperatoren.

Vergleiche von Interventionen werden von links nach rechts gelesen. (z.B. A vs. B)

Die Odds Ratio (allg. Effektstärken) mit 95%-CI ist in den jeweiligen Feldern eingetragen.

Erinnerung => Odds Ratio > 1 Vorteil für Behandlung A bzw. <1 für Behandlung B.

Signifikante Resultate sind in fett und unterstrichen.

Z.B. A vs B ist 1.12 (0.31-3.44) aber kein signifikanter Unterschied.

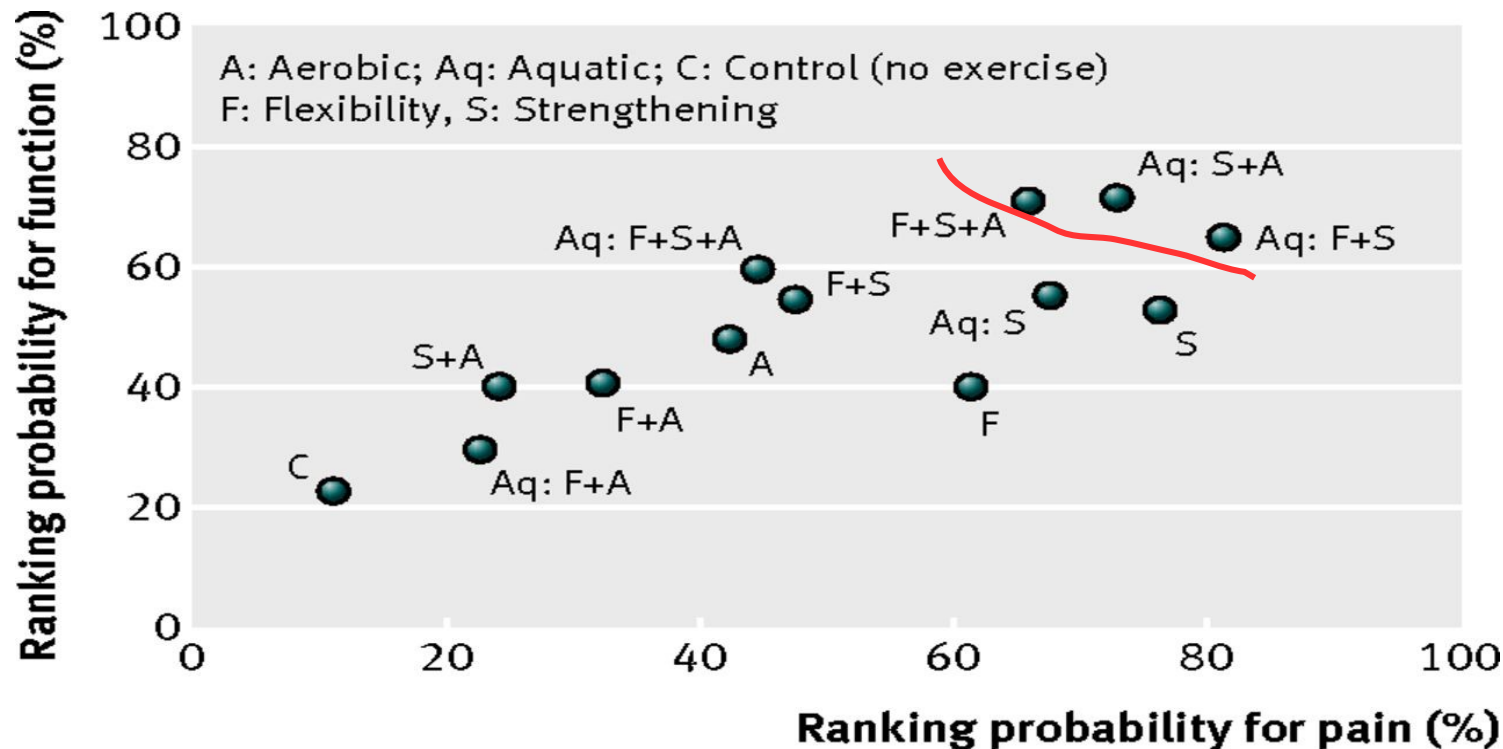
A vs. D ist 1.72 (1.05-2.91), d.h. es besteht ein signifikanter Unterschied.

A ist am effektivsten.

Alle Behandlungen sind besser als Placebo.

# Darstellung Ergebnisse einer NMA

- **Rangfolge der Behandlungen** wird durch Rang-Wahrscheinlichkeiten ausgedrückt!
- Rangfolgen sollten immer **mit Wahrscheinlichkeiten** angegeben werden, um Missverständnisse auszuschließen.



Aus: Uthman, Olalekan A., et al. "Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis." Bmj 347 (2013): f5555.

**SUCRA** (Surface under the cumulative ranking curve) Kurve : Kumulierte Wahrscheinlichkeiten für Schmerz und Funktion für Training bei Knie und Hüftarthrose (Hier Kombination aus Krafttraining Stretching und/oder Ausdauer wahrscheinlich am Besten).

# Hinweise zum Lesen einer NMA

## A. Sind die Ergebnisse der Studie valide?

- Hat die Überprüfung explizit eine sinnvolle klinische Frage angesprochen?
- War die Suche nach relevanten Studien erschöpfend?
- Gab es in den Primärstudien große Verzerrungen?

## B. Was sind die Ergebnisse?

- Wie viele Studien floßen in das Netzwerk ein?
- Waren die Ergebnisse von Studie zu Studie ähnlich?
- Waren die Ergebnisse im direkten und indirekten Vergleich konsistent?
- Wie waren die Gesamt-Behandlungseffekte und ihre Unsicherheit?
- Wie ist der Behandlungsrang der einzelnen Interventionen?
- Waren die Ergebnisse robust gegenüber Sensitivitätsannahmen und potenziellen Verzerrungen?

## C. Wie kann ich die Ergebnisse auf die Patientenversorgung übertragen?

- Wurden alle patientenrelevanten Ergebnisse berücksichtigt?
- Wurden alle möglichen Behandlungsmöglichkeiten berücksichtigt?
- Sind die postulierten Subgruppen-Effekte glaubwürdig?
- Was ist die Gesamtqualität und was sind die Grenzen der Evidenz?

# Übung NMA

- NMA werden nun auch häufiger in der Physiotherapie angewandt. Hier **drei Beispiele** zur Übung der Evaluation (anhand der Checkliste) einer NMA:
- Uthman, Olalekan A., et al. "Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis." *Bmj* 347 (2013): f5555. => <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f5555>
- Hilfiker, Roger, et al. "Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis." *Br J Sports Med* 52.10 (2018): 651-658. => [https://bjsm.bmj.com/content/52/10/651?int\\_source=trendmd&int\\_medium=trendmd&int\\_campaign=trendmd](https://bjsm.bmj.com/content/52/10/651?int_source=trendmd&int_medium=trendmd&int_campaign=trendmd)
- Wu, Yi-Cheng, et al. "Comparative effectiveness of nonoperative treatments for chronic calcific tendinitis of the shoulder: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials." *Archives of physical medicine and rehabilitation* 98.8 (2017): 1678-1692.

# Weiterführende Literatur



- Mills, Edward J., et al. "How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis." *Jama* 308.12 (2012): 1246-1253.
- Tonin, Fernanda S., et al. "Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons." *Pharmacy Practice (Granada)* 15.1 (2017).
- Bagg, Matthew K., Georgia Salanti, and James H. McAuley. "Comparing interventions with network meta-analysis." *Journal of physiotherapy* 64.2 (2018): 128-132.