DIMDI

Deutsches Institut für Medizinische
Dokumentation und Information

Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien

Band 2

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
(DAHTA@DIMDI)

Informationssystem
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien

Dr. E. Raum, PD Dr. M. Perleth

ISBN 3-89906-702-9

1. Auflage 2003

Gesamtherstellung

DIMDI

Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
Telefon : 0221/4724-1
Telefax: 0221/4724-444

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

Bibliografic Information published by Die Deutsche Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliografic data are available in the Internet at http://dnb.ddb.de.

Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat das Berliner Institut für Gesundheitsmanagement GmbH i.Gr. mit der Erstellung dieses HTA-Berichts beauftragt.

Nachdem im Mai 2002 ein erster Entwurf vorgelegt wurde konnte nach der Überarbeitung und einem 2-fachen Begutachtungsverfahren diese Arbeit im April 2003 veröffentlicht werden.
Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde durch Mitarbeiter von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Die externe Begutachtung erfolgte durch Guido Schwarzer, Universitätsklinik Freiburg, Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung

1.1 Fragestellung

Ziel dieses Berichts ist es, die derzeitigen Ansätze für die Metaanalyse diagnostischer Genauigkeitsstudien zu beschreiben, den Einfluss von Kovariablen zu untersuchen und Empfehlungen für die Anwendung derartiger Metaanalysen abzuleiten.

1.2 Methodik

Es wird eine systematische Literaturrecherche nach Studien zur Methodenentwicklung von Metaanalysen zu diagnostischen Genauigkeitsstudien durchgeführt. Aus der Literatur werden die wichtigsten Modelle beschrieben und hinsichtlich ihrer Tauglichkeit bewertet.

1.3 Ergebnisse und Bewertung

Diagnostische Technologien werden bewertet und die Arten diagnostischer Studien dargestellt. Die von einer internationalen Arbeitsgruppe entwickelten Leitlinien für die Evaluation von diagnostischen Testverfahren werden erläutert. Mit welcher Methode die diagnostische Genauigkeit von Primärstudien am besten zusammengefasst werden kann, hängt von Annahmen ab, die getroffen werden, um die beobachteten Unterschiede zu erklären. Wenn sich die Studien nicht in ihrem Grenzwert und in ihrer diagnostischen Genauigkeit unterscheiden, können die Felderbesetzungen der Vierfeldertafel jeder Primärstudie gepoolt und gemeinsame Parameter für die „false positive rate“ (FPR, falsch positive Rate) und die „true positive rate“ (TPR, richtig positive Rate) aller eingeschlossenen Primärstudien berechnet werden. Wenn der diagnostische Test mit der gleichen Genauigkeit in allen Primärstudien durchgeführt wird, aber unterschiedliche Grenzwerte definiert werden, würden die Studien am besten mit einer „Summary Receiver Operating Characteristics“-Kurve (SROC-Kurve) zusammengefasst werden. Am häufigsten wird die Erstellung einer SROC-Kurve nach der Methode von Moses et al. für Fixed-Effects-Modelle verwendet. Eine weitere Methode für Metaanalysen von diagnostischen Tests mit binären Ergebnissen und Goldstandardinformationen ist eine „Latent Scale Logistic Regression“ (LSLR), um eine oder mehrere SROC-Kurven anzupassen. Methoden zur Berücksichtigung von kontinuierlichen oder wenigstens ordinal skalierten Daten sollten für Metaanalysen eingesetzt werden, wenn in den Primärstudien derartige Daten präsentiert werden. Hierzu zählen die Erstellung einer ROC-Kurve für jede Primärstudie und einer SROC-Kurve mittels ordinaler Regressionstechniken, die Kalkulation der standardisierten Differenz der empirischen Mittelwerte und die Erstellung von ergebnisspezifischen Likelihood-Ratios.

Es hat sich gezeigt, dass offenbar eine Reihe von Kovariablen für die Heterogenität zwischen Studien verantwortlich sind. Ihr Einfluss auf die Ergebnisse von Metaanalysen muss überprüft werden. Publikationsbias ist ein Problem von Studien zu diagnostischen Tests. Das Vorliegen von Publikationsbias sollte graphisch (Funnelplot) und sta-

tistisch überprüft werden. Weitere Aspekte von Metaanalysen diagnostischer Studien, wie Sensitivitätsanalysen oder die qualitative Auswertung werden im Rahmen dieses Kurz-HTA-Berichts umrissen.

1.4 Schlussfolgerung

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu diagnostischen Genauigkeitsstudien leisten für alle Beteiligten im Gesundheitswesen einen wertvollen Beitrag, indem sie wissenschaftliche Evidenz übersichtlich verfügbar machen.

2 Wissenschaftliche Kurzfassung

2.1 Fragestellung

Systematische Übersichtsarbeiten und die Synthese veröffentlichter Evidenz der Genauigkeit diagnostischer Tests sind im Laufe der Jahre immer notwendiger geworden. Die Informationen solcher Arbeiten sind Schlüsselelemente zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen und in der Klinik. Unter einem „systematic review" versteht man eine Übersichtsarbeit auf der Basis von Primärstudien zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der systematisch und anhand expliziter Kriterien relevante Literatur identifiziert, kritisch bewertet und einer qualitativen und eventuell auch quantitativen Analyse (Metaanalyse) unterzogen wird. Ziel dieses Berichts ist es, die derzeitigen Ansätze für die Metaanalyse diagnostischer Genauigkeitsstudien zu beschreiben, anhand von empirischen Daten die Brauchbarkeit und Vergleichbarkeit darzustellen, den Einfluss von Kovariablen zu untersuchen und Empfehlungen für die Anwendung von derartigen Metaanalysen abzuleiten.

2.2 Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Studien zur Methodenentwicklung von Metaanalysen zu diagnostischen Genauigkeitsstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Current Contents, CINAHL, BIOSIS Previews durchgeführt. Die Jahrgänge 2000 und 2001 folgender Zeitschriften wurden per Handsuche durchsucht: Statistics in Medicine, Medical Decision Making, Journal of Clinical Epidemiology. Weiterhin wurden Referenzlisten publizierter Original- und Übersichtsarbeiten nach weiterführenden Literaturstellen überprüft, und Berichte, Bücher in der aktuellsten Auflage, sowie Dissertationen und Habilitationsschriften einbezogen.

2.3 Ergebnisse

Bevor auf die eigentlichen Methoden der Metaanalysen zu diagnostischen Genauigkeitsstudien eingegangen wird, werden diagnostische Technologien bewertet und die Arten diagnostischer Studien dargestellt. Von einer internationalen Arbeitsgruppe wurden Leitlinien[5] für die Evaluation von diagnostischen Testverfahren entwickelt. Folgende Schritte werden systematisch erläutert: Festlegung von Ziel und Umfang der Metaanalyse, Identifizierung der relevanten Literatur, Datenextraktion und Präsentation der Daten, Abschätzung der Testgüte, Einschätzung der Konsequenzen von Variationen der Studienvalidität bei der Bestimmung der Testgüte, Einschätzung der Konsequenzen von Variationen von Patientencharakteristika und des Tests auf die Bestimmung der Testgüte (Generalisierbarkeit).

Ob eine Metaanalyse durchgeführt werden kann oder nicht, hängt von der Anzahl und der methodischen Qualität der eingeschlossenen Primärstudien und dem Grad der Heterogenität der Schätzer der diagnostischen Genauigkeit ab.

Diagnostische Studien mit binären Ergebnissen (Test positiv oder negativ) stellen den häufigsten Fall in der Literatur dar. Die Standardgrößen Sensitivität (TPR, true positive rate), Spezifität (1 - FPR, false positive rate) und die Likelihood-Ratios können entsprechend berechnet werden. Eine häufig benutzte Maßzahl ist die diagnostische Odds–Ratio (DOR). Die DOR ist eine Maßzahl für die diskriminatorische Fähigkeit eines Tests. Sie ist um so höher, je größer die DOR ausfällt.

Mit welcher Methode die diagnostische Genauigkeit von Primärstudien am besten zusammengefasst werden kann, hängt von Annahmen ab, die getroffen werden, um die beobachteten Unterschiede zu erklären.

Das einfachste, aber zugleich auch das restriktivste Modell geht von der Annahme aus, dass sich die Studien weder in ihrem Grenzwert noch in ihrer diagnostischen Genauigkeit unterscheiden. Unter diesen Annahmen können die Felderbesetzungen der Vierfeldertafel jeder Primärstudie gepoolt und gemeinsame Parameter für FPR und TPR aller eingeschlossenen Primärstudien berechnet werden. Ein weniger restriktives Modell geht von der Annahme aus, dass der diagnostische Test mit der gleichen Genauigkeit in allen Primärstudien durchgeführt wird, aber unterschiedliche Grenzwerte definiert werden. Unter diesen Annahmen würden die Studien am besten mit einer SROC – Kurve zusammengefasst werden. Am häufigsten wird die Erstellung einer SROC-Kurve nach der Methode von Moses et al.[6] für Fixed-Effects-Modelle verwendet. Diese geht von der Annahme aus, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem logit(TPR) und dem logit(FPR) besteht. Die abhängige Variable d stellt den Logarithmus der DOR dar. Eine weitere Methode für Metaanalysen von diagnostischen Tests mit binären Ergebnissen und Goldstandardinformationen ist eine „Latent Scale Logistic Regression“ (LSLR)[7], um eine oder mehrere SROC-Kurven anzupassen. Das LSLR-Modell geht von 2 latenten logistischen Verteilungen der dichotomen Testergebnisse aus, eine für die erkrankte und eine für die nichterkrankte Population.

Die Dichotomisierung von Testergebnissen, um Sensitivität und Spezifität zu erhalten, führt zu einem Informationsverlust. Methoden zur Berücksichtigung von kontinuierlichen oder wenigstens ordinal skalierten Daten sollten für Metaanalysen eingesetzt werden, wenn in den Primärstudien derartige Daten präsentiert werden. Wenn in den Primärstudien für die gleiche Anzahl von Kategorien Daten vorhanden sind, kann für jede Primärstudie eine ROC-Kurve erstellt werden und mittels ordinaler Regressionstechniken eine Gesamt-ROC-Kurve.[4]

Als weitere Methode für Metaanalysen von Studien, die (annähernd normalverteilte) kontinuierliche Testergebnisse berichten, wird die Kalkulation der standardisierten Differenz der empirischen Mittelwerte vorgestellt[3]. Dabei wird d als Effektgröße berechnet und ist ein Maß für die Diskriminierungsfähigkeit oder Wirksamkeit (test effectiveness score) des untersuchten Tests. Um so größer d, desto größer ist die diskriminatorische Fähigkeit des Tests. Als weitere Methode für kontinuierliche Testergebnisse zeigen Irwig et al.[4] die Erstellung von ergebnisspezifischen Likelihood-Ratios auf.

Es hat sich gezeigt, dass offenbar eine Reihe von Kovariablen für die Heterogenität zwischen Studien verantwortlich ist. Hierzu gehören u.a. die Qualität der Studien, das Publikationsjahr und die verwendete Untersuchungstechnik. Der Einfluss dieser und

anderer potentiell relevanter Kovariablen auf die Ergebnisse von Metaanalysen muss überprüft werden. Die Untersuchung der Heterogenität im Rahmen der diagnostischen Forschung gibt dem Wissenschaftler wertvolle Indikatoren über die wichtigen Quellen der Variabilität in der Genauigkeit diagnostischer Studien.

Der Publikationsbias ist ein Problem von Studien zu diagnostischen Tests. Viele Studien zur diagnostischen Genauigkeit nutzen Daten, die primär im Rahmen der klinischen Routine gesammelt wurden. Studien, die zur Veröffentlichung gelangen, sind häufiger verzerrt und überschätzen wahrscheinlich die Testgenauigkeit. Die Tests von Beggs und Mazumdar[1] sowie Egger[2] gehören zu den gebräuchlichsten, um das Vorhandensein von Publikationsbias zu überprüfen. Neben der Durchführung eines statistischen Tests auf Publikationsbias ist die Erstellung eines Funnelplots in jeder Metaanalyse sinnvoll. Weitere Aspekte von Metaanalysen diagnostischer Studien, wie Sensitivitätsanalysen oder die qualitative Auswertung werden im Rahmen dieses Kurz-HTA-Berichts umrissen.

2.4 Schlussfolgerung

Medizinische Praxis versucht ständig effektiver, effizienter und nebenwirkungsärmer zu werden, indem sie wissenschaftliche Evidenz standardisiert zusammenfasst, indem sie diese Evidenz in standardisierter Weise in praktische Leitlinien übersetzt und indem sie diese wissenschaftliche Evidenz für alle Beteiligten im Gesundheitswesen verfügbar macht. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu diagnostischen Test können dabei in vieler Hinsicht wertvolle Beiträge leisten. Sie ermöglichen es, schlechte oder nutzlose Tests zu eliminieren bevor sie weitverbreitet Anwendung finden. Sie stellen eine verbesserte Qualität der Information über diagnostische Tests zur Verfügung, indem sie das Patientenspektrum darstellen oder relevante Subgruppen mit dem Ziel einer verbesserten Patientenversorgung analysieren.

2.4.1 Literaturverzeichnis

1. Begg CB, Mazumdar M. **Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias.** Biometrics 1994;50:1088-99.

2. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.** BMJ 1997;629-34.

3. Hasselblad V, Hedges LV. **Meta-analysis of screening and diagnostic tests.** Psychol Bull 1995;117:167-78.

4. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. **Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy.** J Clin Epidemiol 1995;48:119-30.

5. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers C et al. **Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests.** Ann Intern Med 1994;120:667-76.

6. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. **Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations.** Stat Med 1993;12:1293-316.

7. Rutter, CM, Gatsonis, C. **Regression methods for meta-analysis of diagnostic test data.** Acad Radiol 1995;2: S48-S56.

3 Hauptdokument

3.1 Einleitung

Health Technology Assessment (HTA) stellt sich die Aufgabe, eine medizinische Technologie möglichst vollständig, systematisch und transparent zu bewerten. Ihr Ziel ist es, es den Akteuren im Gesundheitswesen zu ermöglichen, mittels evidenzbasierter Information Entscheidungen zu treffen, die die bevölkerungsbezogene Gesundheit in eine günstige Richtung beeinflussen.

Zur Generierung evidenzbasierter Informationen gehört neben der Suche und Auswertung von Primärstudien auch die Nutzung hochwertiger und glaubwürdiger Übersichtsarbeiten. Der Wert dieser systematischen Übersichtsarbeiten für die evidenzbasierte Entscheidungsunterstützung in allen Bereichen des Gesundheitswesens kann dabei nicht hoch genug eingeschätzt werden. Sie beschleunigen die Entscheidungsfindung und führen zur Umsetzung der Evidenzbasierten Medizin (EbM) am Krankenbett. Mit dem Bedarf an systematischen Übersichtsarbeiten wachsen die Anforderungen an die Qualität der Übersichtsarbeiten. Insbesondere Nutzer von systematischen Übersichtsarbeiten, zu denen auch HTA-Einrichtungen gehören, sollten die Methodik von systematischen Übersichtsarbeiten sorgfältig bewerten, bevor sie die Ergebnisse verwenden.

Praktische Bedeutung im Rahmen von HTA haben derzeit vor allem die Ebenen diagnostische Genauigkeit und diagnostischer bzw. therapeutischer Einfluss. Die technische Qualität wird selten im Rahmen von HTA betrachtet. Für die Nutzenbetrachtung aus Patienten- bzw. Gesellschaftsperspektive liegen in der Regel keine aussagekräftigen Studien vor. In diesem Bericht soll daher diese Ebene betrachtet werden, in der normalerweise die meisten Studien und Übersichtsarbeiten vorliegen, die Ebene der Studien zur diagnostischen Genauigkeit.

3.2 Hintergrund und Zielstellung

Systematische Übersichtsarbeiten und die Synthese veröffentlichter Evidenz der Genauigkeit diagnostischer Tests sind im Laufe der Jahre immer notwendiger geworden. Die Informationen solcher Arbeiten sind Schlüsselelemente zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen und in der Klinik.

Von Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen wird erwartet, den Gesamtwert eines diagnostischen Tests zu bewerten, ihn mit seinen Alternativen zu vergleichen und zu entscheiden, ob der Test eingeführt werden soll oder nicht.

Von Klinikern wird erwartet, eine Diagnose zu stellen, eine Prognose abzugeben und eine Behandlung einzuleiten. Diagnosen werden aufgrund von Patientencharakteristika, der Anamnese, der klinischen Untersuchung und diagnostischer Tests gestellt und sind der Eckstein für gute klinische Versorgung.[41] Mit Hilfe der Konzepte aus den Bereichen EbM und HTA kann Klinikern eine wesentliche Hilfestellung für die Erstellung effizienter diagnostische Strategien gegeben werden.

Die Entscheidung von Klinikern und Entscheidungsträgern sollte auf einer gründlichen Evaluation der jeweiligen diagnostischen Tests basieren. Der entscheidende Schritt hierzu ist, die diagnostische Genauigkeit eines Tests zu bestimmen, d.h. die Fähigkeit eines diagnostischen Verfahrens, richtig das Vorhandensein oder das Nichtvorhandensein einer Krankheit zu bestimmen. Dazu wird das Ergebnis des Tests mit dem eines Referenztests verglichen, dem so genannten Goldstandard. Die Schätzer der diagnostischen Genauigkeit (z.B. Sensitivität und Spezifität) unterscheiden sich aber häufig zwischen den einzelnen zu diesem Test veröffentlichten Untersuchungen. Dies kann unterschiedliche Gründe haben, z.B. können sich die Studien hinsichtlich der Studienpopulation unterscheiden oder es wurden unterschiedliche Grenzwerte, die ein positives Testergebnis markieren, gewählt.

Unter einem „Systematic Review" versteht man eine Übersichtsarbeit auf der Basis von Primärstudien zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der systematisch und anhand expliziter Kriterien relevante Literatur identifiziert, kritisch bewertet und einer qualitativen und eventuell auch quantitativen Analyse (Metaanalyse) unterzogen wird. Übersichtsarbeiten und Metaanalysen reduzieren eine schier unbegrenzte Menge von Informationen auf eine überschaubare Quantität, sie liefern einen effizienten Weg, nützliche Informationen zu extrahieren und klinisch zu implementieren, und sie schätzen die Validität und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ab.[56]

Daher stellen systematische Übersichtsarbeiten (das systematische Vorgehen und die Fokussierung auf eine relevante Fragestellung oder mehrere miteinander verbundene Fragestellungen unterscheiden systematische von so genannten narrativen Übersichtsarbeiten. Zu den narrativen Darstellungen gehören die praxisorientierten Übersichtsarbeiten in Zeitschriften, die in der Regel ein Krankheitsbild oder eine Intervention (z.B. ein diagnostisches oder therapeutisches Verfahren) behandeln. Es handelt sich dabei um Zusammenstellungen von Experten, die nicht auf systematischen Recherchen und Analysen beruhen. Die Methodik des Vorgehens wird meist nicht beschrieben. In diese Kategorie fallen auch viele Lehrbuchkapitel, die zudem an den jeweiligen Leserkreis adaptiert sein können. Eine grundsätzliche Kritik an narrativen Übersichtsarbeiten besteht in ihrer Anfälligkeit für Bias durch selektives Zitieren der die eigene These stützenden Literatur. Dies wurde u.a. für Aufsätze des bekannten Chemikers Pauling nachgewiesen.[42;57]) wie sie nach mehr als einer Dekade methodischer Entwicklung unter anderem von der Cochrane Collaboration erstellt werden, die Basis der auf klinischer evidenzbasierten Entscheidungsfindung dar. Damit ist nicht nur die bloße Verfügbarkeit von mittlerweile mehreren Tausend hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten gemeint, sondern gerade der Prozess der Erstellung derartiger Übersichtsarbeiten. Die zunehmende Verfügbarkeit von systematischer Übersichtsarbeiten hat die Verbreitung der EbM stark gefördert, nicht zuletzt dadurch, dass viele Proponenten der EbM selbst in der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten involviert waren und sind. Dieses Ownership-Prinzip hat auch zu einer schnellen und selten harmonischen Akzeptanz der Arbeitsweise der Cochrane Collaboration als Standard beigetragen. Die Durchführung von systematischen Übersichtsarbeiten wird mittlerweile als originäre Forschung anerkannt und entsprechend gewertet.

Metaanalysen, die vorliegende Genauigkeitsstudien zusammenfassen, sind ein hilfreiches Instrument, die Genauigkeit diagnostischer Tests zu beurteilen. Metaanalysen verhelfen dazu,

1. eine Gesamtzusammenfassung der diagnostischen Genauigkeit zu erstellen,
2. zu bestimmen, ob die Schätzer der diagnostischen Genauigkeit von den Studiencharakteristika der originären Studien abhängen (Studienvalidität),
3. zu bestimmen, ob sich die diagnostische Genauigkeit in einzelnen Untergruppen unterscheidet und
4. weiteren Forschungsbedarf zu identifizieren[34].

Zu den Prinzipien von systematischen Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen gehören die Fokussierung der Fragestellung, die Erstellung eines Reviewprotokolls, inklusive der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Primärstudien, eine auf Vollständigkeit zielende Literaturrecherche, die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, die detaillierte Extraktion der Studiendaten in Tabellen, die Durchführung der Metaanalyse, der Test auf Robustheit und Verzerrungsfreiheit der Ergebnisse sowie die Ableitung von Schlussfolgerungen auf der Basis der vorliegenden Evidenz.

Im Gegensatz zu therapeutischen Studien ist das Instrumentarium zur Durchführung von Metaanalysen diagnostischer Genauigkeitsstudien wesentlich weniger weit entwickelt. Die oft zahlreich vorliegenden Genauigkeitsstudien werden immer häufiger, auch oft unkritisch, in Form von Metaanalysen gepoolt, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Um Fehlschlüsse zu vermeiden, ist es notwendig, methodische Fehler zu minimieren.

Bisher wurde international kein Konsens darüber hergestellt, welche Methode unter welchen Bedingungen die zuverlässigsten Resultate liefert.

Dies bezieht sich auf die folgenden Vorgehensweisen:

- Identifizierung von Studien,
- Bewertung der Qualität,
- Auswertung bzw. Datenextraktion,
- Metaanalyse,
- Tests auf Heterogenität und Publikationsbias,
- Identifizierung relevanter Kovariablen mit Einfluss auf das Ergebnis der Metaanalyse.

Ziel dieses Berichts ist es, die derzeitigen Ansätze für die Metaanalyse diagnostischer Genauigkeitsstudien zu beschreiben, anhand von empirischen Daten die Brauchbarkeit und Vergleichbarkeit darzustellen, den Einfluss von Kovariablen zu untersuchen und Empfehlungen für die Anwendung von derartigen Metaanalysen abzuleiten. Es werden vor allem Methoden zur Zusammenfassung von Studien mit binären Testergebnissen vorgestellt, da diese den häufigsten Fall in der Literatur darstellen. Einen Überblick über Methoden bei ordinalen und stetigen Testergebnissen geben die Kapitel „Modell für ordinale Daten“ bis „Weitere statistische Methoden“.

3.3 Methodik

3.3.1 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Current Contents, CINAHL, BIOSIS Previews durchgeführt. Die Suchstrategie wurde zunächst unspezifisch formuliert, um keine relevanten Publikationen zu übersehen. In einem 1. Schritt wurde nach einer Reihe von Begriffen gesucht: "diagnosis", "diagnostic", "false negative", "accuracy", "specificity", "ROC curve", "meta-analysis", "metaanalysis", "meta-analytic", "method", "methods", "technique", "techniques", "technic", "technics". Diese wurden nach inhaltlichen Gesichtspunkten verknüpft und die Anzahl relevanter Literatur so reduziert. Es wurden Veröffentlichungen von 1995 bis 2001 berücksichtigt (s. Anlage 2). Diese Suchergebnisse (3 - 347 Treffer) wurden anhand des Titels und / oder der Zusammenfassung hinsichtlich der thematischen und methodischen Relevanz manuell selektiert. Die Jahrgänge 2000 und 2001 folgender Zeitschriften wurden zusätzlich per Handsuche durchsucht: Statistics in Medicine (Volume 19, 2000; 1 - 24; Volume 20, 2001; 1 - 20 (30.10.01)); Decision Making (Volume 20, 2000; 1 - 6, Volume 21, 2001; 1 - 5 (Sept. - Oct.); Journal of Clinical Epidemiology (Volume 53, 2000; 1 - 12, Volume 54, 2001; 1- 10 (Oct.)). Auch hier wurden die Titel und Zusammenfassungen hinsichtlich der thematischen und methodischen Relevanz manuell selektiert.

Falls die Titel oder die Zusammenfassungen keine eindeutige inhaltliche Zuordnung ergaben, wurde der gesamte Artikel zur Entscheidungsfindung bzgl. seiner Relevanz herangezogen.

Weiterhin wurden Referenzlisten publizierter Original- und Über -sichtsarbeiten nach weiterführenden Literaturstellen überprüft, und Berichte, Bücher in der aktuellsten Auflage, sowie Dissertationen und Habilitationsschriften einbezogen.

Eingeschlossen wurden: Studien zur Methodenentwicklung von Metaanalysen zu diagnostischen Genauigkeitsstudien. Hinsichtlich der Publikationstypen wurden keine Restriktionen vorgenommen. Eingeschlossen wurden Monographien, Dissertationen, Kongressbeiträge, Editorials, Kommentare, Simulationsstudien und Übersichtsarbeiten zu diesem Thema.

Ausgeschlossen wurden: Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu einzelnen diagnostischen Tests sowie Publikationen, die jeweils keine neuen, weiterführenden Aspekte zu der Thematik beinhalteten (z.B. bloße Wiederholungen bereits publizierter Sachverhalte).

3.3.2 Kapitelübersicht

Bevor auf die eigentlichen Methoden der Metaanalysen zu diagnostischen Genauigkeitsstudien eingegangen wird, werden in dem Kapitel „Diagnostische Technologien und Arten der diagnostischer Studien“ diagnostische Technologien bewertet und die Arten diagnostischer Studien dargestellt.

Von einer internationalen Arbeitsgruppe wurden Leitlinien für die Evaluation von diagnostischen Testverfahren entwickelt[34]. Diese werden im Rahmen dieses Berichts (Kapitel „Metaanalysen von Studien zur diagnostischen Genauigkeit“) dargestellt und systematisch besprochen.

In der Literatur werden verschiedene Ansätze für Metaanalysen diagnostischer Studien diskutiert. Hierzu gehören vor allem die DOR, die Mittelwertdifferenzmethode[30] und die SROC – Kurve[55]. Diese Methoden werden ausführlich im Kapitel „Methoden der Metaanalyse von Studien zur diagnostischen Genauigkeit“ dargestellt.

Es hat sich gezeigt, dass offenbar eine Reihe von Kovariablen für die Heterogenität zwischen Studien verantwortlich sind. Hierzu gehören u.a. die Qualität der Studien, das Publikationsjahr und die verwendete Untersuchungstechnik[77]. Der Einfluss dieser und anderer potentiell relevanter Kovariablen auf die Ergebnisse von Metaanalysen und die Methoden zur Überprüfung werden im Kapitel „Bestimmung der Heterogenität“ beschrieben.

Schließlich sollen verschiedene in der Literatur diskutierte Tests zu Publikationsbias dargestellt und auf ihre Anwendbarkeit überprüft werden. Hierzu werden insbesondere die von Therapiestudien entlehnte Methode der Konstruktion von Funnelplots sowie verschiedene statistische Tests zur Überprüfung der Asymmetrie der Funnelplots vorgestellt (Kapitel „Methoden zur Abschätzung von Publikationsbias“).

Im Kapitel „Weitere Aspekte von Metaanalysen diagnostischer Studien“ werden zusätzliche Aspekte von Metaanalysen diagnostischer Studien, wie Sensitivitätsanalysen oder die qualitative Auswertung kurz umrissen. In einem abschließenden Kapitel „Weitere Überlegungen zur Bewertung diagnostischer Tests und Schlussbemerkungen“ werden eine Zusammenfassung der Übersichtsarbeit gegeben und die wichtigsten Aussagen wiedergegeben und diskutiert.

3.4 Ergebnisse und Diskussion

3.4.1 Diagnostische Technologien und Arten diagnostischer Studien

3.4.1.1 Bewertung diagnostischer Technologien

Von verschiedenen Autoren bzw. Arbeitsgruppen wurden Klassifikationen von diagnostischen Studien hinsichtlich der Qualität, der jeweiligen Evaluationsphase bzw. der Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse vorgeschlagen. Ein Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. (jetzt: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie) aus dem Jahr 1989 fordert, in Analogie zu den 4 Phasen der Evaluation von Arzneimitteln, eine phasenweise Evaluation diagnostischer Tests. Die 4 Phasen beinhalten technische und methodische Voruntersuchungen (Phase I); Schätzung der Sensitivität (bei Kranken) und Spezifität (bei Gesunden) (Phase II); in Phase III wird eine kontrollierte diagnostische Studie im Vergleich zum etablierten Goldstandard durchgeführt; in der letzten Phase soll die Wirksamkeit hinsichtlich der Auswirkung auf den Krankheitsverlauf der Patienten überprüft werden[43].

Die Einteilung findet sich auch in einem Vorschlag von Fryback und Thornbury (1991), der die Diskussion der 70er und 80er Jahre aufnimmt und erweitert. Das Modell beinhaltet eine 6 stufige Hierarchie (Tabelle 1: Hierarchisches Modell der Evaluierung diagnostischer Tests (nach Fryback and Thornbury, 1991[26]).) von Studiendesigns entsprechend den Charakteristika der jeweiligen Testphase.

Bei der Einteilung diagnostischer Tests in ihre jeweilige Evaluationsphase sind die Anforderungen an die Berichtsqualität entsprechend zu berücksichtigen. Praktische Bedeutung im Rahmen von HTA haben derzeit vor allem die Ebenen diagnostische Genauigkeit und diagnostischer bzw. therapeutischer Einfluss. Die technische Qualität wird hier selten betrachtet. Für die Nutzenbetrachtung aus Patientenperspektive bzw. aus der Perspektive der Gesellschaft liegen in der Regel keine aussagekräftigen Studien vor.

Tabelle 1: Hierarchisches Modell der Evaluierung diagnostischer Tests (nach Fryback and Thornbury, 1991[26]).

Level 1: Technische Qualität	- Demonstration der Korrelation der Diagnose (pathologisch gesichert) mit dem Testergebnis, - Untersuchung der Inter- und Intra–Raterreliabilität, - Eindeutige Auswertungskriterien für den Test müssen vorliegen.
Level 2: Diagnostische Genauigkeit	- Bestimmung von Sensitivität und Spezifität an ausreichend großen Stichproben bzw. mit Hilfe von Metaanalysen, - Repräsentation eines möglichst breiten Spektrums von Patienten / Krankheitsstadien, - Etablierung von Referenzwerten.
Level 3: Diagnostischer Einfluss	- Vergleich von 2 Tests bei einem Patienten in zeitlich naher Abfolge und zufälliger Reihenfolge, - Verblindete (d.h. ohne Kenntnis von Krankheitszustand und Ergebnis des jeweils konkurrierenden Tests) Auswertung der Testergebnisse, - Vergleich mit Goldstandard.
Level 4: Therapeutischer Einfluss	- Demonstration therapeutischer Konsequenzen im Vergleich mit Hilfe klinischer Studien (vorzugsweise RCTs), - Verwendung expliziter Kriterien zur Demonstration des therapeutischen Einfluss.
Level 5: Nutzen aus der Perspektive des Patienten	- wie therapeutischer Impact, aber Betonung auf patientenrelevante Endpunkte wie funktioneller Status, Schmerzstatus, Lebensqualität, - Demonstration mit Hilfe von RCTs, aber auch retrospektiver Studien (ethisch weniger problematisch), Entscheidungsanalyse.
Level 6: Nutzen aus gesellschaftlicher Perspektive	- Nutzen und Kosten-Nutzen aus gesellschaftlicher Sicht.

3.4.1.2 Überblick über die Arten diagnostischer Studien

Als Maßstab für die Güte der Evidenz haben sich die Evidenzstufen (Levels of Evidence) durchgesetzt. Dabei handelt es sich um eine Hierarchie von Studiendesigns (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Beispiel für eine Hierarchie der Evidenz (nach Perleth und Antes, 1999[60]).

Stufe	Evidenz-Typ
I	starke Evidenz: wenigstens eine systematische Übersichtsarbeit auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs).
II	wenigstens ein ausreichend großes, methodisch hochwertiges RCT.
III	methodisch hochwertige Studien ohne Randomisierung bzw. nicht prospektiv (Kohorten-, Fall–Kontroll-Studien).
IV	mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie.
V	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung), Expertenkommissionen, beschreibende Studien.

Soweit feststellbar, wurde eine Hierarchie der Evidenz zuerst von der Canadian Task Force on the Periodic Health Examination konsequent verwendet[11]. Die Task Force war damit beauftragt, Empfehlungen zur Prävention zu erarbeiten. Um die Sicherheit der Empfehlungen einschätzen zu können, wandten die Autoren ein System der Hierarchie der Evidenz an. Aus diesem System wurde dann die Stärke der Empfehlungen abgeleitet. Die Stärke der Empfehlung (class / strength of recommendation) wurde dabei in 3 Grade eingeteilt (gut, mittel, schlecht). Diese auch von der US Preventive Services Task Force übernommene Vorgehensweise wurde seither in vielen Varianten weiterentwickelt und dadurch zum Standard einer Bewertung von medizinischen Technologien. Neuere Ansätze der Ableitung von Empfehlungsstärken berücksichtigen neben der Validität noch mindestens 2 weitere Aspekte. Dies ist zum einen die Größe des Effekts bzw. die Schwelle, an der der Nutzen den potentiellen Schaden übersteigt; hierbei können auch die Kosten berücksichtigt werden. Die NNT (Number Needed To Treat) bzw. NNH (Number Needed To Harm) können zur Einschätzung des Nutzens hilfreich sein. Zum anderen ist die Präzision des Effektschätzers, ausgedrückt im Konfidenzintervall, eine wichtige Größe, um die Wirksamkeit einer Maßnahme einschätzen zu können (s. Fassung des Center for Evidence based Medicine in Oxford (http://cebm.jr2.ox.ac.uk/).)

Die Hierarchie bezieht sich nur auf die interne Validität von Studien und ordnet diese entsprechend. Die interne Validität sagt etwas über die Nähe des beobachteten zum wahren Effekt aus, oder anders ausgedrückt, den Grad der Freiheit von systematischen Fehlern, die verzerrend auf das Studienergebnis wirken. Eine Studie auf dem Evidenzlevel – 1 also eine lege artis durchgeführte (und publizierte!) randomisierte kontrollierte Studie (systematische Übersichtsarbeitenen sollen zunächst unberücksichtigt bleiben), kann demnach als Studie mit hoher Aussagekraft im Sinne der internen Validität gewertet werden. Eine über die Validität hinausgehende Differenzierung von Studien ist alleine anhand einer solchen Skala nicht möglich.

Die 3. US Preventive Services Task Force[29] hat die Evidenzlevel um einige entscheidende Punkte ergänzt:

- Die interne Validität wird innerhalb jedes Evidenzlevels in 3 Kategorien (gut, mittel, schlecht) eingeteilt. Um diese Einteilung vornehmen zu können, wurden Parameter für das jeweilige Studiendesign entwickelt (s. Tabelle 3). Eine gute Studie erfüllt alle Kriterien, eine mittlere Studie erfüllt nicht alle Kriterien, hat aber keine wesentlichen Fehler, eine schlechte Studie hat nichtakzeptable Fehler. Eine gut geplante Kohortenstudie mag besser sein als eine inadäquat durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie

(randomised controlled trial, RCT). Aber auch gut geplante und durchgeführte Studien liefern nicht notwendigerweise die benötigte Evidenz, wenn sie eine hochselektierte Population untersuchen, d.h. nicht auf die Gesamtpopulation übertragen werden können (fehlende Generalisierbarkeit, externe Validität).

- Die Qualität der vorhandenen Evidenz wird für die Forschungsfrage in einen analytischen Rahmen gesetzt. Hier werden weitere Kriterien, wie Kohärenz bzw. Konsistenz, ergänzt. Kohärenz bedeutet, dass die vorhandene Evidenz sich in ein verständliches Modell einfügt. Die Konsistenz unterschiedlicher Studien muss dafür nicht notwendigerweise vorhanden sein, doch unterstützt Konsistenz die Kohärenz.

Eine Reihe von Limitationen des Konzepts der Hierarchie der Evidenz sollten beachtet werden:[63]

- Evidenzstufen berücksichtigen nicht das Verhältnis von Studiendesign und Fragestellung. In den gängigen Hierarchiemodellen sind verschiedene Studiendesigns eingeordnet, die nur für jeweils bestimmte Fragestellungen geeignet sind. Die Studientypen in den Evidenzskalen beinhalten sowohl prospektive, experimentelle Designs wie auch retrospektive und beobachtende Studientypen. Jedes Design bietet Vorteile und Nachteile für verschiedene Fragestellungen.

- Evidenzstufen lassen keine Aussage über die Adäquanz von Studien zu. Die Adäquanz (klinische Angemessenheit) einer Studie bezeichnet die Verwendbarkeit einer Studie in einer konkreten klinischen Situation. Eine Studie auf methodisch hohem Niveau kann klinisch dennoch unangemessen sein, etwa wenn für den Patienten völlig irrelevante Outcomes untersucht worden sind. Kriterien der Adäquanz sind u.a. die Übertragbarkeit der Studienbedingungen auf die Bedingungen des klinischen Alltags, Auswahl der Endpunkte, Akzeptanz durch Ärzte und Patienten, technische und finanzielle Umsetzbarkeit[64].

- Externe Validität, Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz und Qualität der Effekte werden in der Regel nicht in Evidenzskalen abgebildet. Unter externer Validität versteht man die Frage, ob und wie in Studien gewonnene Ergebnisse auch außerhalb der Studienpopulation Anwendung finden können. Diese kann bei einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie (niedriger Evidenzgrad) deutlich höher sein als bei einem RCT mit höchstem Evidenzgrad. (Die Ergebnisse nichtrandomisierter Studien weichen von den Ergebnissen auch nichtkonsistent ab[4;10;13;44]. Das heißt, wenn potentiell verzerrende Einflüsse in nichtrandomisierten Studien adäquat berücksichtigt werden, dann sind die Ergebnisse vergleichbar mit den Ergebnissen aus RCTs für die gleichen Interventionen.) Die Konsistenz der Studienergebnisse, die strenggenommen nur dann beurteilt werden kann, wenn alle verfügbaren Studien zu einer Fragestellung vorliegen, macht den potentiell irreführenden Effekt von Evidenzskalen besonders deutlich. Es hilft nicht weiter, wenn mehrere methodisch gute Studien zur gleichen Fragestellung vorliegen, aber entgegengesetzte Ergebnisse liefern. Noch problematischer ist der Fall, dass eine Entscheidung aufgrund einer Studie mit einem positiven Ergebnis getroffen wurde, gleichzeitig aber eine Studie auf dem gleichen Evidenzlevel mit gegenteiligem Ergebnis nicht berücksichtigt wurde. Klinisch irrelevante Ergebnisse aus Level - 1-Studien sind nicht immer höher zu gewichten als dramatische Ergebnisse aus

Studien mit niedrigerem Evidenzgrad. Insbesondere bei widersprüchlichen Studien kann eine Klärung nur über den Weg systematischer Übersichtsarbeiten erfolgen, in denen sämtliche vorhandenen Studien gewürdigt werden. In die Hierarchie der Evidenz geht in den meisten Vorschlägen auch nicht die Qualität der zugrundeliegenden Studien ein. Lediglich die Skalen von Jovell und Navarro-Rubio[37]und die Fassung des Center for Evidence based Medicine in Oxford berücksichtigen die Studienqualität.

Tabelle 3: Kriterien zur Bewertung der internen Validität individueller Studien (nach Harris et al. 2001[29]).

Studiendesign	Kriterien
„systematic reviews“	Ausführlichkeit der Quellen, der benutzten Suchstrategien Standardbeurteilung der eingeschlossenen Studien Validität der Schlussfolgerungen Aktualität und Relevanz
Fall–Kontroll-Studien	genaue Ermittlung der Fälle nichtverzerrte Selektion der Fälle und Kontrollen anhand von für beide geltenden Ausschlusskriterien Responserate Diagnostische Test bei beiden Gruppen gleich durchgeführt angemessene Aufmerksamkeit für potentielle Confounder
RCTs und Kohortenstudien	Initiale Rekrutierung vergleichbarer Gruppen - für RCTs: adäquate Randomisierung, einschließlich Verblindung und Gleichverteilung potentieller Confounder zwischen den Gruppen - für Kohortenstudien: Berücksichtigung potentieller Confounder entweder durch Restriktion oder Erhebung für eine Adjustierung im Rahmen der Analyse, Berücksichtigung der Anfangskohorte Erhalt vergleichbarer Gruppen (Abrieb, Crossover, Kontamination, Adhärenz) Unterschiede im Loss-To-Follow-Up zwischen den Gruppen, oder insgesamt hoher Loss-To-Follow-Up Erhebung: gleich, reliabel, und valide (einschließlich Verblindung der Outcomeerhebung) klare Definition der Intervention Berücksichtigung aller wichtigen Outcomes Analyse: Adjustierung für potentielle Confounder bei Kohortenstudien, Intention-To-Treat-Analyse bei RCTs
diagnostische Genauigkeitsstudien	relevanter Screeningtest, verfügbar für die Primärversorgung, adäquat beschrieben Studie benutzt einen akzeptierten Referenztest, durchgeführt unabhängig vom Ergebnis des Indextests Interpretation des Referenztests unabhängig vom Screeningtest benutzt intermediäre Ergebnisse vernünftig Spektrum der in die Studie eingeschlossenen Patienten Größe der Studienpopulation Einsatz eines reliablen Screeningtests

Eine systematische Übersicht ist oft höher zu bewerten als eine einzelne Studie, unabhängig vom Design. Systematische Übersichtsarbeiten stellen letztlich für jeden Evidenzlevel den Goldstandard dar, was zu einer horizontalen Betrachtungsweise von Evidenzhierarchien führt. Am weitesten ist die Evidenzskala des Center for Evidence based Medicine in Oxford in dieser Hinsicht entwickelt.

3.4.2 Metaanalysen von Studien zur diagnostischen Genauigkeit

Zu den Prinzipien von Metaanalysen gehören, wie bereits oben erwähnt, die Fokussierung der Fragestellung, die Erstellung eines Reviewprotokolls inklusive Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien für die Primärstudien, eine auf Vollständigkeit zielende Literaturrecherche, die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, die detaillierte Extraktion der Studiendaten in Tabellen, die Durchführung der Metaanalyse, der Test auf Robustheit und Verzerrungsfreiheit der Ergebnisse sowie die Ableitung von Schlussfolgerungen auf der Basis der vorliegenden Evidenz.

Tabelle 4: Schritte bei der Durchführung einer Metaanalyse diagnostischer Testverfahren (nach Irwig et al. 1994[34]).

1	**Festlegung von Ziel und Umfang der Metaanalyse.** Gibt es eine eindeutige Feststellung zu folgenden Aspekten: - dem zur Diskussion stehenden Test, - der zu diagnostizierenden Krankheit und dem Referenztest (Goldstandard), - der klinischen Fragestellung und dem klinischem Setting? Ist es Ziel, einen einzelnen Test zu evaluieren oder mehrere Tests zu vergleichen?
2	**Identifizierung der relevanten Literatur.** Sind die Details der Literaturrecherche inklusive Such- und Verbindungswörtern angegeben? Sind Ein- und Ausschlusskriterien definiert?
3	**Datenextraktion und Präsentation der Daten.** Wurden die Studien von 2 oder mehr Personen bewertet? Erklären die Autoren, wie Meinungsverschiedenheiten geklärt wurden? Wurde für jede Primärstudie eine komplette Auflistung der Studiencharakteristika und der Testgüte angegeben?
4	**Abschätzung der Testgüte.** Berücksichtigt die Methode der Datensynthese von Sensitivität und Spezifität die gegenseitige Abhängigkeit dieser Werte? Falls multiple Testkategorien verfügbar sind, wurden diese in der Datensynthese berücksichtigt?
5	**Einschätzung der Konsequenzen von Variationen der Studienvalidität bei der Bestimmung der Testgüte.** Wurde die Beziehung zwischen der Bestimmung der Testgüte und der Validität der Studien für jedes der folgenden Kriterien untersucht: - angemessener Referenztest, - unabhängige Bewertung von Test und Referenztest, - Vermeidung von Verifikationsbias. Wurden in Vergleichsstudien alle Tests bei jedem einzelnen Patienten angewendet oder die Patienten zufällig einem Test zugeteilt? Wurden analytische Methoden eingesetzt, um abzuschätzen, inwiefern methodische Mängel von Primärstudien die Testgüte beeinflussen?
6	**Einschätzung der Konsequenzen von Variationen von Patientencharakteristika und des Tests auf die Bestimmung der Testgüte (Generalisierbarkeit).** Wurde die Beziehung zwischen der Bestimmung der Testgüte und Patienten- bzw. Testcharakteristika untersucht? Wurden analytische Methoden eingesetzt, um zwischen Einflüssen auf die Testgüte und die Grenzwerte zu unterscheiden?

Es gibt keinen internationalen Konsens darüber, wie viele Studien mindestens vorhanden sein müssen, um eine Metaanalyse durchführen zu können. Es konnte bisher auch kein einheitliches Vorgehen bei Heterogenität innerhalb und zwischen den Studien festgelegt werden. Allerdings wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe Leitlinien für die Evaluation von diagnostischen Testverfahren entwickelt[34]. Diese empfehlen ein

schrittweises Vorgehen, legen sich aber nicht auf ein spezielles Verfahren fest (s. Tabelle 4). Im Folgenden sollen diese Schritte zunächst systematisch erläutert werden.

Ein wesentliches Merkmal von systematischen Übersichtsarbeiten ist die eng begrenzte oder zumindest stark fokussierte Fragestellung bzw. Studienhypothese. Da es sich bei systematischen Übersichtsarbeiten um originäre wissenschaftliche Arbeiten handelt, ist die wohlformulierte Hypothese ein wesentliches Element. Eine sorgfältig ausgearbeitete Fragestellung determiniert bereits zu einem Teil die Einschlusskriterien für die Primärstudien.

3.4.2.1 Festlegung von Ziel und Umfang der Metaanalyse

Tabelle 5: Festlegung von Ziel und Umfang der Metaanalyse.

Festlegung von Ziel und Umfang der Metaanalyse
Gibt es eine eindeutige Feststellung zu folgenden Aspekten: - dem zur Diskussion stehenden Test, - der zu diagnostizierenden Krankheit und dem Referenztest (Goldstandard), - der klinischen Fragestellung und dem klinischem Setting? Ist es Ziel, einen einzelnen Test zu evaluieren oder mehrere Tests zu vergleichen?

Eine Fokussierung der Fragestellung ist für folgende Punkte notwendig:[34]

- Der diagnostische Tests, der evaluiert wird, muss klar beschrieben sein, ebenso wie der Referenztest (Goldstandard), der zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit herangezogen wird.
- Die Krankheit, zu deren Erkennung der Test eingesetzt wird, muss definiert sein.
- Der klinische Kontext, in dem die diagnostische Genauigkeit evaluiert wird, muss beschrieben werden, da die Testgenauigkeit mit der Population variieren kann, in der der Test eingesetzt wird (Studienpopulation, Prävalenz der Zielkrankheit, Verteilung der Krankheitsstadien). Das klinische Setting kann als Primär-, Sekundär- oder Tertiärversorgung beschrieben werden oder hinsichtlich der Studienpopulation als Hochrisikokollektiv oder Kollektiv mit nur geringem Risiko in bezug auf die Zielkrankheit.[58]

Auch wenn mehrere Tests gleichzeitig verglichen werden, gelten die oben beschriebenen Bedingungen und der Kontext, in dem die Tests durchgeführt wurden, muss für alle Tests vergleichbar sein.[34]

Identifizierung der relevanten Literatur

Tabelle 6: Identifizierung der relevanten Literatur.

Identifizierung der relevanten Literatur
Sind die Details der Literaturrecherche inklusive Such- und Verbindungswörtern angegeben? Sind Ein- und Ausschlusskriterien definiert?

Eine systematische Übersichtsarbeit oder eine Metaanalyse sollte alle verfügbare Evidenz beinhalten. Um diese Evidenz zusammenfassen zu können, müssen zunächst die

relevanten Veröffentlichungen identifiziert werden. Viele Autoren betonen die Bedeutung einer akkuraten Suchstrategie, die sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität beinhaltet[35;48]. Wenn jedoch Publikationen für eine systematische Übersichtsarbeit oder eine Metaanalyse gesammelt werden, müssen auch Suchstrategien mit einer niedrigen Spezifität akzeptiert werden.[17]

Die Suche von Primärstudien, die die Einschlusskriterien für eine systematische Übersichtsarbeit erfüllen, wurde vielfach beschrieben und Standardprozeduren für die wichtigsten Datenbankanbieter wurden entwickelt. Eine elementare Erkenntnis aus zahlreichen Untersuchungen ist, dass eine Recherche in MEDLINE (der sicher wichtigsten biomedizinischen Datenbank) allein nicht ausreichend ist, um alle potentiell relevanten Studien zu identifizieren. Die folgenden Quellen sollten recherchiert werden, um eine verzerrte Aussage durch das Übersehen wichtiger Datenquellen zu vermeiden (z.B. English-Language-Bias (zu den unterschiedlichen Biasmöglichkeiten in systematischen Übersichtsarbeiten s. Davey, Smith et al. 1997.[14] Zumindest für Publikationen aus dem deutschsprachigen internistischen Bereich lässt sich zeigen, dass Studien mit signifikanten positiven Effekten mit höherer Wahrscheinlichkeit in englischsprachigen Zeitschriften publiziert werden, während nichtsignifikante Ergebnisse eher in deutschsprachigen Zeitschriften zur Veröffentlichung gelangen,[24] s. auch Kapitel „Methoden zur Abschätzung von Publikationsbias“)): biomedizinische Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, SciSearch u.a.m.), Literaturverzeichnisse bereits identifizierter Studien, Handsuche von Kongressbänden, Bücher, nicht in Datenbanken gelistete Zeitschriften und Referenzlisten, Studienregister, Kontakte zu Herstellerfirmen und zu Forschern.

Suchstrategien zur Evaluation diagnostischer Tests sind nach Irwig et al.[34] weniger untersucht als Suchstrategien für Literatur zu klinischen Studien.

Literaturrecherchen in Datenbanken dürfen sich nicht allein auf Schlagwörter beschränken, da nichtadäquat verschlagwortete Studien übersehen werden können. Die Freitextsuche kann sehr schwierig sein, wenn für einen bestimmten Begriff zahlreiche Synonyme und Homonyme existieren. Eine neuere Untersuchung aus der Nuklearmedizin zeigte, dass allein für den Tracer-Fluorodeocyglucose (FDG)[56] verschiedene Schreibweisen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Current Contents verwendet werden.[52]

Tabelle 7: Suche nach RCTs, die Ballonangioplastie mit Stenting bei koronarer Herzkrankheit vergleichen (nach Perleth 1998[59]):

Beispiel: Suche nach RCTs, die Ballonangioplastie mit Stenting bei koronarer Herzkrankheit vergleichen (nach Perleth 1998[59]):

Im März 1998 wurde die 1. Literaturrecherche zu der Fragestellung begonnen. Dabei wurden zunächst MEDLINE, EMBASE, HealthStar und die Cochrane Library nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen durchsucht (Zeitraum jeweils seit 1990). Anschließend wurden die Kongressbände der Jahre 1995 bis 1997 / 8 von Hand nach relevanten RCTs recherchiert, Projektlisten von HTA-Einrichtungen sowie Referenzlisten der gefundenen Studien überprüft. Dadurch wurden insgesamt 31 RCTs identifiziert.

Die folgende Übersicht gibt einen Überblick über die Verteilung der Treffer:

RCTs (zusätzlich zu MEDLINE)	
MEDLINE	6
EMBASE	0
HealthStar	0
Cochrane Library	2
Kongresse	20
Projektlisten	0
sonstige Quellen	3

(u.a. Expertenkontakte und Informationsdienste im Internet

Der bei weitem aufwendigste Suchschritt war die Handsuche in den Kongressbänden, die mehrere Tage in Anspruch nahm. Alle 20 Erstautoren der Zusammenfassungen zusätzlich identifizierter Studien wurden schriftlich kontaktiert und um weitere Informationen gebeten. Hierdurch konnten zusätzliche Informationen zu 10 dieser Studien, z.B. neu erschienene oder im Druck befindliche Publikationen, unpublizierte Zwischenberichte oder Manuskripte, erhalten werden. Die Recherchephase erstreckte sich bis zum aktuellen Stand über ein halbes Jahr. Am ergiebigsten war dabei die Suche in den Kongressbänden. Hierdurch wurden laufende Studien identifiziert, deren Publikation für zukünftige Aktualisierungen berücksichtigt werden können.

Berichte über diagnostische Forschung, ältere Veröffentlichungen im besonderen, sind in elektronischen Datenbanken häufig schlecht verschlagwortet. Es ist daher hilfreich, Pilotsuchen durchzuführen, indem man subjektspezifische Strategien einsetzt. Dieser Prozess kann iterativ durchgeführt werden, nachdem man zusätzliche Schlüsselwörter und Freitextwörter identifiziert und eingeschlossen hat. Studien, die nur in Referenzlisten gefunden und mit der Suchstrategie übersehen wurden, sollten in der Datenbank anhand des Titels und des Erstautors gesucht werden. Falls die Studie gefunden wird, können ihre Schlüsselwörter der Suchstrategie hinzugefügt werden. Das Verfolgen von Zitaten kann weitere Studien identifizieren. Der Science Citation Index kann Forward-In-Time durchsucht werden, um Artikel zu identifizieren, die relevante Publikationen zitieren[19] Nützliche Indexwörter oder Textwörter, die hilfreich sind Studien zur diagnostischen Genauigkeit zu finden, wurden von Deeks[15] zusammengestellt und finden sich in der Anlage.

Es ist auf jeden Fall ratsam, professionelle Hilfe bei der Literaturrecherche in Anspruch zu nehmen. Die Ergebnisse der Literatursuche müssen mit ausreichenden Details dokumentiert werden.

Nach Abschluss der Literatursuche müssen die Überschriften und Zusammenfassungen der identifizierten Literatur anhand festgelegter Ein - und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet werden. Die Einschlusskriterien können an einer Stichprobe der Veröffentlichungen vorgetestet werden.[19] Die Auflistung der Gründe, die zum Ausschluss bestimmter Studien geführt haben, hilft dem Leser der Metaanalyse zu verstehen, wie die Kriterien eingesetzt wurden.

Als mögliche Kriterien hinsichtlich des Ein- bzw. Ausschlusses von identifizierter Literatur sind zu nennen:

- Referenztest: Die Genauigkeit eines Diagnostik- oder Screeningtests sollte evaluiert werden, indem seine Ergebnisse mit einem Goldstandard, dem Referenztest, verglichen werden, der als der beste verfügbare Test anerkannt ist. Der Referenztest kann ein einzelner Test, eine Kombination verschiedener Tests oder der klinische Follow-up der Patienten sein. Die Veröffentlichung sollte den Referenztest beschreiben, da er eine Conditio sine qua non für die Evaluation des diagnostischen Tests darstellt.[19] Eine fehlende Beschreibung des Referenztests kann ein mögliches Ausschlusskriterium darstellen.

- Studienteilnehmer: Detaillierte Informationen über die Studienpopulation der Primärstudie fehlen häufig. Teilnehmer sollten ausdrücklich u.a. hinsichtlich folgender Merkmale definiert sein: Alter, Geschlecht, Beschwerden, Symptome und Krankheitsdauer. Eine Beschreibung der Teilnehmer mit und ohne Krankheit (definiert mit dem Goldstandard) sollte gegeben werden. Neben den demographischen Daten muss die Selektion der Studienteilnehmer beschrieben werden, um eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse durch Spektrumbias (s.u.) abschätzen zu können. Ein Fehlen dieser Angaben muss als mögliches Ausschlusskriterium in Betracht gezogen werden. Die statistische Power der Studie bzw. die notwendige Teilnehmerzahl ist abhängig vom Studiendesign, den Schätzern der diagnostischen Genauigkeit und der Präzision, mit der diese Parameter bestimmt werden.[19]

- Outcomedaten: In jeder Primärstudie sollte soviel Information zur Verfügung stehen, dass eine Vierfeldertafel mit den Häufigkeiten von richtig positiven, falsch negativen, falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen erstellt werden kann.

- Setting: Das Spektrum der Patienten unterscheidet sich hinsichtlich der unterschiedlichen Ebenen der Krankenversorgung, daher können sich diagnostische Übersichtarbeiten auf ein spezifisches Setting konzentrieren oder alle Ebenen einschließen. Diese Informationen sind wichtig, wenn Subgruppenanalysen bei Heterogenität durchgeführt werden (s.u.).

Jede verfügbare Evidenz sollte unabhängig von der Publikationssprache verwendet werden. Es ist schwieriger nichtenglische Veröffentlichung zu identifizieren, da sie häufig in den elektronischen Datenbanken nicht aufgenommen sind.

3.4.2.2 Datenextraktion und Präsentation der Daten

Tabelle 8: Datenextraktion und Präsentation der Daten.

Datenextraktion und Präsentation der Daten
Wurden die Studien von 2 oder mehr Personen bewertet?
Erklären die Autoren, wie Meinungsverschiedenheiten geklärt wurden?
Wurde für jede Primärstudie eine komplette Auflistung der Studiencharakteristika und der Testgüte angegeben?

Die Relevanz der Studie zu beurteilen und die Daten zu extrahieren, erfordert die Bewertung der Studie. Hierfür wurden unterschiedliche Prozeduren vorgeschlagen, um die Gefahr von verzerrten Ergebnissen zu minimieren:

- Unabhängige Bewertung durch mehrere Gutachter und Klärung von Unstimmigkeiten durch einen weiteren Gutachter bzw. Diskussion der beiden und

- Verblindung der Gutachter hinsichtlich Autorenschaft und Studienergebnissen.[34]

Unabhängig von der Wahl der Methode muss dargestellt werden, wie die Bewertung durchgeführt wurde. Diese kann an einer Stichprobe der identifizierten Studien getestet werden. Bei unterschiedlicher Bewertung von Artikeln und bei ungenügenden Informationen kann ein weiterer Gutachter eingeschaltet oder die ganze Veröffentlichung konsultiert werden.[19]

Die für den Zufall angepasste Übereinstimmung (Kappa Statistik) der Gutachter sollte dargestellt werden.

Die Maßzahlen für die diagnostische Genauigkeit und die Studiencharakteristika sollten für jede Primärstudie aufgelistet werden, um dem Leser die Möglichkeit zu geben, die Bewertung zu beurteilen, Reanalysen mit anderen statistischen Verfahren durchzuführen oder Studien hinzuzufügen, um die Metaanalyse zu aktualisieren.[34]

Die diagnostische Genauigkeit kann auf unterschiedliche Weise dargestellt werden. Für die Metaanalyse von dichotomen Tests ist es notwendig Vierfeldertafeln zu konstruieren und die absolute Zahl in den 4 Feldern ist notwendig. Die Anzahl der erkrankten und nichterkrankten Teilnehmer ist notwendig, um die Prätestwahrscheinlichkeit des Tests zu berechnen und um die Vierfeldertafel anhand der Angaben zu Sensitivität, Spezifität, Likelihood-Ratios (= Methode zum Ausdruck der diagnostischen Genauigkeit eines Tests. Es ist die Ratio zwischen der Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes Testergebnis bei erkrankten Personen zu finden, und der Wahrscheinlichkeit, dieses bei nichterkrankten Personen zu erhalten), prädiktiver Werte oder ROC-Kurven zu rekonstruieren. Wenn möglich sollten Vierfeldertafeln für alle relevanten Subgruppen gebildet werden können.[19]

Folgende Studiencharakteristika sollten daher aufgeführt sein: Studiendesign (prospektiv oder retrospektiv), Anzahl der Patienten, Alter, Selektionskriterien, Art der Erkrankung und deren Prävalenz, das Vorhandensein von Symptomen, Grenzwerte, Art des Referenztests. Diese Studiencharakteristika ermöglichen es auch die Validität der Stu-

dien zu beurteilen und erklären z.T. die Variabilität der Ergebnisse. Diese Angaben können auch als Kovariablen zur Analyse der Heterogenität in Metaanalysen dienen.

Weitere Informationen, die extrahiert werden sollten sind: Publikationsjahr, Sprache, Land oder Region, in der die Studie durchgeführt wurde.

3.4.2.3 Abschätzung der Testgüte

Tabelle 9: Abschätzung der Testgüte.

Abschätzung der Testgüte
Berücksichtigt die Methode der Datensynthese von Sensitivität und Spezifität die gegenseitige Abhängigkeit dieser Werte? Falls multiple Testkategorien verfügbar sind, wurden diese in der Datensynthese berücksichtigt?

Idealerweise diskriminiert ein diagnostischer Test zwischen erkrankten und nichterkrankten Personen fehlerfrei. Testfehler können auf unterschiedliche Weise beschrieben werden: Hierbei werden die klassischen Testgütekriterien wie Sensitivität und Spezifität ermittelt. Diese beiden Kriterien basieren auf einem Schwellenwert, ein Testergebnis als positiv zu werten. Eine Änderung des Schwellenwerts bedingt eine Änderung von Sensitivität und Spezifität, so dass beide nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, nicht nur eine Sensitivität / Spezifität zu dokumentieren, sondern in Abhängigkeit vom Schwellenwert unterschiedliche Paare von Sensitivität / Spezifität darzustellen. Dies geschieht häufig durch so genannte „Receiver Operating Characteristics“-Kurven (ROC-Kurven), bei denen die Sensitivität gegen (1 - Spezifität) aufgetragen wird.

3.4.2.4 Einschätzung der Konsequenzen von Variationen der Studienvalidität bei der Bestimmung der Testgüte / methodische Qualität

Tabelle 10: Einschätzung der Konsequenzen von Variationen der Studienvalidität bei der Bestimmung der Testgüte.

Einschätzung der Konsequenzen von Variationen der Studienvalidität bei der Bestimmung der Testgüte
Wurde die Beziehung zwischen der Bestimmung der Testgüte und der Validität der Studien für jedes der folgenden Kriterien untersucht: - angemessener Referenztest, - unabhängige Bewertung von Test und Referenztest, - Vermeidung von Verifikationsbias? Wurden in Vergleichsstudien alle Tests bei jedem einzelnen Patienten angewendet oder die Patienten zufällig einem Test zugeteilt? Wurden analytische Methoden eingesetzt, um abzuschätzen, inwiefern methodische Mängel von Primärstudien die Testgüte beeinflussen?

Die Änderung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Krankheit nach dem Test (ausgedrückt durch die Likelihood-Ratio) wird auch als „Diagnostic Impact" bezeichnet. Die Likelihood-Ratio ermöglicht auch die Berücksichtigung von multiplen Testkategorien. Dies vermeidet einen Informationsverlust durch die Dichotomisierung von Ergebnissen. Diese Parameter werden meist im Rahmen konsekutiver / selektiver Fallserien oder prospektiver Studien erhoben.

Validitätskriterien für diagnostische Forschung sind von der Cochrane Methods Group on Screening and Diagnostic Tests (www.cochrane.org/cochrane/sadt.htm) und anderen veröffentlicht worden. Kriterien, die die interne (und die externe) Validität überprüfen, sollten kodiert und ausdrücklich im HTA-Bericht beschrieben werden. Kriterien für die interne Validität beziehen sich auf Studiencharakteristika, die systematische Fehler oder Bias verhindern. Kriterien der externen Validität geben Hinweise auf die Generalisierbarkeit (s. Kapitel 3.4.6 – „Weitere Aspekte von Metaanalysen diagnostischer Studien") der Studie und überprüfen, ob der Test gemäß anerkannter Standards durchgeführt wurde.

Kriterien der internen Validität sind: valider Referenzstandard, Definition des Grenzwerts für den Referenzstandard, verblindete Messung des Index- und Referenztests, Vermeidung von Verifikationsbias, von klinischen Informationen unabhängige Bewertung des Indextest, Studiendesign.[19]

Die Studienvalidität kann durch eine Reihe von systematischen Fehlern beeinträchtigt werden, denen in den Primärstudien Rechnung getragen werden muss:

Spektrumbias: Hiermit wird der Bias aufgrund des Einflusses des Patientenspektrums und der Krankheitsschwere (case mix) bezeichnet. Dieser Bias kann sich auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auswirken. Zur Minimierung dieses Bias können Überweisungen von Patienten zum Indextest aus unterschiedlichen Quellen vorgenommen werden. Sensitivität und Spezifität sind insofern nicht von der Prävalenz der Erkrankung unabhängig, da die Sensitivität eines Tests mit der Prävalenz der Erkrankung ansteigt. Unterschiede in der Sensitivität können also auf ein unterschiedliches Patientenspektrum (mit unterschiedlicher Prävalenz) zurückzuführen sein.[7]

Unter Verifikationsbias (auch Workup-Bias genannt) versteht man eine Verzerrung der Ergebnisse dadurch, dass gesunde Patienten in verschiedenen Studien mit unterschiedlich hoher Wahrscheinlichkeit einem (invasiven) Referenztest unterzogen werden. Wenn Patienten mit einem negativen Testergebnis nicht mit dem Referenztest untersucht werden, können bei unterschiedlicher Prävalenz (und damit einer unterschiedlichen Relation falsch - negativ zu allen Test-Negativen) falsch hohe Sensitivitäten resultieren. Diese Möglichkeit ist insbesondere dann gegeben, wenn die Auswahl der Patienten, deren Krankheitsstatus mit dem Referenztest verifiziert wurde, nichtrandomisiert erfolgt. Man unterscheidet den partiellen Verifikationsbias, wenn nicht alle Teilnehmer den Referenztest erhalten, und den differentiellen Verifikationsbias, wenn unterschiedliche Referenztests in Abhängigkeit des Ergebnisses der Indextests eingesetzt werden. Partieller Verifikationsbias führt zu einer niedrigeren Rate von richtig negativen und falsch negativen Ergebnissen und verzerrt damit die Ergebnisse in Richtung einer höheren Sensitivität und niedrigen Spezifität. Differentieller Verifikationsbias

dagegen verzerrt die Ergebnisse in Richtung einer höheren Sensitivität und Spezifität. Dieser Bias kann u.a. vermieden werden, wenn alle Patienten mit dem Referenztest untersucht werden.

Diagnostic-Review-Bias: Dieser Bias kommt dadurch zustande, dass die Enddiagnose bzw. das Ergebnis des Goldstandards durch das Ergebnis des Indextests beeinflusst wird. Er kann durch eine verblindete Testauswertung vermieden werden.

Inkorporationsbias: Die Durchführung des Referenztests (Goldstandard) wird durch das Ergebnis des Indextests beeinflusst. Dies ist vor allem bei histopathologischer Probenentnahme von Bedeutung.

Studien mit unterschiedlichen Referenztests sollten getrennt analysiert werden.

Eine Möglichkeit mit der Variation der Studienvalidität im Rahmen von Metaanalysen umzugehen, ist, die Studien auszuschließen, die die Kriterien der wissenschaftlichen Validität nicht erfüllen. Diese Methode vermeidet systematische Verzerrungen, führt aber zu breiteren Konfidenzintervallen. Es können auch getrennte Analysen für Studien mit und ohne Schwächen durchgeführt werden (Sensitivitätsanalyse).

Weitere Qualitätsaspekte[15]: Beide Tests sollten vor dem Behandlungsbeginn durchgeführt werden, sonst kann es zum so genannten Behandlungsparadox kommen, wenn nämlich Patienten, bei denen die Diagnose einer Krankheit gestellt wird, behandelt und geheilt werden, und dann erst den 2. Test erhalten, werden sie in Abhängigkeit der zeitlichen Abfolge der Tests fälschlicherweise als falsch positiv oder negativ eingeordnet.

Eine weiterer Aspekt ist, wie mit nichtinterpretierbaren Ergebnissen umgegangen wird, ob diese aus der Analyse ausgeschlossen oder einer gesonderten Kategorie zugeordnet wurden[6].

Eine Metaanalyse kann die vorhandene Literatur akkumulieren, deren Qualität bewerten, Summaryschätzer bilden und untersuchen, inwieweit diese Schätzer der Testgenauigkeit von der Qualität der Studien beeinflusst werden. Um weitere Forschung anzuleiten, ist es wichtig, dass Metaanalysen die Qualität der Primärstudien begutachten und im Detail darstellen.

3.4.2.5 Einschätzung der Konsequenzen von Variationen von Patientencharakteristika und des Tests auf die Bestimmung der Testgüte (Generalisierbarkeit)

Tabelle 11: Einschätzung der Konsequenzen von Variationen von Patientencharakteristika und des Tests auf die Bestimmung der Testgüte (Generalisierbarkeit).

Einschätzung der Konsequenzen von Variationen von Patientencharakteristika und des Tests auf die Bestimmung der Testgüte (Generalisierbarkeit)
Wurde die Beziehung zwischen der Bestimmung der Testgüte und Patienten-bzw. Testcharakteristika untersucht?
Wurden analytische Methoden eingesetzt, um zwischen Einflüssen auf die Testgüte und die Grenzwerte zu unterscheiden?

Valide Schätzer der diagnostischen Genauigkeit müssen nicht notwendigerweise übertragbar auf andere klinische Settings sein. Die Übertragbarkeit muss anhand von bestimmten Charakteristika überprüft werden: Übereinstimmung der Patientenmerkmale, Merkmale, die nicht mit der diagnostischen Genauigkeit assoziiert sind.

Kriterien der externen Validität sind u.a.: Krankheitsspektrum, Setting, vorangegangene Test, Überweisungsfilter, Dauer der Krankheit vor Diagnose, Komorbidität, demographische Informationen, Durchführung des Indextests, Anteil fehlender Werte, Reproduzierbarkeit des Indextests.[19]

Für die Bewertung der Qualität diagnostischer Studien eignet sich der Ansatz von Fryback und Thornbury (1991) und Kent und Larson (1992)[39], der explizit die methodische Qualität diagnostischer Studien in Verbindung mit ihrer Generalisierbarkeit adressiert. Die Qualität der eingeschlossenen Studien (zur diagnostischen Genauigkeit) kann entsprechend einem international gebräuchlichen Schema bewertet werden.[25] Die Studien werden danach in 4 Qualitätsstufen klassifiziert, die wie folgt definiert sind:

Tabelle 12: Qualitätsschema eingeschlossener Studien zur diagnostischen Genauigkeit.

A	**Studien, die auf ein breites Spektrum von Patienten angewandt werden können und die keine gravierenden methodischen Fehler enthalten:**
	prospektives Design, ≥ 35 Patienten, jeweils mit und ohne Krankheit, Patienten stammen aus einer klinisch relevanten Grundgesamtheit, deren klinischen Symptome komplett beschrieben werden, Diagnose durch angemessenen Referenz -oder Goldstandard gesichert, technisch hohe Qualität und vom Referenzstandard unabhängige Auswertung der Aufnahmen.
B	**Nur eingeschränkt generalisierbare Studien, die zwar methodische Mängel aufweisen können; diese sind jedoch beschrieben und können hinsichtlich ihrer Belastung auf die Schlussfolgerungen abgeschätzt werden:**
	prospektives Design, ≥ 35 Patienten jeweils mit und ohne Krankheit, eingeschränktes Patientenspektrum, z.B. Universitätskliniken, keine weiteren methodischen Fehler, die eine Interaktionen zwischen dem Testergebnis und der Diagnosestellung fördern.
C	**Studien mit gravierenden methodischen Mängeln:**
	eine geringe Zahl von Teilnehmern, mangelhafte Berichtsqualität, retrospektives Design.
D	**Studien mit unzureichender methodischer Qualität:**
	fehlender adäquater Referenzstandard, Testergebnis und Stellung der endgültigen Diagnose nicht unabhängig, Patientenherkunft nicht beschrieben, oder war offensichtlich von den Testergebnissen beeinflusst (Workup-Bias), nicht durch Daten belegte Aussagen.

Der Hauptunterschied zwischen A und B ist das bei B eingeschränkte und - wenn man so will - verzerrte Sample.

Übergreifende Qualitätskriterien sind die Berichtsqualität, die eine Replikation der Studie erlaubt, die Angabe von Konfidenzintervallen um TPR- und FPR-Werte, Anzahl und Spektrum der untersuchten Patienten sowie Anwendung von Methoden zur Reduktion von Bias (z.B. Auswertung von Testergebnissen ohne Kenntnis des Krankheitsstatus der Patienten).

3.4.2.6 Verdeutlichung anhand ausgewählter Beispiele

Beispiel 1: Einhaltung definierter Qualitätskriterien in publizierten Metaanalysen und ihr Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit.[46]

Einhaltung definierter Qualitätskriterien in publizierten Metaanalysen und ihr Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit.[46]

Lijmer et al. formulierten in einer Untersuchung folgende Qualitätskriterien: Patientenspektrum (klinische Population / Einzelfallbeobachtung), Verifikation (komplett / differentielle Verifikationsbias / partieller Verifikationsbias), Interpretation der Ergebnisse (verblindet / nicht-verblindet), Patientenselektion (konsekutiv / nichtkonsekutiv), Datensammlung (prospektiv / unbekannt / retrospektiv), Testdetails (wann negativ / wann positiv-ausreichend / nichtausreichend beschrieben), Referenztestdetails (wann negativ / wann positiv-ausreichend / nichtausreichend beschrieben), Beschreibung der Patientenpopulation (Alter / Geschlecht / Symptome - ausreichend / nichtausreichend beschrieben). Nur 6,8 % der 218 von ihnen untersuchten Evaluationen erfüllten alle 8 Kriterien, 30 % erfüllten 6 oder mehr. Die diagnostische Genauigkeit eines Tests wurde dabei unter folgenden Bedingungen überschätzt:

- bei Studien mit Fall-Kontroll-Design im Vergleich zu Kohortenstudien (DOR = 3,95 %-Konfidenzintervall: 2,0 - 4,5; Spektrumbias),
- wenn unterschiedliche Referenztests für positive bzw. negative Ergebnisse des zu evaluierenden Tests eingesetzt wurden (DOR = 2,2, 95 %-Konfidenzintervall: 1,5 - 3,3),
- wenn das Ergebnis des Indextests bei der Durchführung des Referenztest bekannt war (DOR = 1,3, 95 %-Konfidenzintervall: 1,0 - 1,9),
- wenn die diagnostischen Kriterien des Indextests nicht beschrieben wurden (DOR = 1,7, 95 %-Konfidenzintervall: 1,1 - 2,5),
- wenn die Teilnehmer nicht ausreichend beschrieben wurden (DOR = 1,4, 95 %-Konfidenzintervall: 1,1 - 1,7).

Die beiden letzten Faktoren stehen in keinem direkten Zusammenhang mit dem Studiendesign; die Erklärung für den beobachtenden Zusammenhang könnte darin liegen, dass sie als Prädiktoren für methodische Schwächen der Studien gewertet werden können.

Beispiel 2: Einhaltung definierter Qualitätskriterien in publizierten Metaanalysen[65].

Einhaltung definierter Qualitätskriterien in publizierten Metaanalysen[65]

Reid et al. haben Standardkriterien zur Qualitätsbeurteilung definiert und an 112 publizierten Metaanalysen überprüft. Ihre Kriterien waren:
1. Spektrumkomposition: Beschreibung von Alters- und Geschlechtsverteilung, Zusammenfassung der klinischen Symptome oder des Krankheitsstadiums, Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten. Sensitivität, Spezifität, Likelihood-Ratio sind davon abhängig.
2. Subgruppenanalysen: Diagnostische Genauigkeit kann sich in Subgruppen unterscheiden. Analysen für relevante Subgruppen.
3. Vermeidung von Workup-Bias (Verifikationsbias): Vermeidung auch durch Follow-up, wenn Goldstandard bei testnegativen Personen nicht durchgeführt werden soll (nicht bei Krankheiten mit langer Latenz). In Kohorten: Alle Teilnehmer erhalten beide Tests (entweder Tests oder Follow-up); in Fall-Kontrollstudien: Indextest vor Goldstandard, Goldstandard wird durchgeführt unabhängig vom Testergebnis; Indextest nach Goldstandard: Testergebnisse wurden nach klinischen Faktoren stratifiziert, die zur Durchführung des Goldstandards führten.
4. Vermeidung von Review-Bias: Kann entstehen, wenn entweder der Indextest oder der Goldstandard bewertet werden, ohne dass Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, Objektivität in ihrer sequentiellen Interpretation zu schaffen. Wissen um Indextestergebnis führt zu größerer Übereinstimmung, wenn der Goldstandard danach interpretiert wird. Führt auf jeden Fall zu falsch hoher diagnostischer Genauigkeit. Unabhängige Begutachtung.
5. Präzision der Ergebnisse der diagnostischen Genauigkeit: Sensitivität, Spezifität oder Likelihood-Ratio können numerisch instabil sein, wenn zu wenige Patienten untersucht wurden. Die quantitative Instabilität spiegelt sich in der Breite der Konfidenzintervalle wieder (je größer die Stichprobe, um so enger die Konfidenzintervalle). Konfidenzintervalle werden angegeben.
6. Präsentation von unklaren Ergebnissen: Bei der Durchführung von diagnostischen Tests kommt es nicht immer zu eindeutigen Ergebnissen. Manche Ergebnisse sind nicht eindeutig oder nichtinterpretierbar und brauchen weitere Abklärung. Die Häufigkeit solcher Ergebnisse ist bei neuen Tests wichtig, da solche Tests eine niedrige klinische Effektivität aufweisen, wenn Testergebnisse nichtinterpretiert werden können. Der Umgang mit derartigen Ergebnissen kann zu einer Verzerrung der Parameter der diagnostischen Genauigkeit führen, wenn diese Ergebnisse entweder ausgeschlossen oder als positiv oder negativ gewertet werden. Aufführung der Häufigkeit intermediärer Ergebnisse und der Umgang mit ihnen.
7. Testreproduzierbarkeit: Aufgrund von Variationen in den Laborprozeduren oder der Gutachter kann ein Test nicht immer zu den gleichen Ergebnissen kommen, wenn er wiederholt wird. Manche Testergebnisse sind nichtreproduzierbar, vor allem wenn der Test die Begutachtung durch Personen benötigt. Reproduzierbarkeit wird überprüft und dargestellt in % Übereinstimmung oder Kappa-Statistik.
Nur 27 % der untersuchten Studien erfüllten das 1. Kriterium, nur 8 % Kriterium 2, 46 % erfüllten Kriterium 3, keine der retrospektiven Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien, dafür aber 72 % der prospektiven Kohortenstudien. Review-Bias wurde von 38 % der Studien vermieden. Kriterium 5 wurde von 9 % der Studien erfüllt, 23 % erfüllten Kriterium 6 und Kriterium 7. Es fand sich eine ansteigende Qualität über die Zeit. Aber nur 2 jüngere Veröffentlichungen erfüllten 6 Kriterien oder mehr.

Beispiel 3: Implementierung der Leitlinien von Irwig et al. 1994[81].

Implementierung der Leitlinien von Irwig et al. 1994[81]

Walter et al. fanden, in einer Untersuchung zu Metaanalysen (1996 - 1997) von Screeningtests, dass nur 23 % der gefundenen Metaanalysen Indikatoren aufführten, die auf der Arbeit von Irwig et al.[34] für die methodische Qualität oder Studienvalidität in die Primärstudien basierten. In nur 13 % der Metaanalysen wurde Auskunft darüber gegeben, welche Methoden zur Beurteilung der Qualität eingesetzt wurden (Standardisierung, wie viele Gutachter, u.s.w.).

Diese Beispiele machen deutlich, dass hinsichtlich der Qualität der veröffentlichten Primärstudien diagnostischer Tests ein deutliches Verbesserungspotential besteht. Ähnlich wie für RCTs (CONSORT-Statement[1]), werden zur Zeit für Studien zur diagnostischen Genauigkeit "Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy" (STARD-Statement) erarbeitet.[50]

3.4.2.7 Zusammenfassung

Interne und externe Validität greifen häufig ineinander und beschreiben beide Aspekte zur Beurteilung der Qualität der identifizierten Primärstudien. Interne und externe Validität, die Beschreibung der Teilnehmer, des diagnostischen Test, der Zielkrankheit, der eingesetzten Methoden können in Metaanalysen benutzt werden, den Evidenzlevel zu überprüfen. Weiterhin können diese Angaben für Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen eingesetzt werden.

Eine strikte Anwendung von Qualitätskriterien einerseits hätte zur Folge, dass nur ein geringer Anteil der verfügbaren Daten genutzt werden kann. Andererseits würde der Einschluss von nichtperfekten Studien eine Gewichtung der Evidenz hinsichtlich der relativen Bedeutung der Kriterien notwendig machen, die von den einzelnen Studien nicht erfüllt werden.

Der Umgang mit der anhand dieser Kriterien ermittelten Qualität der Primärstudien im Rahmen von Metaanalysen wird nichteinheitlich diskutiert.

Devillé et al.[20] schlagen vor, mittels der Kriterien zur internen und externen Validität einen Validitätsscore zu bilden, der als zusätzliches Ein- bzw. Ausschlusskriterium dienen kann. Die Entscheidung, Ausreißerstudien auszuschließen, kann auch auf der Grundlage dieses Scores getroffen werden. Ebenso kann der Score zur Stratifikation oder für Sensitivitätsanalysen herangezogen werden. Interne und externe Validität können getrennt untersucht werden, da sie unterschiedliche Dimensionen abbilden, oder in einem gemeinsamen Score zusammengefasst werden. Die Bedeutung der internen und externen Validität wird deutlich durch die Tatsache, dass bei Deville et al. vor allem die Ausreißer im Rahmen einer Metaanalyse, d.h. die Primärstudien mit extrem abweichenden Ergebnissen, die Studien mit der schlechtesten Qualität waren.[20]

Irwig et al.[33] sind der Ansicht, dass Studien von schlechter Qualität nicht von vornherein ausgeschlossen werden müssen, sondern dass der Einfluss der dargestellten Schwächen im Studiendesign auf die diagnostische Genauigkeit untersucht werden sollte.

Metaanalysen von Subgruppen, stratifiziert nach der Qualität der Primärstudien, oder die Berücksichtigung einzelner Komponenten in den Analysemodellen ermöglichen es, diesen Einfluss abzuschätzen. Da unterschiedliche Schwächen in der Qualität zu einer unterschiedlich gerichteten Verzerrung der Metaanalyseergebnisse führen, betrachten es Irwig et al.[33] als sinnvoller, den Effekt einzelner Schwächen getrennt zu untersuchen, als sie in einem Qualitätsscore zusammenzufassen.

Vamvakas[78] schlägt 3 verschiedene Wege vor, mit der unterschiedlichen Studienqualität umzugehen: Ausschluss von der Analyse, Stratifizierung der Analyse anhand eines Qualitätsscore und getrenntes Aufführen der Ergebnisse anhand der Strata, Inkorporieren des Qualitätsscores jeder Primärstudie in die Gewichtung der Studie.

Insgesamt besteht ein Konsensus, dass, wenn man Studien mit schlechter Qualität in die Analyse aufnimmt, die Qualität in der Analyse berücksichtigt werden muss. Wenn es genügend Studien mit guter Qualität gibt, können solche mit schlechterer Qualität ausgeschlossen werden.

Die Anforderungen an die Berichtsqualität werden noch einmal in Tabelle 13 zusammengefasst:

Tabelle 13: Anforderungen an die Berichtsqualität von Ebene-2-Studien.

Abschnitt	Unterabschnitt	Beschreibung
Titel		Identifizierung als Studie zur Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit inklusive Angabe der zu vergleichenden Tests.
Zusammenfassung		Strukturiertes Format.
Einführung		Präzise Angabe der Fragestellung und des klinischen Problems.
Methoden	Design / Protokoll	Setting. Untersuchungsabfolge, z.B. zufällige Zuordnung zum Test, zeitliche Abfolge. Patientenzuteilung zu den Testverfahren. Datenerhebung prospektiv oder retrospektiv. Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Indikation.
	Beschreibung des Testverfahrens	Technische Charakteristika, z.B. Gerätetyp, Hilfsmittel, Reagenzien, Test-Kits, vorbereitende Maßnahmen, technische Qualitätssicherung. Auswertungsalgorithmus bei computergestützten Verfahren.
	Referenztest	Benennung des Referenztests oder des Goldstandards. Methode der Verifizierung, z.B. Pathologie.
	Patientenselektion	Beschreibung der Studienpopulation, z.B. Stadienverteilung, Komorbidität, Alter, Geschlecht. Methode der Rekrutierung der Patienten, z.B. konsekutiv, geschichtet, getrennte Erhebung bei Kranken und Gesunden (Fall-Kontroll-Ansatz).

(Fortsetzung)		
Abschnitt	**Unterabschnitt**	**Beschreibung**
	Fallzahlplanung	Angabe der Fallzahl für die erwünschte Schätzgenauigkeit (Varianz, Konfidenzintervall). Fallzahlplanung für Subgruppenanalysen.
	Auswertung / Interpretation der Tests	Kenntnisstand des / der Auswerter(s) in bezug auf Vortestergebnisse und Krankheitsstatus. Definition / Klassifikation der Testergebnisse.
	Datenanalyse / statistische Auswertung	Datenaufbereitung, Beschreibung und Begründung von Klassenbildung, z B. Dichotomisierung kontinuierlicher Variablen. Berechnung von Effektschätzern, Angabe von statistischen Testverfahren. Umgang mit unklaren oder nichtinterpretierbaren Befunden.
Ergebnisse	Patientenfluss	Anzahl der untersuchten Patienten bzw. Organe. Vollständigkeit der Testdurchführung.
	Datenpräsentationen	Anzahl der korrekt und nichtkorrekt durch den Test identifizierten Entitäten (Vierfeldertafel). Angabe von abgeleiteten Effektschätzern, z.B. Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte sowie die Konfidenzintervalle. Angabe von Kurvenfläche und Konfidenzintervallen bei ROC-Kurven für quantitative Tests.
Diskussion	Diskussion designtypischer Biasformen	Sepktrumbias (s.o.). Verifikationsbias (Workup-Bias, s.o.). Diagnostic- / Review-Bias (s.o.). Inkorporationsbias (s.o.).
	Generalisierbarkeit (externe Validität)	Reproduzierbarkeit der Testergebnisse in anderen Settings bzw. Abhängigkeit von der Interpretation. Abhängigkeit bzw. Änderung der Richtung der Ergebnisse, z.B. von Krankheitsstadium, Komorbidität, Alter, Geschlecht. Repräsentativität der untersuchten Patientenpopulation. Zufallsfehler.

3.4.3 Methoden der Metaanalyse von Studien zur diagnostischen Genauigkeit

Ob eine Metaanalyse durchgeführt werden kann oder nicht, hängt von der Anzahl und der methodischen Qualität der eingeschlossenen Primärstudien und dem Grad der Heterogenität der Schätzer der diagnostischen Genauigkeit ab.

Jede statistische Methode zur Durchführung einer Metaanalyse sollte

- es ermöglichen, den Einfluss der Unterschiede zwischen den Primärstudien (Studienqualität, Grenzwerte) auf die diagnostische Genauigkeit abzuschätzen,
- Daten zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse für Subgruppen liefern und
- adäquat die verbleibende Variabilität zwischen den Studien darstellen.

Diagnostische Studien mit binären Ergebnissen (Test positiv oder negativ) stellen den häufigsten Fall in der Literatur dar. Die Daten von Studien mit binären Outcomes zur diagnostischen Genauigkeit können in Vierfeldertafeln entsprechend dem Schema in

Abbildung 1 extrahiert werden; auf jeden Fall müssen die Raten für Personen mit einem richtig positiven (TP), einem falsch negativen (FN), einem falsch positiven (FP) und einem richtig negativen (TN) Ergebnis aus den Studien extrahiert werden. Die Standardgrößen Sensitivität, Spezifität und die Likelihood-Ratios werden entsprechend daraus berechnet.

Abbildung 1: Vierfeldertafel für binäre Outcomes diagnostischer Studien.

	Krankheitsstatus	
Testergebnis	positiv	negativ
positiv	TP	FP
negativ	FN	TN
	N_1 = TP + FN	N_2 = FP + TN

TP = richtig positiv FP = falsch positiv
TN = richtig negativ FN = falsch negativ

Formel 1:

$$Sensitivität = \frac{TP}{TP + FN} = TPR = true\ positive\ rate \quad ;$$

$$Spezifität = \frac{TN}{FP + TN} = TNR = true\ negative\ rate \quad ;$$

$$FPR = false\ positive\ rate = 1 - Spezifität \quad ;$$

$$Positive\ Likelihood\ Ratio = \frac{TPR}{FPR} = \frac{Sensitivität}{1 - Spezifität} \quad ;$$

$$Negative\ Likelihood\ Ratio = \frac{FNR}{TNR} = \frac{1 - Sensitivität}{Spezifität} \quad .$$

Bei Metaanalysen diagnostischer Tests ist es wichtig, 2 Aspekte zu berücksichtigen:

- die Fähigkeit des diagnostischen Tests zwischen kranken und gesunden Personen zu diskriminieren.

- die Wahl des Grenzwerts, der ein positives Ergebnis definiert.

Unterschiedliche Stringenz in der Wahl des Grenzwerts führt zu einem Trade-Off zwischen Sensitivität und Spezifität, aber hat keinen Einfluss auf die diskriminatorische Fähigkeit des Tests.

Mit welcher Methode die diagnostische Genauigkeit von Primärstudien am besten zusammengefasst werden kann, hängt von Annahmen ab, die getroffen werden, um die beobachteten Unterschiede zu erklären.

Das einfachste aber zugleich auch das restriktivste Modell geht von der Annahme aus, dass sich die Studien weder in ihrem Grenzwert noch in ihrer diagnostischen Genauigkeit unterscheiden, d.h. alle Primärstudien implementieren den diagnostischen Test identisch, benutzen einen identischen Grenzwert und setzen den Test bei identischen Populationen ein.[68] Midgette et al.[51] schlagen vor, in diesem Fall zunächst die Heterogenität für TPR und FPR mittels eines χ^2-Tests (oder Fisher-Exakt-Test) getrennt zu überprüfen. Wenn beide Parameter keine signifikante Heterogenität aufweisen, können die Felderbesetzungen der Vierfeldertafel jeder Primärstudie gepoolt werden und ein gemeinsamer Parameter für FPR und TPR aller eingeschlossenen Primärstudien berechnet werden.[15] Standardfehler und Konfidenzintervalle können dann mit den üblichen Methoden für Binomialverteilungen erstellt werden.

Ein weniger restriktives Modell geht von der Annahme aus, dass der diagnostische Test mit der gleichen Genauigkeit in allen Primärstudien durchgeführt wird, aber unterschiedliche Grenzwerte definiert werden. Mit der Berechnung der Korrelationskoeffizienten zwischen Sensitivität und Spezifität lässt sich untersuchen, ob es Unterschiede in der Wahl der Grenzwerte zwischen den einzelnen Primärstudien gibt.[15]In diesem Fall würde man eine negative Korrelation zwischen Sensitivität und Spezifität über die Primärstudien erwarten. Wenn Grenzwerte variieren (implizit oder explizit; der Grenzwert kann implizit variieren, wenn z.B. die Einordnung eines Testergebnisses als negativ oder positiv von der Beurteilung von Gutachtern abhängig ist und deren Einordnung von der Prävalenz der Krankheit in der Studienpopulation beeinflusst wird und so bei einem offiziell identischen Grenzwert, doch unterschiedliche Sensitivitäten bzw. Spezifitäten geschätzt werden.), würden einfach gepoolte mittlere Sensitivitäten und Spezifitäten zu einer Unterschätzung der diagnostischen Genauigkeit führen, weil die Mittelwerte einer linearen Funktion folgen, während der Trade-Off zwischen Sensitivität und Spezifität durch Veränderung des Grenzwerts einer kurvenlinearen Funktion folgt.[33] Unter diesen Annahmen würden die Studien am besten mit einer SROC-Kurve zusammengefasst werden. ROC-Kurven werden im Rahmen der Evaluation diagnostischer Tests eingesetzt, um die gegenseitige Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität für positive oder abnormale Testergebnisse zu veranschaulichen. Die TPR wird dazu gegen die FPR aufgetragen. Für verschiedene Grenzwerte lässt sich die jeweilige Sensitivität und Spezifität ermitteln. Eine Erhöhung des Grenzwerts erhöht die Sensitivität und verringert die Spezifität und umgekehrt. Die Fläche unter der Kurve ist ein Maß für die Genauigkeit eines Tests, mit 1 als Idealwert. Werte unter 0,5 entsprechen einer zufälligen Zuordnung der Testergebnisse. Die Methode wurde in den 50er Jahren entwickelt, um elektromagnetische Signale optimal orten zu können. Seit den 70er Jahren werden ROC-Analysen auch in der Medizin eingesetzt.

Das am wenigsten restriktive Modell geht von den Annahmen aus, dass die beobachteten Unterschiede nicht nur unterschiedliche Grenzwerte reflektieren, sondern auch unterschiedliche Diskriminationsfähigkeiten.

Da die Daten der Primärstudien aus TPR- und FPR-Paaren bestehen, können diese im Sinne einer ROC-Kurve (FPR, TPR) aufgetragen werden. Eine derartige Graphik gibt zum einen 1. Hinweise hinsichtlich der Genauigkeit des diagnostischen Tests. Je näher die Punkte an der linken oberen Ecke liegen, desto besser ist die diskriminatorische

Fähigkeit des Tests. Zum anderen gibt es Hinweise darauf, welche quantitative Methode zur Zusammenfassung am geeignetsten ist.[68]

In der Literatur werden entsprechend der gewählten Modelle Ansätze für Metaanalysen diagnostischer Studien diskutiert, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

3.4.3.1 Fixed-Effects- und Random-Effects-Modelle

Generell wird bei allen Methoden zwischen Fixed-Effects- und Random-Effects-Modellen unterschieden:

Bei Fixed-Effects-Modellen wird angenommen, dass allen Studien die gleiche (wahre, aber unbekannte) diagnostische Genauigkeit zugrunde liegt. Variationen in den einzelnen Studienergebnissen sind dann als Streuung um einen gemeinsamen wahren Wert der diagnostischen Genauigkeit zu betrachten und lassen sich durch Unterschiede in der Stichprobenziehung erklären oder auf unterschiedlich gewählte Grenzwerte zurückführen (Within-Study-Variation, WSV). Je größer die Stichprobengröße der Primärstudie, um so kleiner wird die WSV. Allen Studien liegt eine gemeinsame, wahre (fixed) diagnostische Genauigkeit (ausgedrückt durch Sensitivität und Spezifität) zugrunde.

Random-Effects-Modelle beruhen auf der Annahme, dass der einer Einzelstudie zugrundeliegende Effekt zufällig von einer mittleren diagnostischen Genauigkeit abweichen kann.[66] Sie müssen angenommen werden, wenn die Streuung der Studienergebnisse nicht allein durch die zufällige Auswahl (oder Unterschiede in den Grenzwerten) erklärt werden kann, sondern wenn diese durch Unterschiede in Patientencharakteristika, technische Details bei der Ausführung des Tests, der Qualität des Studiendesigns oder der Studienanalyse zustande kommen (Between-Study-Variation, BSV)[78] Daher muss angenommen werden, dass die wahre diagnostische Genauigkeit des Indextest in Abhängigkeit der gewählten Umstände zwischen den einzelnen Studien variiert. Random-Effects-Modelle für Metaanalysen sollen die WSV und BSV trennen und es ermöglichen, sowohl systematische als auch zufällige Komponenten zu untersuchen.[66] Die primäre Motivation, Random-Effects-Modelle einzusetzen, ist die Notwendigkeit, so vollständig wie möglich, die Variabilität zwischen den Studien zu berücksichtigen. Dies gelingt durch Fixed-Effects-Modelle nur bedingt.

Der Hauptunterschied zwischen Fixed-Effects- und Random-Effects-Modellen betrifft die Größe der Varianz, die die wahre Position der SROC-Kurve umgibt. Im Fixed-Effects-Modell wird eine gemeinsame wahre diagnostische Genauigkeit allen Studien zugrunde gelegt und nur die Variation innerhalb der Studien beeinflusst die Unsicherheit im Ergebnis der Metaanalysen. In Random-Effects-Modellen wird die Unsicherheit um die Ergebnisse nicht nur von diesen Variationen innerhalb der Studien sondern auch zwischen Studien (unterschiedliche Studienpopulation, technische Durchführung (Between-Study-Variation))[78] bestimmt. In Random-Effects-Modellen werden die Schätzer stärker von kleineren Studien beeinflusst und die Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse durch Publikationsbias (s.u.) ist damit größer.

Eine ungewichtete Analyse stellt die extremste Random-Effects-Voraussetzung dar, indem die BSV die WSV dominiert, denn alle Studien tragen unabhängig ihrer Stichprobengröße in gleichem Maße zur Positionierung der SROC-Kurve bei[78]. Daher liefern

Random-Effects-Modelle Ergebnisse, die zwischen denen von Fixed-Effects-Modellen, die nach der Stichprobengröße gewichtete Werte einsetzen, und völlig ungewichteten Analysen liegen. Üblicherweise resultieren Random-Effects-Modelle in weiteren Konfidenzintervallen als Fixed-Effects-Modelle.

3.4.3.2 Diagnostische Odds-Ratio (DOR)

Eine häufig benutzte Maßzahl ist die diagnostische Odds-Ratio. Es stellt eine Funktion der TPR und FPR dar und beschreibt das Verhältnis der Chance eines positiven Testergebnisses bei erkrankten Personen zur Chance eines positiven Testergebnisses bei nichterkrankten Personen:

DOR = [TPR/(1 - TPR)] / [FPR/(1-FPR)]

Die DOR ist eine Maßzahl für die diskriminatorische Fähigkeit eines Tests. Diese ist um so höher, je größer die DOR ausfällt. Je nachdem wie der Grenzwert gewählt wird, kann diese diskriminatorische Fähigkeit genutzt werden, um den Test sensitiver zu machen (dafür aber weniger spezifisch) oder spezifischer (dafür aber weniger sensitiv).[33]

Wenn ausreichende Homogenität (s.u.) besteht und TPR und FPR nicht positiv miteinander korrelieren (d.h., keine unterschiedlichen Grenzwerte benutzt wurden), kann die DOR direkt gepoolt werden.

Die Methoden, die entwickelt wurden, um diagnostische Daten mit unterschiedlichen Grenzwerten zusammenzufassen, beruhen auf Regressionsmodellen mit der DOR als abhängiger Variable nach logarithmischer Transformation. Da die Beobachtungseinheit aber keine individuellen Patienten sondern Primärstudien sind, wird diese Methode auch als Metaregression bezeichnet. Eine Schwierigkeit, diese Vorgehensweise anzuwenden, liegt darin, dass DORs sich mit dem gewählten Grenzwert verändern können. Um dies zu berücksichtigen schlagen Moses et al.[55] vor, die Ergebnisse jeder Primärstudie mittels einer ROC-Kurve darzustellen, bei der für jede Primärstudie die TPR gegen die FPR aufgetragen wird. Diese Modelle ermöglichen dann Analysen zur Abhängigkeit der Variabilität der DOR von den Grenzwerten und somit von spezifischen Charakteristika der Primärstudien, die auch mögliche Confounder darstellen. Die Kurven sind symmetrisch zur Sensitivität = Spezifitätslinie, wenn die OR nicht mit dem Grenzwert variiert und asymmetrisch, wenn sich die OR bei unterschiedlichen Grenzwerten ändert.

3.4.3.3 Mittelwerte der Sensitivität und Spezifität

Die einfachste Methode, Primärstudien zur diagnostischen Genauigkeit zusammenzufassen, ist es, die Felderbesetzungen der Vierfeldertafel jeder Primärstudie zu poolen und gemeinsame Parameter für FPR und TPR[15] aller eingeschlossenen Primärstudien zu berechnen. Diese Methode kann nur eingesetzt werden, wenn es keine Variabilität des Grenzwerts zwischen den Studien gibt, d.h. falls es einen einheitlichen Grenzwert gibt, und eine ausreichende Homogenität zwischen den Studien besteht. Dies sollte sowohl graphisch als auch statistisch überprüft werden, bevor diese Methode eingesetzt wird (s.o.)[15]

Die Mittelwerte errechnen sich folgendermaßen:

Wenn man die Sensitivität oder die Spezifität in jeder Studie i als Proportion betrachtet:

Formel 2:

$$p_i = \frac{y_i}{n_i};$$

dann ist

Sensitivität$_i$ = Anzahl der richtig positiven Personen$_i$ / Anzahl der erkrankten Personen$_i$

Spezifität$_i$ = Anzahl der richtig negativen Personen$_i$ / Anzahl der gesunden Personen$_i$

Die Gesamtproportion errechnet sich aus

Formel 3:

$$p = \Sigma y_i / \Sigma n_i$$

wobei Σy_i die Summe aller richtig positiven Personen (für die Sensitivität) oder aller richtig negativen Personen (für die Spezifität) und Σn_i die Summe aller erkrankten (für die Sensitiviät) oder aller gesunden Personen (für die Spezifität) ist.

Für große Stichproben kann die Standardabweichung mit folgender Formel berechnet werden:

Formel 4:

$$Se(p) = \sqrt{p(1-p)/\sum n_i}$$

Diese Methode ist identisch mit der, einen mit dem Kehrwert der Varianz gewichteten Mittelwert für FPR und TPR zu berechnen[51]

Diese Methode hat jedoch mehrere Limitationen: Zum einen impliziert ein großer p-Wert bei der Überprüfung der statistischen Heterogenität nicht notwendigerweise einen starken Hinweis für Homogenität, denn dieser kann auch auf einer fehlenden

statistischen Power beruhen (s.u.). Zum anderen wird keine Korrektur für multiples Testen integriert. Wenn ein Parameter heterogen ist, würden diese gepoolten Maße zur Unterschätzung der wahren diagnostischen Genauigkeit führen.

3.4.3.4 „Summary Receiver Operating Characteristics"-Kurve (SROC-Kurve)

Für Metaanalysen mehrerer binärer Tests werden „Summary Receiver Operating Characteristics"-Kurven (SROC-Kurven) erstellt. Am häufigsten wird die Erstellung einer SROC-Kurve nach der Methode von Moses et al.[55] für Fixed-Effects-Modelle verwendet. ein ähnliches Modell wurde bereits von Kardaun und Kardaun[38] entwickelt, das ebenfalls mit einer logistischen Transformation der Raten arbeitet und das bivariate Modell mit der Maximum-Likelihood-Methode abschätzt. Beide kommen zu ähnlichen Ergebnissen und stehen konzeptuell in Beziehung, so dass die Ergebnisse des einen Modells in die des anderen übertragen werden können[66]. Im Folgenden soll das Modell von Moses et al.[55] dargestellt werden.

Die Interpretation einer Proportion oder Rate (P) ist oft leichter, wenn die Rate logistisch transformiert wird. Dann werden Werte kleiner als 0,5 als negative Werte dargestellt, Werte größer als 0,5 als positive Werte. Die Graphik ist symmetrisch um P = 0,5 , so dass Werte wie 0,7 und 0,3 den gleichen Abstand von 0 haben. TPR und die FPR werden somit als

$$logit(TPR) = ln[TPR/(1-TPR)]$$

und

$$logit(FPR) = ln[FPR/(1-FPR)]$$

definiert.

Die Methode nach Moses et al.[55] geht von der Annahme aus, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem logit(TPR) und dem logit(FPR) besteht. Im speziellen Fall, dass die Varianzen von logit(TPR) und logit (FPR) gleich sind, würde sich eine Gerade mit einer Steigung von 45° ergeben. Eine horizontale Gerade entsteht, wenn [logit(TPR) - logit(FPR)] gegen [logit(TPR) + logit(FPR)] aufgetragen wird. (Aufgrund der Effekten eines Messfehlers der unabhängigen Variablen würde man nach der Methode der kleinsten Quadrate unterschiedliche Regressionsgeraden (die Verteilung der Fehler unterscheidet sich von Studie zu Studie) erhalten, je nachdem ob man logit(TPR) oder logit(FPR) als abhängige Variable wählen würde, um dieses Problem zu überwinden, schlagen Moses et al. vor, dass [logit(TPR) - logit(FPR)] als lineare Funktion von [logit(TPR) + logit(FPR)] modelliert wird.)

Die Regressionsgleichung hat die Form

$$D = \alpha + \beta S$$

mit

D = logit(TPR) - logit(FPR) = ln[odds(TPR) / odds(FPR)] = ln(DOR)

S = logit(TPR) + logit(FPR)

α = Schnittpunkt mit der y-Achse, Intercept

β = Regressionskoeffizient für S

Um zu vermeiden, dass aufgrund der Nichtbesetzung eines Feldes der Vierfeldertafel die Transformation nicht durchgeführt werden kann, kann zu jeder Felderbesetzung der Wert 0,5 addiert werden. Für jede Studie muss dann logit(TPR) und logit(FPR) plus deren Differenz und Summe berechnet werden. Aus diesen wird dann die Regressionsgleichung mit der Methode der kleinsten Quadrate berechnet.

Die abhängige Variable D stellt den Logarithmus des DORs dar.

Die Variable S ist ein Maß für den Grenzwert, um ein Testergebnis als positiv zu bezeichnen. Sie nimmt den Wert 0 an, wenn Sensitivität und Spezifität identisch sind. Sie ist positiv, wenn ein Grenzwert benutzt wird, der die Sensitivität erhöht (und die Spezifität senkt) und ist negativ, wenn ein Grenzwert festgelegt wird, der zu einer niedrigeren Sensitivität (und höheren Spezifität) führt[33].

Der Schnittpunkt mit der y-Achse α ist das geschätzte Log-Odds-Ratio, wenn S = 0 ist. Je größer α ist, desto näher verläuft die ROC-Kurve an der linken oberen Ecke, d.h. desto größer ist die diagnostische Genauigkeit des Tests[78].

Der Regressionskoeffizient β ist ein Maß dafür, inwieweit das Log-Odds-Ratio von dem benutzten Grenzwert abhängig ist. Wenn der Regressionskoeffizient sich 0 annähert oder nichtsignifikant davon abweicht, kann die Testgenauigkeit jeder Primärstudie mit einem gemeinsamen OR zusammengefasst werden (= α) und die DOR hängt vom Grenzwert ab (Konstantes Odds-Ratio-Modell). Ein konstantes OR beinhaltet, dass die Ergebnisse aller Studien auf einer symmetrischen logistischen ROC-Kurve liegen. In diesem Fall können im Rahmen von Metaanalysen Methoden zur Zusammenfassung von DORs eingesetzt werden, wie z.B. die Methode nach Mantel und Haenszel oder vorzugsweise Random-Effects-Methoden, wie von DerSimonian und Laird[16] vorgeschlagen, die die Heterogenität (s.u.) berücksichtigen, die häufig in Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit gefunden wird[33] . Die Methode von DerSimonian und Laird benutzt eine 1-Schritt-Approximation, um die Between-Study-Varianz zu schätzen, und kalkuliert dann den gepoolten Schätzer als korrekt gewichteten Durchschnitt der studienspezifischen Parameter.

Wenn der Regressionskoeffizient β sich signifikant von 0 unterscheidet, schätzen diese Modelle ein OR, das nicht konstant über die einzelnen Studien ist. Die ROC-Kurve verläuft asymmetrisch und die DOR allein ist nicht ausreichend die Testgenauigkeit zu beschreiben, da die Genauigkeit vom Grenzwert abhängig ist[66].

Auch andere Variablen können in die Gleichung aufgenommen werden, um den Einfluss z.B. der Studienqualität oder von Patientencharakteristika auf die Testgenauigkeit oder auf den Grenzwert zu untersuchen und um sie für Confounder zu anzupassen. Es resultieren dann unterschiedliche SROC-Kurven, wobei jede die Anpassung für eine unterschiedliche Kombination an Kovariaten repräsentiert. In diesem Fall kann die BSV-Komponente überprüft werden, indem man eine SROC-Kurve für die kombinierten Gruppen anpasst und die Residuen der beiden Gruppen mittels t-Test vergleicht.

Eine essentielle Komponente für dieses Modell ist, dass eine relevante Spannbreite a priori für TPR und FPR definiert wird, denn in den Grenzbereichen mit hoher TPR und FPR oder niedriger TPR und FPR (beide Kombinationen sind nicht klinisch relevant), beeinflussen diese Punkte disproportional die Steigung der Geraden. Dies bedeutet, dass man eine Obergrenze für die FPR-Werte und eine Untergrenze für die TPR-Werte spezifizieren muss (bei Moses et al. 0,5). Sind diese Grenzen festgelegt, hat dies folgende Konsequenzen: Nur Studien mit Ergebnissen innerhalb dieser Grenzen werden in die Analyse eingeschlossen und die SROC-Kurve wird nur für diese Spannbreite berechnet. Dies kann zu einer Verzerrung der geschätzten Linie nach oben führen (Truncation-Bias). Aber dieser Bias und der Bias, der durch die Addition von 0,5 zur Besetzung der Vierfeldertafel eingeführt wird, haben gegensätzliche Wirkungen und gleichen sich nahezu aus (Nur wenn die Stichproben sehr klein sind oder der diagnostische Test eine sehr hohe Genauigkeit besitzt, dominiert der Bias durch Addition von 0,5[68;55]. Nach Irwig et al. birgt diese Vorgehensweise einige Nachteile[33]:

- Häufig ist es schwierig zu entscheiden, welche Bandbreite klinisch relevant ist.
- Die Methode schließt Punkte ein oder aus, die sich innerhalb oder außerhalb dieser Bandbreite aufgrund von „random sampling variability“ befinden.
- Punkte können in oder aus dem Gebiet verschoben werden, indem der offensichtliche Grenzwert durch die zufällige Auswahl von testnegativen Personen zur Verifikation verändert wird.

Neben der Methode der kleinsten Quadrate präsentieren Moses et al. ein robustes Modell: Dies erhält man auch dadurch, dass man die (S, D)-Paare der Primärstudien nach der Größe von S ordnet und in 3 gleich große Gruppen teilt. Die Mediane von S und D des oberen und unteren Drittels ergeben 2 Punkte, aus denen sich die Steigung der Geraden ergibt. Das Intercept erhält man, indem man die Gerade so parallel verschiebt, dass die Hälfte der Punkte über und unter der Geraden liegen.

Empirisch zeigt sich aber, dass ungewichtete, gewichtete (s.u.) oder robuste Methoden im allgemeinen ähnliche Schätzer für α und β ergeben.

Das Modell mittels der Methode der kleinsten Quadrate kann ungewichtet angepasst werden, d.h. jede Studie geht zu gleichen Anteilen in die Analyse ein, oder gewichtet, z.B. durch den Kehrwert der Varianz von D und damit für die Stichprobengröße der Primärstudien.

Beim Einsatz einer gewichteten Methode der kleinsten Quadrate kann eine einzige sehr große Studie die Schätzung dominieren. Nach Moses et al. ist es nicht ratsam, BSV zu ignorieren[55]. Daher ist es wichtig, keine Schätzer einzusetzen, die diese Interstudienkomponente nicht berücksichtigen. Deshalb empfehlen sie die ungewichtete Methode der kleinsten Quadrate, als die geeignetste Methode, wenn die Variation innerhalb der Studien gegenüber der zwischen den Studien vernachlässigt werden kann, umgekehrt ist die gewichtete Variante einzusetzen, wenn es keine Variationen zwischen den Studien gibt, aber WSV.

Durch eine Rücktransformation der errechneten Regressionslinien, lässt sich eine konventionelle ROC-Kurve als SROC-Kurve erstellen. Die Werte der Regressionsfunktion

werden dann mit Hilfe einer Exponentialfunktion graphisch in einer SROC-Kurve dargestellt. Die von Moses et al. [55] vorgeschlagene Formel lautet:

Formel 5:

$$Q = \left[1 + e^{-\alpha/(1-\beta)} \left(\frac{1-P}{P} \right)^{(1+\beta)/(1-\beta)} \right]^{-1}$$

wobei gilt P = FPR und Q = TPR.

Gesamtwerte für TPR und FPR sind nichtdirekt verfügbar, sondern für einen ausgewählten FPR-Wert lässt sich über die SROC-Kurve der korrespondierende TPR-Wert ermitteln und umgekehrt.

Als Schätzer für die Gesamtgüte eines Tests wird Q* berechnet (bzw. graphisch ermittelt) als Schnittpunkt der geschätzten ROC-Kurve mit der Geraden, an der Sensitivität und Spezifität gleich sind (TPR + FPR = 1). Q* stellt nur eine Funktion von α dar.

Formel 6:

$$Q^* = [1 + e^{-\alpha/2}]^{-1}$$

Ein Wert von Q* nahe 1 impliziert einen Verlauf der ROC-Kurve nahe der oberen linken Ecke. Dieser Wert wird anstelle der sonst bei ROC-Kurven üblichen Berechnung der Fläche unter der Kurve verwendet. Dieser Wert eignet sich, um verschiedene Tests zu vergleichen, indem man die Q*-Werte und ihre Standardfehler vergleicht.

Der Wert für

Formel 7:

$$\left(Q_1^* - Q_2^*\right) \Big/ \sqrt{SE^2\left(Q_1^*\right) + SE^2\left(Q_2^*\right)}$$

kann mit der Normalverteilungstabelle verglichen werden, wenn für jeden Test wenigstens 10 Studien vorliegen und die Studien statistisch unabhängig sind, d.h. es keine Überschneidungen in der Studienpopulation gibt.

Beispiel 4: Diagnostische Genauigkeit von Röntgenübersichtsaufnahmen im Vergleich zu Punktion bei akuter Sinusitis bei Erwachsenen.

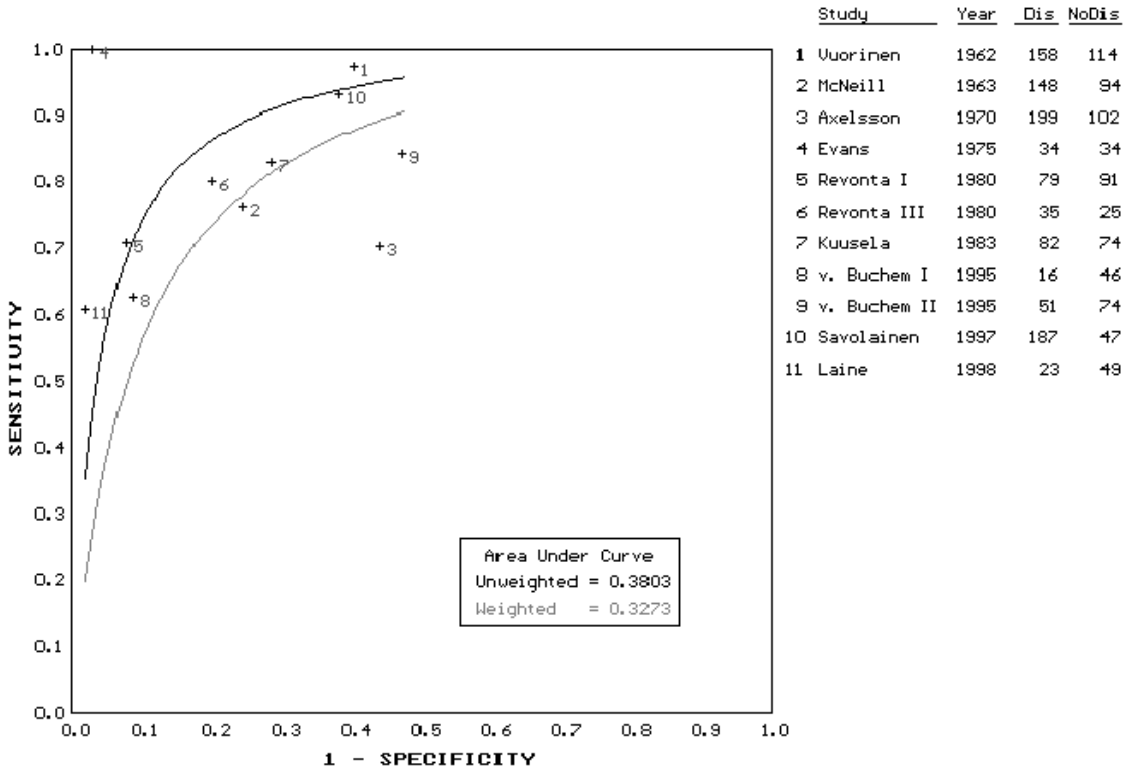
Diagnostische Genauigkeit von Röntgenübersichtsaufnahmen im Vergleich zu Punktion bei akuter Sinusitis bei Erwachsenen (nach Perleth et al., 1999[62]).

Im Rahmen einer systematischen Übersicht im deutschen HTA-Projekt wurden sämtliche recherchierbaren Studien zur diagnostischen Genauigkeit verschiedener Verfahren bei akuter Sinusitis bei Erwachsenen ausgewertet. Aus dieser Studie sind im Folgenden die Ergebnisse für den Vergleich der Röntgenübersichtsaufnahme mit der Punktion als Goldstandard dargestellt.
In Tabelle 14 sind die Vierfeldertafeln von Studien zur diagnostischen Genauigkeit von Röntgenübersichtsaufnahmen im Vergleich zur Punktion bei akuter Sinusitis aufgeführt. In der Metaanalyse wurden die Daten von 1.908 Sinus (1.108 mit Krankheit, 800 ohne Krankheit) einbezogen. Das gepoolte Ergebnis der Metaanalyse für die Sensitivität betrug 0,85 (95 %-CI 0,77 - 0,90), für die Spezifität 0,72 (95 %-CI 0,61 - 0,81). Q* für diesen Vergleich betrug 0,82. Aus der Metaanalyse wurde eine SROC-Kurve konstruiert, die in Abbildung 2 dargestellt ist.

Tabelle 14: Vierfeldertafeln von Studien zur diagnostischen Genauigkeit von Röntgenübersichtsaufnahmen im Vergleich zur Punktion bei akuter Sinusitis.

Studie	N (Sinus)	TP	FN	FP	TN	TPR	FPR
Ballantyne 1946.	93	59	1	22	11	0,98	0,67
Vuorinen et al. 1962.	272	154	4	46	68	0,97	0,40
McNeill1963.	242	113	35	23	71	0,76	0,24
Axelsson et al. 1970.	301	140	59	45	57	0,70	0,44
Evans et al. 1975.	68	34	0	1	33	1,00	0,03
Revonta 1980 (Serie I).	170	56	23	7	84	0,71	0,08
Revonta 1980 (Serie III).	60	28	7	5	20	0,80	0,20
Gwaltney et al. 1983.	58	34	2	14	8	0,94	0,64
Kuusela et al. 1983.	156	68	14	21	53	0,83	0,28
van Buchem et al. 1995 (Serie 1).	62	10	6	4	42	0,63	0,09
van Buchem et al. 1995 (Serie 2).	125	43	8	35	39	0,84	0,47
Savolainen et al. 1997.	234	174	13	18	29	0,93	0,38
Laine er al 1998.	72	14	9	1	48	0,61	0,02

Abbildung 2: SROC-Kurve für die Metaanalyse von Röntgen der Nasennebenhöhlen vs. Punktion. Die hellgraue Linie zeigt die SROC-Kurve nach Gewichtung der Studien mit dem jeweiligen Kehrwert der Varianz, was erwartungsgemäß einen etwas flacheren Verlauf(Q* = 0,79) ergibt.



	Study	Year	Dis	NoDis
1	Vuorinen	1962	158	114
2	McNeill	1963	148	84
3	Axelsson	1970	199	102
4	Evans	1975	34	34
5	Revonta I	1980	79	91
6	Revonta III	1980	35	25
7	Kuusela	1983	82	74
8	v. Buchem I	1995	16	46
9	v. Buchem II	1995	51	74
10	Savolainen	1997	187	47
11	Laine	1998	23	49

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich Erstellung und Interpretation von SROC-Kurven beträchtlich vereinfacht, wenn diese symmetrisch um die Gerade TPR = 1 - FPR liegen[68]. In diesem Fall, ist die Diskriminationsfähigkeit des diagnostischen Tests bei allen Grenzwerten gleich und die ROC-Kurve wird durch einen Parameter (α) bestimmt, der ein Maß für diese ist.

Diese Methode ist für Studien geeignet, deren Ergebnisse in Form von Vierfeldertafeln dichotomisiert präsentiert werden und denen ein Vergleich mit einem Goldstandard zugrunde liegt. Das Verfahren besticht durch seine intuitive Erfassbarkeit bedingt durch die graphische Darstellung. Letztlich resultiert eine Kurve, die sofort die Güte des Testverfahrens erkennen lässt. Das Moses-Modell scheint weniger anfällig für Ausreißer zu sein, wie ein Vergleich von 3 verschiedenen Fixed-Effects-Modellen zeigte[66]. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass es nicht die Annahme erfordert, dass die Varianzen der zugrundeliegenden kontinuierlichen Verteilungen der richtig positiven und negativen Ergebnisse gleich sind[30].

Die Kalkulation kann u.a. mit Hilfe des Programms Metatest® (durchgeführt werden, das von Dr. Joseph Lau (New England Medical Centre, Boston, Massachusetts) entwickelt wurde und unentgeltlich zur Verfügung gestellt wird.

3.4.3.4.1 „Latent Scale Regression"-Modelle

Rutter et al.[66] schlagen für Metaanalysen von diagnostischen Tests mit binären Ergebnissen und Goldstandardinformationen eine „Latent-Scale" Logistische Regression (LSLR) vor, um eine oder mehrere SROC-Kurven anzupassen. Das LSLR-Modell geht von 2 latenten logistischen Verteilungen der dichotomen Testergebnisse aus, eine für die erkrankte und eine für die nichterkrankte Population. Die Modelle schließen Studienindikatorvariablen als Kovariaten ein, um der WSV in Fixed-Effects-Modellen Rechnung zu tragen. Random-Effects-Modelle liefern zusätzlich den Rahmen, um explizit sowohl die WSV als auch die BSV zu berücksichtigen.

Rutter et al. gehen in ihrem Modell für binäre Testergebnisse von der Annahme aus, dass die Anzahl der negativen Testergebnisse binomial verteilt ist und die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses in folgender Weise vom wahren Krankheitsstatus abhängt:

$$\mathbf{logit[P(Y = 1 \mid D)] = (\theta - \alpha D)\, e^{-\beta D}}$$

Y = Testergebnis; 1 = negativ, 2 = positiv

D = wahrer Krankheitsstatus

θ = Grenzwert, modelliert den Trade-Off zwischen TP und FP

α = Genauigkeitsparameter

β = Regressionskoeffizient

Diese LSLR hat folgende intuitive Interpretationsmöglichkeit: Das diagnostische Ergebnis eines bestimmten Patienten kann als die dichotomisierte Version der zugrundeliegenden zufälligen logistischen Variable Y* beschrieben werden, mit einem Mittelwert von αD und einer Standardabweichung von $e^{\beta D}$ .Wenn man von den 2 latenten Verteilungen für die TP-Fälle und die TN-Fälle ausgeht, nimmt das Testergebnis Y den Wert 1 (negativ) an, wenn Y* unterhalb des Grenzwerts θ liegt und den Wert 2 (positiv), wenn Y* oberhalb des Grenzwerts liegt. Der Parameter α liefert dabei ein Maß, wie weit die latenten Verteilungen der wirklich kranken und der gesunden Populationen voneinander getrennt liegen. Je weiter die beiden latenten Verteilungen voneinander getrennt liegen, desto besser diskriminiert der Test zwischen wirklich Kranken und Gesunden. Der Parameter β reflektiert Unterschiede in der Variabilität von Y* für TP- und TN-Patienten. Die gesamte Separation der latenten Verteilungen ist eine Funktion von α und β.

Die für die Erstellung üblicher ROC-Kurven notwendigen Parameter, Schnittpunkt mit der y-Achse und Steigung, können berechnet werden, indem man die Schätzer für α und β benutzt.

Wenn der Parameter β gleich 0 ist bzw. sich nichtsignifikant davon unterscheidet, korrespondiert das OR für ein positives Testergebnis mit α und ist konstant über die Studien.

Weitere Kovariaten können folgendermaßen in dieses LSLR-Modell aufgenommen werden:

$$\mathbf{logit[P(Y = 1 \mid D, X)] = (\theta - \alpha D - \gamma X)\, e^{-\beta D}}$$

mit X als einem Vektor für Kovariaten auf Studienebene.

In Fixed-Effects-Modellen können die Kovariaten entweder Studienindikatoren sein oder Charakteristika reflektieren, die von mehreren Studien geteilt werden. Rutter et al. beschreiben 2 Modelle, die Studienindikatoren benutzen:

- Cut-point-Modell: Unterschiede zwischen den Studien resultieren aus dem Einsatz von unterschiedlichen Grenzwerten. Die diagnostische Genauigkeit ist über die Studien konstant. Dieses Modell liefert eine SROC-Kurve basierend auf einem einzigen Schätzer der Gesamtgenauigkeit.

- Accuracy-Modell: Unterschiede zwischen den Studien resultieren aus den Unterschieden der Testgenauigkeit zwischen den Studien, mit einheitlichem Grenzwert zwischen den Studien. Das Accuracy-Modell führt zu separaten ROC-Kurven für jede Studie. Eine SROC-Kurve kann gebildet werden basierend auf dem Gesamtgenauigkeitsschätzer α.

SROC-Kurven, die für Fixed-Effects-Modelle, generiert werden, sind für das Modell von Moses et al.[55] und für das Cut-point-Modell nahezu identisch.

Die Formulierung von „Random Coefficient Latent Scale Logistic Regression" (RCLSLR) unter der Random-Effects Voraussetzung geht von folgender hierarchischen Modellstruktur aus:

Um die WSV zu berücksichtigen, wird ein separates LSLR-Modell für jede Primärstudie aufgestellt. Für jede i-te Studie, ist die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses für den Patienten j folgendermaßen modelliert:

$$\mathbf{logit[P(Y_{ij} = 1 \mid D_{ij})] = (\theta_i - \alpha_i D_{ij})\, e^{-\beta D_{ij}}}$$

Um die BSV zu berücksichtigen, erlaubt das Modell jeder Studie einen eigenen Grenzwert θ_i und einen eigenen Genauigkeitsparameter α_i. Der Regressionsparameter β wird als konstant zwischen den Studien angenommen.

RCLSLR-Modelle erlauben daher, dass sich sowohl der Grenzwert als auch die Genauigkeitsparameter zwischen den Studien unterscheiden. Die zugrundeliegende Verteilung dieser Parameter beschreibt, wie diese zwischen den Studien variieren.

Eine SROC-Kurve für alle Studien kann folgendermaßen abgeleitet werden:

$$\boldsymbol{logit[P(Y_{ij} = 1 \mid D)] = (\hat{\Theta} - \hat{\Lambda} D_{ij})\, e^{-\beta D_{ij}}}$$

mit Θ als dem erwarteten (oder mittleren) Grenzwertparameter über die Studien und Λ als dem erwarteten (oder mittleren) Genauigkeitsparameter (s. Rutter et al. 1995[66]). Ein Bayes'scher Ansatz wird eingesetzt, um das Modell anzupassen.

Ein Vorteil der LSLR ist, dass sie keine Kontinuitätskorrektur (+0,5) braucht, und somit die Ergebnisse dadurch nichtverzerrt werden. Aber das LSLR-Modell fordert, dass entweder die diagnostische Genauigkeit oder der Grenzwert über die Studien fixiert ist

und es macht bestimmte Annahmen hinsichtlich der Verteilung der zugrundeliegenden latenten Variablen.

3.4.3.5 Modell für ordinale Daten

Die Dichotomisierung von Testergebnissen, um Sensitivität und Spezifität zu erhalten, führt zu einem Informationsverlust und Methoden zur Berücksichtigung von kontinuierlichen oder wenigstens ordinal skalierten Daten sollten für Metaanalysen eingesetzt werden, wenn in den Primärstudien derartige Daten präsentiert werden. Wenn in den Primärstudien für die gleiche Anzahl von Kategorien Daten vorhanden sind, können für jede Primärstudie eine ROC-Kurve und eine Gesamt-ROC-Kurve mittels ordinaler Regressionstechniken erstellt werden. Mit Hilfe dieser Methoden kann sie für Kovariaten angepasst werden[33]

Hierfür wird angenommen, dass ein Testergebnis in eine von J Kategorien fallen kann, die in aufsteigender Reihenfolge der Testpositivität angeordnet sind und durch J-1-Grenzwerte getrennt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Testergebnis (Y) in eine gegebene Kategorie (j) oder darunter fällt, kann als lineare Funktion von k erklärenden Variablen (x_1,....,x_k) mit Hilfe des proportionalen Odds-Modells berechnet werden:

$$logit[P(Y \leq j \mid x_1,...,x_k)] = \theta_j - (\alpha_1 x_1 + ... + \alpha_k x_k)$$

Ein separater Term (θj) wird für jeden Grenzwert eingeschlossen, welcher die unterschiedlichen Punkte entlang der angenommenen zugrundeliegenden (latenten) kontinuierlichen Skala für jedes Testergebnis reflektiert. Der Koeffizient α ist nicht vom Grenzwert abhängig. Somit ist die OR, das als Maß für die Assoziation zwischen der erklärenden Variable und dem Testergebnis benutzt wird, konstant über alle Grenzwerte. Für binäre Tests reduziert sich dieses Modell auf ein logistisches Regressionsmodell.

Um die Testgenauigkeit zu bestimmen, muss das Ergebnis des Referenztests in das Modell integriert werden. Wenn diese Variable durch x_1 dargestellt wird (0 = nichterkrankt, 1 = erkrankt), dann erhält man durch $\exp(_{\alpha 1})$ eine Schätzung für die DOR. Diese OR gibt ein nützliches Maß für die Testgenauigkeit und kann dazu benutzt werden eine ROC-Kurve zu erstellen, indem man für ausgewählte Werte von FPR die korrespondierenden TPR-Werte berechnet[33].

Für weitere Informationen zu Modellen mit variablem OR und weiteren Modellen wird auf die Veröffentlichung von Irwig et al. 1995[33] verwiesen.

3.4.3.6 Standardisierte Mittelwertdifferenzen

Als weitere Methode kann auch die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen angewandt werden. Für Metaanalysen von Studien, die (annähernd normalverteilte) kontinuierliche Testergebnisse berichten, wurde die Kalkulation der standardisierten Differenz der empirischen Mittelwerte vorgeschlagen [5;30;73].

Die allgemeine Formel lautet:

$$d = (M_1 - M_2) / s$$

wobei M_1 = der Mittelwert der nichterkrankten Population,

M_2 = der Mittelwert der erkrankten Population,

s = die Standardabweichung der gepoolten Stichprobe.

d wird auch als Effektgröße bezeichnet und ist ein Maß für die Diskrimination zwischen 2 normalverteilten Subpopulationen mit gleicher Varianz und unterschiedlichen Mittelwerten. d ist ein Wert für die Diskriminierungsfähigkeit oder Wirksamkeit (test effectiveness score) des untersuchten Tests[73].

Wie schon beschrieben, werden häufig kontinuierliche Ergebnisse eines Tests als dichotome Outcomes zusammengefasst, indem man einen Grenzwert (c) wählt und Testergebnisse, die über diesem Wert liegen als positiv klassifiziert, alle anderen als negativ. Sensitivität und Spezifität lassen sich dementsprechend als Terme dieser Verteilungen beschreiben: Sensitivität als der Anteil der Erkrankten, der oberhalb von c liegt und Spezifität als der Anteil der Gesunden, der unterhalb von c liegt. Diagnostische Testergebnisse, die innerhalb der Subpopulationen (erkrankt / gesund) normalverteilt sind, ergeben für eine relativ große Bandbreite von c einen nahezu identischen Wert für die Summe der logits von Sensitivität und Spezifität, $\log[S_n / (1 - S_n)] + \log[S_p / (1 - S_p)]$, d.h. diese Summe ist nahezu unabhängig vom Grenzwert unter der Bedingung, das die Testergebnisse normalverteilt sind[30]. Diese Annahme gilt auch, wenn die Testergebnisse eine logistische Verteilung haben, die häufig als Annäherung an die Normalverteilung benutzt wird. Wenn 2 Verteilungen logistisch sind und gleiche Varianzen haben, ist die Summe der Logarithmen der Odds für Sensitivität und Spezifität unabhängig von c und entspricht dem Logarithmus des OR der Vierfeldertafel (AD / BC, s.u.), um die Testperformance zusammenzufassen. Hasselblad et al.[30] leiten her, dass dieses log Odds-Ratio (bzw. die Summe der logits von Sensitivität und Spezifität) eine Konstante multipliziert mit der standardisierten Mittelwertdifferenz ist.

Abbildung 3: Vierfeldertafel für binäre Outcomes diagnostischer Studien.

		Krankheitsstatus	
Testergebnis		Positiv	Negativ
	positiv	A	B
	negativ	C	D

Daher ergibt sich:

Formel 8:

$$d = \frac{\sqrt{3}}{\pi}(\log\frac{Sensitivität}{1 - Sensitivität} + \log\frac{Spezifität}{1 - Spezifität}$$

oder

Formel 9:

$$d = \sqrt{3}[\log(A) + \log(D) - \log(B) - \log(C)]/\pi$$

Um zu vermeiden, dass d nicht berechnet werden kann, wenn ein Feld der Vierfeldertafel nicht besetzt ist, schlagen Hasselblad et al.[30] vor, zu jeder Felderbesetzung 0,5 zu addieren.

Die beiden Annahmen, dass die zugrundeliegenden kontinuierlichen Verteilungen logistisch (d.h. nahezu normal) sind und gleiche Varianzen haben, müssen erfüllt sein, da es sonst zur Verzerrung der Ergebnisse kommt.

Auch Hasselblad et al. unterscheiden zwischen Fixed-Effects- und Random-Effects-Kombinationen[30].

Das Fixed-Effects-Modell geht davon aus, dass jede Studie eine gemeinsame wahre standardisierte Mittelwertdifferenz abschätzt. In diesem Fall werden die Maßzahlen häufig mittels der Inversen-Varianz-Gewichtungsformel zusammengefasst.

So ergeben angenommene m Studien $d_1,d_2,....,d_m$ Schätzer eines Parameters mit einem Standardfehler von $v_1^{0,5},.....v_m^{0,5}$. Diese Schätzer werden in der Regel gewichtet zusammengefasst, indem Studien mit kleinerem Standardfehler mehr Gewicht gegeben wird.

Der gewichtete Mittelwert errechnet sich dann folgendermaßen:

Formel 10:

$$\hat{d} = \frac{\sum_{j=1}^{m} w_j d_j}{\sum_{j=1}^{m} w_j}$$

wobei

Formel 11:

$$w_j = \frac{1}{v_j}$$

ist.

Die Varianz für diesen kombinierten Schätzer ist

Formel 12:

$$Var(\hat{d}) = \frac{1}{\sum_{j=1}^{m} w_j}$$

Mit der Formel

Formel 13:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^{m} w_j \left(d_j - \hat{d}\right)^2$$

kann getestet werden, ob die Effektgrößenparameter dj konstant über die Studien sind. Diese Formel folgt einer χ^2-Verteilung mit m – 1-Freiheitsgraden. Bei großen Werten muss die Homogenität der Studien abgelehnt werden.

Wenn Heterogenität zwischen den Studien angenommen werden kann, d.h. eine BSV-Komponente vorliegt, ist es angebrachter, Random-Effects-Modelle einzusetzen. Random-Effects-Modelle unterscheiden sich von Fixed-Effects-Modellen, indem ein weiterer Parameter v* als Maß für die Variation zwischen den Studien in Berechnung aufgenommen wird, um hierfür zu gewichten.

Der gewichtete Mittelwert errechnet sich dann folgendermaßen:

Formel 14:

$$d^* = \frac{\sum_{j=1}^{m} w_j^* d_j}{\sum_{j=1}^{m} w_j^*}$$

wobei

Formel 15:

$$w_j^* = \frac{1}{v_j + v*}$$

ist.

Die Varianz für diesen gemeinsamen Schätzer ist

Formel 16:

$$Var(d^*) = \frac{1}{\sum_{j=1}^{m} w_j^*}$$

v* berechnet sich folgendermaßen:

Formel 17:

$$v^* = \left[\chi^2 - (m-1)\right] \Big/ \left[\sum_{j=1}^{m} w_j - \left(\sum_{j=1}^{m} w_j^2 \Big/ \sum_{j=1}^{m} w_j\right)\right]$$

Der Wert von v^* ist normalerweise größer als 0, und w_j^* kleiner als w_j und die Varianz von d^* Random-Effects gewichtete Mittelwertdifferenz ist größer als die der Fixed-Effects gewichteten Mittelwertdifferenz. Daraus resultieren breitere Konfidenzintervalle.

In Metaanalysen von Screening- oder Diagnostiktests kann d als standardisierte Differenz zwischen den Mittelwerten 2er Populationen interpretiert werden. Je größer d, desto größer ist die diskriminatorische Fähigkeit des Tests. Ein Score von 1 impliziert einen wenig effektiven Test, die Sensitivität und Spezifität betrügen dann beide nur 71 %, oder eine Sensitivität von 90 % (95 %) korrespondiert mit einer Spezifität von 40 % (24 %). Wäre der Score 3, die Sensitivität und Spezifität betrügen dann beide 94 %, oder eine Sensitivität von 90 % (95 %) korrespondiert mit einer Spezifität von 96 % (92 %).

Auch kann d in eine ROC-Kurve transformiert werden. Für gegebene Spezifitäten und d errechnen sich die korrespondieren Sensitivitäten folgendermaßen:

Formel 18:

$$S_n = \left[1 + e^{-d}\left(\frac{S_p}{1 - S_p}\right)\right]^{-1}$$

Diese Kurve ist symmetrisch aufgrund der getroffenen Annahmen zur Diagonalen, d.h. die Symmetrie kann nicht mehr interpretiert werden.

Eine der wichtigsten Anwendungen des Effectiveness-Maßes ist der Vergleich unterschiedlicher diagnostischer Tests. Die Methoden hierfür unterscheiden sich je nach gewähltem Modell:

Für Fixed-Effects-Kombinationen gilt: Wenn $\hat{d}_1$ und Varianz ($\hat{d}_1$) die standardisierte Mittelwertdifferenz des Tests 1 darstellen und $\hat{d}_2$ und Varianz ($\hat{d}_2$)die standardisierte Mittelwertdifferenz des Tests 2, dann kann die Hypothese, dass beide sich in ihrer standardisierten Mittelwertdifferenz nicht unterscheiden mittels der Formel:

Formel 19:

$$z = \frac{\hat{d}_1 - \hat{d}_2}{\sqrt{Var(\hat{d}_1) + Var(\hat{d}_2)}}$$

berechnet werden. Die Hypothese wird zurückgewiesen, wenn z kleiner als -1,96 oder größer als 1,96 ist (zweiseitiger Test, $\alpha < 0{,}05$).

Für Random-Effects-Kombinationen ist die Berechnung mit der bei Fixed-Effects-Kombination identisch, nur dass die größere Varianz als Komponente mit aufgenommen wird:

Formel 20:

$$z^* = \frac{d_1^* - d_2^*}{\sqrt{Var(d_1^*) + Var(d_2^*)}}$$

Die Hypothese wird zurückgewiesen, wenn z* kleiner als -1,96 oder größer als 1,96 ist (zweiseitiger Test, $\alpha < 0{,}05$).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass das Maß d die folgenden Vorteile hat:

- Es gibt eine einzige Maßzahl.
- Es kann sehr leicht berechnet werden.
- Es ist unabhängig vom Grenzwert des Tests.
- Es ist unabhängig von der Prävalenz.
- Es ist näherungsweise normalverteilt, so dass Konfidenzintervalle sehr leicht berechnet werden können.
- Sensitivität und Spezifität können einfach daraus abgeleitet und eine ROC-Kurve erstellt werden.

Es müssen aber die beiden Voraussetzungen Normalverteilung und gleiche Varianzen erfüllt sein. Wenn die Varianz nicht gleich ist, ist die Maßzahl nicht unabhängig vom Grenzwert.

Beispiel 5: Beispiel für die Berechnung der Mittelwertdifferenz d: Blakeley et al.[5]

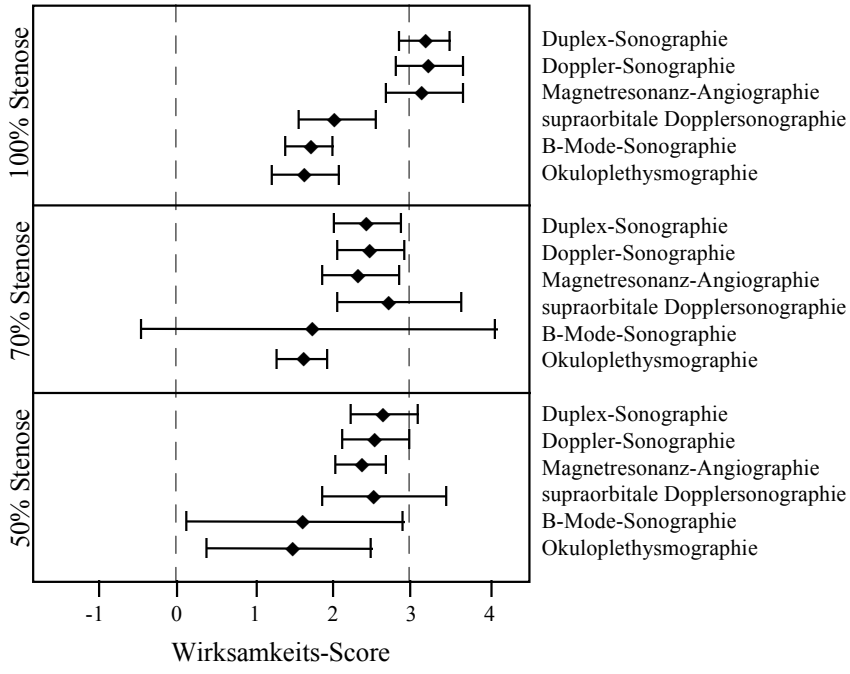
Beispiel für die Berechnung der Mittelwertdifferenz d:

Blakeley et al. [5] führten eine systematische Übersicht zu nichtinvasiven Testverfahren für die Arteria carotis Stenosen durch[6]. Testverfahren wurden dabei untersucht (Karotis-Duplex- und Doppler-Sonographie, Magnetresonanz-Angiographie, supraorbitale Doppler-Sonographie, B-Mode-Sonographie und Okuloplethysmographie). Die Literatursuche erstreckte sich auf englischsprachige Artikel in MEDLINE und aus Referenzlisten von 1977 bis 1993. Artikel wurden eingeschlossen, wenn
a) ein Vergleich mit konventioneller intraarterieller oder digitaler Subtraktionsangiographie durchgeführt wurde;
b) die Angiographieergebnisse für Verschlüsse separat dargestellt wurden;
c) die Erstellung einer Vierfeldertafel möglich war.
Von insgesamt 568 identifizierten Artikeln wurden 70 in die Analyse eingeschlossen. Die statistische Auswertung erfolgte nach einer Stratifizierung der Testergebnisse in totalen Verschluss (100 % Stenosen), 70 % und 50 % Stenosen durch Pooling der Sensitivitäten und Spezifitäten, der Konstruktion von SROC-Kurven (für den Schwellenwert von 70 %) und der Kalkulation von d.

Insgesamt lagen die Daten für 6.404 Patienten mit 12.265 arterien-spezifischen Ergebnissen vor. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre, schätzungsweise 65 % der Patienten waren männlich. Die wenigsten Studien erhielten Angaben zu Geschlecht

oder Ethnizität. Die Prävalenz für komplette Verschlüsse betrug 10 %, für 70 % Stenosen 28 % und für 50 % Stenosen 41 %. Der Testscore für totale Verschlüsse war bei 3 Verfahren über 3 (Duplex- und Doppler-Sonographie sowie Magnetresonanz-Angiographie), bei 70 % und 50 % Stenose lagen die Werte zwischen 2 und 3, allerdings auch für die supraorbitale Doppler-Sonographie. Auch die anderen Metaanalyseansätze zeigten eine Überlegenheit der 3 genannten Testverfahren, insbesondere für hochgradige Stenosen. Die graphische Darstellung in Abbildung 4 macht die Unterschiede der verschiedenen Diagnoseverfahren deutlich.

Abbildung 4: Mittelwertdifferenzen und Konfidenzintervalle für 6 verschiedene nichtinvasive diagnostische Methoden der Karotisstenose.



3.4.3.7 Weitere statistische Methoden

3.4.3.7.1 Imperfekte Standards

In Metaanalysen diagnostischer Tests und in den meisten Primärstudien wird davon ausgegangen, dass der gewählte Goldstandard, gegen den der Indextest getestet wird, fehlerfrei den Krankheitsstatus bestimmt. Die perfekte Bestimmung des Krankheitsstatus ist aber nicht immer möglich, ethisch nicht vertretbar oder zu teuer, so dass nicht-perfekte Referenztests eingesetzt werden[79;31]. Dieser Referenzfehler kann weitreichende Folgen für die Schätzung der diagnostischen Genauigkeit des Indextests haben. Im einfachsten Fall, falls die Referenz- und Indextestfehler unabhängig voneinander sind, wird die Testgenauigkeit dabei unterschätzt. Diese Unterschätzung ist eine nichtlineare Funktion der Prävalenz.

Zur Korrektur schlagen Walter et al.[79] eine 3stufige Vorgehensweise vor:

Zuerst wird ein „latent class"-Modell (latent class = wahre Status der Variable bleibt immer verborgen oder unbekannt, obwohl Wahrscheinlichkeitsschätzungen dafür getroffen werden können[80]) für die diagnostischen Daten entwickelt, das sich aus den Studien für die Metaanalyse ergibt. Ein „Latent Class"-Modell geht davon aus, dass der wahre Krankheitsstatus jeder Person unbekannt oder latent ist. Es geht von 2 Annahmen aus: Der wahre Krankheitsstatus ist binär (krank oder nichtkrank) und die Testfehler sind in bezug auf den wahren Krankheitsstatus unabhängig. Beobachtungen werden gemacht, indem man den Indextest und den Referenztest durchführt und jede Person anhand dieser Ergebnisse einem Feld in der Vierfeldertafel zuordnet. Für die Vierfeldertafel ergibt sich dadurch eine Wahrscheinlichkeitsverteilung für die einzelnen Felder, da nicht mehr davon ausgegangen werden kann, dass der wahre Krankheitsstatus ohne Fehler bestimmt werden kann (s. Abbildung 5).

Abbbildung 5: Erwartete Wahrscheinlichkeitsverteilung der Personen: Testergebnis vs. wahrer Krankheitsstatus.

		Krankheitsstatus	
Testergebnis		Positiv	Negativ
	positiv	$\theta_k (1 - \beta)$	$(1 - \theta_k)\ \alpha$
	negativ	$\theta_k\ \beta$	$(1 - \theta_k)\ (1 - \alpha)$

θ_k = Prävalenz der Krankheit in Studie k

β = FNR des Tests; $(1 - \beta)$ = Sensitivität des Tests

α = FPR des Tests; $(1 - \alpha)$ = Spezifität des Tests

Da angenommen wird, dass auch der Referenztest eine FNR und FPR besitzt, müssen α_1 und $_1$ für den Indextest und α_2 und β_2 für den Referenztest angenommen werden.

Die erwartete Zellproportion p_{ijk} für die Felder der Vierfeldertafel in Studie k (i = 1,2; j = 1,2) jeder Studie stellt sich folgendermaßen dar:

Abbildung 6: Erwartete Häufigkeit der Ergebnisse für Studie k in Metaanalysen; Indextest vs. Referenztest.

		Referenztest	
Indextest		Positiv	Negativ
	positiv	$N_k [\theta_k (1 - \beta_1) (1 - \beta_2) + (1 - \theta_k)\ \alpha_1\alpha_2]$	$N_k [\theta_k (1 - \beta_1)\ \beta_2 + (1 - \theta_k)\ \alpha_1\ (1 - \alpha_2)]$
	negativ	$N_k [\theta_k \beta_1\ (1 - \beta_2) + (1 - \theta_k)\ (1 - \alpha_1)\ \alpha_2]$	$N_k [\theta_k \beta_1\ \beta_2 + (1 - \theta_k)\ (1 - \alpha_1)\ (1 - \alpha_2)]$

$N_k = \Sigma\Sigma n_{ijk}$ = Gesamtzahl der Personen in Studie k

θ_k = Prävalenz der Krankheit in Studie k

$(1 - \beta_1)$ = Sensitivität des Indextests; $(1 - \beta_2)$ = Sensitivität des Referenztests

$(1 - \alpha_1)$ = Spezifität des Indextests; $(1 - \alpha_2)$ = Spezifität des Referenztests

Die beobachteten Daten bestehen somit aus beobachteten Häufigkeiten n_{ijk}, die eine multinomiale Stichprobenverteilung mit der Wahrscheinlichkeit p_{ijk} korrespondierend zur n_{ijk} Zelle haben. Zusammengefasst haben die Daten aller beitragenden Studien eine Wahrscheinlichkeit, die durch das Produkt der multinominalen Wahrscheinlichkeiten der Studien gegeben ist.

Für die mit dem natürlichen Logarithmus transformierte Wahrscheinlichkeit ergibt sich dann:

Formel 21:

$$\ln L = \sum_{k=1}^{K} \sum_{i=1}^{2} \sum_{j=1}^{2} n_{ijk} \ln(p_{ijk})$$

Mit Hilfe eines Algorithmus werden dann die Maximum-Likelihood-Schätzer der Parameter iterativ aus der log Likelihood abgeleitet, angepasst werden α_1, α_2, β_1, β_2 und $\{\theta_k, k = 1, 2, ...K\}$.

Wenn die Parameterschätzer vorhanden sind, können im 2. Schritt die angepassten Häufigkeiten für wahre erkrankte und nichterkrankte Personen mit positiven oder negativen Indextestergebnis jeder Studie berechnet werden. Mit diesen angepassten Häufigkeiten lassen sich angepasste Schätzer der Sensitivität und Spezifität für jede Primärstudie berechnen. Bei diesem Schritt wird die Annahme getroffen, dass der Fehler des Indextests und des Referenztests konstant zwischen den Studien ist.

Drittens wird mit den korrigierten Sensitivitäten und Spezifitäten ein Regressionsmodell nach Moses et al.[55] gebildet und eine adjustierte SROC-Kurve angepasst.

Ein derartig angepasstes Modell führt zu einer substantiellen Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit.

Hawkins et al.[31] führen aber kritisch an, dass die Annahme, die Fehler des Index- und Referenztests sind unabhängig, um ein „latent class"-Modell zu konstruieren, häufig nicht eingehalten werden kann. Rutter et al.[67] merken zu dieser Methode an, dass für die Anpassung die Sensitivität und Spezifität und die Fehlerrate des Referenztests konstant über die Studien ist. Diese Annahme kann nicht immer getroffen werden.

3.4.3.7.2 Likelihood-Ratios

Als weitere Methode für kontinuierliche Testergebnisse zeigen Irwig et al.[33] die Erstellung von ergebnisspezifischen Likelihood-Ratios auf. Wie bereits oben erwähnt ist die Likelihood-Ratio als Ratio aus der Wahrscheinlichkeit, dass eine gegebenen Höhe eines Testergebnisses bei erkrankten Personen eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass dieses Testergebnis bei nichterkrankten Personen eintritt, definiert und ist vor allem für den Kliniker relevant.

Um ergebnisspezifische Likelihood-Ratios zu erhalten, kann der natürliche Logarithmus der Posterior-Odds der Erkrankung als Funktion der Testergebnisse modelliert und in ein log Likelihood-Ratio konvertiert werden, indem man eine Konstante hinzufügt, die für die Ratio der Anzahl der richtig gesunden Personen zur Anzahl der richtig kranken Personen adjustiert:

$$\mathbf{\log(LR) = \log[N_{D-} / N_{D+}] + \alpha + \beta x}$$

wobei

LR = Likelihood-Ratio

$\log[N_{D-} / N_{D+}]$ = der Korrekturfaktor, um die log Posterior-Odds in Log(LR) zu konvertieren

= log(Anzahl gesunder Personen / Anzahl kranker Personen)

α = Schnittpunkt mit der y-Achse im logistischen Regressionsmodell mit der Posterior-Odds als abhängiger Variable

β = Regressionskoeffizient für die Testmessung im logistischen Regressionsmodell mit der Posterior-Odds als abhängiger Variable

x = Testmessung

Für kontinuierliche Testergebnisse muss angenommen werden, dass die Assoziation linear ist und das die einzelnen Studien sich nicht in ihrer Kalibrierung unterscheiden.

Bislang gibt es wenige Beispiele für diese Vorgehensweise in der Literatur. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Praxis meist doch Testergebnisse dichotomisiert werden, etwa um die Entscheidungsfindung in der Klinik zu simulieren.

3.4.3.7.3 Neuere statistische Ansätze

Die folgenden neueren Modelle und Ansätze sollen der Vollständigkeit halber aufgeführt werden, ihre Praktikabilität muss im Einzelfall aber noch unter Beweis gestellt werden:

Bayes'sche Ansätze für die Metaanalyse von ROC-Kurven[32]: Während die klassischen Fixed- und Random-Effects-Modelle für Metaanalysen binominaler ROC-Kurven Parameter als fest und Wahrscheinlichkeiten als Häufigkeiten annehmen, benutzt der Bayes'sche Ansatz Wahrscheinlichkeitsverteilungen, um Unsicherheiten von unbekannten Größen zu quantifizieren. Es werden empirische Bayes'sche Modelle und komplett Bayes'sche hierarchische Modelle zur Analyse von ROC-Kurven für binormale Modelle diskutiert.

Hierarchisches Regressionsmodell: Rutter et al.[67] erweitern ihr LSLR-Modell durch ein hierarchisches Regressionsmodell. Dieses ermöglicht es, Informationen über Studien hinweg zu poolen und geglättete Schätzer der Effekte der Kovariaten, der Komponenten der Varianz (between und within, systematisch und zufällig) und der individuellen Studienquantitäten zu erhalten. Durch einfache Erweiterung der hierarchischen Struktur können auch Informationen auf Patientenebene eingeschlossen werden, so weit diese verfügbar sind. Die Vorteile dieses hierarchischen SROC-Modells erfordern aber Markovketten-Monte-Carlo-Simulationen, was die Berechnung sehr aufwändig macht.

Kester et al.[40]beschreiben eine parametrische Methode, um ROC-Kurven zu poolen. Als Input für diese Analyse wird nur die veröffentlichte Kurve, die Anzahl der erkrankten und nichterkrankten Personen benötigt. Aufbauend auf den Modellen von Kardaun et al.[38] und Moses et al.[55] entwickeln sie ein Modell, um Studien zu poolen, die eine ROC-Kurve präsentieren und nicht nur ein einziges Sensitivität / Spezifität- Paar.

Einen weiteren Ansatz präsentiert Lloyd in einer Veröffentlichung von 2000[47] in der er eine Familie von Regressionsmodellen beschreibt, die die ROC-Kurven mit einem Qualitätsparameter Δ und einem Formparameter μ beschreiben.

3.4.3.8 Zusammenfassung

Diagnostische Studien mit binären Ergebnissen (Test positiv oder negativ) stellen den häufigsten Fall in der Literatur dar. Die Daten von Studien mit binären Outcomes zur diagnostischen Genauigkeit können in Vierfeldertafeln extrahiert und die Standardgrößen Sensitivität, Spezifität und die Likelihood-Ratios entsprechend daraus berechnet werden.

Mit welcher Methode die diagnostische Genauigkeit von Primärstudien am besten zusammengefasst werden kann, hängt von Annahmen ab, die getroffen werden, um die beobachteten Unterschiede zu erklären.

Das einfachste aber zugleich auch das restriktivste Modell geht von der Annahme aus, dass sich die Studien weder in ihrem Grenzwert noch in ihrer diagnostischen Genauigkeit unterscheiden, d.h. alle Primärstudien implementieren den diagnostischen Test identisch, benutzen einen identischen Grenzwert und setzen den Test bei identischen Populationen ein[68]. Unter diesen Annahmen können die Felderbesetzungen der Vierfeldertafel jeder Primärstudie gepoolt und gemeinsame Parameter für FPR und TPR aller eingeschlossenen Primärstudien berechnet werden. Diese Methode hat jedoch mehrere Limitationen: Zum einen impliziert ein großer p-Wert bei der Überprüfung der statistischen Heterogenität nicht notwendigerweise einen starken Hinweis für Homogenität, denn dieser kann auch auf einer fehlenden statistischen Power beruhen. Zum anderen wird keine Korrektur für multiples Testen integriert. Wenn ein Parameter heterogen ist, würden diese gepoolten Maße zur Unterschätzung der wahren diagnostischen Genauigkeit führen.

Ein weniger restriktives Modell geht von der Annahme aus, dass der diagnostische Test mit der gleichen Genauigkeit in allen Primärstudien durchgeführt wird, aber unterschiedliche Grenzwerte definiert werden. Unter diesen Annahmen würden die Studien am besten mit einer SROC-Kurve zusammengefasst werden. Am häufigsten wird die Erstellung einer SROC-Kurve nach der Methode von Moses et al.[55] für Fixed-Effects-Modelle verwendet. Diese geht von der Annahme aus, dass eine linearer Zusammenhang zwischen dem logit(TPR) und dem logit(FPR) besteht. Die abhängige Variable D stellt den Logarithmus der DOR dar. Durch eine Rücktransformation der errechneten Regressionslinie, lässt sich eine konventionelle ROC-Kurve als SROC-Kurve erstellen. Damit sind aber keine Gesamtwerte für TPR und FPR direkt verfügbar, sondern für einen ausgewählten FPR-Wert lässt sich über die SROC-Kurve der korrespondierende TPR-Wert ermitteln und umgekehrt. Diese Methode ist für Studien geeignet, deren Ergebnisse in Form von Vierfeldertafeln dichotomisiert präsentiert werden und denen ein Vergleich mit einem Goldstandard zugrunde liegt. Das Verfahren besticht durch seine intuitive Erfassbarkeit bedingt durch die graphische Darstellung. Letztlich resultiert eine Kurve, die sofort die Güte des Testverfahrens erkennen lässt. Das Moses-Modell scheint weniger anfällig für Ausreißer zu sein, wie ein Vergleich von 3 verschiedenen Fixed-Effects-Modellen zeigte[66]. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass es nicht die Annahme erfordert, dass die Varianzen der zugrundeliegenden kontinuierlichen Verteilungen der richtig positiven und negativen Ergebnisse gleich sind[30].

Ein Nachteil dieses Modells ist aber, dass eine relevante Spannbreite für TPR und FPR a priori definiert wird. Sind diese Grenzen festgelegt, hat dies folgende Konsequenzen: Nur Studien mit Ergebnissen innerhalb dieser Grenzen werden in die Analyse eingeschlossen und die SROC-Kurve wird nur für diese Spannbreite berechnet.

Eine weitere Methode für Metaanalysen von diagnostischen Tests mit binären Ergebnissen und Goldstandardinformationen ist eine LSLR[66], um eine oder mehrere SROC-Kurven anzupassen. Das LSLR-Modell geht von 2 latenten logistischen Verteilungen der dichotomen Testergebnisse aus, eine für die erkrankte und eine für die nichterkrankte Population. Die Modelle schließen Studienindikatorvariablen als Kovariaten ein, um der WSV in Fixed-Effects-Modellen Rechnung zu tragen. Random-Effects-Modelle liefern zusätzlich den Rahmen, um explizit sowohl die WSV und als auch die BSV zu berücksichtigen.

Ein Vorteil der LSLR ist, dass sie keine Kontinuitätskorrektur, wie zum Beispiel die Methode nach Moses et al., braucht, und somit die Ergebnisse dadurch nichtverzerrt werden. Aber das LSLR-Modell kann nur eingesetzt werden, wenn entweder die diagnostische Genauigkeit oder der Grenzwert über die Studien fixiert ist und wenn bestimmte Annahmen hinsichtlich der Verteilung der zugrundeliegenden latenten Variablen erfüllt sind[66].

Die Dichotomisierung von Testergebnissen, um Sensitivität und Spezifität zu erhalten, führt zu einem Informationsverlust. Methoden zur Berücksichtigung von kontinuierlichen oder wenigstens ordinal skalierten Daten sollten für Metaanalysen eingesetzt werden, wenn in den Primärstudien derartige Daten präsentiert werden. Wenn in den Primärstudien für die gleiche Anzahl von Kategorien Daten vorhanden sind, kann für jede Primärstudie eine ROC-Kurve erstellt werden und eine Gesamt-ROC-Kurve mittels ordinaler Regressionstechniken erstellt werden[33].

Als weitere Methode bei kontinuierlichen Daten kann auch die Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen angewandt werden. Für Metaanalysen von Studien, die (annähernd normalverteilte) kontinuierliche Testergebnisse berichten, wurde die Kalkulation der standardisierten Differenz der empirischen Mittelwerte vorgestellt [5;30;73].Diese kann eingesetzt werden, wenn die beiden Annahmen, dass die zugrundeliegenden kontinuierlichen Verteilungen nahezu normal (logistisch) sind und gleiche Varianzen haben, erfüllt sind. Sonst kommt es zur Verzerrung der Ergebnisse.

Dabei wird d als Effektgröße berechnet. d ist ein Maß für die Diskriminierungsfähigkeit oder Wirksamkeit (test effectiveness score) des untersuchten Tests[73]. Je größer d, desto größer ist die diskriminatorische Fähigkeit des Tests. Ein Score von 1 impliziert einen wenig effektiven Test. Auch kann d in eine SROC-Kurve transformiert werden. Für gegebene Spezifitäten und d lässt sich die korrespondieren Sensitivität errechnen.

Die Effektgröße d hat zusammenfassend folgende Vorteile:

- Sie ist eine einzige Maßzahl.
- Sie kann sehr leicht berechnet werden.
- Sie ist unabhängig vom Grenzwert des Tests und von der Prävalenz.

- Sie ist näherungsweise normalverteilt, so dass Konfidenzintervalle sehr leicht berechnet werden können. Sensitivität und Spezifität können einfach daraus abgeleitet und eine ROC-Kurve erstellt werden.

Wie bereits oben erwähnt, müssen aber die beiden Voraussetzungen Normalverteilung und gleiche Varianzen erfüllt sein. Wenn die Varianz nicht gleich ist, ist die Maßzahl nicht unabhängig vom Grenzwert.

Als weitere Methode für kontinuierliche Testergebnisse zeigen Irwig et al.[33] die Erstellung von ergebnisspezifischen Likelihood-Ratios auf. Wie bereits oben erwähnt ist die Likelihood-Ratio als Ratio aus der Wahrscheinlichkeit, dass eine gegebenen Höhe eines Testergebnisses bei erkrankten Personen eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass dieses Testergebnis bei nichterkrankten Personen eintritt, definiert und ist vor allem für den Kliniker relevant. Für kontinuierliche Testergebnisse muss angenommen werden, dass die Assoziation linear ist und das die einzelnen Studien sich nicht in ihrer Kalibrierung unterscheiden. Bislang gibt es wenige Beispiele für diese Vorgehensweise in der Literatur. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Praxis meist doch Testergebnisse dichotomisiert werden, etwa um die Entscheidungsfindung in der Klinik zu simulieren.

Im Kapitel 3.4.3.7 („Weitere statistische Methoden“) sind noch weitere statistische Methoden aufgeführt, ihre Praktikabilität muss aber noch unter Beweis gestellt werden.

3.4.4 Bestimmung der Heterogenität

Die Ergebnisse von Einzelstudien zeigen oft Heterogenität sowohl innerhalb der Studien, wie auch zwischen den Studien. Studienergebnisse können sich aufgrund von Stichprobenfehlern unterscheiden. Auch wenn der wahre Effekt in jeder Studie gleich ist, werden die Ergebnisse unterschiedlicher Studien um den wahren gemeinsamen Effekt streuen (WSV, Fixed-Effects-Modell). Jede Studie kann aber auch von einer unterschiedlichen Population hinsichtlich der Patientencharakteristika und der Studienbedingungen gezogen werden. So kann es, auch wenn eine große Anzahl von Patienten in die Studien aufgenommen werden, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (BSV, Random-Effects-Modell)[45]. Gründe für Heterogenität zwischen den Studien können u.a. unterschiedliches Studiendesign, verschiedene Grenzwerte für positive Testresultate, Unterschiede in der technischen Ausrüstung und verschiedene Patientenpopulationen sein[66].

Thompson unterscheidet zwischen einer klinischen und einer statistischen Heterogenität[74;75]. Unter klinischer Heterogenität werden klinisch bedeutsame Unterschiede der Patientencharakteristika und des Patientenmanagements verstanden. Sowohl klinische Heterogenität als auch methodische Unterschiede zwischen den Studien können zu einer Inkompatibilität der quantitativen Ergebnisse führen und damit zu statistischer Heterogenität.

3.4.4.1 Quellen der Heterogenität

Folgende Quellen der Heterogenität sollen ausführlich dargestellt werden:

3.4.4.1.1 Studiendesign

Als optimales Design, um die Genauigkeit von diagnostischen Tests zu untersuchen, gilt der prospektive, verblindete Vergleich eines Tests mit einem Referenztest an einer konsekutiven Serie von Patienten aus einer relevanten klinischen Population. Als relevante klinische Population wird eine Gruppe von Patienten verstanden, die das Krankheitsspektrum abdeckt, das dem Test gegenwärtig oder zukünftig ausgesetzt wird[46]. Retrospektive Designs benutzen hauptsächlich bereits vorhandene Routinedaten mit den damit verbundenen Verzerrungsmöglichkeiten und Limitationen.

Das Studiendesign wird dann verkompliziert, wenn unterschiedliche diagnostische Tests verglichen werden: Die Evaluation jedes Tests wird entweder prospektiv oder retrospektiv sein, bei den Patienten können zufällig oder nichtzufällig unterschiedliche Tests durchgeführt werden, oder alle Tests gleichzeitig. Durch die Stratifikation der Studien gemäß des Studiendesigns kann der Einfluss dieser auf die Testgenauigkeit überprüft werden[46].

3.4.4.1.2 Methodische Qualität

Aufgrund von Unterschieden im Referenztest, seinem Grenzwert, der Unabhängigkeit der Beobachtungen oder Verifikationsbias kann die interne Validität einzelner Studien variieren[2;34;46]:

- Referenztest und sein Grenzwert: Autoren von Übersichtsarbeiten über Studien zur diagnostischen Genauigkeiten sollten entscheiden, welcher Referenztest der am besten verfügbare ist. Häufig besteht kein Konsens über den zu verwendenden Referenztest und eine Reihe von unterschiedlichen Referenztests wird von den Primärstudien eingesetzt. Wenn kein eindeutiger Referenzstandard verfügbar ist oder nicht bei allen Patienten eingesetzt werden kann, kann der tatsächliche Krankheitsstatus gelegentlich durch weitere Beobachtung des Patienten festgestellt werden. Unvollständigkeit führt aber zu einer Missklassifikation der Patienten[18]. Falls es einen eindeutigen Referenztest (Goldstandard) gibt, können trotzdem unterschiedlich Techniken oder Grenzwerte verwendet werden.

- Unabhängigkeit der Beobachtungen: Um eine Verzerrung zu vermeiden, sollte das Testergebnis unabhängig vom Ergebnis des Referenztests ermittelt werden und umgekehrt. In der Praxis wird der Referenztest, der häufig teuerer oder invasiver ist, erst nach dem zu untersuchenden Test durchgeführt. Wie und ob, die Tests blind durchgeführt wurden, muss daher dargestellt werden. Auch das Wissen um die Krankengeschichte oder der klinischen Untersuchung können das Test- und / oder Referenztestergebnis beeinflussen und somit zur Heterogenität beitragen[18].

- Verifikationsbias: Idealerweise, sollten alle Patienten, bei denen der Indextest durchgeführt werden, dem Referenztest unterzogen werden. Falls dies nicht der Fall ist, sollten die Patienten, bei denen der Referenztest durchgeführt wird, unabhängig vom Ergebnis des Indextests ausgewählt werden. Leider ist dies nicht immer der Fall. Solange die Stichproben zufällig ausgewählt werden und die Größe der einzelnen Stichproben von den Patienten mit verschiedenen Testergebnissen bekannt ist, kann für diesen Bias adjustiert werden[2].

3.4.4.1.3 Patientenmerkmale

Um den Einfluss der Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der Primärstudien abschätzen zu können, sollten Informationen zu demographischen Variablen, Ein- und Ausschlusskriterien, Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen, Komorbidität und anderen klinischen und diagnostischen Informationen, und zu spezifischen Details der Erkrankung vorliegen, die die Durchführung des Indextests beeinflussen könnten[18].

3.4.4.1.4 Merkmale des Tests

Hier können unterschiedliche Messtechniken, Messeinheiten, die Personen, die den Test durchführen oder interpretieren, Quellen der Heterogenität sein. Auch der Grenzwert kann entscheidend zwischen den Primärstudien variieren. In einigen Studien kann der Grenzwert explizit unterschiedlich gewählt worden sein, in anderen kann es durch natürliche Variationen aufgrund unterschiedlicher Gutachter oder untersuchender Labore zu Unterschieden im Grenzwert kommen. Der Wahl des Grenzwerts kann auch in Abhängigkeit der Prävalenz der Erkrankung getroffen worden sein. Wenn es sich um eine seltene Erkrankung handelt, kann der Schwellenwert niedrig gewählt worden sein, um eine große Anzahl falsch positiver Ergebnisse zu vermeiden.

3.4.4.2 Messung der Heterogenität

Die Messung und Interpretation der Interstudien-Heterogenität ist allerdings ein noch wenig systematisch bearbeitetes Problem. Fixed-Effects-Modelle (wie das hier angewandte von Moses et al. 1993) können Unterschiede zwischen den Studien als Kovariablen berücksichtigen, was aber dazu führt, dass (möglicherweise irrtümlich) alle Unterschiede zwischen den Studien den selektierten Kovariablen zugeschrieben werden. Random-Effects-Modelle berücksichtigen die Heterogenität zwischen Studien zwar stärker, machen aber auch mehr Annahmen hinsichtlich der Verteilung der Variablen. Zudem ist der Nutzen der komplexeren Berechnung eines Random-Effects-Modells unklar, da zumeist vergleichbare Effektschätzer bei lediglich größerem Konfidenzintervall resultieren[30]

Eine Möglichkeit, die Interstudien-Heterogenität in Adaptation des Cochran's Q-Test (mit w_i = 1 / Varianz der Einzelstudien, y_i = individuelle Effektgröße jeder Primärstudie, $\hat{\mu}$ = Mittelwert der Effektgröße.) zu bestimmen, ist bei Hasselbad und Hedges (1995) angeben. Für ein Fixed-Effects-Modell lautet die entsprechende Formel unter der Annahme von m Studien:

Formel 22:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^{m} w_j \left(d_j - \hat{d} \right)^2$$

wobei w_j für die 1 / Varianz der Einzelstudien steht,

d_j für die Effektschätzer der Einzelstudien.

$\hat{d}$ der mittlere, gewichtete Effektschätzer, wobei Studien mit kleinerem Standardfehler größeres Gewicht gegeben wird.

Das Ergebnis folgt näherungsweise einer χ^2-Verteilung mit m – 1-Freiheitsgraden. Die Nullhypothese, das alle d_j den gleichen Parameter schätzen (Homogenität), muss dann zurückgewiesen, wenn χ^2 einen hohen Wert annimmt.

Weitere Möglichkeiten sind die Bestimmung der Heterogenität nach Wald, Breslow-Day[8;9]und der χ^2-Test.

Wenn die einzelnen Studien eine kleine Fallzahl haben, kann es aufgrund der daraus folgenden niedrigen Power dazu kommen, dass eine Heterogenität nicht statistisch entdeckt wird, obwohl sie vorhanden ist.

Wenn sich statistische Heterogenität bestätigt, sollte nach der Ursache geforscht werden, d.h. Ausreißer identifiziert werden und der Einfluss klinischer oder methodischer Unterschiede zwischen den Studien betrachtet werden[18].

3.4.4.2.1 Ausreißer

Die Identifikation und der Umgang mit Ausreißern im Rahmen von Analysen ist generell nicht einfach. Wenn eine Ausreißerstudie gefunden wird, sollte man immer nach plausiblen Gründen suchen, diese auszuschließen[18]Die Suche nach Ausreißern kann wertvolle Informationen über den Effekt von Unterschieden im Studiendesign oder von anderen Ursachen der Heterogenität auf diagnostische Genauigkeit liefern.

Es gibt viele unterschiedliche Möglichkeiten, Ausreißer zu entdecken, vor allem graphische Darstellungen sind dabei hilfreich. Eine Möglichkeit ist die log(odds(Sensitivität)) gegen die log(odds(1 - Spezifität)) aufzutragen oder der so genannte Galbraithplot, bei dem der ln(DOR) / SE(ln (DOR)) auf der y-Achse gegen den reziproken Wert des Standardfehlers auf der x-Achse aufgetragen wird. Studien, die außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls liegen, werden als Ausreißer bezeichnet[27].

3.4.4.2.2 Subgruppen

Subgruppen können gebildet werden, indem Studien zusammengefasst werden, oder indem, falls genügend Informationen aus den einzelnen Primärstudien entnommen werden können, bestimmte Patientengruppen (z.B. nach Geschlecht) gebildet werden. Falls unterschiedliche Referenztests benutzt wurden, besteht die Möglichkeit, nur die Studien zu berücksichtigen, die den besten verfügbaren Test eingesetzt haben, oder den, der am häufigsten verwendet wurde. Es können aber auch alle eingeschlossen werden und die Analyse wird stratifiziert durchgeführt.

Falls unterschiedliche Grenzwerte des Indextests die beobachteten Unterschiede nicht erklären, können ein multiples Regressionsmodell oder eine stratifizierte Analyse benutzt werden, um mögliche Effektmodifier zu identifizieren oder um homogene Subgruppen zu entdecken[18] Unterschiede zwischen Subgruppen sollten analysiert werden und falls notwendig als Kovariaten in das Regressionsmodell eingeschlossen werden, um sie für potentielle Confounder anzupassen.

Je nach Art der Subgruppenanalysen sind unterschiedliche Punkte (z.B. selektives Berichten) bei der Auswertung zu berücksichtigen. Selektives Berichten stellt ein potentielles Problem in Metaanalysen dar: "Within study selective reporting of subgroups" beschreibt die Beobachtung, dass Forscher dazu neigen, signifikante Ergebnisse von Subgruppenanalysen eher zu berichten als nichtsignifikante[28]. Es ist schwierig Evidenz für eine derartige Verzerrung zu finden. Hahn et al. [28] unterscheiden hierzu 2 Formen:

1. Wenn nicht alle Ergebnisse von Subgruppen veröffentlicht werden, sondern nur von einigen und die Auswahl der veröffentlichten von deren Ergebnissen abhängig ist.
2. Wenn Subgruppenanalysen durchgeführt werden, aber in Abhängigkeit des Ergebnisses nichtveröffentlicht werden.

Die Richtung, in die die Ergebnisse verzerrt werden, wenn nicht für alle Subgruppen, Ergebnisse aus den Primärstudien zur Verfügung stehen und folglich nur Subgruppenanalysen für einen Teil der Primärstudien durchgeführt werden, kann nicht definiert werden. Wie beim Publikationsbias (s.u.) kann die Erstellung eines Funnelplots Hinweise darauf geben, ob die Subgruppenergebnisse aufgrund eines selektiven Berichtens verzerrt wurden.

3.4.4.3 Zusammenfassung

Die Analyse der Heterogenität bietet viele Stolpersteine. Der Ausschluss von Ausreißern muss gut begründet sein und kann graphisch untersucht werden. Subgruppenanalysen machen eine sorgfältige und vorsichtig Interpretation notwendig, besonders dann, wenn diese nicht a priori definiert wurden[68]. Post hoc Subgruppenanalysen sollten nur zur Generierung weiterer Forschungshypothesen verwendet werden.

Die schlechte Qualität vieler Studien zur diagnostischen Genauigkeit und die begrenzte Information über Studiencharakteristika, die aus den relevanten Veröffentlichungen hervorgeht, macht eine vorsichtige Herangehensweise und Interpretation der Ergebnisse notwendig. Die häufig geringe Anzahl von verfügbaren Primärstudien und die geringe Variation der Daten limitiert die Möglichkeiten der Subgruppenanalyse bzw. der multiplen Regressionsmodelle[18].

Es bleibt eine Herausforderung die Heterogenität zu untersuchen und zu einer klinisch relevanten Interpretation von statistisch heterogenen Ergebnissen zu kommen. Diese Heterogenität reflektiert den klinischen Alltag, der berücksichtigt werden muss, wenn man versucht, diagnostische Genauigkeit auf der Grundlage von primärer diagnostischer Forschung zusammenzufassen. Heterogenität muss nicht nur als ärgerliche statistische Tatsache betrachtet werden, sondern kann auch als Phänomen gesehen werden, welches genutzt werden kann, um mehr über die Komplexität der täglichen Krankenversorgung zu lernen[18].

Die Untersuchung der Heterogenität im Rahmen der diagnostischen Forschung gibt dem Wissenschaftler wertvolle Hinweise über wichtige Quellen der Variabilität in der Genauigkeit diagnostischer Studien.

3.4.5 Methoden zur Abschätzung von Publikationsbias

Obwohl Publikationsbias mehr ein Problem von Studien zu diagnostischen Tests als von RCTs ist, haben empirische Studien zu Publikationsbias sich bislang vor allem mit therapeutischen Studien befasst. Viele Studien zur diagnostischen Genauigkeit nutzen Daten, die primär im Rahmen der klinischen Routine gesammelt wurden, so dass es keine eindeutige Dokumentation von versuchten Evaluationen gibt. Studien, die zur Veröffentlichung gelangen, sind häufiger verzerrt und überschätzen wahrscheinlich die Testgenauigkeit.

Irwig et al.[33] stellen fest, dass nicht das Fehlen geeigneter statistischer Verfahren, sondern neben der schlechten Qualität der Primärstudien Publikationsbias der hauptsächlich limitierende Faktor hinsichtlich der Erstellung valider Metaanalysen ist. In Random-Effects-Modellen werden die Schätzer stärker von kleineren Studien beeinflusst und die Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse durch Publikationsbias ist damit größer.

Die Wahrscheinlichkeit, Forschungsergebnisse zu identifizieren, hängt nicht nur davon ab, ob eine Studie veröffentlicht wird, sondern auch davon, wann und wo und in welchem Format dies geschieht. Disseminationsbias ist eine weiter gefasster Begriff als Publikationsbias und schließt sowohl Publikationsbias als auch verwandte Biasformen, z.B. aufgrund von der Zeit, der Art, der Sprache, dem multiplen Publizieren, dem selektiven Zitieren der Referenzen, dem Database-Indexbias und der verzerrten Aufmerksamkeit der Medien ein[69].

3.4.5.1 Verzerrungsquellen

Im Folgenden werden zunächst die einzelnen Biasformen dargestellt:

- Publikationsbias:

Selektive Veröffentlichung signifikanter Ergebnisse, während nichtsignifikante Ergebnisse unveröffentlicht bleiben. Publikationsbias kann aufgrund unterschiedlicher Faktoren entstehen[76]:

Kleine Studien haben nur eine geringe statistische Power und Ergebnisse können nur statistisch signifikant sein, wenn große Effekte beobachtet werden (small-study-Effekte). Wahrscheinlicher ist es aber, dass aufgrund der kleinen Stichprobe, wahre Zusammenhänge nicht nachgewiesen werden können. Dies führt zu Publikationsbias, denn kleine Studien werden wahrscheinlich nur veröffentlicht, wenn sie statistisch signifikante Ergebnisse haben.

Publikationsbias entsteht, wenn Forschergruppen Ergebnisse nicht einreichen, wenn diese nicht statistisch signifikant sind. Auch Herausgeber und Gutachter sind an statistisch nichtsignifikanten Ergebnissen weniger interessiert.

Auch Studien von guter Qualität mit negativen Ergebnissen werden weniger häufig veröffentlicht als positive Ergebnisse von qualitativ schlechteren Studien. Auch das Expertengutachten ist keine verzerrungsfreie Methode.

Selbst wenn in Übersichtsarbeiten und Metaanalysen die größtmögliche Vollständigkeit aller Studien erreicht werden soll und damit auch unveröffentlichte Studien mit eingeschlossen werden, muss doch berücksichtigt werden, dass unveröffentlichte Studien eventuell weniger zuverlässige Ergebnisse liefern, da sie noch begutachtet werden sollten und bis dahin möglicherweise qualitativ schlechter sein könnten.

- Location-Bias

English-Language-Bias: In englischsprachigen Zeitschriften werden eher Arbeiten die einen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen zwischen verschiedenen Verfahren beschreiben publiziert im Vergleich zu Arbeiten die keinen derartig signifikanten Unterschied beschreiben. Metaanalysen die sich ausschließlich auf englischsprachige Arbeiten beziehen laufen daher Gefahr einen größeren Unterschied zwischen Verfahren auszuweisen (falsch positiv oder auch falsch negativ) als es bei vollständiger, sprachunabhängiger Literaturerfassung der Fall wäre[24]. Hinsichtlich der Studienqualität wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen englischsprachigen und nichtenglischsprachigen Veröffentlichungen gefunden[24;36;53;54].

- Citation-Bias:

Entsteht aus dem English-Language-Bias, da nichtenglischsprachige Veröffentlichungen weniger häufig zitiert und deshalb häufiger übersehen werden.

- Multiple Publikationsbias:

Ergebnisse positiver Studien werden häufig mehrmals veröffentlicht, dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass sie für Metaanalysen identifiziert werden. Es ist oftmals schwierig, multiple Publikationen einer Studie als solche zu identifizieren und nicht als vermeintliche Primärstudien in die Analyse einzuschließen[76].

Publikationsbias wird als häufigste Ursache von Verzerrungen in den Ergebnissen von Metaanalysen angesehen. Eine Reihe von mathematischen und graphischen Testverfahren wurde entwickelt, um zu testen, ob in einer Metaanalyse Publikationsbias vorliegt.

3.4.5.2 Funnelplot

Die bekannteste Methode ist das graphische Verfahren mittels Funnelplot. Diese Methode trägt in einem Scatterplot die Effektschätzer (x-Achse) gegen ein Maß der Studiengenauigkeit (die Stichprobengröße oder der Standardfehler, y-Achse) der jeweiligen Primärstudien auf. Sie geht von der Annahme aus, dass die Präzision des Schätzers, den wahren Wert abzubilden, mit der Stichprobengröße ansteigt. Schätzer von kleinen Studien werden daher im unteren Bereich der Graphik größer um den wahren Wert streuen, während sich die Streuung der Schätzer verringert, je größer die Stichprobengröße (bei geringerer Anzahl derartiger Studien) wird. Eine inverse trichterartige, symmetrische Darstellung der Ergebnisse mit einer vertikalen Achse durch den wahren Wert ergibt sich, wenn keine Verzerrung durch Bias vorliegt. Eine asymmetrische Verteilung entsteht, wenn kleinere Studien mit negativen Ergebnissen nichtveröf-

fentlicht werden, während die Wahrscheinlichkeit von größeren Studien oder Studien mit signifikanten Ergebnisse höher ist, veröffentlicht werden. Dieses Phänomen führt zu einer Überschätzung der Testgüte.

Asymmetrie, dargestellt in Funnelplots, kann aber nicht als beweisend für eine Verzerrung durch Bias gelten, sondern auch eine Heterogenität zwischen den Primärstudien kann zu asymmetrischen Funnelplots führen. Wenn keine Heterogenität zwischen den Studien besteht, sollten 95 %-Studien innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls um den Gesamteffektschätzer liegen[71].

3.4.5.3 Tests auf Bias

Es gibt kein universell akzeptiertes Maß, um die Testgenauigkeit in Metaanalysen von Screening- oder Diagnostikdaten zu messen. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte stehen reziprok zueinander in Beziehung und sind von den gewählten Grenzwerten abhängig. Daher ist es nicht angemessen, die Schätzer der Sensitivität und Spezifität separat in Metaanalysen zu kombinieren[30]Um diesem auch bei der Untersuchung auf Publikationsbias Rechnung zu tragen, schlagen Song et al.[70] vor, als Maß für die Testgenauigkeit und deren Varianz, die Anzahl richtig positiver (TP), richtig negativer (TN), falsch positiver (FP) und falsch negativer (FN) Testergebnisse in einer einzigen Statistik, d, zusammenzufassen (s. Hasselblad et al.[30]):

$$\mathbf{d} = \sqrt{3}\left(\log TP + \log TN - \log FP - \log FN\right)/\pi$$

$$\mathbf{Varianz\ (d)} = 3 * (1/TP + 1/FP + 1/FN + 1/TN)/\pi^2$$

Song et al.[70] setzen diesen Schätzer der diagnostischen Genauigkeit d ein, um das Vorhandensein von Publikationsbias in Metaanalysen diagnostischer Tests zu untersuchen.

2 einfache Methoden quantifizieren die Asymmetrie im Funnelplot und werden von Song et al.[70] zur Untersuchung eingesetzt:

Begg und Mazumdar entwickeln einen Rangkorrelationstest[3], um die Assoziation zwischen den Schätzern der Testgenauigkeit und ihrer Varianz untersuchen. Die Abweichung von Spearmans Rhowert (Kendalls Tau) von 0 liefert ein Maß für die Funnelplotasymmetrie[70]. Positive Werte legen einen Trend zu höherer Testgenauigkeit in Studien mit kleineren Stichprobengrößen nahe. Da die Varianz umgekehrt proportional zur Stichprobengröße ist, wird im eigentliche Sinne die Stichprobengröße mit der Effektgröße korreliert.

Egger et al.[22] passen ein lineares Regressionsmodell basierend auf dem natürlichen Logarithmus des Effektschätzers an. Die Standardnormalabweichung (SND), definiert als der Effektschätzer d geteilt durch seinen Standardfehler SE(d), wird als Funktion der Präzision des Schätzers, definiert als der Kehrwert des Standardfehlers SE(d), dargestellt:

$$\mathbf{SND = \alpha + \beta * [SE(d)]^{-1}}$$

α ist der Schnittpunkt mit der y-Achse und β die Steigung der Geraden.

Da die Genauigkeit vor allem von der Stichprobengröße abhängt, werden kleine Studien vor allem nahe 0 abgebildet werden. Die Punkte homogener Primärstudien, die nicht von Selektionsbias verzerrt werden, streuen demnach um eine Gerade, die durch den Ursprung verläuft und eine Steigung β besitzt, die ein Maß für die Größe und die Richtung des zugrundeliegenden wahren Effekts ist. Falls eine Asymmetrie besteht, d.h. wenn kleinere Studien systematisch zu anderen Ergebnissen als große Studien kommen, wird die Regressionsgerade nicht durch 0 verlaufen.

Das Intercept α ist ein Maß für die Asymmetrie des Funnelplots. Je größer die Abweichung vom Ursprung ist, um so ausgeprägter ist die Asymmetrie. Positive Werte ($\alpha > 0$) weisen auf den Trend hin, dass kleinere Studien eine größere diagnostische Genauigkeit aufweisen[70].

Beide Methoden haben ihre Schwachpunkte: Sie haben nur eine geringe statistische Power, wenn Metaanalysen auf 10 oder weniger Primärstudien basieren[72]. Die Methode nach Beggs besitzt nur eine geringe Power bei kontinuierlichen Daten, besonders wenn es nur eine geringe Anzahl von Primärstudien gibt, kann bei einem negativen Ergebnis die Abwesenheit von Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse nach der Methode von Egger können in sich selbst verzerrt sein[49] und der Nachweis der Asymmetrie lässt noch keinen Rückschluss auf die Gründe zu.

Bei der Trim-and-Fill-Methode[21] wird die grundsätzliche Annahme getroffen, dass es neben einer Anzahl beobachteter Studien n, eine zusätzliche Anzahl von nichtbeobachteten Studien k gibt. k soll mit dieser Methode geschätzt werden. Dabei wird zuerst die Anzahl der asymmetrischen Studien auf der einen Seite des Trichters geschätzt. Dies sind die Studien, die auf der anderen Seite kein Gegenüber haben. Diese Studien werden aus dem Trichter entfernt (getrimmt). So entsteht ein symmetrischer Trichter. Von diesem wird das wahre Zentrum des Trichters mit Standard-Metaanalyse-Methoden geschätzt. Diese Schritte werden iterativ durchgeführt, bis die finalen Schätzer für den Effekt und für k gefunden sind. Die entfernten Studien werden wieder zurückgesetzt und die fehlenden Spiegelbilder symmetrisch um die Achse des vorher gepoolten Schätzers platziert. Die finalen Schätzer und ihre Varianz werden dann mit dem wieder aufgefüllten Funnelplot (beobachtete und aufgefüllte Studien) erneut angepasst. Sowohl Fixed-Effects als auch Random-Effects-Modelle können genutzt werden, um den Einfluss der Modellwahl auf den Publikationsbias zu untersuchen. Positive Werte ($k > 0$) zeigen an, dass ein Trend besteht, die diagnostische Genauigkeit aufgrund der fehlenden Studien zu überschätzen und damit Publikationsbias vorliegt. Eine geschätzte Anzahl fehlender Studien $k > 3$ wird als signifikantes Ergebnis gewertet. Mit dieser Methode können für den Bias adjustierte Schätzer der diagnostischen Genauigkeit berechnet werden und damit auch die Größe der Überschätzung.

Beispiel 6: Asymmetrische Funnelplots und Publikationsbias in Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit (nach Song et al., 2001[70]).

Asymmetrische Funnelplots und Publikationsbias in Metaanalysen zur diagnostischen Genauigkeit (nach Song et al., 2001[70]).

Song et al. fanden in dieser Untersuchung von 20 systematischen Übersichtsarbeiten mit 28 durchgeführten Metaanalysen zu diagnostischen Tests, dass alle identifizierten

Metaanalysen die MEDLINE-Datenbank zur Literatursuche nutzten. Nur 6 Übersichtsarbeiten schlossen noch weitere Datenbanken ein, 4 kontaktierten Autoren, 2 unternahmen auch eine Handsuche, um relevante Studien zu identifizieren. Nur 2 Übersichtsabeiten gaben an, keine Restriktionen hinsichtlich der Sprache getroffen zu haben, während 12 solche spezifizierten. Keine der Übersichtsarbeiten hat als Teil der Datensynthese die Primärstudien hinsichtlich des Vorhandenseins von Publikationsbias untersucht. 23 Metaanalysen wiesen eine positive Korrelation nach der Rangkorrelations-Methode auf (6 davon signifikant). 25 von 28 Metaanalysen wiesen ein positives Intercept nach der Methode von Egger et al. auf als Hinweis für eine Asymmetrie, 12 davon waren signifikant. Nach der Trim-and-Fill-Methode mit Random-Effects-Modellen hatten 17 Studien fehlende Studien, in 7 Studien war dabei die Anzahl der fehlenden Studien größer als 3, was ein signifikantes Ergebnis nahe legt. Fixed-Effects-Modelle kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Darüber hinaus wurden weitere Verfahren beschrieben und diskutiert[76]. Hierzu zählen neben graphischen Methoden auch formale Tests, die beispielsweise beobachtete Assoziationen erklären (Hackshaw-Methode) und komplexe Modellierungen (Given-Methode). Die Methode von Hackshaw beruht darauf, dass die Anzahl tatsächlich veröffentlichter Studien mit der Anzahl von Studien verglichen wird, die man bei Abwesenheit einer wahren Assoziation erwarten würde, bei gegebenem Signifikanzniveau und der Anzahl der Studien, die bei diesem Niveau signifikant sind. Der Effekt des Publikationsbias auf die Ergebnisse der Metaanalyse kann damit abgeschätzt werden[76]. Die Methode nach Given beruht auf einem Bayes'schemModell, das die beobachteten Daten durch die Simulation der Ergebnisse von fehlenden Studien vergrößert und dadurch einen vollständigen Datensatz für die Metaanalyse erzeugt. In diesem Modell werden die beobachteten Daten Y als teilweise Realisation der Zufallsvariable X = (YZ) betrachtet. Die vollständige Realisation X stellt den kompletten Datensatz dar, die Realisation Z sind die fehlenden oder latenten Daten. Im Falle von Publikationsbias werden die nichtveröffentlichten Daten als die latenten Daten behandelt, die die beobachteten Daten augmentieren. Random-Effects-Modell können dann ausgeweitet werden, um diesen Publikationsbias einzubeziehen. Die Anzahl der nichtpublizierten Studien und deren Effekte sind unbekannt und müssen geschätzt werden, Unsicherheiten dieser Schätzer werden in der abschließenden Metaanalyse berücksichtigt, indem sie als Parameter in der Bayes'schen Analyse integriert werden. Limitationen dieses komplexen Modells sind, dass es zahlreiche Annahmen für das Modell und eine debattierbare Wahl an Prior-Verteilungen trifft[76].

3.4.5.4 Zusammenfassung

Wenn es auch bisher keinen internationalen Konsens über das am besten geeignete Verfahren gibt, so kann dennoch festgestellt werden, dass die Tests von Beggs und Mazumdar sowie von Egger zu den gebräuchlichsten gehören und dementsprechend verwendet werden sollten. Neben der Durchführung eines statistischen Tests auf Publikationsbias ist die Erstellung eines Funnelplots in jeder Metaanalyse sinnvoll.

Methoden, Publikationsbias zu vermeiden:

- Bemühungen, alle relevanten Studien zu identifizieren, nicht nur elektronische Datenbanken, sondern auch Handsuche, Kontakt mit Experten....,
- Keine Restriktionen hinsichtlich der Sprache,
- formale Untersuchung bei der Analyse der Daten,
- Schaffung von Registern. Da die Registrierung üblicherweise erfolgt bevor Ergebnisse bekannt werden, würde dies mögliche Effekte von Publikationsbias minimieren.

3.4.6 Weitere Aspekte von Metaanalysen diagnostischer Studien

3.4.6.1 Sensitivitätsanalysen

Mittels Sensitivitätsanalysen kann die Robustheit einer Metaanalyse eingeschätzt werden. Sensitivitätsanalysen im Rahmen von Metaanalysen beinhalten die Wiederholung der Metaanalyse an Subsets der originalen Datensätze. Der Einfluss von Einzelstudien kann auch dadurch überprüft werden, dass für die Metaanalyse Studien sukzessive aus- bzw. eingeschlossen werden und die Änderung der Ergebnisse jeweils beobachtet wird. Dabei ist zu beachten, dass der Einfluss einer Einzelstudie auf das Gesamtergebnis viel stärker erscheint, wenn die Studie als eine der ersten in die kumulative Metaanalyse aufgenommen wird. Meistens werden die Studienqualität, Studiengröße, statistische Verfahren (FEM vs. REM) und eventuell andere Faktoren wie Publikationsjahr (zeitliche Robustheit)[46] oder Setting in die Sensitivitätsanalyse einbezogen. Sensitivitätsanalysen sind vor allem bedeutsam, wenn Annahmen notwendig waren (z.B. kann es unklar sein, ob eine Studie die Einschlusskriterien erfüllt, weil bestimmte Angaben in der Publikation fehlen) oder die Ergebnisse der Einzelstudien widersprüchlich sind.[14;23] In jedem Fall sollte sichergestellt werden, dass Sensitivitätsanalysen begründet werden und plausibel sind. Dies hängt von der jeweiligen Fragestellung der untersuchten Technologie ab.

3.4.6.2 Qualitative Auswertungen diagnostischer Studien

Tabelle 15: Merkmale prospektiver und retrospektiver Studien zum diagnostisch-therapeutischen Einfluss diagnostischer Tests.

Berichtsteil	Merkmal
Design / Protokoll	Setting Untersuchungsabfolge, z. B. zeitliche Abfolge oder Stellung im Managementplan Rekrutierung von Indexpatienten und Kontrollpatienten, Ein- und Ausschlusskriterien Operationalisierung und Verifizierung der Befunde Operationalisierung und Verifizierung der Outcomes Festlegung der Beobachtungseinheit, z. B. Patienten, Organe, Proben
Beschreibung der Testverfahren	technische Charakteristika, z. B. Gerätetyp, Hilfsmittel, Reagenzien, Test-Kits, vorbereitende Maßnahmen Auswertungsalogarithmus bei computergestützten Verfahren
Patientenselektion	Beschreibung der Studienpopulation, z. B. Stadienverteilung, Komorbidität, Alter, Geschlecht Methode der Rekrutierung der Patienten und eventueller Kontrollen Definition der Kohorte (bei retrospektiven Studien)
Auswertung / Interpretation der Daten	Kenntnisstand des / der Auswerter(s) in bezug auf Vortestergebnisse und Krankheitsstatus blinde oder offene Auswertung Definition / Klassifikation der Testergebnisse Berücksichtigung ergänzender Informationen, z. B. Interviews (bei retrospektiven Studien)
Datenanalyse / statistische Auswertung	Datenaufbereitung, Beschreibung und Begründung von Klassenbildung, z. B. Dichotomisierung kontinuierlicher Variablen Berechnung von Effektschätzern, Angabe von statistischen Testverfahren Umgang mit unklaren oder nicht interpretierbaren Befunden Anzahl der korrekt und nicht korrekt durch den Test identifizierten Entitäten (Vierfeldertafel) Angabe von abgeleiteten Effektschätzern, z. B. Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte sowie Konfidenzintervalle
Charakteristika von Indexpatienten und Kontrollpatienten / Patientenfluss	Anzahl der untersuchten Patienten bzw. Organe Beschreibung der Studienpopulation, z. B. Stadienverteilung, Komorbidität, Alter, Geschlecht Details zu Ein- und Ausschluss von Patienten Vollständigkeit der Testdurchführung
Diskussion designtypischer Biasformen	Sepktrum-Bias Patientenselektionsbias Diagnostic- / Review-Bias Verifikationsbias (Work-up Bias) Bias durch selektive Vollständigkeit der Daten
Generalisierbarkeit (externe Validität)	Reproduzierbarkeit der Testergebnisse in anderen Settings bzw. Abhängigkeit von der Interpretation Abhängigkeit bzw. Änderung der Richtung der Ergebnisse z. B. von Krankheitsstadium, Komorbidität, Alter Geschlecht Vergleichbarkeit diagnostisch-therapeutischer Strategien (bei retrospektiven Studien)

Die qualitative Auswertung von Studien zu diagnostischen Tests ist obligater Bestandteil von systematischen Übersichtsarbeiten im Rahmen von HTA-Berichten. Zum einen

muss für Metaanalysen ohnehin eine Datenextraktion und Qualitätsbewertung durchgeführt werden. Zum anderen werden diagnostische Studien im Kontext zahlreicher Fragestellungen und deshalb auch Studiendesigns durchgeführt. Gemeinhin werden die bereits dargestellten 6 Evaluationsebenen unterschieden. Metaanalysen werden (bisher) nur für die diagnostische Genauigkeit durchgeführt. Dies reicht jedoch für eine umfassende Bewertung diagnostischer Studien nicht aus. Aus diesem Grund sollten noch weitere verfügbare Informationen herangezogen werden. Am häufigsten sind dabei Studien zum diagnostischen Einfluss zu finden. Die Auswertung sollte die in der Tabelle 15 aufgeführten Aspekte berücksichtigen.[61]

3.5 Weitere Überlegungen zur Bewertung diagnostischer Tests und Schlussbemerkungen

Der Stand der gegenwärtigen methodischen Ansätze zu Metaanalysen von diagnostischen Genauigkeitsstudien lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Der Hauptunterschied zwischen systematischen Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Genauigkeit und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs entsteht in der Identifikation der Studien, der Abschätzung von potentiellem Bias und den Methoden, die benutzt werden, um die Ergebnisse statistisch zusammenzufassen.[15]

Eine systematische Übersichtsarbeit oder eine Metaanalyse sollte alle verfügbare Evidenz beinhalten. Um diese Evidenz zusammenfassen zu können, müssen zunächst die relevanten Veröffentlichungen identifiziert werden. Die elektronische Literatursuche für Übersichtsarbeiten zur diagnostischen Genauigkeit kann sich schwierig gestalten, da geeignete designbezogene Indexwörter fehlen. Eine elementare Erkenntnis aus zahlreichen Untersuchungen ist, dass eine Recherche in biomedizinischen Datenbanken allein nicht ausreichend ist, um alle potentiell relevanten Studien zu identifizieren. Datenquellen, die berücksichtigt werden sollten, beinhalten: biomedizinische Datenbanken, Literaturverzeichnisse bereits identifizierter Studien, Handsuche von Kongressbänden, Bücher, nicht in Datenbanken gelistete Zeitschriften und Referenzlisten, Studienregister.

Die empirische Forschung legt nahe, dass die wichtigsten Aspekte der Studienqualität die Selektion einer klinisch relevanten Kohorte, den konsistenten Gebrauch eines einzigen guten Referenztests und die Verblindung des experimentellen und Referenztestergebnisses sind. Unvollständige Berichterstattung ist mit Bias assoziiert. Interne und externe Validität greifen dabei häufig ineinander und beschreiben beide Aspekte zur Beurteilung der Qualität der identifizierten Primärstudien. Ähnlich wie für RCTs (CONSORT-Statement[1]), werden daher zur Zeit für Studien zur diagnostischen Genauigkeit "Standards for Reporting of Diagnostic Accuray" (STARD-Statement) erarbeitet[50]. Der Umgang mit der anhand dieser Kriterien ermittelten Qualität der Primärstudien im Rahmen von Metaanalysen wird nicht einheitlich diskutiert.

Die Wahl der statistischen Methode, um die Studienergebnisse zu poolen, ist abhängig von der Art der Heterogenität, von der Variabilität des diagnostischen Grenzwerts und der diagnostischen Genauigkeit. Sensitivität, Spezifität und Likelihood-Ratios können

direkt kombiniert werden, wenn die Ergebnisse homogen sind. Wenn ein Grenzwerteffekt existiert, werden die Studienergebnisse am besten in SROC-Kurven zusammengefasst. Die Dichotomisierung von Testergebnissen, um Sensitivität und Spezifität zu erhalten, führt zu einem Informationsverlust. Methoden zur Berücksichtigung von kontinuierlichen oder wenigstens ordinal skalierten Daten sollten für Metaanalysen eingesetzt werden, wenn in den Primärstudien derartige Daten präsentiert werden. Bislang gibt es wenige Beispiele für diese Vorgehensweise in der Literatur. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Praxis meist doch Testergebnisse dichotomisiert werden, etwa um die Entscheidungsfindung in der Klinik zu simulieren.

Die Analyse der Heterogenität bietet viele Stolpersteine. Es bleibt eine Herausforderung die Heterogenität zu untersuchen und zu einer klinisch relevanten Interpretation von statistisch heterogenen Ergebnissen zu kommen. Wenn die Studienergebnisse sehr heterogen sind, kann es am besten sein, von einer statistischen Zusammenfassung abzusehen. Heterogenität muss nicht nur als ärgerliche statistische Tatsache betrachtet werden, sondern kann auch als Phänomen gesehen werden, das benutzt werden kann, um mehr über die Komplexität der täglichen Krankenversorgung zu lernen[18]. Die Untersuchung der Heterogenität im Rahmen der diagnostischen Forschung gibt dem Wissenschaftler wertvolle Hinweise über wichtige Quellen der Variabilität in der Genauigkeit diagnostischer Studien.

Viele Studien zur diagnostischen Genauigkeit nutzen Daten, die primär im Rahmen der klinischen Routine gesammelt wurden, so dass es keine eindeutige Dokumentation von versuchten Evaluationen gibt. Studien, die zur Veröffentlichung gelangen, sind häufiger verzerrt und überschätzen wahrscheinlich die Testgenauigkeit. Publikationsbias ist daher mehr ein Problem von Studien zu diagnostischen Tests als von RCTs. Trotz dieser Tatsache haben sich empirische Studien zu Publikationsbias bislang vor allem mit therapeutischen Studien befasst. Wenn es auch bisher keinen internationalen Konsens über das am besten geeignete Verfahren gibt, so ist neben der Durchführung eines statistischen Tests auf Publikationsbias die Erstellung eines Funnelplots in jeder Metaanalyse sinnvoll.

Die gesamte Evaluation der Performance eines diagnostischen Tests beinhaltet, die Reliabilität des Test zu untersuchen, die diagnostische Genauigkeit, den diagnostischen und therapeutischen Einfluss und den Nettoeffekt, den der Test auf das medizinische Outcome hat, zu bestimmen. Getrennte systematische Übersichtsarbeiten können für diese einzelnen Aspekte durchgeführt werden.[15]

Das Outcome der medizinischen Versorgung ist das Ergebnis eines Entscheidungsfindungsprozesses, der hauptsächlich aus 2 Typen von Entscheidungen besteht: Der diagnostischen Entscheidung und der therapeutischen Entscheidung. Beide Typen der Entscheidung basieren auf dem aktuellen Wissen um die Manifestationen der unterschiedlichen Krankheiten und über die Effekte der unterschiedlichen Interventionen. Das aktuelle Wissen ist das Ergebnis der Basisausbildung, der klinischen Erfahrung, der weiteren Fortbildung und der Information, die durch alle möglichen Kommunikationskanäle verfügbar ist. Früher basierte die Kunst der Medizin auf der Evidenz, die sich aus der täglichen Erfahrung und der Intuition ergab. Heute besteht die Kunst darin, die Stücke wissenschaftlicher Evidenz in die tägliche Praxis zu integrieren. Medizini-

sche Praxis versucht ständig effektiver, effizienter und nebenwirkungsärmer zu werden:

- indem sie wissenschaftliche Evidenz standardisiert zusammenfasst,
- indem sie diese Evidenz in standardisierter Weise in praktische Leitlinien übersetzt und
- indem sie diese wissenschaftliche Evidenz für alle Beteiligten im Gesundheitswesen verfügbar macht.

Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu diagnostischen Tests können dabei in vieler Hinsicht wertvolle Beiträge leisten. Sie ermöglichen es, schlechte oder nutzlose Tests zu eliminieren bevor sie weitverbreitet Anwendung finden. Sie stellen eine verbesserte Qualität der Information über diagnostische Tests zur Verfügung, indem sie das Patientenspektrum darstellen oder relevante Subgruppen mit dem Ziel einer verbesserten Patientenversorgung analysieren[65].

Mit dem Wissen um diese Limitationen können nach Irwig[34] Leser die Ergebnisse von Metaanalysen dann akzeptieren und für ihre eigenen Bedürfnisse nutzen, wenn:

1. diese Patienten behandeln, die die gleichen Charakteristika aufweisen, wie die Patienten in der Metaanalyse,

2. das Profil der Patienten sich zwar unterscheidet, aber die Metaanalyse auch Ergebnisse für Subgruppen liefert,

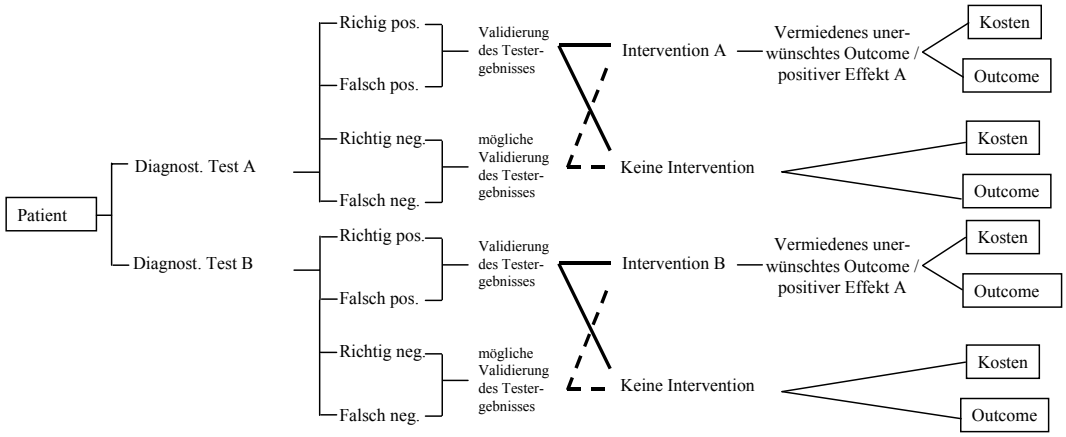
3. das Profil der Patienten sich zwar unterscheidet, in der Metaanalyse aber deutlich wird, dass die diagnostische Genauigkeit unabhängig von Patientencharakteristika ist.

Eine entscheidende Limitation der meisten systematischen Übersichtsarbeiten ist aber immer noch die Tatsache, dass meistens die diagnostische Genauigkeit nur eines Tests untersucht wird und nicht die diagnostische Genauigkeit des gesamten diagnostischen Prozesses. In der Realität ist der untersuchte Test normalerweise nur ein Glied in der Kette von verschiedenen diagnostischen Tests. Bestehendes Wissen - z.B. klinische Informationen - und Überweisungsmuster beeinflussen nicht nur die prior probability, sondern auch die diagnostische Genauigkeit. Aspekte, die in Metaanalysen diagnostischer Tests häufig nicht adressiert werden, sind u.a. Fragen, inwieweit Studien zur diagnostischen Tests auch das klinische Outcome verbessern[41], oder Aspekte wie Kosten-Effektivität, die Priorisierung von Ressourcen, ethische und juristische Erwägungen, Erwartungen von Patienten oder der Gesellschaft[29]. So fanden Walter et al.[81], in einer Untersuchung zu Metaanalysen (1996 - 1997) von Screeningtests, dass 54 % der Metaanalysen sich nur mit der Testgüte beschäftigten, 23 % setzen klinische Outcomeparameter, wie Mortalität ein. Nur ein sehr kleiner Anteil erhob beides oder schloss auch noch die Kosten mit ein.

Daher ist eine umfassende Bewertung von diagnostischen Testverfahren im Rahmen von HTA-Berichten wünschenswert, insbesondere im Hinblick darauf, dass viele Tests mit teilweise umfangreichen Folgeuntersuchungen verbunden sind und zu hohen Kosten führen können. Eine in diesem Sinne vollständige Evaluation von Testverfahren unter Berücksichtigung der Kosten aus gesellschaftlicher Perspektive findet sich indessen so gut wie nie in der Literatur. In Abbildung 7 ist ein solcher vollständiger Vergleich

zwischen 2 Testverfahren stark vereinfacht dargestellt. Eine Zerlegung der Testevaluation in verschiedene Testphasen, die von der technischen Wirksamkeit bis hin zur Erfassung von patientenrelevanten Endpunkten und Kosten führt, wäre wünschenswert.[29]

Abbildung 7: Vereinfachtes Schema einer umfassenden Evaluation diagnostischer Tests.



4 Anhang

4.1 Abkürzungsverzeichnis / Glossar

BSW	Between-Study-Variation
CI	Confidence Interval / Konfidenzintervall
Confounder	Faktoren, die nicht Ziel einer Untersuchung sind, aber zum einen kausal auf die Zielgröße wirken und zum anderen gleichzeitig und unabhängig mit der Exposition assoziiert sind. Sie führen zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse
EbM	Evidenzbasierte Medizin
DOR	Diagnostic Odds-Ratio
FEM	Fixed-Effects-Modell
FNR	falsch negative Rate / false negative rate
FPR	falsch positive Rate / false positive rate
HTA	Health Technology Assessment
Indextest	ein diagnostischer Test, dessen Testgüte gegen einen etablierten Referenztest (Goldstandard) überprüft werden soll
NNH	Number Needed To Harm
NNT	Number Needed To Treat
OR	Odds-Ratio
RCT	randomisierte kontrollierte Studie / randomised controlled trial
REM	Random-Effects-Modell
ROC	Receiver Operating Characteristics
SROC	Summary Receiver Operating Characteristics
TNR	richtig negative Rate / true negative rate
TPR	richtig positive Rate / true positive rate
WSV	Within-Study-Variation

4.2 Tabellenverzeichnis

4.3 Abbildungsverzeichnis

4.4 Beispielverzeichnis

5 Literatur

5.1 Literaturrecherche

Indexwörter oder Textwörter, die hilfreich sind, Studien zur diagnostischen Genauigkeit zu finden, nach Deeks[15]:

Nützliche MeSH-Terms:

explode "Sensitivity-and-Specificity"/all subheadings

explode "Mass-screening"

"Predictive-value-of-tests"

"ROC-Curve"

Textwörter: Specificit*, Sensitivit*; falsce negativ*, predictive value*, accuracy*, likelihood ratio*, screening

Subheadings: Subheadings werden dazu verwendet, um mit anderen subject headings die Art der Artikel zu begrenzen, nach denen gesucht wird. /diagnostic use zusätzlich zu agents, Untersuchungen usw. benutzt werden, um die Treffer auf solche zu begrenzen, die das Agent oder die Untersuchung für diagnostische Zwecke nutzen.

Der Indexterm Sensitivity – and – Specifity scheint für diese Studien der geeignetste zu sein, aber er wird nur inkonsistent genutzt und ist nicht sensitiv genug. Der alternative MeSH-Term diagnosis schließt noch viele andere Terme mit ein und ist daher unspezifisch.

Zeitrahmen: 1995 bzw. 2000 – 2001
Datenbanken:

- EMBASE
- Current Contents
- CINAHL
- MEDLINE
- BIOSIS Previews

weitere Datenquellen:
Referenzlisten publizierter Artikel
Handsuche in folgenden Zeitschriften:

• Medical Decision Making	Volume 20, 2000; 1 – 6, Volume 21, 2001; 1 – 5 (Sept./Oct)
• Journal of Clinical Epidemiology	Volume 53, 2000; 1 – 12, Volume 54, 2001; 1- 10 (Oct.)
• Statistics in Medicine	Volume 19, 2000; 1 – 24; Volume 20, 2001; 1 – 20 (30.10.01)

Reports, Bücher, Dissertationen, Habilitationsschriften

Datenbank-Suchstrategie		
Datenbank: EMBASE (OVID) Zeitraum der Recherche: 1995 – 2001		
Rechercheschritt:	**Suchbegriff:**	**Treffer:**
#1	cancer diagnosis/ or exp qualitative diagnosis/ or computer assisted diagnosis/ or exp. quantitative diagnosis/ or exp diagnosis/ or radioisotope diagnosis/ or exp "diagnosis, measurement and analysis"/ or sex diagnosis/ or tumor diagnosis/ or differential diagnosis/ or virus diagnosis/ or early diagnosis/ or laboratory diagnosis/ or prenatal diagnosis/ or psychiatric diagnosis	2108747
#2	specificity.mp.	91455
#3	exp Meta-Analysis/ or meta-analysis.mp.	14340
#4	limit 3 to (human and yr=1995 – 2002)	11380
#5	exp Technique/ or method.mp.	344998
#6	methods.mp.	440373
#7	techniques.mp.	133466
#8	technic.mp.	339
#9	technics.mp.	371
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	801767
#11	4 and 10	2763
#12	1 and 11	2490
#13	Accuracy/ or exp diagnostic accuracy	73297
#14	false negative.mp.	6234
#15	ROC curve.mp	1112
#16	2 or 13 or 14 or 15	156454
#17	1 and 16	115538
#18	11 and 17	159

Datenbank-Suchstrategie		
Datenbank: Current Contents (OVID) Zeitraum der Recherche: 2000 - 2001		
Rechercheschritt:	**Suchbegriff**	**Treffer:**
#1	diagnosis mp.*	189957
#2	diagnostic mp.*	83963
#3	false negative mp.*	4244
#4	accuracy mp.*	93228
#5	specificity mp.*	84744
#6	ROC curve mp.*	1172
#7	meta-analysis mp.*	6655
#8	metaanalysis mp.*	5215
#9	meta-analytic mp.*	719
#10	method mp.*	582812
#11	methods mp.*	547567
#12	technique mp.*	267560
#13	techniques mp.*	204008
#14	technic mp.*	220
#15	technics mp.*	408
#16	1 or 2	242678
#17	limit 16 to yr=1995 – 2002	203367
#18	3 or 4 or 5 or 6	175006
#19	7 or 8 or 9	10881
#20	10 or 11 or 12 or 13 or14 or 15	1309030
#21	19 and 20	3561
#22	17 and 18 and 21	105

mp = in abstract, title author keywords, keywords plus

Datenbank-Suchstrategie		
Datenbank: CINAHL (OVID) Zeitraum der Recherche: 1995 – 2001		
Rechercheschritt:	**Suchbegriff**	**Treffer:**
#1	diagnosis mp.*	15513
#2	diagnostic mp.*	6704
#3	false negative mp.*	157
#4	accuracy mp.*	2335
#5	specificity mp.*	1300
#6	ROC curve mp.*	37
#7	meta-analysis mp.*	2070
#8	metaanalysis mp.*	20
#9	meta-analytic mp.*	69
#10	method mp.*	12884
#11	methods mp.*	26510
#12	technique mp.*	5578
#13	techniques mp.*	8200
#14	technic mp.*	4
#15	technics mp.*	2
#16	1 or 2	20421
#17	limit 16 to yr=1995 – 2002	14467
#18	3 or 4 or 5 or 6	3533
#19	7 or 8 or 9	2093
#20	10 or 11 or 12 or 13 or14 or 15	46457
#21	19 and 20	499
#22	17 and 18 and 21	3

mp = in title, cinahl subject heading, abstract, instrumentation

Datenbank-Suchstrategie		
Datenbank:MEDLINE Zeitraum der Recherche: 1995 – 2001		
Rechercheschritt:	**Suchbegriff**	**Treffer:**
#1	'diagnosis'†	709171
#2	'diagnostic techniques and procedure'†	509914
#3	#1 or #2	752383
#4	'sensitivity-and specificity'†	76418
#5	'reproducibility-of-results'†	47497
#6	'false-negative-reactions'†	2535
#7	'false-positive-reactions'†	3854
#8	'regression-analysis'†	54079
#9	likelihood ratio	784
#10	ROC curve	3799
#11	accuracy	28502
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	178132
#13	#3 and #12	91313
#14	#13 and (human in TG)	84742
#15	#14 not (case report in TG)	82464
#16	meta-analy*	6127
#17	Meta-analysis in PT	4171
#18	'Meta-analysis'†	2200
#19	#16 or #17 or #18	7823
#20	#19 and (method* or technic* or technique* or concept*)	3921
#21	#13 and #20	347

† all subheadings in MIME, MJME

Datenbank-Suchstrategie		
Datenbank: BIOSIS Previews (OVID) Zeitraum der Recherche: 2000 – 2001		
Rechercheschritt:	**Suchbegriff**	**Treffer:**
#1	diagnosis.mp.*	49656
#2	diagnostic mp.*	60457
#3	false negative mp.*	799
#4	accuracy mp.*	8539
#5	specificity mp.*	17032
#6	ROC curve mp.*	253
#7	meta-analysis mp.*	1274
#8	metaanalysis mp.*	45
#9	meta-analytic mp.*	71
#10	method mp.*	411227
#11	methods mp.*	248069
#12	technique mp.*	26011
#13	techniques mp.*	165423
#14	technic mp.*	26
#15	technics mp.*	39
#16	1 or 2	87836
#17	limit 16 to yr=1995 – 2002	87836
#18	3 or 4 or 5 or 6	24903
#19	7 or 8 or 9	1326
#20	10 or 11 or 12 or 13 or14 or 15	479091
#21	19 and 20	989
#22	17 and 18 and 21	41

* mp = in title, book title, original language book title, abstract, subject headings, biosystematic codes/super taxa, heading words

Tabelle 16: Levels of Evidence in der Fassung des Centre for Evidence-based Medicine

Empfehlungsstärke	Evidenz-Level	Therapie / Prävention, Ätiologie / Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose / Symptom-Prävalenz-Studie	Ökonomische Evaluation / Entscheidungsanalyse
A	1a	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen RCTs	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Inzeptionskohortenstudien	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Level 1 diagnostischen Studien	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen prospektiven Kohortenstudien	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Level 1 ökonomischen Studien
	1b	Einzelner RCT mit schmalen Konfidenzintervallen	Einzelne Inzeptionskohortenstudie mit mindestens 80% Follow-up	Prospektive Studie mit unabhängigem, verblindetem Vergleich eines angemessenen Spektrums von Patienten, von denen alle mit dem diagnostischen Test und dem Referenzstandard getestet wurden	Prospektive Kohortenstudien mit mindestens 80% Follow-up und ausreichend langer Beobachtungszeit	Analyse basiert auf klinisch relevanten Alternativen bzw. Kosten, systematischem Übersichtsarbeit der Evidenz, Mehrweg-Sensitivitätsanalysen durchgeführt
	1c	"Alles oder Nichts-Studie" **	"Alles oder Nichts-Fallserie"	Spezifität ist so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose sicherstellt oder Sensitivität so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose ausschließt	"Alles oder Nichts-Fallserie"	absolute *'better-value'* - oder *'worse-value'*-Analyse
B	2a	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Kohortenstudien	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen retrospektiven Kohortenstudie oder unbehandelte Kontrollgruppen in RCTs	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen ≥2-Diagnosestudien	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Studien Level 2b oder besser	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen ökonomischen Studien Level 2 oder besser
	2b	Einzelne Kohortenstudie (einschließlich RCT mit niedriger Qualität [bspw. <80% Follow-up])	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up unbehandelter Kontrollpatienten in einem RCT	· unabhängiger, blinder oder objektiver Vergleich · Studie an nicht-konsekutiven Patienten und / oder mit schmalem klinischen Spektrum, wobei bei allen Patienten der Vergleichs- und der Referenztest durchgeführt wurde	· Retrospektive Kohortenstudie · Prospektive Kohortenstudie mit schlechtem Follow-up	Analyse basiert auf klinisch relevanten Alternativen bzw. Kosten, Evidenzlage nur unzureichend bestimmt bzw. nur Einzelstudien berücksichtigt, Mehrweg-Sensitivitätsanalysen durchgeführt
	2c	"Outcome"-Forschung, ökologische Studien	"Outcome"-Forschung, ökologische Studien		ökologische Studien	Audit oder „Outcome"-Forschung
	3a	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Fall-Kontroll-Studien			Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Studien mit Level 3b oder besser	Systematische Übersichtsarbeit mit homogenen Studien mit Level 3b oder besser
	3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie		Unabhängiger, verblindeter Vergleich anhand eines angemessenen Patientenspektrums, Referenztest nicht bei allen Patienten angewendet	· nicht-konsekutive Kohortenstudie · nicht repräsentatives, kleines Sample	Analyse basiert auf nur wenigen untersuchten Alternativen bzw. Kosten, unzureichende Qualität der Daten, aber klinisch relevante Sensitivitätsanalysen vorhanden
C	4	Fallserie; Kohorten- oder Fall-Kontrollstudie mit niedriger methodischer Qualität	Fallserie; prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität	· Referenzstandard nicht objektiv, nicht verblindet oder nicht unabhängig · Positive und negative Tests mit unterschiedlichen Referenztests verifiziert · Studie an nicht angemessenem Patientenspektrum durchgeführt	Fallserie oder überholter Referenztest	keine Sensitivitätsanalyse vorhanden
D	5	Expertenmeinung ohne expliziter kritischer Bewertung oder auf physiologischen Daten basiert, Laborforschung	Expertenmeinung ohne expliziter kritischer Bewertung oder auf physiologischen Daten basiert, Laborforschung	Expertenmeinung ohne expliziter kritischer Bewertung oder auf physiologischen Daten basiert, Laborforschung	Expertenmeinung ohne expliziter kritischer Bewertung oder auf physiologischen Daten basiert, Laborforschung	Expertenmeinung ohne expliziter kritischer Bewertung oder auf physiologischen Daten basiert, Laborforschung

* Quelle: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html.

** In diese Kategorie fallen Studien, wenn alle Patienten vor dem Verfügbarwerden der Therapie starben, danach aber wenigstens einige überleben oder wenn einige Patienten vor dem Verfügbarwerden starben, nun aber alle überleben.

5.2 Literaturverzeichnis

1. Altman DG. **Better reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. Authors must provide enough information for readers to know how the trial was performed.** BMJ 1996;313:570-1.

2. Begg CB, Greenes RA. **Assessment of diagnostic tests when disease verification is subjected to selection bias**. Biometrics 1983;39:207-15.

3. Begg CB, Mazumdar M**. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias.** Biometrics 1994;50:1088-99.

4. Benson K, Hartz AJ**. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials.** N Engl J Med 2000;342:1878-86.

5. Blakeley DD, Oddone EZ, Hasselblad V, Simel DL, Matchar DB. **Noninvasive carotid artery testing.** Ann Intern Med 1995;122:360-7.

6. Boissel JP, Cucherat M. **The meta-analysis of diagnostic test studies.** Eur Radiol 1998;8:484-7.

7. Brenner H, Gefeller O. **Variation of sensitivity and specificity, likelihood ratios and predictive values with disease prevalence**. Stat Med 1997;16:981-91.

8. Breslow NE, Day NE. **Statistical methods in cancer research. Volume I: The analysis of case-control studies.** IARC Scientific Publications, No 32. New York: Oxford University Press, 1993.

9. Breslow NE, Day NE. **Statistical methods in cancer research. Volume II: The design and analysis of cohort studies.** IARC Scientific Publications, No 82. New York: Oxford University Press, 1994.

10. Britton A, McKnee M, Black N, McPerson K, Sanderson C, Bain C. **Choosing between randomised and non-randomised studies: a systematic review.** Health Technology Assessment 1998;2:1-119.

11. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. **The periodic health examination.** Can Med Assoc J 1979;121:1193-254.

12. Cochran WG. **The combination of estimates from different experiments.** Biometrics 1954;10:101-29.

13. Concato J, Shah N, Horwitz RI. **Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs.** N Engl J Med 2000;342:1887-92.

14. Davey Smith G, Egger M, Phillips AN. **Meta-analysis and data synthesis in medical research.** In: Detels R, Holland WW, McEwen J, Owens DK (eds.). Oxford Textbook of Public Health, 631-49. Oxford-New York-Tokio: Oxford University Press, 1997.

15. Deeks JJ. **Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests.** In: Egger M, Smith GD, Altman DG (eds.). Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context, 248-82. London: BMJ, 2001.

16. DerSimonian R, Laird N. **Meta analysis in clinical trials.** Control Clin Trials 1986;7:177-88.

17. Devillé WLJM, Bezemer PD, Bouter LM. **Publications on diagnostic test evaluation in family medicine journals: an optimal search strategy.** J Clin Epidemiol 2000;53:65-9.

18. Devillé WLJM, Bouter LM, van der Windt DAWM, Yzermans JC, Bezemer PD. **Heterogeneity in systematic reviews of studies on diagnostic accuracy.** In: Devillé WLJM (ed). Evidence in diagnostic research. Reviewing diagnostic accuracy: from research to guidelines, 75-91. Wageningen: Ponsen & Looijen, 2001.

19. Devillé WLJM, Buntnix F, van der Windt DAWM, de Vet HCW, Montori V, Bezemer PD et al. **Didactic guidelines for conducting systematic reviews of studies evaluating the accuracy of diag-**

nostic tests. In: Devillé WLJM (ed). Evidence in diagnostic research. Reviewing diagnostic accuracy: from search to guidelines, 93-112. Wageningen: Ponsen & Looijen, 2001.

20. Devillé WLJM, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DAWM, Bouter LM. **Which factors affect the accuracy of the urine dipstick test for the detection of bacteruria or urinary tract infections?** A meta-analysis. In: Devillé WLJM (ed.) Evidence in diagnostic research. Reviewing diagnostic accuracy: from research to guidelines, 39-73. Wageningen: Ponsen & Looijen bv, 2001.

21. Duval S, Tweedie R. **Trim and fill: a simple funnel-plot-based method for testing and adjusting for publication bias in meta-analysis.** Biometrics 2000;56:455-63.

22. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.** BMJ 1997;629-34.

23. Egger M, Smith GD, Altman DG. **Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context.** London: BMJ 2001.

24. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. **Language bias in randomised controlled trials published in English and German.** Lancet 1997;350:326-9.

25. Flynn K, Adams E. **Assessing diagnostic technologies. 1**, 1-15. 1996. Boston, HSR&D. Technology Assessment Program.

26. Fryback DG, Thornbury JR. **The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis** Making 1991;11:88-94.

27. Galbraith RF**. A note on graphical presentation of estimated odds ratios form several clinical trials.** Stat Med 1988;7:889-94.

28. Hahn S, Williamson PR, Hutton JL, Garner P, Flynn EV. **Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies.** Stat Med 2000;19:3325-36.

29. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM et al. **Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force.** Am J Prev Med 2001;20:21-35.

30. Hasselblad V, Hedges LV. **Meta-analysis of screening and diagnostic tests.** Psychol Bull 1995;117:167-78.

31. Hawkins DM, Garrett JA, Stephenson B. **Some issues in resolution of diagnostic tests using an imperfect gold standard**. Stat Med 2001;20:1987-2001.

32. Hellmich M, Abrams KR, Sutton AJ. **Bayesian approaches to meta-analysis of ROC Curves**. Med Decis Making 1999;19:252-64.

33. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. **Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy**. J Clin Epidemiol 1995;48:119-30.

34. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers C et al. **Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests.** Ann Intern Med 1994;120:667-76.

35. Jadad AR, McQuay HJ. **Be systematic in your searching.** BMJ 1993;307:66.

36. Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?** Control Clin Trials 1996;17:1-12.

37. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. **Evaluation of scientific evidence. Medicina** Clinica (Barcelona) 1995;105:740-3.

38. Kardaun JWPF, Kardaun OJWF. **Comparative diagnostic performance of three radiological procedures for the detection of lumbar disk hernation.** Meth Info Med 1990;29:12-22.

39. Kent DL, Larson EB. **Disease, level of impact, and quality of research methods.** Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. Invest Radiol 1992;27:245-54.

40. Kester AD, Buntnix F. **Meta-analysis of ROC-Curves.** Med Decis Making 2000;20:430-9.

41. Khan KS, Dinnes J, Kleijnen J. **Systematic reviews to evaluate diagnostic tests.** Eur J Obst Gyn Rep Biol 2001;95:6-11.

42. Knipschild P. **Systematic reviews: Some examples.** BMJ 1994;309:719-21.

43. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J**. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen.** Stuttgart-New York: Schattauer, 1989.

44. Kunz R, Oxman AD. **The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomises clinical trials.** BMJ 1998;317:1185-90.

45. Lau J, Ioannidis JPA, Schmid CH. **Quantative synthesis in systematic reviews.** Ann Intern Med 1997;127:820-6.

46. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP et al. **Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic test.** JAMA 1999;282:1061-6.

47. Lloyd CJ. **Regression models for convex ROC curves.** Biometrics 2000;56:862-7.

48. Lowe HJ, Barnett GO. **Unterstanding and using the medical subject headings (Mesh) vocabulary to perform literature searches.** JAMA 1994;271:1103-8.

49. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. **A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis**. Stat Med 2001;20:641-54.

50. McQueen MJ. **Overview of evidence-based medicine: challenges for evidence-based laboratory medicine.** Clinical Chemistry 2001;47:1536-46.

51. Midgette AS, Stukel TA, Littenberg B. **A meta-analytic method for summarizing diagnostic test performances: receiver-operating-characteristic-summary point estimates.** Med Decis Making 1993;13:253-7.

52. Mijnhout GS, Hooft L, van Tulder MW, Devillé WLJM, Teule GJJ, Hoekstra OS. **How to perform a comprehensive search for FDG-PET literature.** Eur J Nucl Med 2000;27:91-7.

53. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Kiassen T, Lelorier J, Liverati A et al. **Completeness of reporting of trials published in languages other than English: Implications for the conduct and reporting of systematic reviews.** Lancet 1996;347:363-6.

54. Moher D, Pham B, Klassen TP, Schulz KF, Berlin JA, Jadad AR et al. **What contributions do languages other than English make on the results of meta-analyses?** J Clin Epidemiol 2000;53:964-72.

55. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. **Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations.** Stat Med 1993;12:1293-316.

56. Mulrow C, Cook D. **Systematic reviews. Synthesis fo best evidence for health care decisions.** Philadelphia: American College of Physicians, 1998.

57. Mulrow CD. **The medical review article: State of the science.** Ann Intern Med 1987;106:485-8.

58. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM. **The science of systematic reviewing studies of diagnostic tests.** Clin Chem Lab Med 2000;38:577-88.

59. Perleth M, Antes G. **Evidenz-basierte Medizin.** Wissenschaft im Praxisalltag. München: MMV Medizin Verlag, 1998.

60. Perleth M, Antes G. **Evidenz-basierte Medizin.** Wissenschaft im Praxisalltag. München: MMV Medizin Verlag, 1999.

61. Perleth M, Bitzer E. **Brauchen wir ein "CONSORT-Statement" für diagnostische Studien.** Gesundh Wes 2000;62:114-5.

62. Perleth M, Jakubowski E, Busse R. **Bewertung von Verfahren zur Diagnostik der akuten Sinusitis maxilaris bei Erwachsenen.** Baden-Baden: Nomos-Verlag, 1999.

63. Perleth M, Raspe H. **Levels of Evidence. Was sagen Sie wirklich aus?** Z ärztl Fortbild Qualsich 2000;94:699-700.

64. Raspe H, Ollenschläger G. **EBM braucht zur Literaturbewertung methodische und klinische Kriterien!** Z ärztl Fortbild Qualsich 2000;94:131-2.

65. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. **Use of methodological standards in diagnostic test research.** Getting better but still not good. JAMA 1995;274:645-51.

66. Rutter CM, Gatsonis C. **Regression methods for meta-analysis of diagnostic test data.** Acad Radiol 1995;2:S48-S56.

67. Rutter CM, Gatsonis C. **A hierachical regression approach to meta-anaylsis of diagnostic test accuracy evaluations.** Stat Med 2001;20:2865-84.

68. Shapiro DE. **Issues in combining independent estimates of sensitivity and specificity of a diagnostic test.** Acad Radiol 1995;2:S37-S47.

69. Song F, Eastwood S, Gilbody S, Duley L, Sutton A. **Publication and related biases.** Health Technology Assessment 2000;4 (10).

70. Song F, Khan KS, Dinnes J and Sutton AJ. **Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analysis of diagnostic accuracy.** Int J Epidemiol 2002;31:88-95.

71. Sterne JAC, Egger M. **Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis.** J Clin Epidemiol 2001;54:1046-55.

72. Sterne JAC, Gavaghan D, Egger M. **Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature.** J Clin Epidemiol 2000;53:1119-29.

73. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. **Systematic reviews of trials and other studies.** Health Technology Assessment 1998;2:1-272.

74. Thompson SG. **Why sources of heterogenity in meta-analysis should be investitgated.** BMJ 1994;309:1351-5.

75. Thompson SG, Pocock SJ. **Can meta-analyses be trusted**. Lancet 1991;338:1127-30.

76. Thornton A, Lee P. **Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences.** J Clin Epidemiol 2000;53:207-16.

77. Tusch G, Heinrich M, Perleth M. **Empirical comparison of meta-analytic methods for diagnostic accuracy studies.** 47. Biometrisches Kolloquium der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS), Homburg / Saar 2001.

78. Vamvakas EC. **Meta-analyses of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests. A review of the concepts and methods.** Arch Pathol Lab Med 1998;122:675-86.

79. Walter SD, Irwig L, Glasziou P. **Meta-analysis of diagnostic tests with imperfect reference standards.** J Clin Epidemiol 1999;52:943-51.

80. Walter SD, Irwig LM**. Estimation of test error rates, disease prevalence and relative risk from misclassified data: a review**. J Clin Epidemiol 1988;41:923-37.

81. Walter SD, Jadad AR. **Meta-analysis of screening data: a survey of the literature.** Stat Med 1999;18:3409-24.