

Seit Jahren beschäftigt sich die aus Statistikern und Mathematikern bestehende Arbeitsgruppe unter der Leitung des Institutsdirektors Prof. Martin Schumacher mit Fragen der statistisch-methodischen Forschung im Zusammenhang mit Therapiestudien. Wichtige Schwerpunkte sind seit jeher, neben der Methodik randomisierter klinischer Studien, die Entwicklung neuer Ansätze zur unverzerrten Analyse nichtrandomisierter Studien (Stichworte sind hier multivariable Regression, Propensity-Score-Ansatz sowie kausale Modelle) sowie die Analyse von Ereigniszeiten ("Survival Analysis", konkurrierende Risiken, Mehrstadienmodelle) [1].

Die jahrelange Erfahrung der Abteilung mündete im Jahre 2004 schließlich in die Gründung einer DFG-Forschergruppe „Statistische Modellbildung und Datenanalyse in der klinischen Epidemiologie“. Die Forschergruppe beschäftigt sich mit konkreten komplexen Fragestellungen der klinischen Epidemiologie, deren Beantwortung neue und anspruchsvolle statistische Analysemethoden erfordert. Sie besteht aus sechs wissenschaftlichen Teilprojekten, die auch inhaltlich zusammenarbeiten. Das Deutsche Cochrane Zentrum kooperiert besonders eng mit dem Teilprojekt „Systematische Reviews unter Berücksichtigung von Bias“ unter der Leitung von Dr. Guido Schwarzer, der bereits methodische Vorarbeiten geleistet hatte [2–5]. Weitere Mitarbeiter sind Dipl.-Math. Gerta Rücker und Dr. James Carpenter, London.

Übergreifendes Ziel des Projekts ist es, neue statistische Methoden zur Entdeckung, Quantifizierung und Korrektur von Bias in systematischen Reviews und Metaanalysen zu evaluieren und durch eigene methodische Beiträge zu erweitern.

Als Ausgangspunkt wurde dabei zunächst das von Copas entwickelte Modell zur Untersuchung von Publikationsbias gewählt [6]. Nach der Implementierung dieses Modells in R [4] wurde durch die Anwendung auf einen großen Datensatz von Metaanalysen mit binären Endpunkten gezeigt, dass es sich auch praktisch handhaben lässt. Derzeit wird das Copas-Modell mit dem aus der Literatur

bekanntes "Trim and Fill"-Verfahren verglichen [7]. Darüber hinaus wurde ein neues Modell für Publikationsbias entwickelt, das auf Sensitivitätsanalyse nach multipler Imputation basiert. Alle diese Arbeiten sind zur Publikation eingereicht bzw. in Vorbereitung. Weiter wurde eine empirische Untersuchung zu der Frage vorgelegt, ob die Häufigkeit, mit der eine Studie zitiert wird, vom p-Wert der primären Studienfragestellung abhängt. In der Tat zeigt sich auch nach Adjustierung, dass Artikel mit kleinen p-Werten häufiger zitiert wurden, die methodische Qualität aber keine Rolle spielt [8,9].

Überdies wurde ein neuer Test auf Publikationsbias (Arcsin-Test) vorgeschlagen, der sich in einer umfassenden Simulationsstudie hinsichtlich Fehlerwahrscheinlichkeit und Power mit den besten Tests messen konnte [10]. Eine neue Arbeit illustriert, dass auch Metaanalysen anfällig gegenüber Confounding ("Simpson-Paradoxon") sein können [11]. Momentan arbeitet die Gruppe an Untersuchungen zu Metaanalysen mit seltenen Ereignissen sowie neuen Vorschlägen zur Messung von Heterogenität in Metaanalysen. Das besondere Interesse gilt dabei dem komplexen Zusammenwirken von Bias und Heterogenität.

Literatur

- [1] Antes G, Augustin N, Beyersmann J, Caputo A, Falck-Ytter Y, Gerds T, et al. Freiburger Beiträge zur Biometrie und Klinischen Epidemiologie. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2004;35:74–122.
- [2] Comparison of Statistical Tests for the Detection of Bias in Meta-Analysis with Binary Outcomes. 8th International Cochrane Colloquium. Cape Town, South Africa: 2000.
- [3] Schwarzer G, Antes G, Schumacher M. Inflation of type I error rate in two statistical tests for the detection of publication bias in meta-analyses with binary

outcomes. *Stat Med* 2002;21(17):2465–77.

- [4] Schwarzer G, Antes G, Schumacher M. A test for publication bias in meta-analysis with sparse binary data. *Stat Med* 2007;26(4):721–33.
- [5] Galandi D, Schwarzer G, Antes G. The demise of the randomised controlled trial: bibliometric study of the German-language health care literature, 1948 to 2004. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:30.
- [6] Copas J. What works? Selectivity models and meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society* 1999;162(A):95–109.
- [7] Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56(2):455–63.
- [8] Nieminen P, Carpenter J, Rücker G, Schumacher M. The relationship between quality of research and citation frequency. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:42.
- [9] Nieminen P, Rücker G, Miettinen J, Carpenter J, Schumacher M. Statistically significant papers in psychiatry were cited more often than others. *J Clin Epidemiol* 2007;60(9):939–46.
- [10] Rücker G, Schwarzer G, Carpenter J. Arcsine test for publication bias in meta-analyses with binary outcomes. *Stat Med* 2008;27(5):746–63.
- [11] Rücker G, Schumacher M. Simpson's paradox visualized: The example of the Rosiglitazone meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:34.

Korrespondenzadresse:

Dipl.-Math. Gerta Rücker
Universitätsklinikum Freiburg
Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik
Abteilung für Medizinische Biometrie und Statistik
Stefan-Meier-Str. 26
79104 Freiburg
E-Mail: rucker@imbi.uni-freiburg.de