Techniken der Evidenzsynthese im Kontext der Studienplanung

Dr. Dirk Hasenclever

IMISE

„Good conceptual practice“

- Zur Studienkonzeption gehört eine möglichst **vollständige, systematische Übersicht über die relevante Literatur**
- Zusammenfassung der Literatur ist integraler **Teil des Protokolls unter dem Punkt „Rationale“.**
- **Design-Annahmen** wie
  - zu erwartende Effektgrößenordnung,
  - relevanter Unterschied
  - zu erwartende Varianz etc.

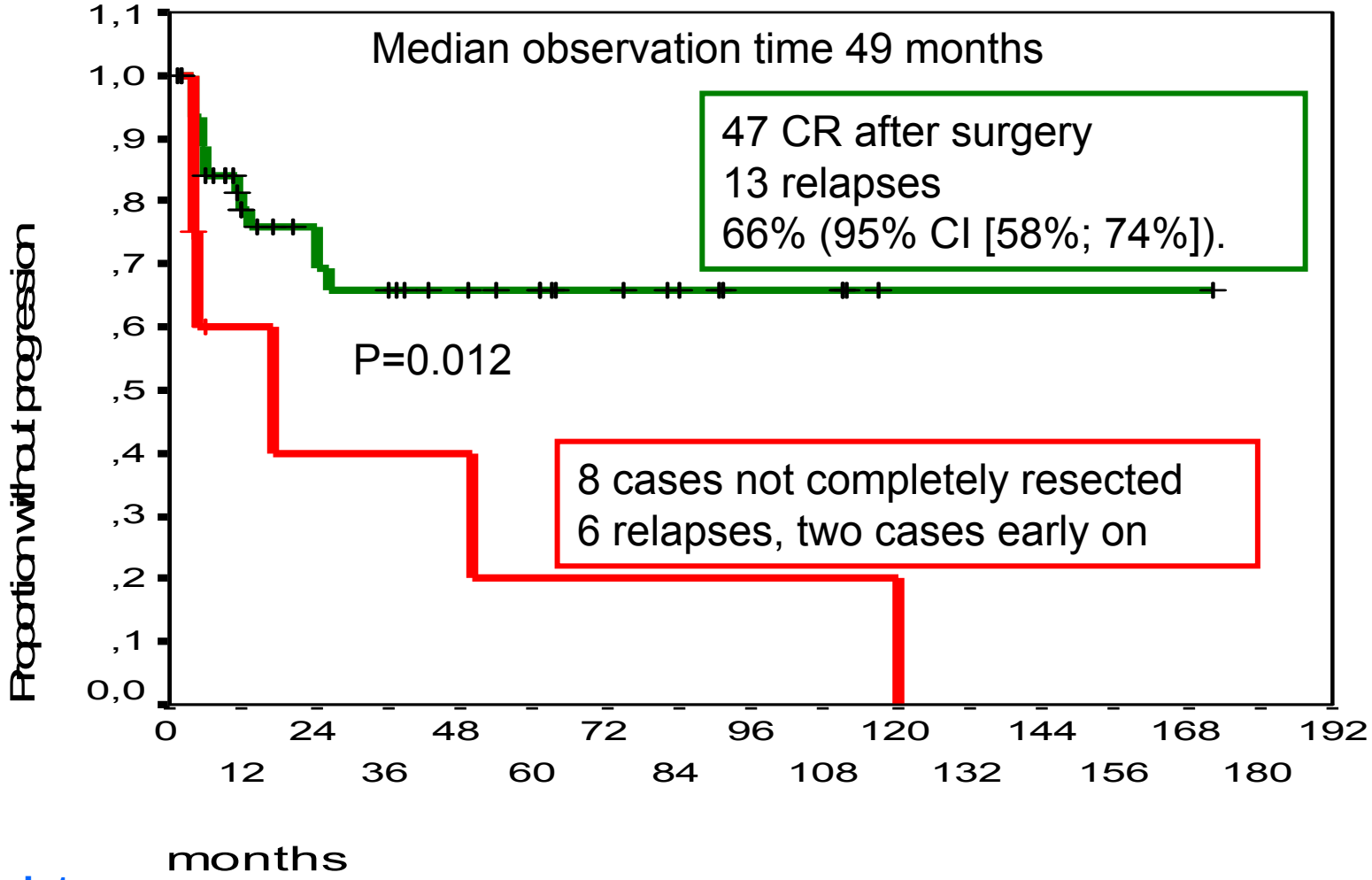
  sollten **aus der Literatur motiviert und belegt** werden.

Techniken der Evidenzsynthese für die Studienplanung

- Zusammenstellung und Auswertung verfügbarer **Pilot Daten**
- **Entscheidungsanalyse** mit Parameterabschätzungen aus der Literatur
- Zusammenstellung publizierter Ergebnisse und „quick and reasonably clean“ **Metaanalysen**

Beispiel 1: Pilot-Daten

- **Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom (LP)**
  - ➢ Seltene Erkrankung
  - ➢ Sehr lokalisierter Befall
  - ➢ Indolenter Verlauf
- Standardbehandlung: **Chemotherapie+Bestrahlung**
- Europaweite Sammlung von Einzelfällverläufen nach **Operation allein**!
- Sieben pädiatrische Zentren in Europa mit insgesamt N=55 Patienten



EuroNet-PHL Intergroup
Mauz-Körholz 2007

All patients alive at last contact

Beispiel 2: Entscheidungsanalyse

- Morbus Hodgkin mit supradiaphragalem Befall
- Diagnostische Laparotomie zum Ausschluss von abdominellem Befall. Positiv ca. 22%.
- Ca. 10% Komplikationen (Wundinfektion etc.) mit ca. 1% Mortalität.
- Therapiestrategie mit Laparotomie:
  - Kein Befall -> extended field Bestrahlung
  - Befall -> CT+RT (=CMT)
- Frage: Kann man Laparotomie weglassen und alle diese Patienten initial bestrahlen?

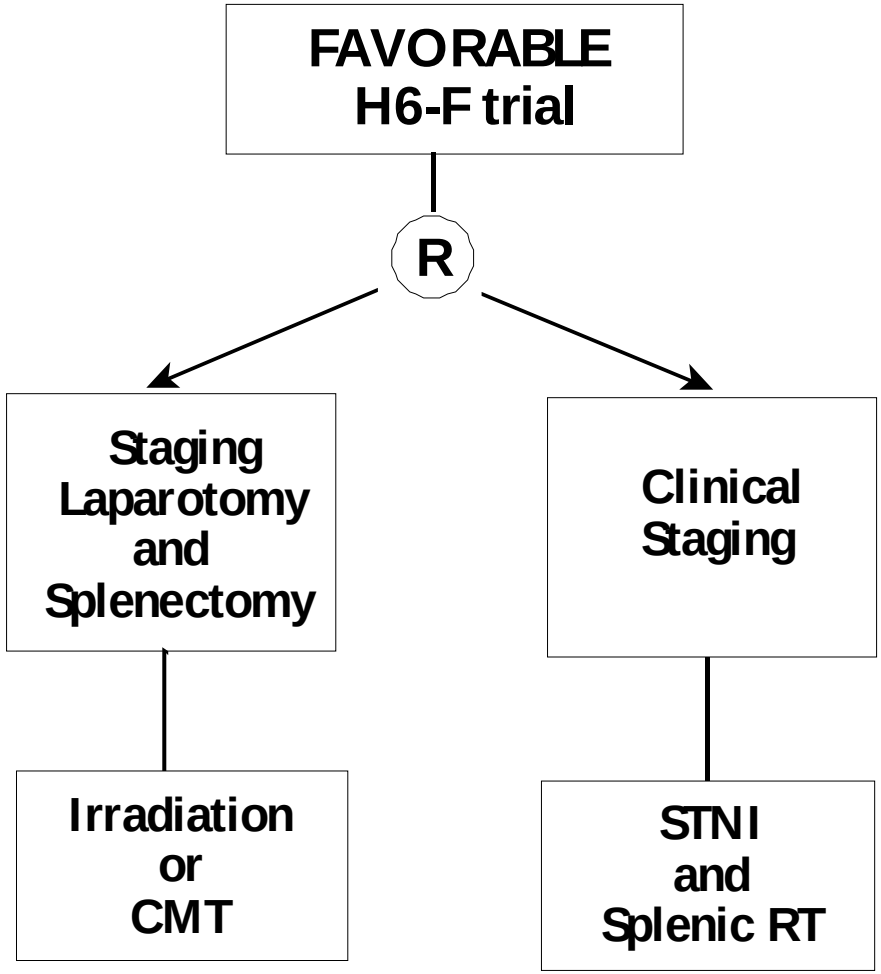
CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie; CMT: combined modality treatment

Evidenzsynthese in der Studienplanung

- Guestimates für wesentliche Parameter nebst Repräsentation der Unsicherheit als Bayes'sche Verteilung
- Gleichungen für Zusammenhang zwischen diesen Parametern und gesuchten Größen.

- Simuliere aus Unsicherheitsverteilung und generiere mittels der Gleichungen eine Bayses'sche Verteilung für gesuchte Größen.

EORTC Studie H6-F



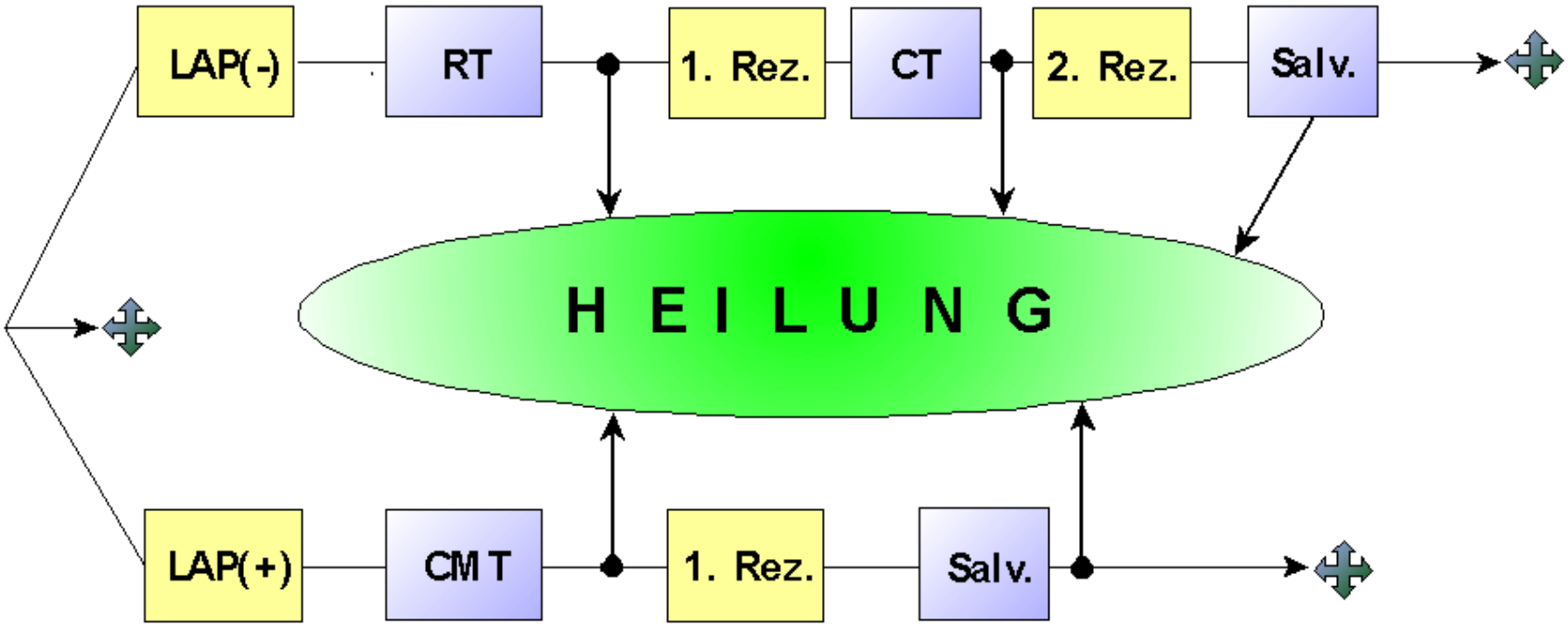
Richtige Studie zur Beantwortung der Frage.

Kurz vor Abschluss.

ABER Ergebnisse für Studienplanung nicht rechtzeitig verfügbar.

Behandlungsstrategie mit obligater Laparotomie

Rechnen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten



Dieses Bild übersetzt sich in eine Gleichung für die Heilungsrate, die 8 unbekannte Parameter enthält.

Modell-Gleichungen
(Summe bedingter Wahrscheinlichkeiten)

```
CUREWL<-(1-LAPdead)*(
            LAPpos*(FLPCT+(1-FLPCT)*F2CT)
      +(1-LAPpos)*(FLNRT+(1-FLNRT)*F2RT+(1-FLNRT)*(1-F2RT)*F2CT)
                  )

CUREOL<-  LAPpos*(FLPRT+(1-FLPRT)*F2RT+ (1-FLPRT)*(1-F2RT)*F2CT)
          +(1-LAPpos)*(FLNRT+(1-FLNRT)*F2RT+(1-FLNRT)*(1-F2RT)
```

Abschätzung von 8 relevanten Parametern aus der Literatur und eigenen Daten

	unten	guestimate	oben
% LAP-TOTE	0,4%	1,0%	3,0%
% LAP-Positiv	16,0%	22,0%	26,0%
FFTF | LAP-RT	67,0%	70,0%	74,0%
FFTF | LAP+RT	30,0%	36,0%	45,0%
FFTF | LAP-CMT	78,0%	82,0%	87,0%
FFTF | LAP+CMT	60,0%	63,0%	68,0%
FFTF | TF-RT	45,0%	55,0%	60,0%
FFTF | TF-CMT	20,0%	25,0%	30,0%

Hasenclever 1993 Studienplanung HD7

Entscheidungsanalyse

- Bestimme **untere, plausible und obere Schätzwerte** für alle Parameter.

- Bestimme eine Beta-Verteilung (Bayes‘scher Prior) mit
  - Mittelwert = Guestimate und
  - Streuung so, dass unterer und oberer plausibler Wert innerhalb 95% CI

- Simuliere Werte aus diesen Verteilungen und propagiere die Werte durch die Gleichungen, um Unsicherheit der Heilungsraten zu beschreiben.

Beta-Verteilung und Binomialverteilung

Trick: spezifiziere Prior als **Beta-Verteilung**

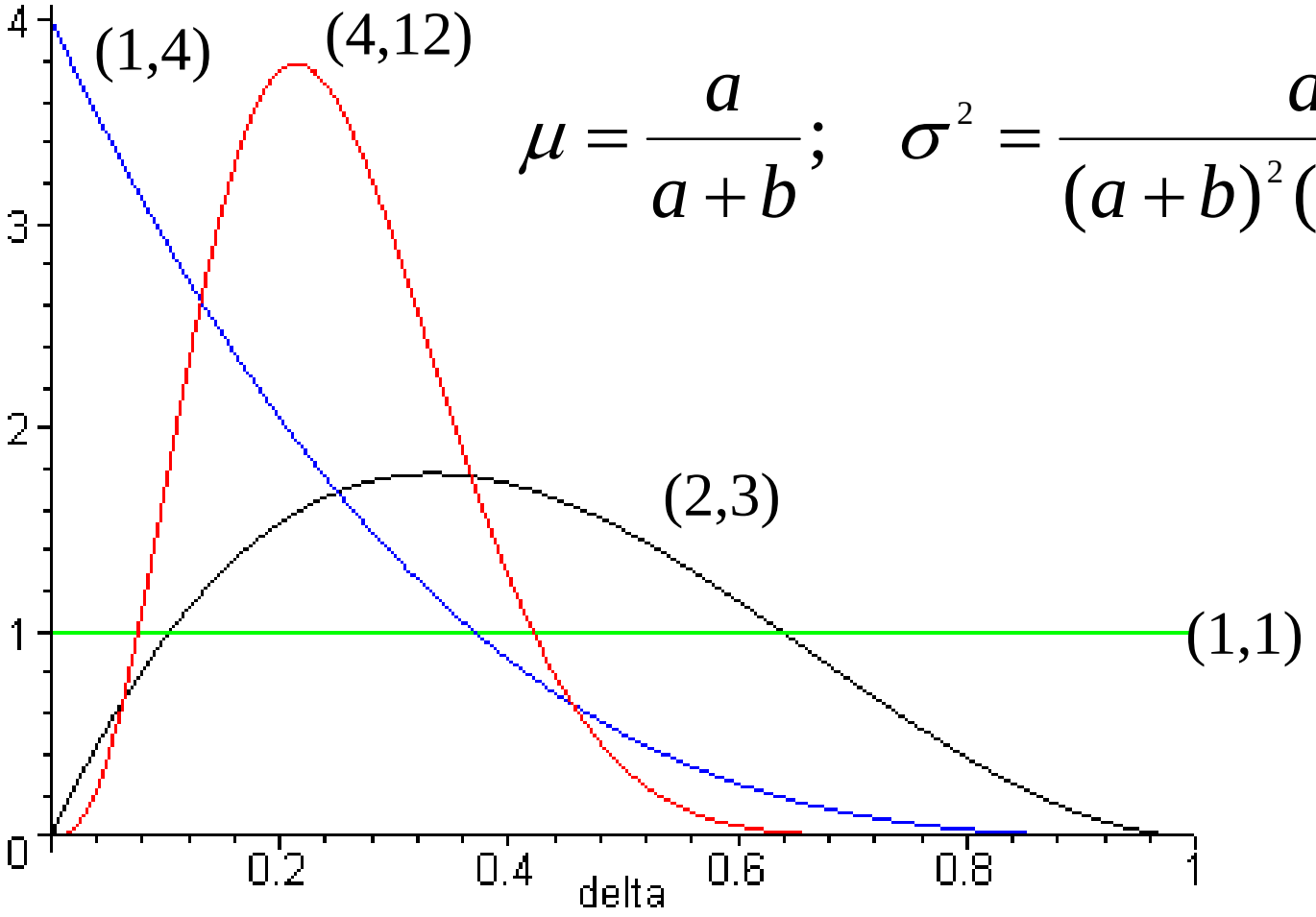
$$Beta(a,b): \quad f(p \mid a,b) = \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} p^{a-1}(1-p)^{b-1}$$

$$\left[\Gamma(a) = \int_0^\infty \exp(-x) x^{a-1} dx; \quad \Gamma(n+1) = n! \quad \forall n \right]$$

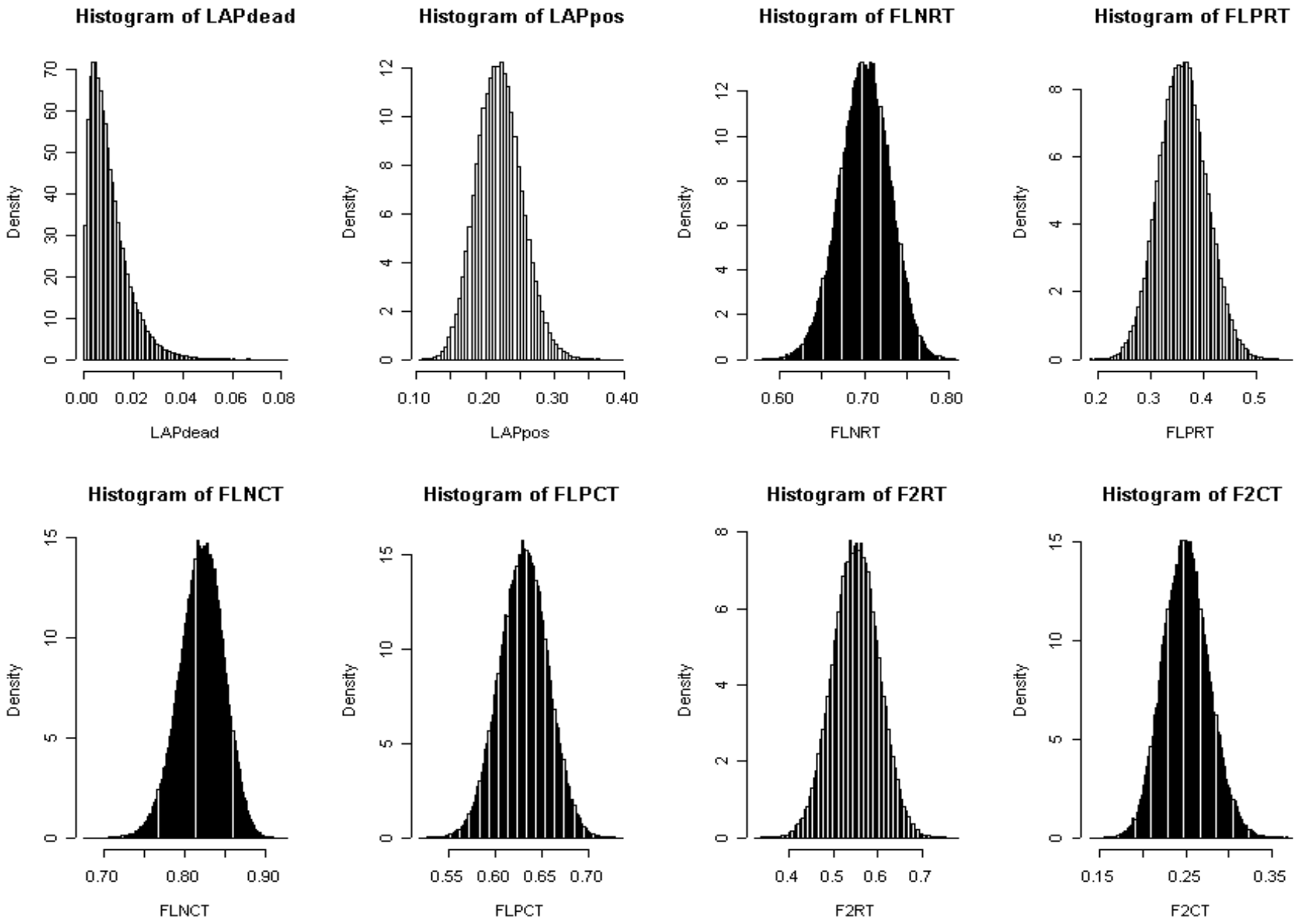
Beta und Binomialverteilung sind **konjugiert:**
Prior Betaverteilt $\Rightarrow$ Posterior Betaverteilt

Prior Beta(a,b) und k aus n $\Rightarrow$ Posterior Beta(a+k, b+n-k)

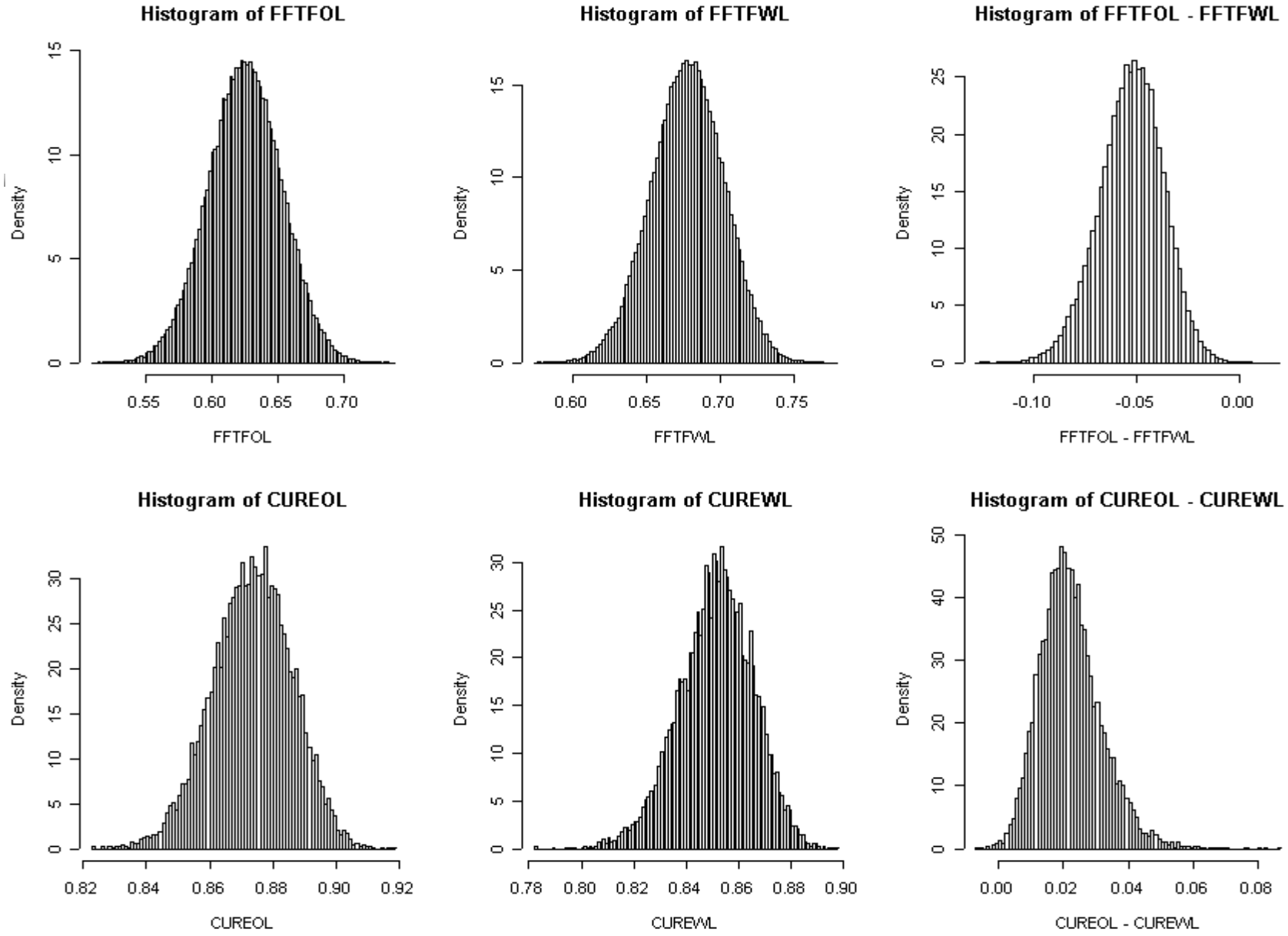
Beta-Verteilung



$$\mu = \frac{a}{a+b}; \quad \sigma^2 = \frac{ab}{(a+b)^2(a+b+1)}$$



Repräsentation der Unsicherheit in Parametern



Unsicherheit in berechneten Größen

Simulierte Differenzen

Differenz in Freedom from first failure

quantile(FFTFOL-FFTFWL,probs=c(0.025,0.05,0.1,0.25,0.5,0.75,0.9,0.95,0.975))

2.5%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97.5%
-0.084	-0.079	-0.073	-0.062	-0.052	-0.042	-0.033	-0.028	-0.024

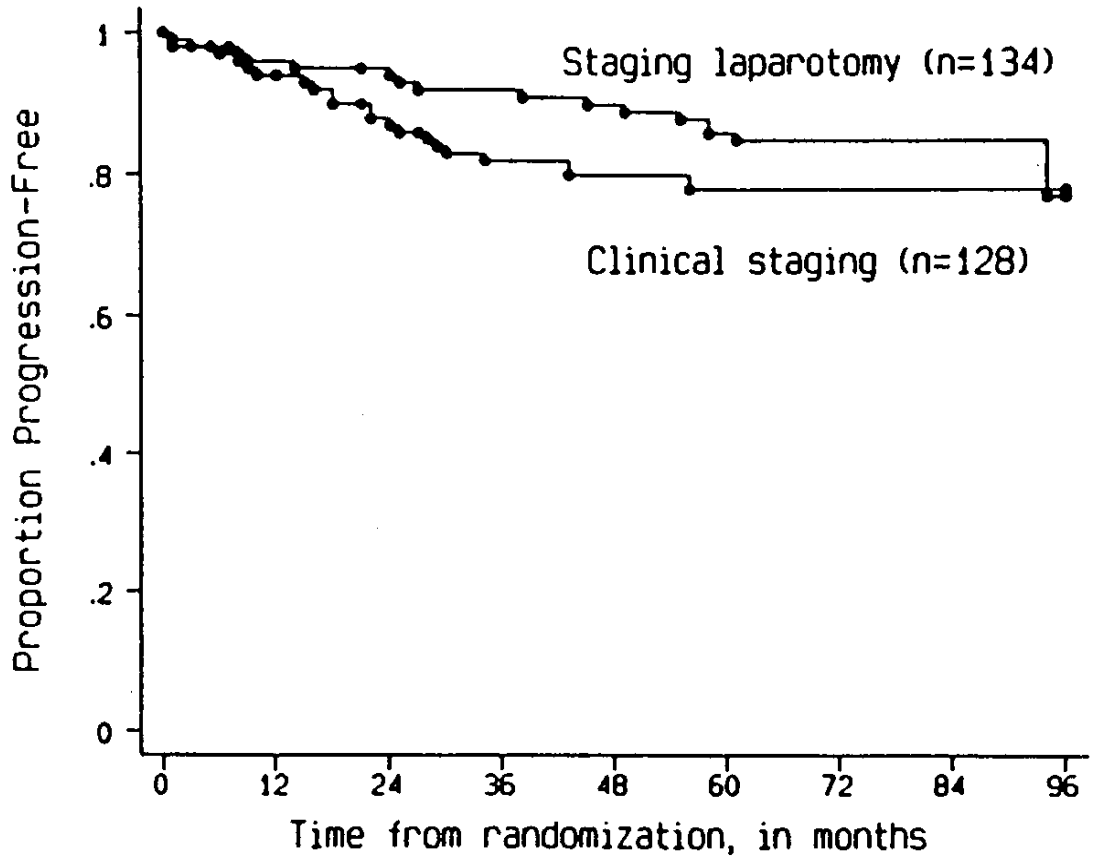
Differenz in Heilungsraten (Überleben)

quantile(CUREOL-CUREWL,probs=c(0.025,0.05,0.1,0.25,0.5,0.75,0.9,0.95,0.975))

2.5%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97.5%
0.006	0.008	0.011	0.016	+0.021	0.028	0.035	0.039	0.043

Daraufhin Entscheidung: Weglassen von LAP ist vertretbar.

EORTC H6F trial

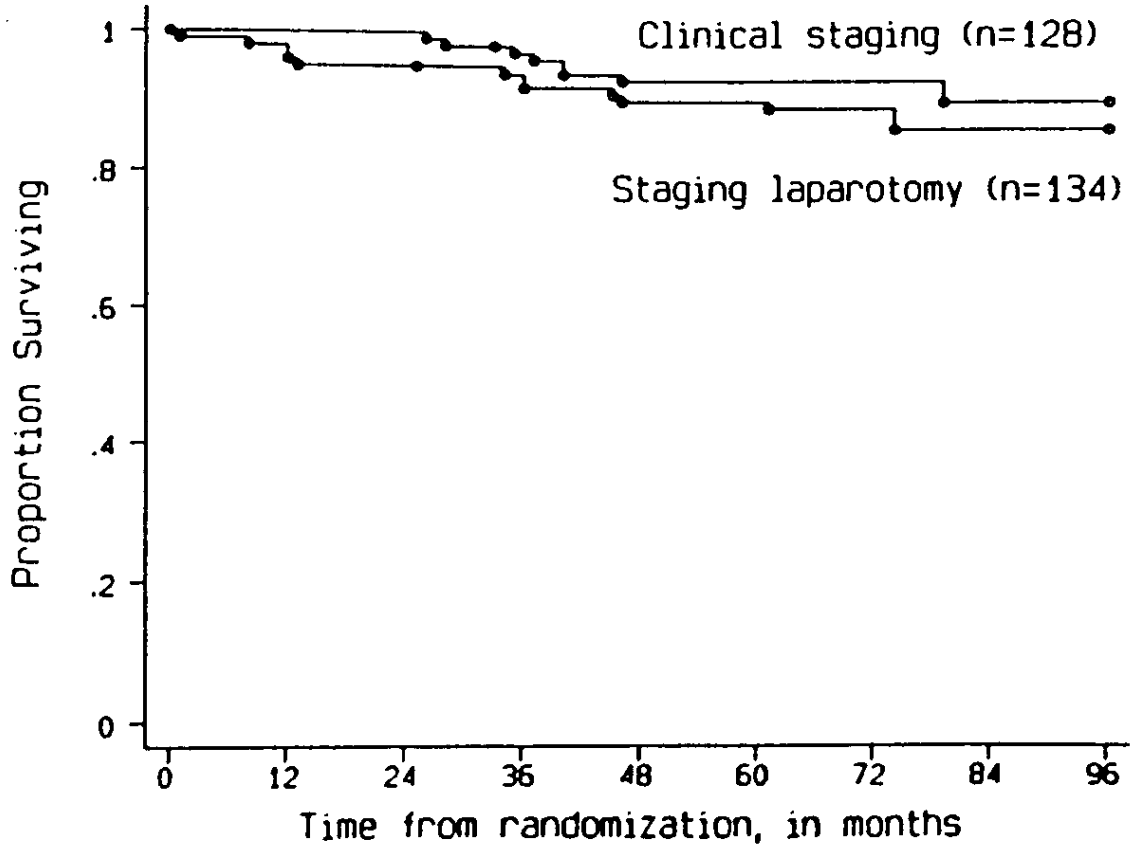


Progression-free survival by treatment group.

Log-rank test: p=0.27

Carde P et al. JCO 11:258-2272 (1993)

EORTC H6F trial



Overall survival by treatment group.

Log-rank test: p=0.24

Carde P et al. JCO 11:258-2272 (1993)

Zusammenfassung

- Oft kann man Zusammenhänge durch **Gleichungen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten** darstellen.
- Evidenz über relevante bedingte Wahrscheinlichkeiten kann man als Bayes'sche Prior z.B. in Form unabhängiger Betaverteilungen repräsentieren.
- Durch Simulation aus den Betaverteilungen und Propagation der Werte durch den **Wahrscheinlich-keitsbaum** ergibt sich ein evidenzsynthetischer Prior für zusammengesetzte Größen.
- Diese Technik ist bei der Studienplanung und bei Kosten/Nutzen Analysen einsetzbar.

Zusammenfassung

- Einfache, kreative Techniken der **Evidenzsynthese möglich und sinnvoll** in der Studienplanung

- Vorsicht: **Nicht beweisend!**

- **Paradox der Studienplanung:**
  - **–Um eine Studie optimal planen zu können, sollte man besser ihr Ergebnis kennen...!**

Beispiel 3: Schnelle Meta-Analyse

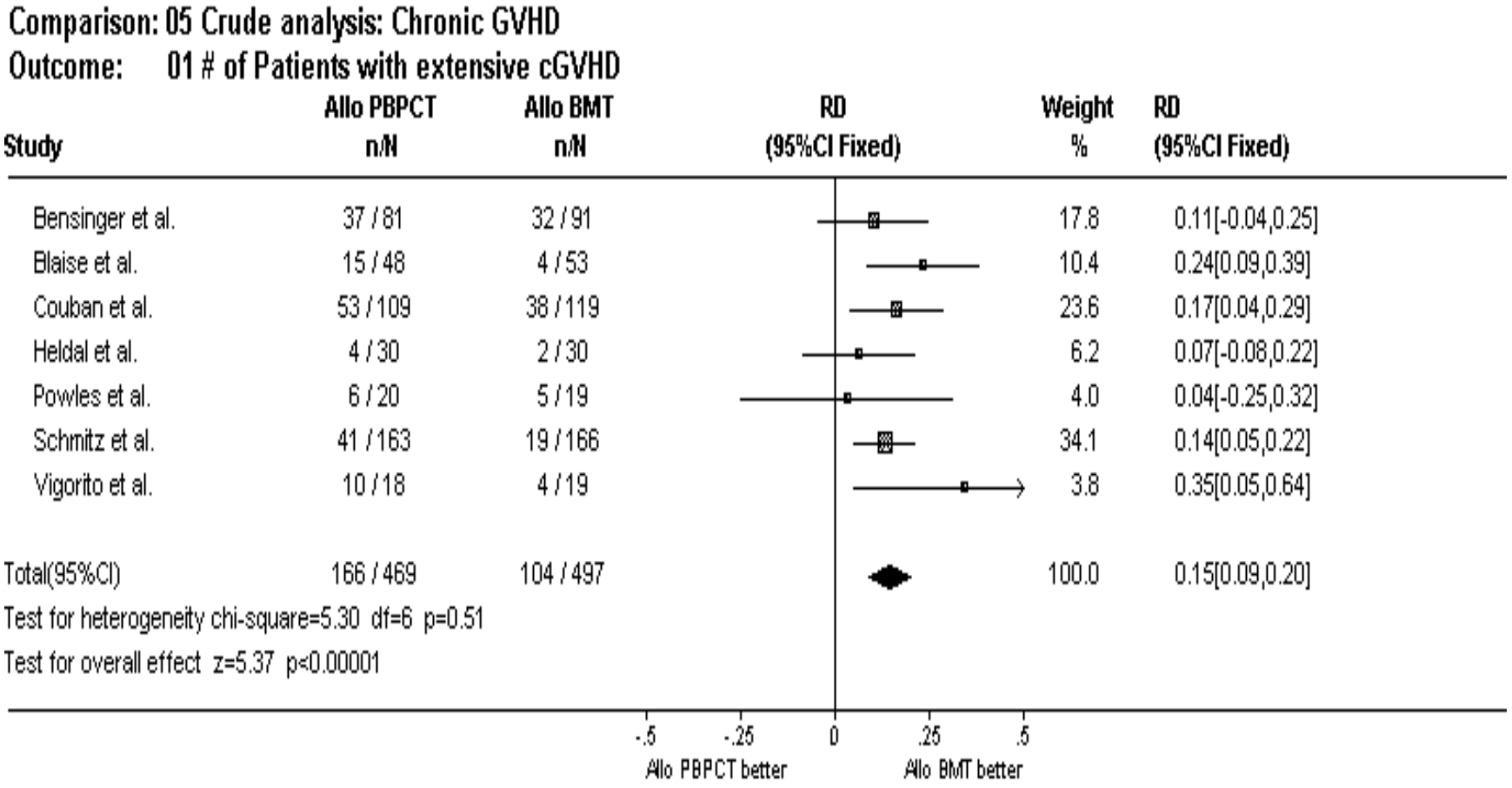
- Allogene Stammzelltransplantation bei Leukämien
- Fragestellung:

> Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut?

- Diverse Endpunkte – hier:

  Chronische Abstoßungsreaktion (cGVHD)

Quick and crude meta-analysis extensive chronic GVHD

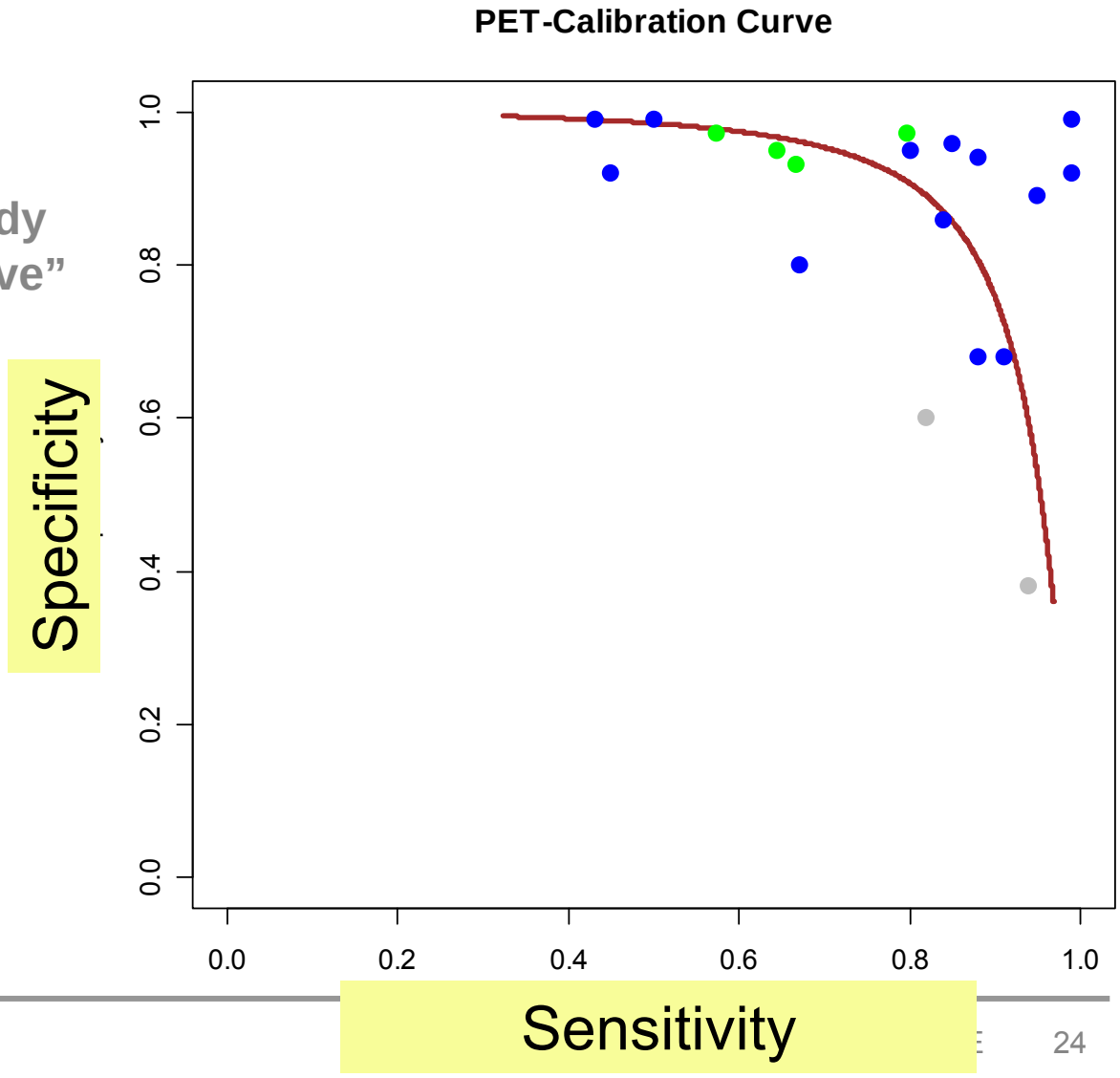


Hasenclever 2001: Protokoll für individualdatenbasierte Metaanalyse

Crude meta-analysis of diagnostic studies with PET in Hodgkin's lymphoma

Data of 13 Late PET studies
Data of 4 Early PET studies
Data from inter-observer study
a) "conservative" b) "sensitive"

Robust meta-analytic ROC-curve of sensitivity and specificity



Systematische Reviews und Metaanalysen
Definition

- Eine Metaanalyse ist ein
  - **umfassender,**
  - **objektiver,**
  - **quantitativer**
  - **systematischer**

  Review der besten verfügbaren Evidenz zu einer spezifischen Fragestellung.

Systematische Reviews und Metaanalysen: Vorgehen

- **Präzise Formulierung** der Reviewfragestellung und detaillertes Projektprotokoll mit transparenten Einschlusskriterein.
- **Extensive Literaturrecherche** nach **allen** relevanten randomiserten klinischen Studien (RCTs)
  - Datenbanken
  - Tagungsbände
  - Handsuche
  - Expertenbefragung
  - Rekusive Referenzen...
- Grafische Darstellung als „Forest plot“ zur Beurteilung und Untersuchung der **Heterogenität** der Studienergebnisse.
- **Statistisches Verfahren** (Test/Schätzung) für Kombination der Studiendaten
- **Klinische Interpretation** mit Sensitivitätsanalyse und Berücksichtigung von Nebenwirkungen etc.

Systematische Reviews und Metaanalysen
Allgemeine Ausgangssituation

- Gegeben k unabhängige Studien zu „derselben“ Fragestellung: E gegen C.

- Endpunkte der Studien seien „dieselben“

- Sei θ_i der „wahre“ Therapieeffekt in Studie i
  - Z.B. logOddsRatio, Mittelwertdifferenz, logHazardRatio ... je nach Typ des Endpunkts.

Systematische Reviews und Metaanalysen
Allgemeine Ausgangssituation II

Sei $\hat{\theta}_i$ ein Schätzer für den "wahren" Therapeieffekt θ_i in Studie i.

Je nach Fallzahl der Studie i hat $\hat{\theta}_i$ einen Standardfehler se_i.

(Wir vernachlässigen, dass se_i seinerseits geschätzt wird.)

Genaue Studien sollten ein höherers Gewicht bekommen:

Sei $w_i = \frac{1}{se_i^2}$

Es gilt:

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta_i, w_i^{-1}) \quad \text{für } i = 1,..,K$$

Systematische Reviews und Metaanalysen
Test der globalen Nullhypothese

Dann gilt nach allgemeinen Rechenregeln für Normalverteilungen :

$$\hat{\theta}_i \cdot w_i \sim \mathrm{N}(\theta_i \cdot w_i , w_i)$$

TEST : Unter der globalen Nullhypothese : H_0 : $\theta_1 = \theta_2 = ... = \theta_k = 0$ folgt

$$\sum_{i=1}^{k} \hat{\theta}_i \cdot w_i \sim \mathrm{N}(0, \sum_{i=1}^{k} w_i)$$

und also ist $$\mathrm{U} = \frac{\sum_{i=1}^{k} \hat{\theta}_i \cdot w_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^{k} w_i}}$$ standardnormalverteilt.

Systematische Reviews und Metaanalysen
Fixed effect model

SCHÄTZUNG : (Fixed effect model)

Angenommen, die Therapieeffekte sind quer Studie homogen :

$\theta_1 = \theta_2 = ... = \theta_k =: \theta$

, dann ist $$\hat{\theta} = \frac{\sum_{i=1}^{k} \hat{\theta}_i \cdot w_i}{\sum_{i=1}^{k} w_i}$$

ein Schätzer für den gemeinsamen Therapieeffekt θ.

(mit der Genauigkeit der Schätzung w_i gewichteter Mittelwert).

Ein approximatives 95% Konfidenzintervall ergibt sich zu : $\hat{\theta} \pm 1.96 \cdot \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^{k} w_i}}$

Systematische Reviews und Metaanalysen
Random effect model I

SCHÄTZUNG :(Random effect model)

Angenommen, die Therapieeffekte sind quer Studie heterogen :

Um einen Gesamteffekt - Schätzer zu konstruieren,
nehmen wir ein hierachisches Modell an :

Die Einzelstudientherapieeffekte θ_i streuen zufällig um einen Gesamteffekt θ :

$\theta_i \sim N(\theta, \tau^2)$ mit einer Varianz τ^2 , welche die Heterogenität beschreibt.

Weiterhin haben wir in jeder Studie $\hat{\theta}_i \sim N(\theta_i, w_i^{-1})$.

Systematische Reviews und Metaanalysen
Random effect model II

Für die Randverteilung von $\hat{\theta}_i$ gilt :

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta, w_i^{-1} + \tau^2).$$

Im Random - Effekt Modell hat der Fixed Effekt Schätzer $\hat{\theta}$ weiterhin Erwartungswert θ,

aber eine größere Varianz :

$$\text{var}(\hat{\theta}) = \frac{\sum w_i^2 \cdot \text{var}(\hat{\theta}_i)}{\left(\sum w_i\right)^2} = \frac{\sum w_i^2 \cdot \left(w_i^{-1} + \tau^2\right)}{\left(\sum w_i\right)^2} = \frac{1}{\left(\sum w_i\right)} + \frac{\tau^2 \sum w_i^2}{\left(\sum w_i\right)^2}$$

daher fallen im Random - Effekt Modell die Konfidenzintervalle breiter aus.

Fixed effect versus random effect model

Fixed effect

- Konsistent mit Test der globalen Nullhypothese
- Strenge Homogenitätsannahme bei Effekt unrealistisch.
- Wenn Heterogenität: Erklären!

Random effect

- Inkonsistent mit Globaltest
- Formale Berücksichtigung von Heterogenität.
- Annahme: „Studien normalverteilte Zufallsstichprobe möglicher Studien“ unrealistisch

Influence of More Extensive Radiotherapy and Adjuvant Chemotherapy on Long-Term Outcome of Early-Stage Hodgkin's Disease: A Meta-Analysis of 23 Randomized Trials Involving 3,888 Patients

By L. Specht, R.G. Gray, M.J. Clarke, and R. Peto for the International Hodgkin's Disease Collaborative Group

Purpose: **To assess the effect of more extensive radiotherapy and of adjuvant combination chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease.**

Methods: **In a collaborative worldwide systematic overview, individual patient data were centrally reviewed on 1,974 patients in eight randomized trials of more versus less extensive radiotherapy and on 1,688 patients in 13 trials of radiotherapy plus chemotherapy versus radiotherapy alone. Crude mortality data on 226 patients in two other trials of chemotherapy were also reviewed.**

Results: **More extensive radiotherapy reduced the risk of treatment failure (resistant or recurrent disease) at 10 years by more than one third (31.3% *v* 43.4% failures; $P < .00001$), but there was no apparent improvement in overall 10-year survival (77.1% *v* 77.0% alive). The addition of chemotherapy to radiotherapy halved the 10-year risk of failure (15.8% *v* 32.7%; $P < .00001$), with a small, nonsignificant improvement in survival (79.4% *v* 76.5% alive). This involved a reduction of borderline significance for deaths from Hodgkin's disease (12.3% *v* 15.4% dead at 10 years; $P = .07$), which was partly counterbalanced by a nonsignificant excess of deaths from other causes (12.4% *v* 10.0% 10-year risk).**

Conclusion: **More extensive radiotherapy fields or the addition of chemotherapy to radiotherapy in the initial treatment of early-stage Hodgkin's disease had a large effect on disease control, but only a small effect on overall survival. Recurrences could be prevented by more extensive radiotherapy or by additional chemotherapy. However, if chemotherapy had not been given initially, recurrences were generally salvageable by re-treatment with chemotherapy. Hence, less intensive primary treatment—particularly a reduction in radiotherapy fields—appears to achieve similar survival rates as more intensive treatment, although more randomized evidence is needed to confirm this.**

J Clin Oncol 16:830-843. ***© 1998 by American Society of Clinical Oncology.***

RCTs: Groß- gegen Kleinfeld Radiotherapie

APPENDIX 2A. Randomized Trials Comparing More Versus Less Extensive Radiotherapy

Trial Group	Study Start Year, Code, and Name	Period of Entry	Eligible Stages	Laparotomy	Randomized Comparison	No. Died/ Randomized
British National Lymphoma Investigation Group (BNLI)	70C1—BNLI HD 01-02[1]	70-79	IA/IIA	+	EF v IF	88/326
	—BNLI HD 03-04[1]	70-79	IA/IIA	–	EF v IF	98/209
	70C2—BNLI HD 10[1]	70-79	IB/IIB	+	TNI v MF	24/42
	—BNLI HD 11[1]	70-79	IB/IIB	–	TNI v MF	8/12
Cancer and Leukemia Group B (CALGB)	66A—CLB—6609[2]	66-71	III	+/–	VM + TNI v VM + IF	–/44
	77D—CLB—7751	77-79	I/II	+	CVPP + EF v CVPP + IF	–/14
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	77C—EORTC H-5F[3]	77-82	I/II	+	STNI v MF	20/198
Groupe d'Etudes sur la Maladie de Hodgkin	77B—H-7701[4]	77-80	IA/II_2A	–	MOPP + MF v MOPP + IF	7/79
Groupe Pierre et Marie Curie	76A—H76[5]	76-81	I/II/III	–	MOPP + (S)TNI v MOPP + IF	45/335
Institut Gustave-Roussy	64B—IGR Paris[6]	64-?	III	–	V + EF v V + IF	–/17+
Danish National Hodgkin Study (LYGRA)	69C—LYGRA I[7]	69-71	I/II	–	EF v IF	22/50
National Cancer Institute, United States	65A—NCI Baltimore[8]	65-69	I/II	+/–	TNI v EF	–/90
Radiotherapy Hodgkin's Disease Group	67B—CAN-AM RHDG[9]	67-73	I/II	+/–	MF or STNI v IF	165/542
Stanford University	62A1—L-1[10]	62-68	I/II	–	EF v IF	48/96
	62A2—L-2[10]	62-65	III	–	TNI v IF	18/22
	67A—H-1[10]	67-70	IA/IIA	+/–	(S)TNI v IF	31/63

Specht et al. JCO 1998

Involved versus extended field radiotherapy

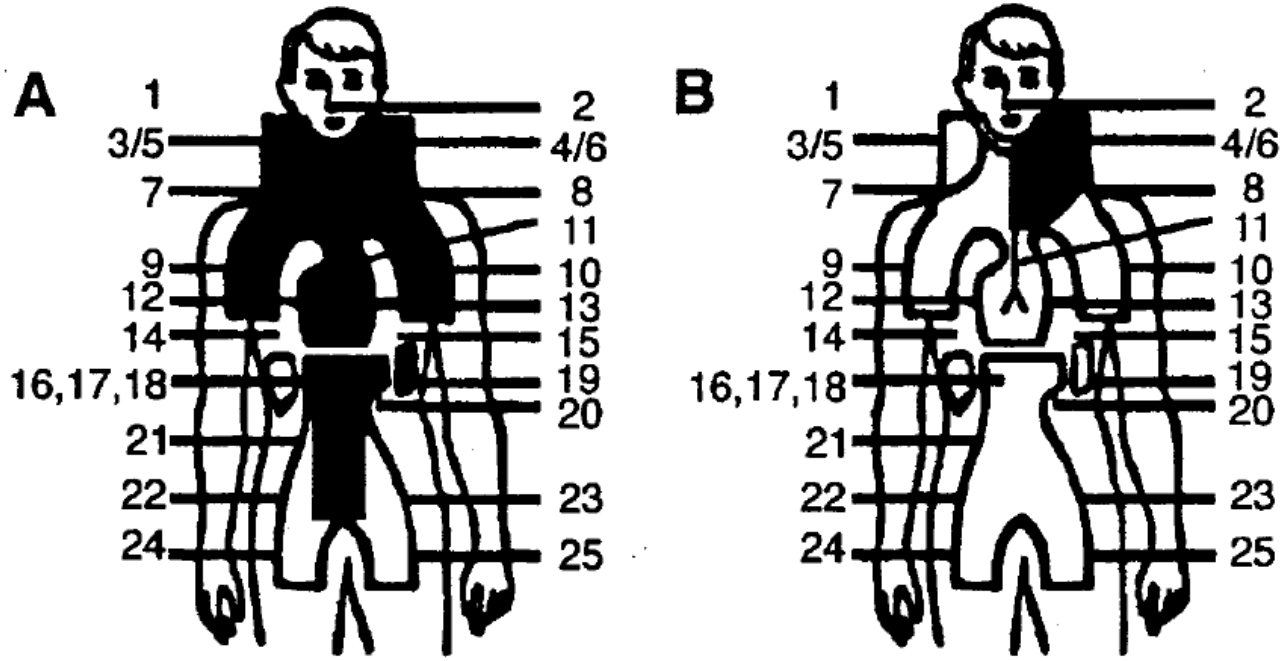
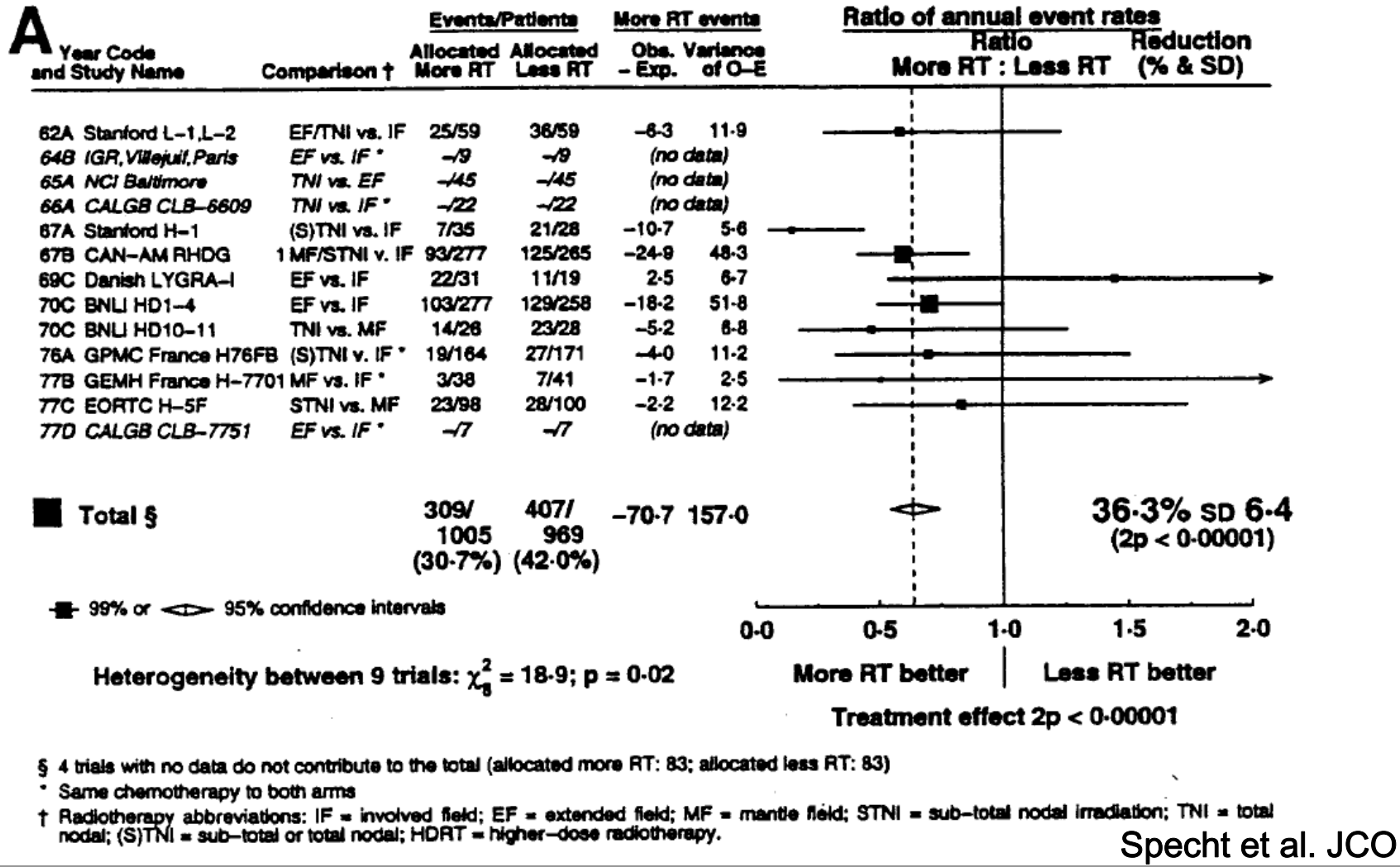


Fig 2. Radiotherapy (RT) volume for a patient with Hodgkin's disease stage I in the left neck: disease involvement lower cervical region on the left side. (A) Typical extended-field RT volume (mantle field plus the paraaortic area, splenic hilar region, and spleen); (B) for the same patient the involved-field RT volume includes the whole left neck (upper and lower cervical region plus the supra- and infraclavicular lymph node regions).

Therapieversagen (Rezidiv oder Tod)



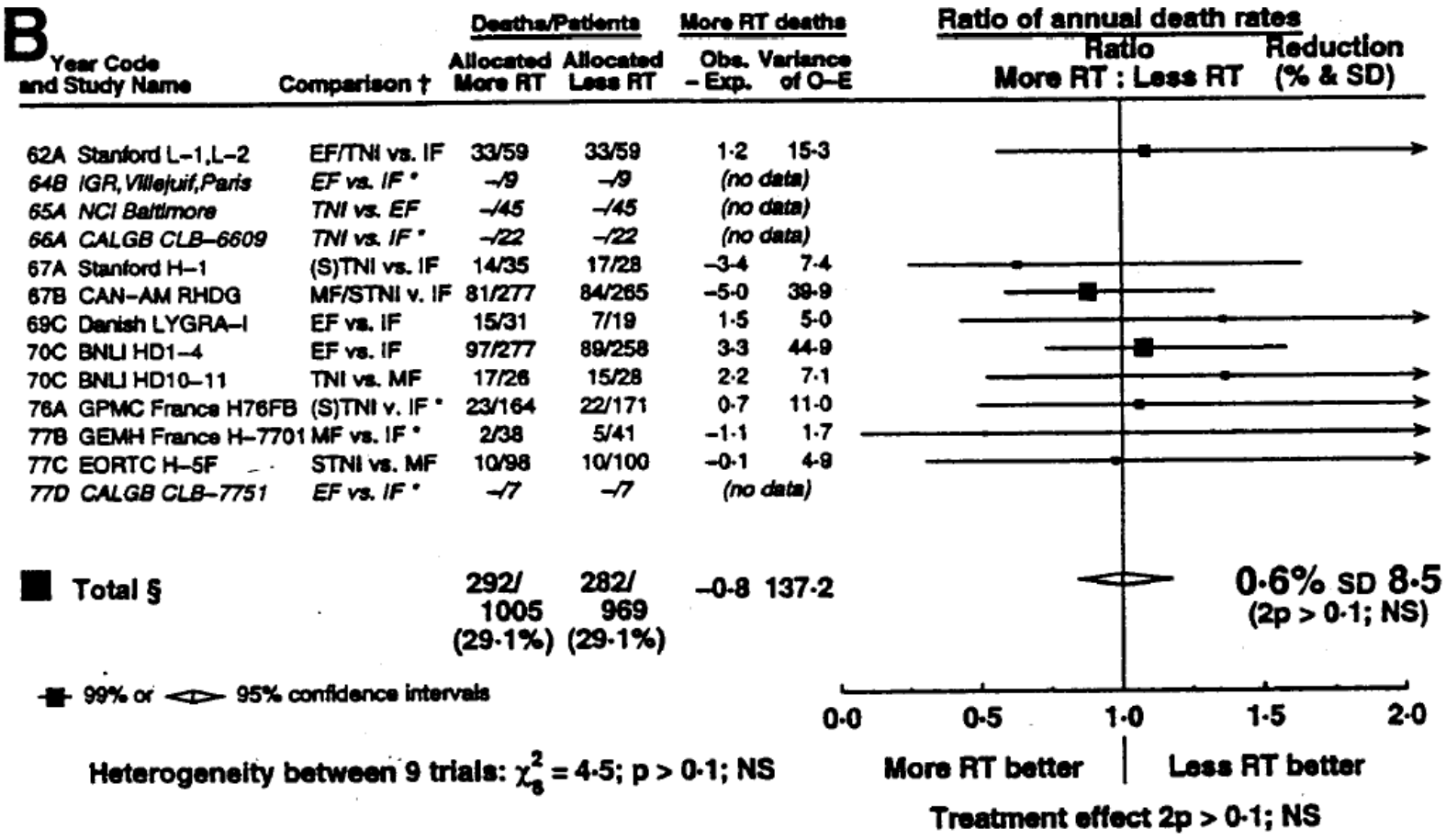
§ 4 trials with no data do not contribute to the total (allocated more RT: 83; allocated less RT: 83)

* Same chemotherapy to both arms

† Radiotherapy abbreviations: IF = involved field; EF = extended field; MF = mantle field; STNI = sub–total nodal irradiation; TNI = total nodal; (S)TNI = sub–total or total nodal; HDRT = higher–dose radiotherapy.

Specht et al. JCO 1998

Gesamtüberleben



§ 4 trials with no data do not contribute to the total (allocated more RT: 83; allocated less RT: 83)

* Same chemotherapy to both arms

† Radiotherapy abbreviations: see Figure 1A

Specht et al. JCO 1998

Individualdaten vs. Publikationsbasierte Metaanalyse

- Aus Publikationen sind die nötigen Daten oft schwer herauszulesen
  - (-> CONSORT statement)
- Viel Aufwand Individualdaten zusammenzuführen.
- Detailliertere Modellierung, Adjustierung und Subgruppenanalysen und bessere Heterogenitätsaufklärung werden möglich.

Vorteil in Krankheitskontrolle übersetzt sich nicht in Überlebensvorteil

(Kein Surrogat-Endpunkt!)

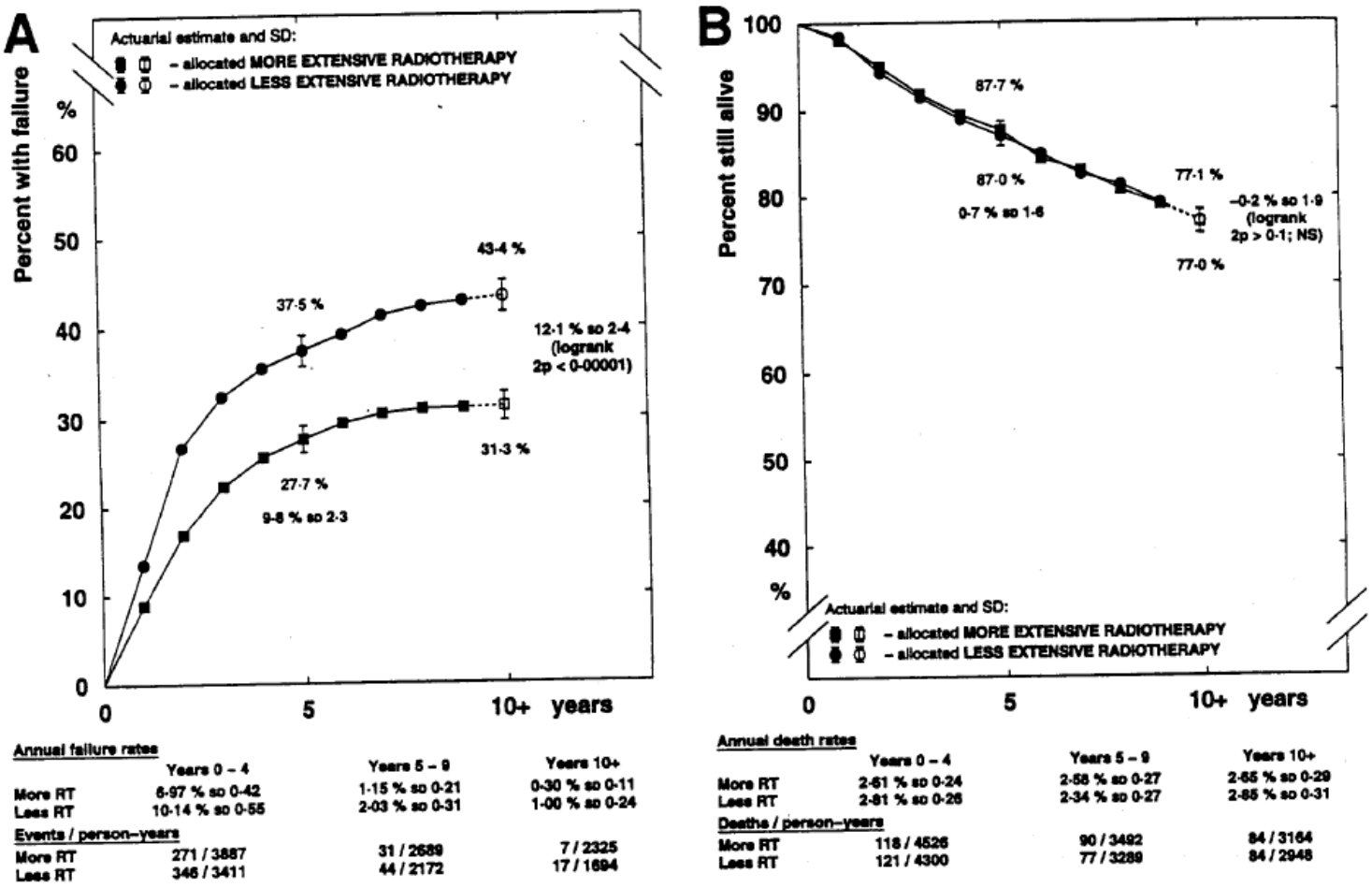
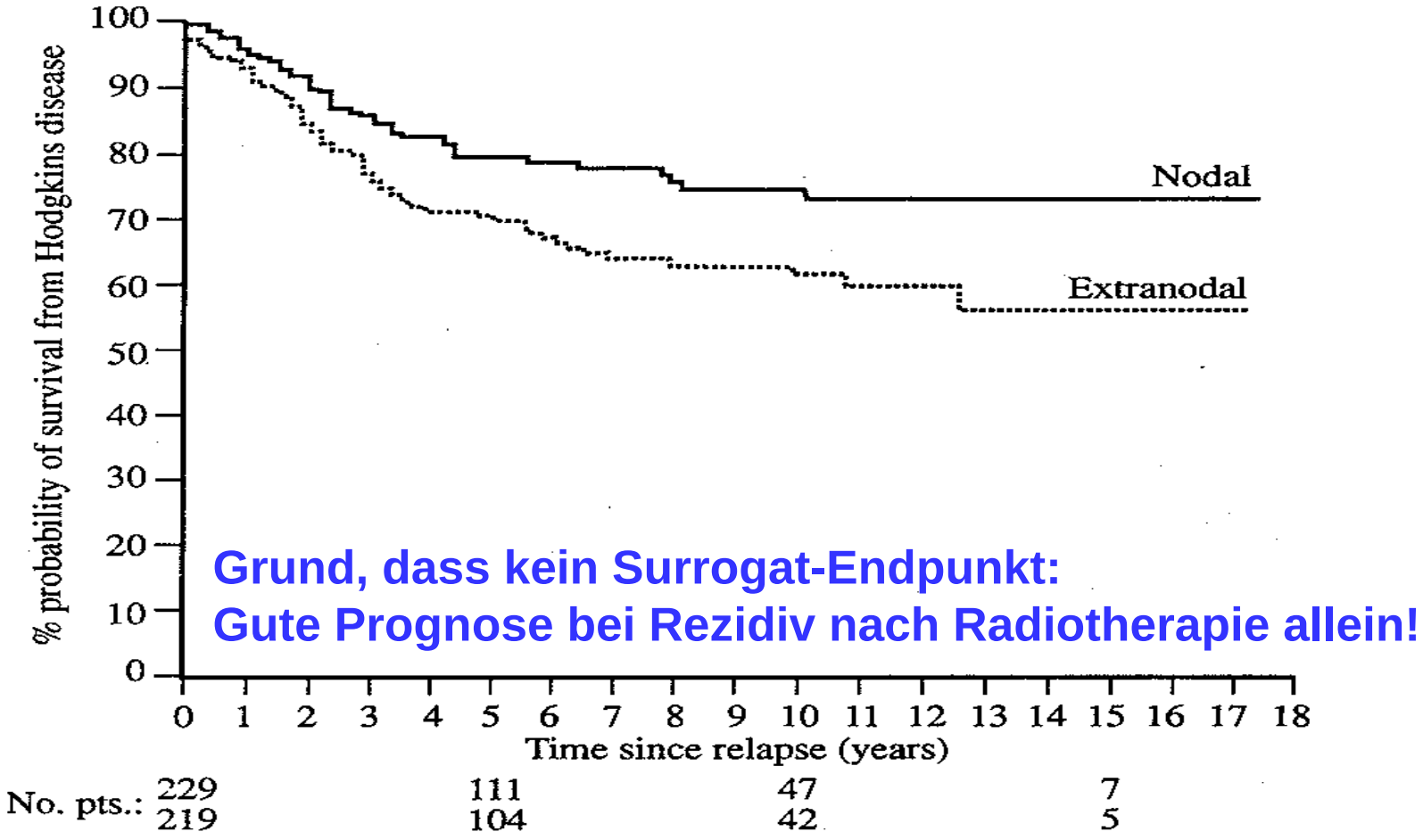


Fig 2. Risk of (A) failure and (B) survival by treatment in 8 trials of more extensive versus less extensive RT.

Specht et al. JCO 1998

Relapse after RT alone
Nodal vs extra relapse



Grund, dass kein Surrogat-Endpunkt:
Gute Prognose bei Rezidiv nach Radiotherapie allein!

Specht et al. for IDHD: Int J Radiat Oncol Biol Phys 30 (1994)

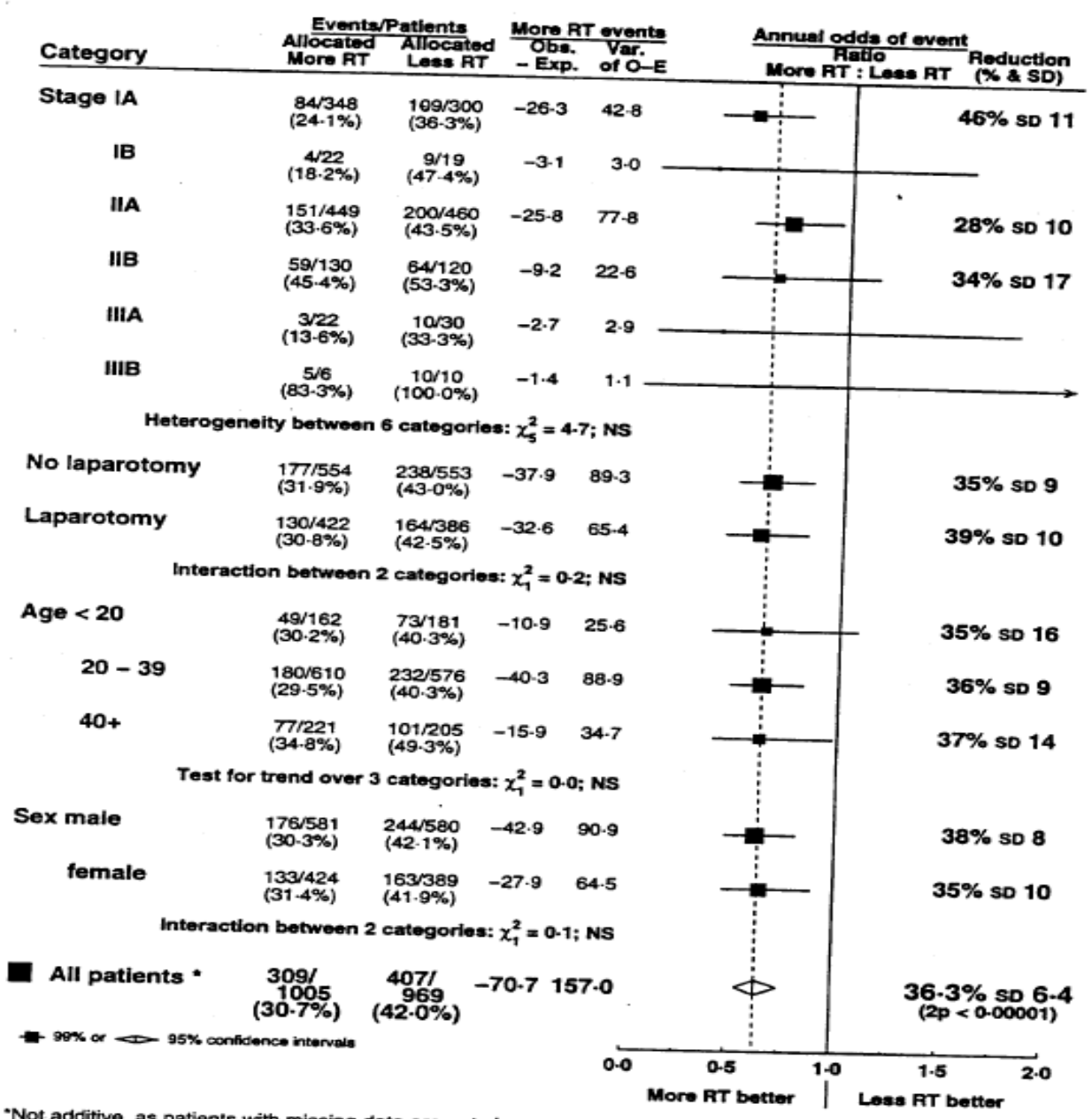


Fig 3. Effect of more extensive RT fields on the risk of treatment failure by stage, laparotomy, age, and sex. In each subgroup, the area of the black square is proportional to the amount of "information" that it provides.

Specht et al. JCO 1998

Nicht HD bedingte Todesfälle

Table 1. Causes of Death for the 360 Patients Who Died Without Recurrence of Causes Other Than Hodgkin's Disease in the Trials of More Extensive Versus Less Extensive Radiotherapy and of Adjuvant Chemotherapy

Cause of Death	More RT (n = 1,005)	Less RT (n = 969)	Unconfounded Trials		Confounded Trials	
			CT + RT (n = 236)	Same RT (n = 240)	CT + Less RT (n = 603)	More RT (n = 616)
Solid tumors	28	13	15	13	14	9
Leukemia	0	1	2	0	7	4
Non-Hodgkin's lymphoma	5	2	0	0	3	0
Pulmonary/iatrogenic	10	2	1	3	3	3
Cardiovascular	29	25	12	11	19	23
Infection	7	5	5	3	8	3
Not Hodgkin's disease	4	4	0	0	2	3
Other known cause	4	3	3	2	2	3
Unknown cause	13	5	0	0	14	10
Total deaths/person-years	100/8,441	60/6,770	38/2,810	32/2,220	72/5,273	58/4,793
Annual death rate (%)	1.18	0.89	1.35	1.44	1.37	1.21

NOTE. In each of these comparisons, allowance must be made for the first group having a considerably lower risk of recurrence and hence a longer exposure to risk of death without recurrence from non-Hodgkin's disease causes.

Abbreviations: RT, radiation; CT, chemotherapy.

Specht et al. JCO 1998

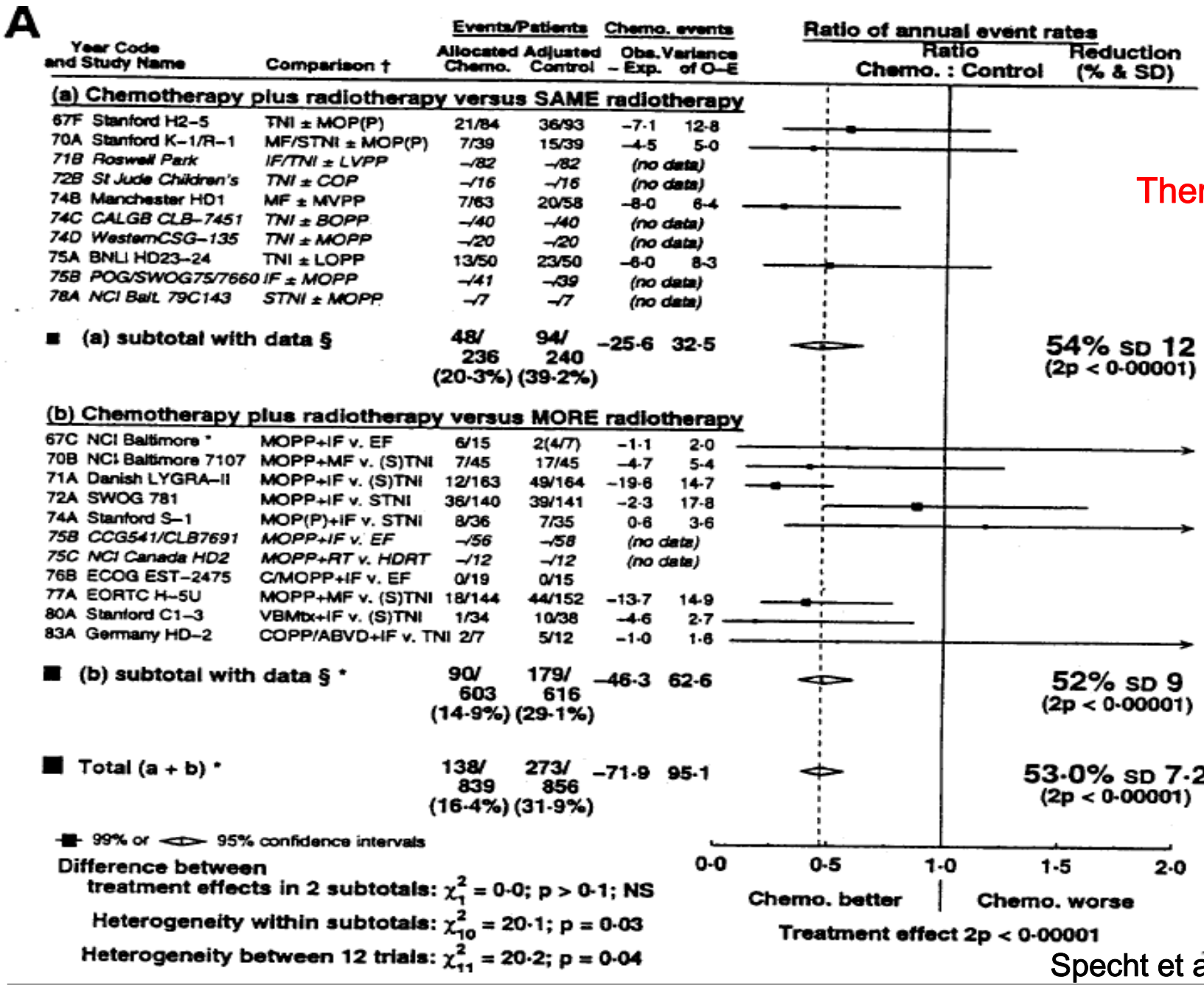
APPENDIX 2B. Randomized Trials Comparing Radiotherapy Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Radiotherapy Alone

Trial Group	Study Start Year, Code, and Name	Period of Entry	Eligible Stages	Laparotomy	Randomized Comparison	No. Randomized	No. Died
Baltimore Cancer Research Program/ National Cancer Institute	67C—NCI Baltimore[11]	67-69	I/II	−	IF + MOPP v MOPP + IF v EF	22	
	70B—BCRP-7107[12]	70-74	IA/IIA/IIIA	+	MF (+IF) + MOPP v (S)TNI	90	46
	78A—NCI 79C 143/BCRP-7824[13]	78-80	I/II/IIIA	+	STNI + MOPP v STNI	14	No data
British National Lymphoma Investigation Group (BNLI)	75A—BNLI HD 23-24[1]	75-80	IIIA	+	TNI + LOPP v TNI	100	35
Cancer and Leukemia Group B (CALGB)	74C—CLB-7451[14]	74-81	III	−	BOPP + TNI v TNI + BOPP v TNI	80	No data
Danish National Hodgkin Study (LYGRA)	71A—Danish LYGRA II[15]	71-82	I/II	+	MF + MOPP v (S)TNI	327	62
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	76B1—EST-2475A	76-77	IA/IIA	+	IF + COPP/MOPP v EF	17	1
	76B2—EST-2475B	76-77	I/II	+	EF + COPP/MOPP v TNI	17	0
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)	77A—EORTC H-5U[3]	77-82	I/II	−/+	MOPP + MF v (S)TNI	296	64
German Hodgkin Study Group (GHOST)	83A—Germany HD 2[16]	83-86	IIA	+	COPP/ABVD + IF v TNI	19	3
Intergroup Trial: Pediatric Oncology Group/South West Oncology Group/Children's Cancer Study Group/Cancer and Leukemia Group B	75B1—POG/SWOG-7560/ 7660[17]	77-81	I/II	+	IF + MOPP v IF	80*	6
	75B2—CCG-541/CALGB-7691[17]	77-81	I/II	+	IF + MOPP v EF	114*	5
Manchester Lymphoma Group	74B—Manchester HD 1[18]	74-81	I/II	+	MF + MVPP v MF	121	23
National Cancer Institute of Canada	75C—HD 2	75-	II		RT + MOPP v HDRT	24	No data
Northern California Oncology Group	86A—NCOG—8H851	86-	I/II/IIIA		IF + VBMbx v (S)TNI	15†	No data
Roswell Park Memorial Institute	71B—Roswell Park[19]	71-79	I/II/III	+/−	IF or TNI + LVPP v IF or TNI	164	No data
St Jude Children's Research Hospital	72B—St Jude Children's[20]	72-75	IIA/IIIA	+	TNI + COP v TNI	32*	4
Southwest Oncology Group (SWOG)	72A—SWOG 7821[21]	72-78	I/II	+	IF + MOPP v STNI	281	88
Stanford University Hospital	67F1-4—H2 to H-5[10]	67-74	IB/IIB/III	+	TNI + MOP(P) v TNI	177	80
	70A1—R-1[10]	70-74	IA/IIA	+	MF + MOP(P) v MF	20	7
	70A2—K-1[10]	70-74	IA/IIA	+	STNI + MOP(P) v STNI	58	21
	74A—S-1[10]	74-80	IA/IIA	+	IF + MOP(P) v STNI	71	17
	80A1-2—C1 & C2[10]	80-88	I/II	+	IF + VBMbx v STNI	58	0
	80A3—C3[10]	81-88	IIIA	+	IF + VBMbx v TNI	14	2
Western Cancer Study Group	74D—WCSG 135	74-78	II/III		TNI + MOPP v TNI	40	No data

Abbreviations: IF, involved field radiotherapy; EF, extended-field radiotherapy; TNI, total-nodal irradiation; STNI, subtotal-nodal irradiation; MF, mantle-field irradiation; RT, radiotherapy (unspecified); HDRT, higher-dose RT; MOPP, mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone; LOPP, chlorambucil, vincristine, procarbazine, and prednisone; BOPP, carmustine, vincristine, procarbazine, and prednisone; COPP, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone; MVPP, mechlorethamine, vinblastine, procarbazine, and prednisone; LVPP, chlorambucil, vinblastine, procarbazine, and prednisone; MOP(P), MOPP with optional use of prednisone; COP, cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine; ABVD, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine; VBMbx, vinblastine, bleomycin, and methotrexate; VM, vinblastine and mechlorethamine; V, vinblastine alone; CVPP, lomustine, vinblastine, procarbazine, and prednisone.

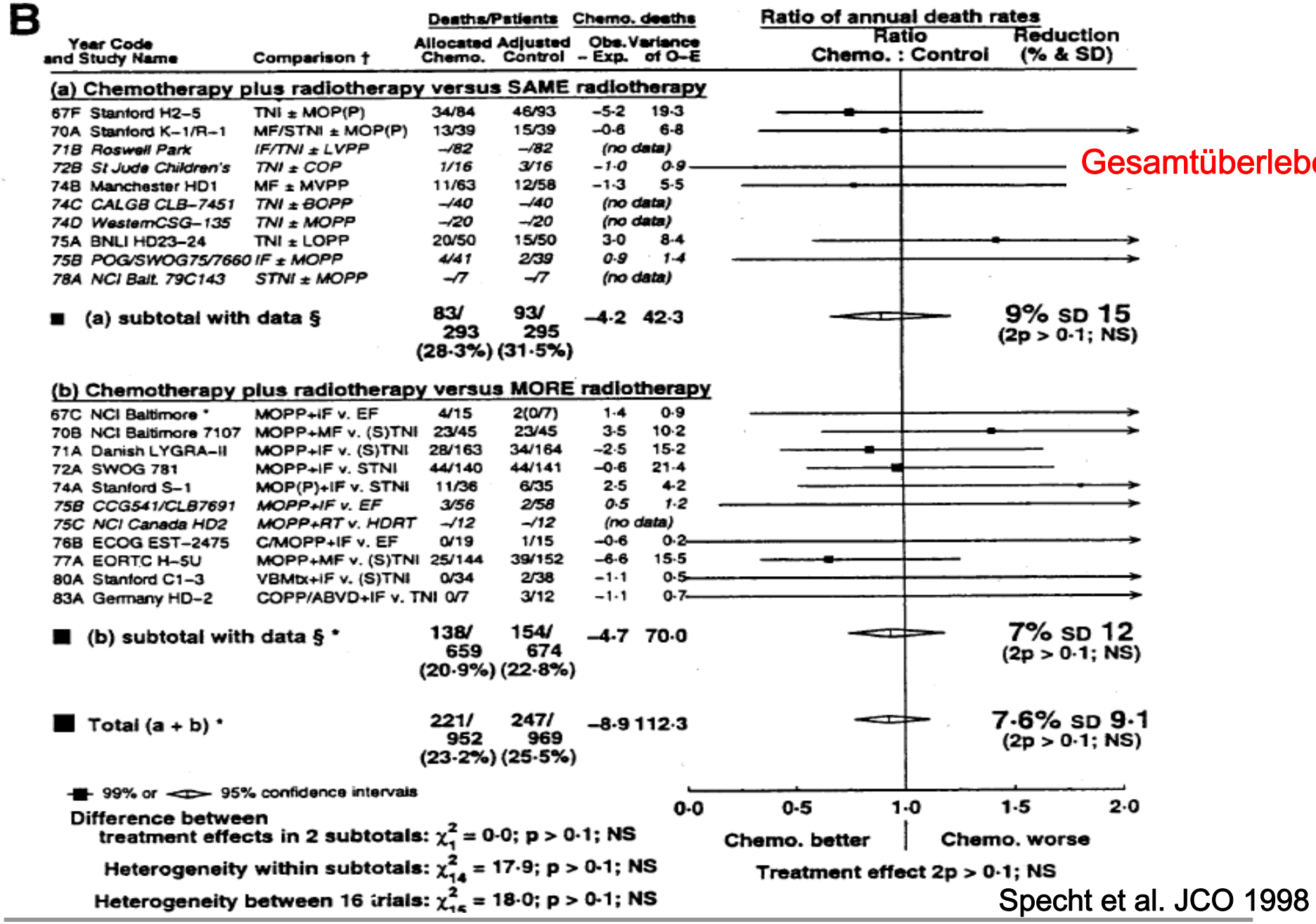
*Only tabular data available.

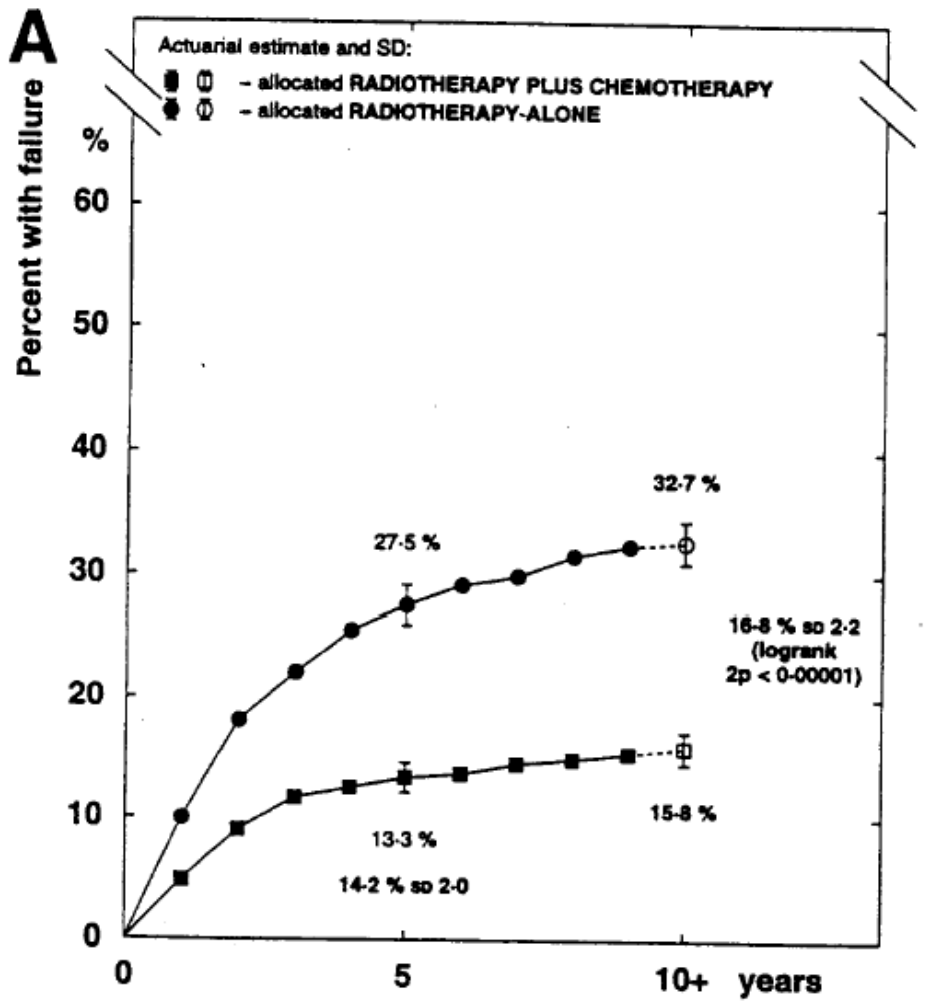
Specht et al. JCO 1998

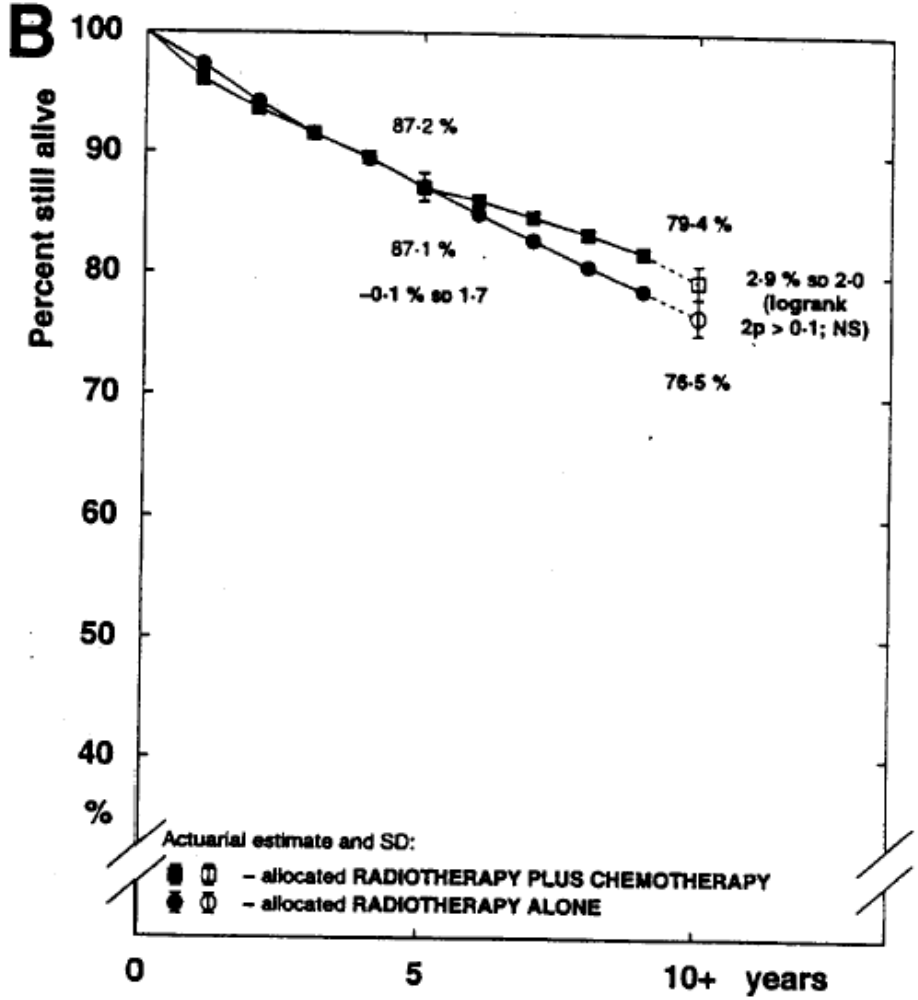


Therapieversagen

Specht et al. JCO 1998


B
Year Code and Study Name
Comparison †
Deaths/Patients
Allocated Chemo.
Adjusted Control
Chemo. deaths
Obs. – Exp.
Variance of O–E
Ratio of annual death rates
Ratio Chemo. : Control
Reduction (% & SD)
(a) Chemotherapy plus radiotherapy versus SAME radiotherapy
67F Stanford H2–5 TNI ± MOP(P) 34/84 46/93 –5·2 19·3
70A Stanford K–1/R–1 MF/STNI ± MOP(P) 13/39 15/39 –0·6 6·8
71B Roswell Park IF/TNI ± LVPP –/82 –/82 (no data)
72B St Jude Children's TNI ± COP 1/16 3/16 –1·0 0·9
74B Manchester HD1 MF ± MVPP 11/63 12/58 –1·3 5·5
74C CALGB CLB–7451 TNI ± BOPP –/40 –/40 (no data)
74D WesternCSG–135 TNI ± MOPP –/20 –/20 (no data)
75A BNLI HD23–24 TNI ± LOPP 20/50 15/50 3·0 8·4
75B POG/SWOG75/7660 IF ± MOPP 4/41 2/39 0·9 1·4
78A NCI Balt. 79C143 STNI ± MOPP –/7 –/7 (no data)
(a) subtotal with data § 83/293 (28·3%) 93/295 (31·5%) –4·2 42·3
9% SD 15
(2p > 0·1; NS)
(b) Chemotherapy plus radiotherapy versus MORE radiotherapy
67C NCI Baltimore * MOPP+IF v. EF 4/15 2(0/7) 1·4 0·9
70B NCI Baltimore 7107 MOPP+MF v. (S)TNI 23/45 23/45 3·5 10·2
71A Danish LYGRA–II MOPP+IF v. (S)TNI 28/163 34/164 –2·5 15·2
72A SWOG 781 MOPP+IF v. STNI 44/140 44/141 –0·6 21·4
74A Stanford S–1 MOP(P)+IF v. STNI 11/36 6/35 2·5 4·2
75B CCG541/CLB7691 MOPP+IF v. EF 3/56 2/58 0·5 1·2
75C NCI Canada HD2 MOPP+RT v. HDRT –/12 –/12 (no data)
76B ECOG EST–2475 C/MOPP+IF v. EF 0/19 1/15 –0·6 0·2
77A EORTC H–5U MOPP+MF v. (S)TNI 25/144 39/152 –6·6 15·5
80A Stanford C1–3 VBMtx+IF v. (S)TNI 0/34 2/38 –1·1 0·5
83A Germany HD–2 COPP/ABVD+IF v. TNI 0/7 3/12 –1·1 0·7
(b) subtotal with data § * 138/659 (20·9%) 154/674 (22·8%) –4·7 70·0
7% SD 12
(2p > 0·1; NS)
Total (a + b) * 221/952 (23·2%) 247/969 (25·5%) –8·9 112·3
7·6% SD 9·1
(2p > 0·1; NS)
99% or 95% confidence intervals
0·0
0·5
1·0
1·5
2·0
Chemo. better
Chemo. worse
Treatment effect 2p > 0·1; NS
Difference between treatment effects in 2 subtotals: χ^2_1 = 0·0; p > 0·1; NS
Heterogeneity within subtotals: χ^2_{14} = 17·9; p > 0·1; NS
Heterogeneity between 16 trials: χ^2_{15} = 18·0; p > 0·1; NS
Gesamtüberleben
Specht et al. JCO 1998





Annual failure rates

	Years 0 – 4	Years 5 – 9	Years 10+
Chemo.	3·04 % so 0·29	0·66 % so 0·16	0·54 % so 0·17
Control	6·81 % so 0·45	1·68 % so 0·28	0·31 % so 0·14

Events / person–years

Chemo.	110 / 3618	18 / 2721	10 / 1838
Control	227 / 3332	37 / 2199	5 / 1620

Annual death rates

	Years 0 – 4	Years 5 – 9	Years 10+
Chemo.	2·76 % so 0·27	1·58 % so 0·23	3·08 % so 0·39
Control	2·76 % so 0·27	2·73 % so 0·31	2·66 % so 0·36

Deaths / person–years

Chemo.	105 / 3804	46 / 2909	62 / 2012
Control	107 / 3871	78 / 2859	55 / 2067

Specht et al. JCO 1998

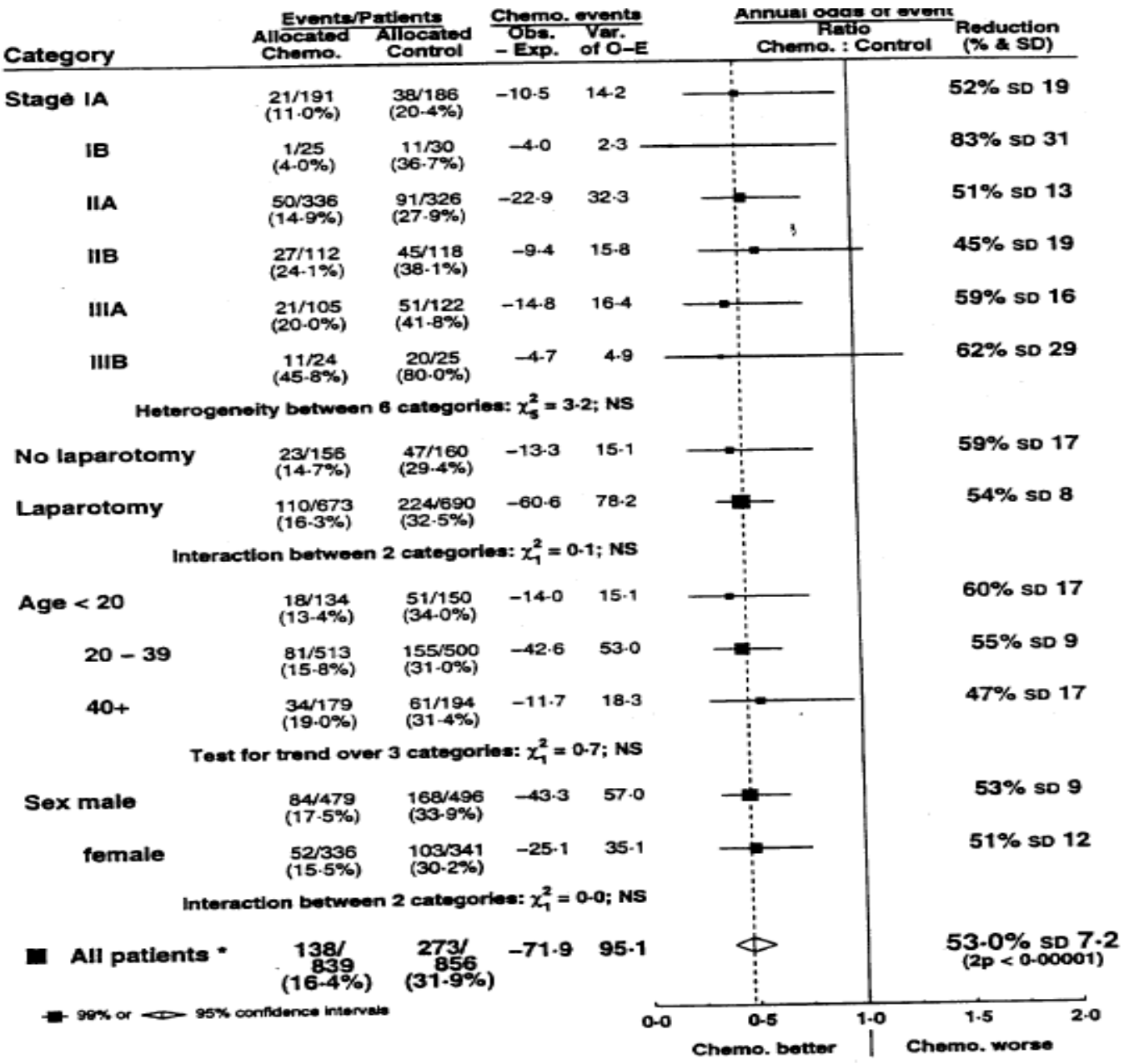


Fig 6. Effect of adding chemotherapy to RT on the risk of treatment failure by stage, laparotomy, age, and sex. See legend to Fig 3.

Subgruppen-analyse

Specht et al. JCO 1998

Lernziele

- Systematischer Review
- Grundbegriffe der Metaanalyse
  - Fixed effect vs. random effect
  - Forest-Plot
  - Publikations vs. Individualdaten basierte MA
- CAVE: Publication Bias
- Bsp: Zeit bis Therapieversagen kein Surrogat-Endpunkt fürs Überleben beim frühen HD.

Literatur

- A. Whitehead, J. Whitehead (1991): A General Parametric Approach to the Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Statistics in Medicine 10: 1665-77
- L. Specht, R.G. Gray, M.J. Clarke, R. Peto (1998): Influence of More Extensive Radiotherapy and Adjuvant Chemotherapy on Long-Term Outcome of Early-Stage Hodgkin's Disease. Journal of clinical oncology 16: 830-843
- M Egger et al (Eds): Systematic Reviews in Health Care. BMJ 2001
- http://www.cochrane.org/admin/manual.htm
  (Manual for systematic Review)