

# Meta-analiza

---

Socialna farmacija 2010/2011, 3.letnik EMŠF

*Asist. dr. Igor Locatelli, mag. farm.*

Ljubljana, 28. 10. 2010

# Definicija meta-analize

---

- Meta-analiza je statistična analiza, v kateri združujemo rezultate več že izvedenih in med seboj primerljivih znanstvenih raziskav, ki smo jih predhodno sistematično zbrali.
- Znanstvene raziskave -> klinične raziskave
- Namen  
Dobiti objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka nekega zdravstvenega posega (npr. farmakološke terapije).
- Izivi
  - Sistematični (metodološki) pregled literature – celotni zajem
  - Selekcija pridobljenih kliničnih raziskav – zagotoviti ustreznost
  - Oceniti primerljivost rezultatov pridobljenih raziskav

**?seštevanje jabolk in hrušk?**

# Zakaj je raziskav, ki vključujejo meta-analizo vedno več?

---

- Množičnost virov in podatkov
  - 1940: 2300 biomedicinskih revij
  - 1990: več kot 23000 biomedicinskih revij
  
- Različne raziskave na isto temo pogosto dajejo neskladne (nasprotujoče) rezultate.

?



**SISTEMATIČNI PREGLED  
in/ali  
IZVEDBA META-ANALIZE**

- EBM: na izsledkih temelječa medicina
-

# Koraki sistematičnega pregleda

---

1. Definiranje raziskovalnega problema
2. Iskanje literature:
  - klinične raziskave in pregledni članki
  - jezik (samo angleščina?)
3. Selekcija kliničnih raziskav
  - različne vrste kliničnih raziskav
  - različni načrti raziskav (protokoli, primarni izidi)
4. Priprava povzetka posamezne raziskave
5. Statistična obdelava podatkov - meta-analiza

# Iskanje literature

---

## BIOMEDICINSKE PODATKOVNE BAZE:

- MEDLINE,
- Cochrane,
- Embase,
- Cancerlite,
- itd.

## DRUGI VIRI:

- Medicinske knjige
  - Mnenja strokovnega panela
  - Zdravstvene kartoteke
-

# Selekcija raziskav

---

Problem različnih protokolov kliničnih raziskav.

Primer:

Krvni tlak podan v mmHg, PSI ali kPa  
(kaj je to?)

Enkratno merjenje krvnega tlaka

24 urno merjenje krvnega tlaka ("Holter")

Merjenje krvnega tlaka

Merjenje celotne aktivnosti srca (EKG)

---

# Priprava povzetka raziskave

---

- Splošni podatki
    - Avtor
    - Revija
    - Leto objave
  - Vrsta raziskave (experimentalna, opazovalna)
  - Načrt raziskave
    - Število preiskovancev
    - Randomizacija, navzkrižni načrt
    - Trajanje
    - Enojno/dvojno slepa
  - Zapis primarnega izida oz. rezultata raziskave
-

# Rezultati kliničnih raziskav vs. rezultat meta-analize

---

## Rezultat posamezne raziskave:

- Sprememba zvezne spremenljivke (npr. krvni tlak, LDL, itd)
- Sprememba števila dogodkov
  - Razmerje tveganja (*risk ratio*)
  - Razmerje obetov (*odds ratio*)
  - Razlika tveganj (*risk difference*)

## Rezultat meta-analize:

- Povprečna sprememba zvezne spremenljivke
  - Skupno razmerje tveganja
  - Skupno razmerje obetov
  - Skupna razlika tveganja
-



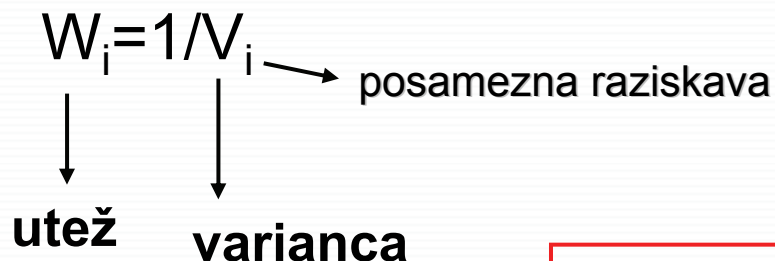
# Koncept meta-analize

---

“Obtežitev” posamezne raziskave glede na variabilnost rezultatov (izida) raziskave.



povezana z velikostjo vzorca v raziskavi



Splošna formula:

$$D = \frac{\sum w_i \cdot d_i}{\sum w_i}$$

skupni oz. celokupni učinek ←

učinek posamezne raziskave

utež posamezne raziskave

# Enostavno združevanje podatkov

- Enostavno združevanje podatkov ("naive-pooled approach"), da lahko napačne rezultate:

Študija	Zdravljeni			Kontrola			Razmerje tveganj
	Smrti	N	Tveganje (%)	Smrti	N	Tveganje (%)	
1	20	100	20	40	100	40	$20/40=0,50$
2	50	500	10	20	100	20	$10/20=0,50$
Skupaj	70	600	11,7	60	200	30	$11,7/30=0,39$

pravilen rezultat  
je 0.50

# Statistični modeli v meta-analizi

---

- MODEL STALNIH UČINKOV (fixed effects model)
- MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV (random effects model)

# Model stalnih učinkov

---

- Temelji na predpostavki, da zajete raziskave ocenjujejo isti učinek (rezultat raziskav so vzorčne vrednosti iste populacije).
- Upošteva zgolj variabilnost znotraj posameznih raziskav.

# Model naključnih učinkov

---

- Temelji na predpostavki, da rezultate raziskav smatramo kot naključni vzorec iz različnih populacij raziskav, ki imajo različne učinke.
- Poleg variabilnosti znotraj vsake raziskave se upošteva tudi variabilnost med študijami.
- Daje bolj konzervativno oceno, manjše študije imajo relativno veliko težo.

# Katera vrsta modela?

---

- V primeru, da so raziskave homogene, dasta oba modela skoraj identičen rezultat, zato izbira ni pomembna.
  
  - V primeru, da so raziskave heterogene, je potrebno pregledati možne vzroke za heterogenost in o njih poročati. Možni vzroki:
    - Razlike v protokolih kliničnih raziskav (npr. vključitveni in izključitveni kriterij za zajem bolnikov)
    - Razlike med posameznimi skupinami bolnikov (npr. komorbidna stanja)
    - Identifikacija in izločitev izstopajočih raziskav.
  
  - V primeru, da so raziskave heterogene in vzrokov ni mogoče najti, uporabimo model naključnih učinkov.
-

# Homogenost rezultatov raziskav

---

- Kadar obstaja velika variabilnost med rezultati raziskav, je meta-analiza lahko napačna
- Test heterogenosti:  
H0: raziskave so homogene

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^m w_i (\Theta_i - \Theta)^2$$

d.f. = m-1

skupni učinek

učinek posamezne študije

# Meta-analiza zvezne spremenljivke

---

- Krvni tlak, holesterol (c-LDL), stopnja depresije...
- Koraki analize:
  - Določi se uteženo povprečje razlike med zdravljeno in kontrolno skupino bolnikov.
  - S Q-statistiko se testira hipoteza o homogenosti učinka.
  - Če ni statistično dokazane heterogenosti učinka, se izračuna 95% interval zaupanja.



# Primer 1: azatioprin

---

- Sprememba na Kurtzke-jevi skali (EDSS) po dveh letih zdravljenja multiple skleroze z azatioprinom.

EDSS (Expanded Disability Status Scale): 0-zdrav, 10-smrt zaradi MS. Multipla skleroza je progresivna bolezen, zato pri kontrolni skupini pričakujemo porast ocene EDSS.

Študija	Zdravljeni			Kontrola		
	Povprečje	st.dev.	N	Povprečje	st.dev.	N
1	0,30	1,26	162	0,42	1,28	175
2	0,17	0,90	15	0,83	0,98	20
3	0,20	1,10	30	0,45	1,12	32
4	0,17	1,38	27	0,42	1,36	25

- Kolikšna je povprečna sprememba na skali ob zdravljenju z azatioprinom?

# Primer 1: azatioprin

---

## 1. Razlika med kontrolno in zdravljeno skupino:

raziskava 1:  $0,42 - 0,30 = 0,12$

raziskava 2:  $0,83 - 0,17 = 0,66$

raziskava 3:  $0,45 - 0,20 = 0,25$

raziskava 4:  $0,42 - 0,17 = 0,25$

$$\text{varianca}_s = \left( \frac{SD_C^2}{n_C} \right) + \left( \frac{SD_Z^2}{n_Z} \right)$$

## 2. Skupna varianca za posamezno raziskavo:

raziskava 1:  $(1,28)^2/175 + (1,26)^2/162 = 0,019$

raziskava 2:  $(0,98)^2/20 + (0,90)^2/15 = 0,102$

raziskava 3:  $(1,12)^2/32 + (1,10)^2/30 = 0,080$

raziskava 4:  $(1,36)^2/25 + (1,38)^2/27 = 0,145$

# Primer 1: azatioprin

---

## 3. Uteži:

Raziskava 1:  $1/0,019=52,63$

Raziskava 2:  $1/0,102=9,80$

Raziskava 3:  $1/0,080=12,50$

Raziskava 4:  $1/0,145=6,90$

Razlika (K-Z):

raziskava 1: 0,12

raziskava 2: 0,66

raziskava 3: 0,25

raziskava 4: 0,25

$$\text{povprečna razlika} = \frac{\sum(\text{utež}_i \times \text{razlika}_i)}{\sum \text{utež}_i}$$

## 4. Povprečna razlika (kontrola – zdravljeni):

$$\frac{(52,63 \times 0,12 + 9,80 \times 0,66 + 12,50 \times 0,25 + 6,90 \times 0,25)}{(52,63 + 9,80 + 12,50 + 6,90)} = 0,22$$

# Primer 1: azatioprin

---

## 5. Homogenost raziskav: Q-statistika

$$Q = \sum utež_i \times (razlika_i - povprečna\ razlika)^2 \quad \longrightarrow \quad \text{hi-kvadrat porazdelitev}$$

$$\text{Raziskava 1: } 52,68 \times (0,12 - 0,22)^2 = 0,527$$

$$\text{Raziskava 2: } 9,80 \times (0,66 - 0,22)^2 = 1,901$$

$$\text{Raziskava 3: } 12,50 \times (0,25 - 0,22)^2 = 0,013$$

$$\text{Raziskava 4: } 6,90 \times (0,25 - 0,22)^2 = 0,007$$

$$Q = 2,448$$

$$Q_{\text{tab}; d.f.=3} = 7,815 \quad \longrightarrow \quad \mathbf{H_0 \text{ ne zavržemo}}$$

# Primer 1: azatioprin

---

6. Izračun 95% intervala zaupanja (I.Z.) za povprečno razliko (K-Z):

$$95\% \text{ I.Z.} = \text{povprečna razlika} \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{\sum \text{utež}_i}}$$

$$\text{spodnja meja} = 0.22 - 1.96 * \sqrt{(1/81.83)} = 0.003$$

$$\text{zgornja meja} = 0.22 + 1.96 * \sqrt{(1/81.83)} = 0.44$$

# Primer 2:

## Meta-analiza nezvezne spremenljivke

Proučevanje povezave med pljučnim rakom in pasivnim kajenjem pri ženskah

$$OR = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}} =$$

$$OR = \frac{90 * 157}{245 * 44} = 1.31$$

	Izpostavljeni	Neizpostavljeni	Skupno
<b>Raziskava 1</b>			
Primeri raka	90	44	134
Brez primerov raka	245	157	402
Skupno	335	201	536
OR=1,31			
<b>raziskava 2</b>			
Primeri raka	115	84	199
Brez primerov raka	152	183	335
Skupno	267	267	534
OR=1,65			

# Primer 2: Meta-analiza nezvezne spremenljivke

□ Izračun 95% I.Z. za razmerje obetov:

$$95\% \text{ I.Z.} = e^{\ln(\text{OR}) \pm 1,96 * \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

$$95\% \text{ I.Z.} = e^{\ln(1.31) \pm 1,96 * \sqrt{\frac{1}{90} + \frac{1}{44} + \frac{1}{245} + \frac{1}{157}}}$$

	Izpostavljeni	Neizpostavljeni	Skupno
<b>Raziskava 1</b>			
Primeri raka	90	44	134
Brez primerov raka	245	157	402
Skupno	335	201	536
OR=1,31			
95% I.Z.=0,85-2,02			
<b>raziskava 2</b>			
Primeri raka	115	84	199
Brez primerov raka	152	183	335
Skupno	267	267	534
OR=1,65			
95% I.Z.=1,14-2,39			

# 1. MANTEL-HAENZELova metoda

	Izpostavljeni	Neizpostavljeni	Skupno
Zboleli	$a$	$b$	$g$
Zdravi	$c$	$d$	$h$
Skupno	$e$	$f$	$n$

skupno razmerje obetov:  $OR_{MH} = \frac{\sum (utež_i \times OR_i)}{\sum utež_i}$

razmerje obetov posamezne raziskave:  $OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$

utež posamezne raziskave:  $utež_i = \frac{1}{varianca_i}$       varianca<sub>i</sub> =  $\frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$

ocena skupnega razmerja obetov:  $95\%I.Z. = e^{\ln OR_{MH} \pm 1.96 \sqrt{varianca OR_{MH}}}$



# 1. MANTEL-HAENZELova metoda

---

## 1. Obeti:

Raziskava 1: 1,31 [95% I.Z.: 0,85 – 2,02]

Raziskava 2: 1,65 [95% I.Z.: 1,14 – 2,39]

$$varianca_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

## 2. Varianca:

Raziskava 1: varianca 1 =  $536 / (44 \times 245) = 0,050$

Raziskava 2: varianca 2 =  $534 / (84 \times 152) = 0,042$

## 3. Utež:

Raziskava 1: utež 1 =  $1 / 0,050 = 20,00$

Raziskava 2: utež 2 =  $1 / 0,042 = 23,81$

# 1. MANTEL-HAENZELova metoda

---

4. Skupno razmerje obetov:  $OR_{MH} = \frac{\sum (utež_i \times OR_i)}{\sum utež_i}$

$$OR_{MH} = (20,00 \times 1,31 + 23,81 \times 1,65) / (20,00 + 23,81) = 1,49$$

5. Varianca  $OR_{MH} = 0,019$

6. 95% I.Z.:  $95\% I.Z. = e^{\ln OR_{MH} \pm 1,96 \sqrt{\text{varianca } OR_{MH}}}$

$$\text{spodnja meja} = e^{0,399 - (1,96 \times \sqrt{0,019})} = 1,14$$

$$\text{zgornja meja} = e^{0,399 + (1,96 \times \sqrt{0,019})} = 1,95$$

Rezultat:  $OR_{MH} = 1,49$  (95% I.Z.: 1,14 - 1,95)

---

## 2. PETO-va metoda

---

- Modifikacija Mantel-Haenzelove metode – računsko enostavnejša.
- Ravno tako potrebni podatki v obliki 2\*2 kontingenčne tabele.
- Kakor M-H metoda se uporablja za izračun skupnega učinka, merjenega kot razmerje tveganja ali obetov.

### 3. Meta-analiza rezultatov, ki so podani v obliki 95% intervalov zaupanja

---

skupni učinek: 
$$\ln OR = \frac{\sum (\text{utež}_i \times \ln OR_i)}{\sum \text{utež}_i}$$

utež posamezne študije: 
$$\text{utež}_i = \frac{1}{\text{varianca } OR_i}$$

spodnja meja intervala zaupanja pri posamezni raziskavi

$$\text{varianca } OR_i = \left[ \frac{\ln(OR_i / OR_{\text{low}})}{1,96} \right]^2$$

razmerje obojev posamezne raziskave

95% interval zaupanja skupnega učinka:

$$95\% \text{ I.Z.} = e^{\ln OR \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{\sum \text{utež}_i}}}$$

### 3. Meta-analiza rezultatov, ki so podani v obliki 95% intervalov zaupanja

---

1. Raziskava 1:  $\ln OR_1 = \ln 1,31 = 0,270$   
Raziskava 2:  $\ln OR_2 = \ln 1,65 = 0,501$
  2. Varianca 1:  $(\ln(1,31/0,85)/1,96)^2 = 0,049$   
Varianca 2:  $(\ln(1,65/1,14)/1,96)^2 = 0,036$
  3. Utež 1 =  $1/0,049 = 20,41$   
Utež 2 =  $1/0,036 = 27,78$
  4.  $\ln OR = (20,41*0,270+27,78*0,501)/(20,41+27,78) = 0,403$   
 $OR = e^{0.403} = 1.50$
-

# Meta-analiza rezultatov, ki so podani v obliki 95% intervalov zaupanja

---

5. 95% I.Z. za OR = 1,50:

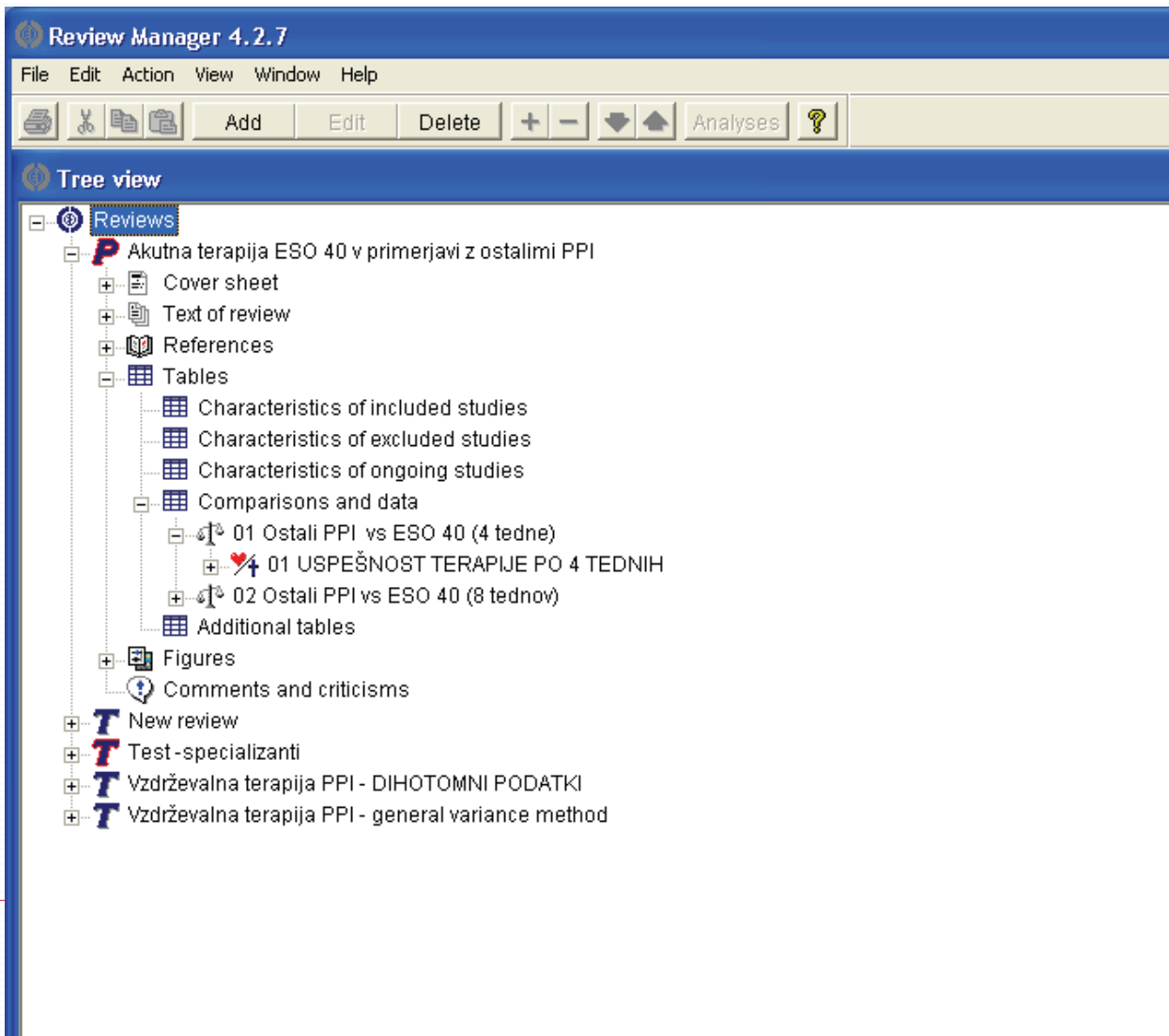
$$\text{spodnja meja} = e^{0,403 - (1,96 * \sqrt{1/(20,41 + 27,78)})} = 1,13$$

$$\text{zgornja meja} = e^{0,403 + (1,96 * \sqrt{1/(20,41 + 27,78)})} = 1,98$$

M-H metoda: 1.49 (95% I.Z.: 1,14 - 1,95)

# Review Manager

## Program za meta-analizo



- [-] Reviews
  - [-] Akutna terapija ESO 40 v primerjavi z ostalimi PPI
    - [-] Cover sheet
    - [-] Text of review
    - [-] References
    - [-] Tables
      - [-] Characteristics of included studies
      - [-] Characteristics of excluded studies
      - [-] Characteristics of ongoing studies
      - [-] Comparisons and data
        - [-] 01 Ostali PPI vs ESO 40 (4 tedne)
          - [-] 01 USPEŠNOST TERAPIJE PO 4 TEDNIH
            - [-] 01 Sub-category
              - [-] Castell 2002
              - [-] Howden 2002
              - [-] Kahrilas 2000a
              - [-] Labenz 2005
              - [-] Richter 2001
              - [-] Schmitt 2006
            - [-] 02 Ostali PPI vs ESO 40 (8 tednov)
          - [-] Additional tables
    - [-] Figures
    - [-] Comments and criticisms
  - [-] New review
  - [-] Test -specializanti
  - [-] Vzdrževalna terapija PPI - DIHOTOMNI PODATKI
  - [-] Vzdrževalna terapija PPI - general variance method

**Dichotomous data (Akutna terapija ESO 40 v primerjavi z ostalimi ...)**

Comparison: 01 Ostali PPI vs ESO 40 (4 tedne)

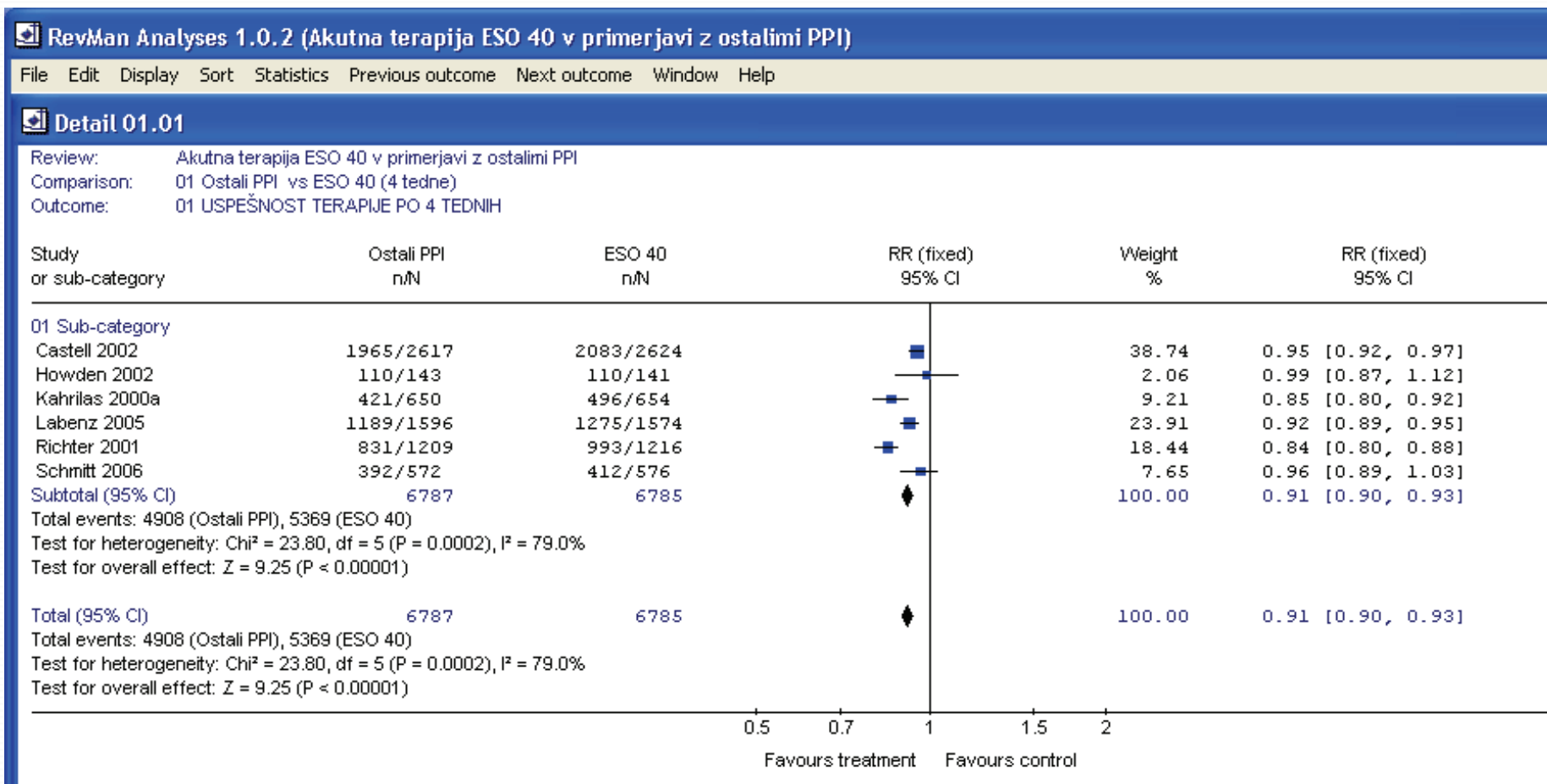
Outcome: 01 USPEŠNOST TERAPIJE PO 4 TEDNIH

Sub-category: 01 Sub-category

Study ID	Ostali PPI:		ESO 40:		Order
	n	N	n	N	
Castell 2002	1965	2617	2083	2624	1
Howden 2002	110	143	110	141	2
Kahrilas 2000	421	650	496	654	3
Labenz 2005	1189	1596	1275	1574	5
Richter 2001	831	1209	993	1216	6
Schmitt 2006	392	572	412	576	7



# Rezultat meta-analize (RR)



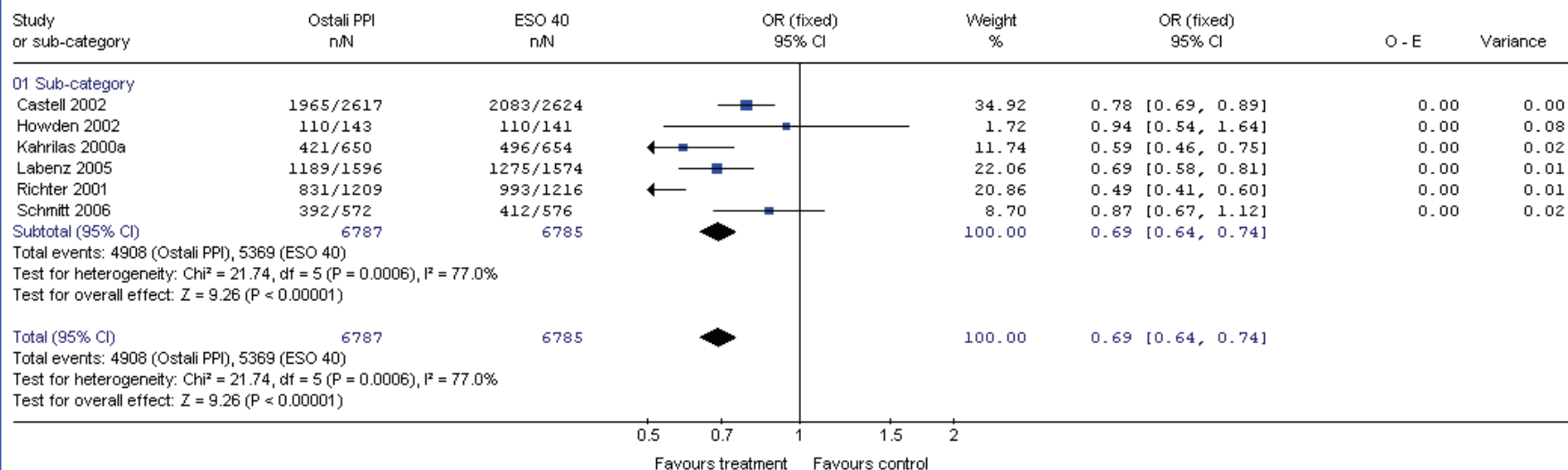
# Rezultat meta-analize (OR)

## RevMan Analyses 1.0.2 (Akutna terapija ESO 40 v primerjavi z ostalimi PPI)

File Edit Display Sort Statistics Previous outcome Next outcome Window Help

### Detail 01.01

Review: Akutna terapija ESO 40 v primerjavi z ostalimi PPI  
 Comparison: 01 Ostali PPI vs ESO 40 (4 tedne)  
 Outcome: 01 USPEŠNOST TERAPIJE PO 4 TEDNIH



# Pomanjkljivosti meta-analiz

---

## □ Kritike:

- seštevanje hrušk in jabolk: združevanje raziskav z različnimi načrti
- meta-analiza ne more nadomestiti slabe kakovosti izvedbe posameznih raziskav
- Pristranost publikacij: rezultati raziskav, ki ne izkazujejo "novosti" ponavadi niso objavljena

## □ Rešitev:

- dobro definirati vključitvene kriterije pri selekciji raziskav
- Testirati robustnost meta-analize: ugotaviti vpliv posamezne raziskave na rezultat meta-analize

# Prednosti meta-analiz

---

- Podpora EBM: posamezne raziskave so lahko premalo obsežne, da bi dale splošno veljaven zaključek; nasprotujoči rezultati posameznih raziskav.
  
- Pravilno izvedena meta-analiza da:
  - sistematičen odgovor na raziskovalna vprašanja,
  - povečuje statistično moč (večja količina podatkov),
  - odgovor na nasprotujoče si rezultate kliničnih raziskav,
  - vpogled v metodologijo izvedbe posameznih raziskav,
  - prihranek stroškov zaradi izognitve dodatnih kliničnih testiranj.