

Sistematični pregled literature in meta-analiza

MARKO OBRADOVIĆ, MAG. FARM.

*KATEDRA ZA SOCIALNO FARMACIJO
FAKULTETA ZA FARMACIJO
UNIVERZA V LJUBLJANI*

- 1940: 2300 biomedicinskih revij
- 1990: več kot 23000 biomedicinskih revij
- Različne študije na isto temo pogosto daje neskladne rezultate, kar povzroči zmedo pri bralcih.



SISTEMATIČNI PREGLED in
IZVEDBA META-ANALIZE

- Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):185-94.

—
Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics.

Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar, Moehlstrasse 26, 81675 Munich, Germany. s.heres@lrz.tum.de

OBJECTIVE: In many parts of the world, second-generation antipsychotics have largely replaced typical antipsychotics as the treatment of choice for schizophrenia. Consequently, trials comparing two drugs of this class--so-called head-to-head studies--are gaining in relevance. **The authors reviewed results of head-to-head studies of second-generation antipsychotics funded by pharmaceutical companies to determine if a relationship existed between the sponsor of the trial and the drug favored in the study's overall outcome.** **METHOD:** The authors identified head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics through a MEDLINE search for the period from 1966 to September 2003 and identified additional head-to-head studies from selected conference proceedings for the period from 1999 to February 2004. The abstracts of all studies fully or partly funded by pharmaceutical companies were modified to mask the names and doses of the drugs used in the trial, and two physicians blinded to the study sponsor reviewed the abstracts and independently rated which drug was favored by the overall outcome measures. Two authors who were not blinded to the study sponsor reviewed the entire report of each study for sources of bias that could have affected the results in favor of the sponsor's drug. **RESULTS:** Of the 42 reports identified by the authors, 33 were sponsored by a pharmaceutical company. **In 90.0% of the studies, the reported overall outcome was in favor of the sponsor's drug.** This pattern resulted in contradictory conclusions across studies when the findings of studies of the same drugs but with different sponsors were compared. Potential sources of bias occurred in the areas of doses and dose escalation, study entry criteria and study populations, statistics and methods, and reporting of results and wording of findings. **CONCLUSIONS:** Some sources of bias may limit the validity of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Because most of the sources of bias identified in this review were subtle rather than compelling, the clinical usefulness of future trials may benefit from minor modifications to help avoid bias. The authors make a number of concrete suggestions for ways in which potential sources of bias can be addressed by study initiators, peer reviewers of studies under consideration for publication, and readers of published studies.

POTEK

1. Definiranje raziskovalnega problema
2. Iskanje literature: klinične študije, pregledni članki
3. Izbira kliničnih študij
4. Priprava izvlečka študij
5. Statistična obdelava podatkov (meta-analiza)

1. DEFINIRANJE RAZISKOVALNEGA PROBLEMA

■ Definiranje izidov:

- Primarni
- Sekundarni

Izidi v članku¹: *koronarni dogodki, kapi, smrtnost pri primarni in sekundarni preventivi s statini*

Abstract. Objective: To estimate the relative risk reduction of the clinical outcomes (coronary events, strokes, cardiovascular, non-cardiovascular and all-cause mortality) associated with statin therapy in primary and secondary prevention. Data sources: A litera-

¹Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar. *Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials.*

Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec;41(12):567-77.

2. ISKANJE LITERATURE

- Iskanje kliničnih študij:
 - *Medline,*
 - *Cochrane,*
 - *pregledni članki*

secondary prevention. Data sources: A literature search of the Medline and Cochrane databases for articles published from 1985 to July 2002 was performed. The data on systematic reviews and preliminary reports were also included in this study. Primary and secondary prevention trials and regression trials were eligible. Data extraction and statistical method:

BIOMEDICINSKE PODATKOVNE BAZE:

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

Klinične študije

Meta-analize

Sistemski pregledni članki

MEDLINE

- National Library of Medicine (NLM)
- Bibliografska podatkovna baza
- Področje klinične medicine, predkliničnih znanosti, zdravstva, zobozdravstva, zdravstvene nege ter veterine
- Okoli **3800** najpomembnejših biomedicinskih revij
- prost dostop do zbirke skozi sistema PubMed in Internet Grateful Med (<http://www.pubmed.com>)

EMBASE

- Podobno kot MEDLINE, s tem da je plačljiva.
- Zaradi uporabe MEDLINE-a so razširili področje na veterinsko medicino, zobozdravstvo in nego.

COCHRANE

- Cochrane je bil škotski zdravnik, ki je pričel spodbujati vlado in ostale zdravnike, naj upoštevajo medicino, ki temelji na dokazih.
- “Evidence-based medicine”



*Professor Archibald Leman Cochrane,
(1909 - 1988)*

- The Cochrane Library:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews
 - The Database of Abstracts of Reviews of Effects
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - The Cochrane Methodology Register
 - The NHS Economic Evaluation Database (prosto dostopna)
 - Health Technology Assessment Database
 - Cochrane Database of Methodology Reviews (CDMR)

ISKALNI PROFIL:

- definiranje ključnih besed

statins, hydroxymethyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, coronary heart disease, hyperlipidemia, anticholesterolemic agent, stroke

- iskanje po referencah

- Deskriptorji (ključne besede) + relacijski (<>=) + logični operatorji (AND, OR) + “jokerji” (*, ?)

- (farmakokinetika OR farmakodinamika) AND (aspirin OR paracetamol)

- Analiza zadetkov

3. IZBIRA ŠTUDIJ

– Definiranje vključitvenih kriterijev

- Načrt študije

randomizirane klinične študije

- Leto izida oz. izvedbe študije

od 1985 do julija 2002

- Jezik

angleščina, nemščina, francoščina, italijanščina

- Omejitve glede velikosti vzorca

vsaj 30 bolnikov na skupino

- Podobnost terapij:

- odmerki
- trajanje terapije : *vsaj 1 leto*
- različne učinkovine z istim mehanizmom delovanja: *zgolj terapija s statini*

– Izbira študij (več avtorjev)

dva avtorja

- Začetno iskanje → *856 citatov*
- Vključitveni kriteriji → *14 + 1 študij*

4. PRIPRAVA IZVLEČKA ŠTUDIJ

- Splošni podatki (avtorji,revija)
- Načrt študije (randomizacija, enojno/dvojno slepa, trajanje)
- Izidi pri zdravljeni in kontrolni skupini
- Ocena kakovosti študije



Uporaba specifičnih programskih paketov za meta-analizo.

5. STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV (META-ANALIZA)

- 1952: Hans J. Eysenck je prišel do zaključka, da psihoterapija nima ugodnih učinkov, s čimer je načel burno debato
- 20 let raziskovanj in stotine kliničnih študij ni uspelo razrešit debato
- 1978: Da bi dokazal, da Eysenck nima prav, je Gene V. Glass statistično združil ugotovitve 375 študij, ki so proučevale učinek psihoterapije
- Glass (in kolega Smith) sta prišla do zaključka, da psihoterapija dejansko deluje.
- Glass je poimenoval svojo metodo “meta-analiza”

- Ideje o meta-analizi so se pojavile desetletja pred Glass-ovim delom:
 - R. A. Fisher (1944)
 - “Ko izvedemo številne neodvisne teste ugotavljanja statistične značilnosti, se včasih zgodi, da malo oz. noben test ni posamično statistično značilen, združeni podatki pa dajo vtis, da so verjetnosti nižje, kot bi bile dobljene po naključju.”
 - Vir ideje o združevanju podatkov
 - W. G. Cochran (1953)
 - Diskutira o metodi združevanja povprečij neodvisnih študij
 - Postavi statistične temelje, na katerih je osnovana moderna meta-analiza (npr. inverzna varianca kot obtežitev študije, testiranje homogenosti)

- Meta-analiza je statistični povzetek rezultatov večih primerljivih kliničnih študij.
- Dobimo objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka nekega zdravstvenega posega.

- **Primernost:** premajhna obsežnost posameznih študij, da bi dale splošno veljaven zaključek; nasprotujoči rezultati študij

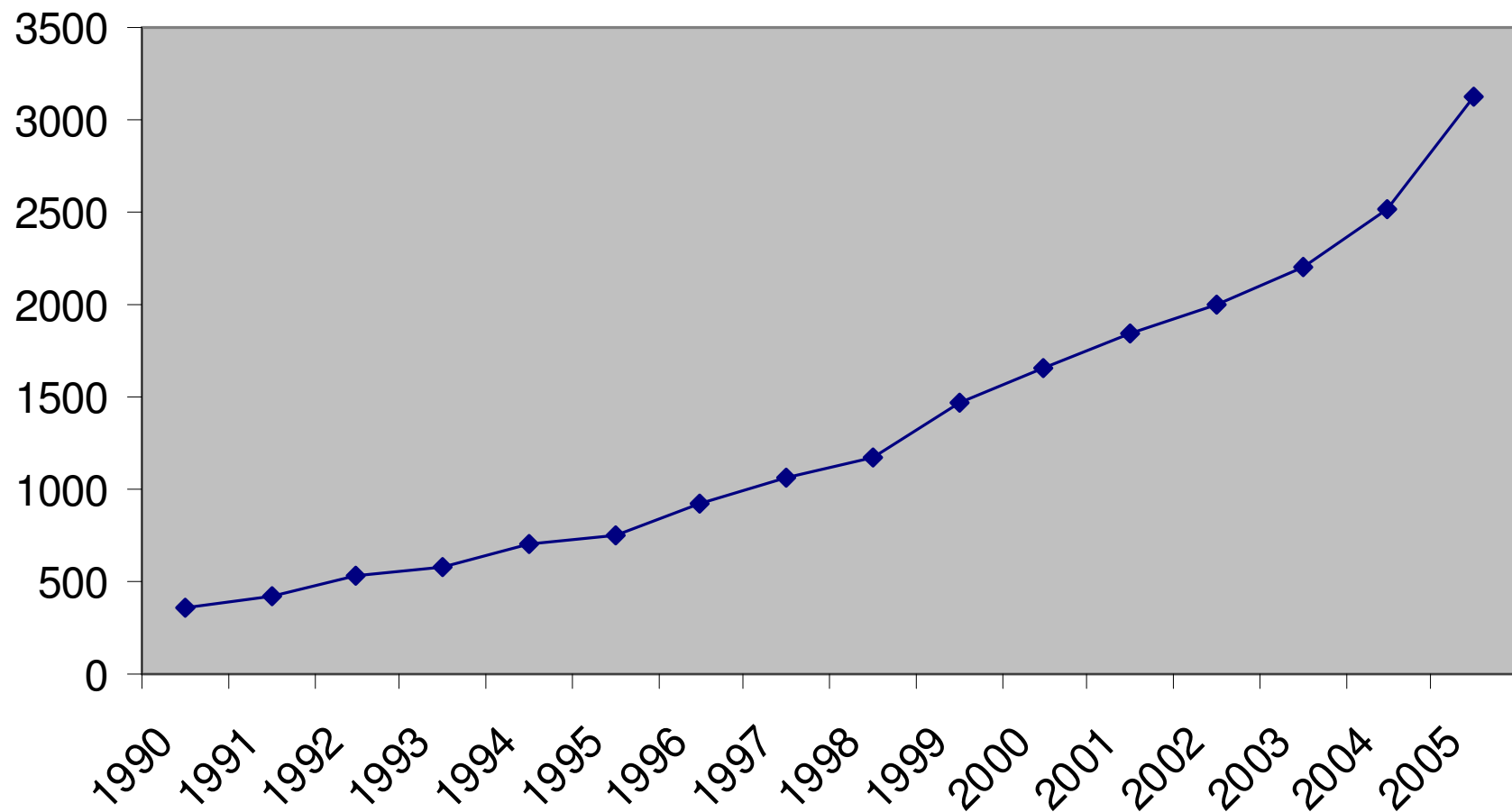
- **Pravilno izvedena meta-analiza da:**
 - sistematičen odgovor na raziskovalna vprašanja,
 - povečuje statistično moč (večja količina podatkov),
 - lahko nudi odgovor pri protislovnih kliničnih vprašanjih,
 - vpogled v metodologijo izvedbe posameznih študij,
 - prihranek stroškov zaradi izognitve dodatnih kliničnih poskusov.

- Kritike:

- združevanje študij z različnimi načrti → “hruške in jabolka”
- različna kakovost vključenih študij → smiselnost združevanja?
- ne more nadomestiti slabe kakovosti izvedbe posameznih študij

- Rešitev: dobro definirani vključitveni kriteriji

Število povzetkov v Medline podatkovni bazi, ki vsebujejo besedno zvezo “meta-analysis”



- Rezultat študije:
 - Nezvezne spremenljivke:
 - Razmerje tveganj (*risk ratio*)
 - Razmerje obetov (*odds ratio*)
 - Razlika tveganj (*risk difference*)
 - Zvezne spremenljivke
 - Sprememba zvezne spremenljivke

- Rezultat meta-analize:
 - Povprečna sprememba zvezne spremenljivke
 - Skupno razmerje tveganj oz. obetov
 - Skupna razlika tveganja

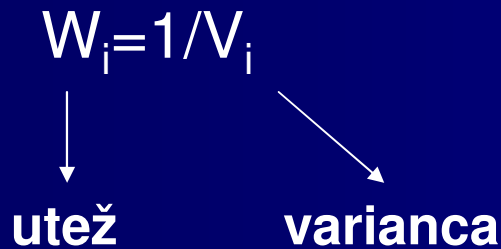
- Enostavno združevanje podatkov (“naive-pooled approach”) da lahko napačne rezultate:

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 bi bil
0.50

KONCEPT META-ANALIZE

“Obtežitev” študije glede na variabilnost rezultata študije
(ki je v povezavi z velikostjo vzorca študije)



- Splošna formula:

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

skupni učinek

učinek
posamezne
študije

utež posamezne
študije

HOMOGENOST ŠTUDIJ (*test of homogeneity, test of heterogeneity*)

- Kadar je variabilnost med študijami velika, je meta-analiza lahko napačna

Test homogenosti

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^m w_j (\Theta_j - \Theta)^2$$

učinek posamezne študije

skupni učinek

NEZVEZNE SPREMENLJIVKE

ZDRUŽEVANJE PODATKOV

- Model stalnih učinkov (*fixed effects model*)
- Model naključnih učinkov (*random effects model*)

MODEL STALNIH UČINKOV (*FIXED EFFECTS MODEL*)

- Temelji na predpostavki, da zajete študije ocenjujejo isti učinek (učinki študij so vzorčne vrednosti iste populacije). Upošteva zgolj variabilnost znotraj posameznih študij.

**Mantel-Haenszel-ova metoda; Peto-va metoda;
Splošne metode, temelječe na varianci**

- Učinek, merjen v obliki razmerja tveganj oz. obetov:
 - Mantel-Haenzel-ova metoda
 - Peto-va metoda

- Učinek, merjen kot razlika tveganj oz. obetov:
 - Metoda, temelječa na varianci

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 študije: $OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$

utež posamezne študije: $utež_i = \frac{1}{varianca_i}$ → $varianca_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$

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

- Primer: Proučevanje povezave med pljučnim rakom in pasivnim kajenjem pri ženskah

	Izpostavljeni	Neizpostavljeni	Skupno
Študija 1			
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			
Študija 2			
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. Varianca:

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

Študija 1: varianca 1 = $536 / (44 * 245) = 0.050$

Študija 2: varianca 2 = $534 / (84 * 152) = 0.042$

2. Utež:

Študija 1: utež 1 = $1 / 0.050 = 20.00$

Študija 2: utež 2 = $1 / 0.042 = 23.81$

3. Skupno razmerje obetov:

$$OR_{MH} = \frac{\sum (utež_i \times OR_i)}{\sum utež_i}$$

$$OR_{MH} = (20.00 \times 1.31 + 23.81 \times 1.65) / (20.00 + 23.81) = 1.49$$

4. Varianca $OR_{MH} = 0.019$ (Robins, Grenland, Breslow)

5. 95% I.Z.: $95\% I.Z. = e^{\ln OR_{MH} \pm 1.96 \sqrt{\text{varianca } OR_{MH}}}$

$$\text{spodnja meja} = e^{0.399 - (1.96 * \sqrt{0.019})} = 1.14$$

$$\text{zgornja meja} = e^{0.399 + (1.96 * \sqrt{0.019})} = 1.95$$

$OR_{MH} = 1.49$ (95% I.Z. 1.14-1.95)

- Prednosti:

- test temelji na hi-kvadrat statistiki, ki je najbolj univerzalni statistični test
- vključen v veliko število statističnih programov (EPIINFO, EGRET, STATXACT)

- Slabosti:

- podatki potrebni v obliki 2*2 kontingenčne tabele (vzrok za izključitev nekaterih študij)
- Ne zajame vpliva motečih spremenljivk (confounding variables), ki je posledica načrta študije – npr. različna starost bolnikov v skupini primerov in kontrol

PETO-VA METODA

- Modifikacija Mantel-Haenzelove metode – računsko enostavnejša.
- Ravnotako potrebni podatki v obliki 2*2 kontingenčne tabele
- Kakor M-H metoda se uporablja za izračun skupnega učinka, merjenega kot razmerje
- Slabosti enake kot pri M-H metodi

SPLOŠNE METODE, TEMELJEČE NA VARIANCI

- Izračun skupne ocene razlike tveganj/obeto:

$$RD = \frac{\sum (utež_i \times RD_i)}{\sum utež_i}$$

skupna ocena razlike
tveganj/obeto

razlika
tveganj/obeto
pri posamezni
študiji

$$utež_i = \frac{1}{varianca_i}$$

$$varianca_i = \frac{(g_i \times h_i)}{(e_i \times f_i \times n_i)}$$

95% interval zaupanja
skupne ocene razlike
tveganj/obeto:

$$95\% I.Z. = RD \pm 1.96 * \sqrt{varianca_s} = RD \pm 1.96 * \frac{1}{\sum utež_i}$$

- Primer: Antitrombotično zdravljenje ishemične kapi

	Zdravljenje	Kontrola	Skupno
Študija 1			
Dogodki	182	264	446
Brez dogodkov	1068	986	2054
Skupno	1250	1250	2500
OR= 0.64			
Študija 2			
Dogodki	348	204	552
Brez dogodkov	1273	610	1883
Skupno	1621	814	2435
OR= 0.82			

Za koliko se je povprečno zmanjšalo število dogodkov?

1. $RD_1 = 0.065$

$$RD_2 = 0.036$$

2. **Varianca:**

$$\text{Varianca 1} = (446 * 2054) / (1250 * 1250 * 2500) = 0.00023$$

$$\text{Varianca 2} = (552 * 1883) / (1621 * 814 * 2435) = 0.00032$$

3. $Utež\ 1 = 1 / 0.00023 = 4347.8$

$$Utež\ 2 = 1 / 0.00032 = 3125$$

4. $RD = (4347.8 * 0.065 + 3125 * 0.036) / (4347.8 + 3125) =$

0.053

→ 5.3 dogodkov na 100 bolnikov

5. 95% I.Z.:

$$\text{spodnja meja: } 0.053 - (1.96 * \sqrt{(1/7272.8)}) = 0.030$$

$$\text{zgornja meja: } 0.053 + (1.96 * \sqrt{(1/7272.8)}) = 0.076$$

RD=0.053 (95% I.Z. 0.030-0.076)

- Prednosti:

- Uporabna tako za učinke, merjene kot razlika kot tudi razmerje
- osnova za ocenjevanje skupnega učinka na podlagi intervalov zaupanja – metoda, ki je zelo razširjena za izračun skupnega učinka pri ne-eksperimentalnih študijah

- Kadar je učinek merjen kot razmerje, metoda nima prednosti pred M-H oz. Peto-vo metodo.

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

skupni učinek:

$$\ln RR = \frac{\sum (utež_i \times \ln RR_i)}{\sum utež_i}$$

utež posamezne študije:

$$utež_i = \frac{1}{varianca RR_i}$$

$$varianca RR_i = \left[\frac{\ln(RR_i / RR_l)}{1.96} \right]^2$$

razmerje tveganj/obedov posamezne študije

spodnja meja intervala zaupanja pri posamezni študiji

95% interval zaupanja skupnega učinka:

$$95\% I.Z. = e^{\ln RR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{\sum utež_i}}}$$

- Primer: Proučevanje povezave med pljučnim rakom in pasivnim kajenjem pri ženskah

	Izpostavljeni	Neizpostavljeni	Skupno
Študija 1			
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			
Študija 2			
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. Študija 1: $\ln RR_1 = \ln 1.31 = 0.270$

Študija 2: $\ln RR_2 = \ln 1.65 = 0.501$

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. $\ln RR = (20.41 * 0.270 + 27.78 * 0.501) / (20.41 + 27.78) =$
 $= 0.403$

$RR = e^{0.403} = 1.50$

- 95% I.Z.:

$$\text{spodnja meja} = e^{0.403 - (1.96 * \sqrt{1 / (20.41 + 27.78)})} = 1.13$$

$$\text{zgornja meja} = e^{0.403 + (1.96 * \sqrt{1 / (20.41 + 27.78)})} = 1.98$$

M-H metoda: 1.49 (95% I.Z. 1.14-1.95)

- Prednosti:

- Upošteva vpliv motečih spremenljivk (confounding variables)

- Slabosti:

- Možnost izključitve študij, ki ne poročajo 95% intervala zaupanja

MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV (*RANDOM EFFECTS MODEL*)

- Temelji na predpostavki, da so študije naključni vzorec iz različnih populacij študij, ki imajo različne učinke.
- Poleg variabilnosti znotraj vsake študije se upošteva tudi variabilnost med študijami.



Bolj konzervativna ocena, manjše študije imajo relativno veliko težo

DerSimonian-Lard-ova metoda

- Primer študije povezave pljučnega raka in pasivnega kajenja pri ženskah:

Metoda	Vrsta modela	Skupna ocena učinka (95% I.Z.)
Mantel-Haenzel	stalni učinek	1.49 (1.14-1.95)
Interval zaupanja	stalni učinek	1.50 (1.13-1.98)
DerSimonian-Laird	naključni učinek	1.50 (1.20-1.87)

KATERA VRSTA MODELA?

- Ne obstaja soglasje
- V primeru, da so študije homogene, model stalnih in naključnih učinkov da praktično identični rezultat in izbira modela ni pomembna.
- Kadar so študije heterogene, je potrebno pregledati možne **vzroke za heterogenost** in o njih poročati (razlike v vključitvenih in izključitvenih kriterijih pri posameznih študijah, značilnosti bolnikov, komorbidna stanja, itd.)

- Identifikacija in izločitev “outlier-skih” študij
- Če se ne odkrije vzroka za heterogenost (heterogenost ni posledica razlik med vključeno populacijo bolnikov v študijah, ampak je posledica variabilnosti med izbranimi študijami), se le v tem primeru uporabi model naključnih učinkov.

ZVEZNE SPREMENLJIVKE

- Krvni tlak, holesterol, 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: Sprememba na Kutzke-jevi skali po dveh letih zdravljenja multiple skleroze z azatioprinom.

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?

1. Razlika med zdravljeno in kontrolno skupino:

študija 1: $0.42 - 0.30 = 0.12$

študija 2: $0.83 - 0.17 = 0.66$

študija 3: $0.45 - 0.20 = 0.25$

študija 4: $0.42 - 0.17 = 0.25$

2. Skupna varianca za vsako študijo:

Študija 1: $(1.28)^2/175 + (1.26)^2/162 = 0.019$

Študija 2: $(0.98)^2/20 + (0.90)^2/15 = 0.102$

Študija 3: $(1.12)^2/32 + (1.10)^2/30 = 0.080$

Študija 4: $(1.36)^2/25 + (1.38)^2/27 = 0.145$

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

3. Uteži:

$$\text{Študija 1: } 1/0.019=52.63$$

$$\text{Študija 2: } 1/0.102=9.80$$

$$\text{Študija 3: } 1/0.080=12.50$$

$$\text{Študija 4: } 1/0.145=6.90$$

4. Povprečna razlika:
$$\text{povprečna razlika} = \frac{\sum (utež_i \times razlika_i)}{\sum utež_i}$$

$$(52.63*0.12+9.80*0.66+12.50*0.25+6.90*0.25)/(52.63+9.80+12.50+6.90)=0.22$$

- Homogenost študij: Q-statistika

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

$$\checkmark \text{Študija 1: } 52.68 \times (0.12 - 0.22)^2 = 0.527$$

$$\checkmark \text{Študija 2: } 9.80 \times (0.66 - 0.22)^2 = 1.901$$

$$\checkmark \text{Študija 3: } 12.50 \times (0.25 - 0.22)^2 = 0.013$$

$$\checkmark \text{Študija 4: } 6.90 \times (0.25 - 0.22)^2 = 0.007$$

$$Q = 2.448$$

$$Q_{\text{tab; d.f.}=3} = 7.815$$



nesignifikantno

- Izračun 95% intervala zaupanja:

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

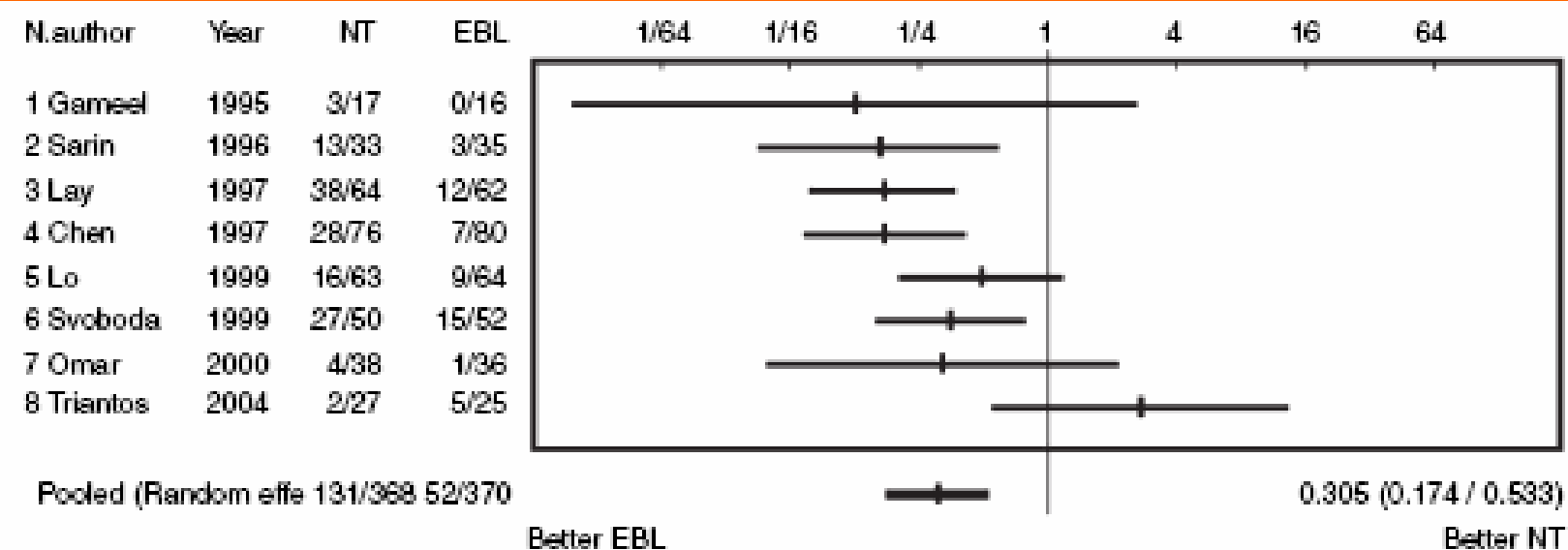
$$\text{spodnja meja} = 0.22 - 1.96 * \sqrt{(1 / 81.83)} = 0.00$$

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

Standardni graf meta-analize:

Medscape®

www.medscape.com



Source: Aliment Pharmacol Ther © 2005 Blackwell Publishing

OSTALI: Galbraith-ov graf, L'Abbe-jev graf
 →omogočajo tudi preizkušanje heterogenosti študij

META-ANALIZA NA INTERNETU

- Seznam programov za meta-analizo:

<http://www.um.es/facpsi/metaanalysis/software.php#top>

- Spletna stran s programom v Excelu:

<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec1171/>

- Osnove meta-analize in povezave na ostale strani:

<http://edres.org/meta/>

NAPAKE PRI META-ANALIZAH

- Publikacijska napaka (*“publication bias”*)- napaka, ki nastane zaradi tega, ker se študije z nesignifikantnim rezultatom težje objavijo kot tiste s signifikantnim. Tako dejansko v meta-analizo niso vključene vse študije.
 - “Funnel plot”
 - Registri kliničnih študij

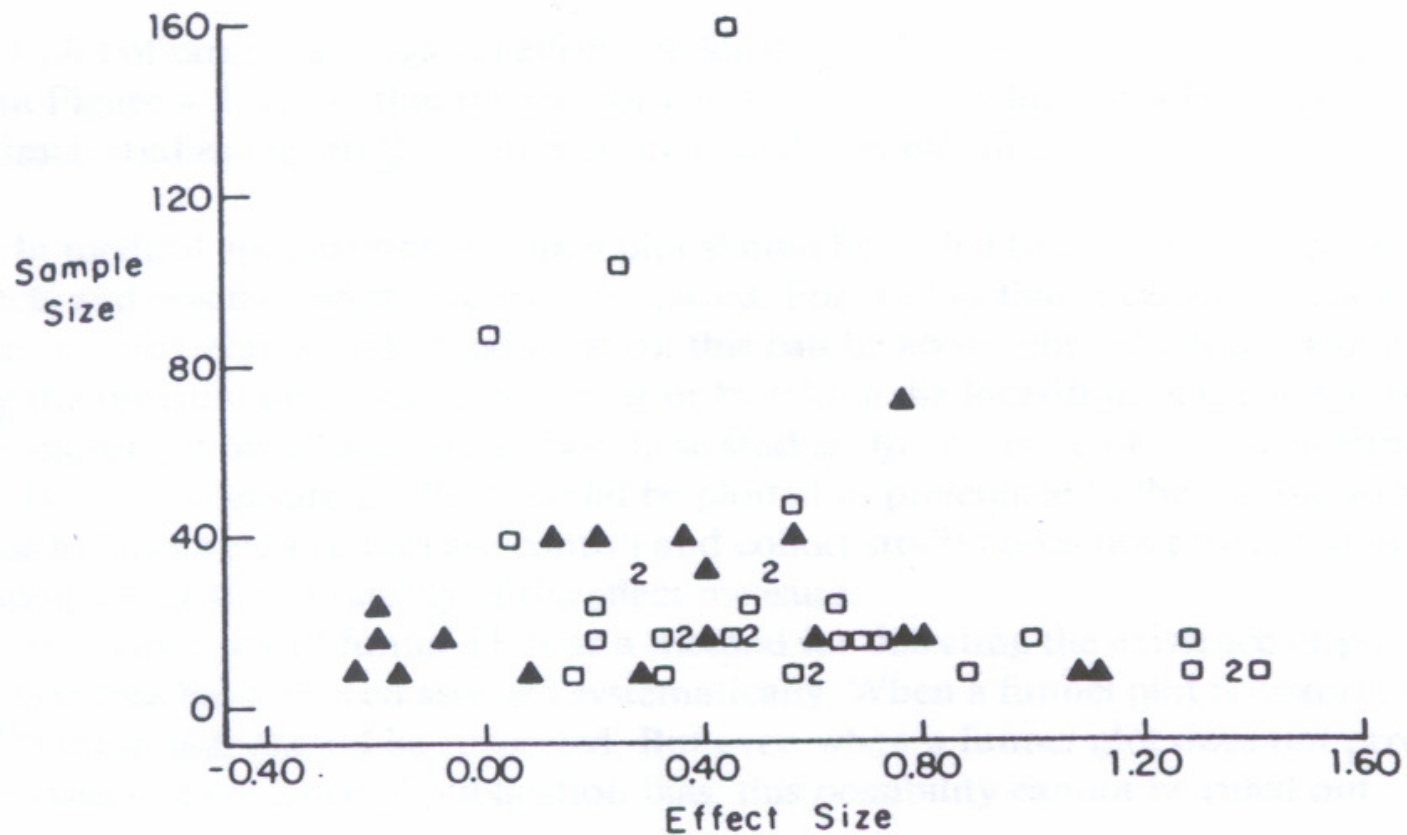


Figure 4-1 Plot of sample by effect size for all studies, published (squares) and unpublished (triangles), of psychoeducational interventions and hospital stay in surgical patients. The plot has the expected funnel shape. (Reproduced with permission from Light RJ and Pillemer DB: *Summing Up: The Science of Reviewing Research*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1984, p. 69.)

- Pomebno je, da se poskuša odkriti VSE študije, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem.
- Možni viri identifikacije študij:
 - bibliografske podatkovne baze
 - ročni pregled pomembnih revij
 - kontakt z avtorji, ki se ukvarjajo s tem področjem
 - programi konferenc
 - dizertacije
 - pregledni članki
 - vladna poročila, bibliografije

- Napaka izbire študij: napačni vključitveni kriteriji
- Napaka pri pripravi izvlečka študij
- Ostalo

ROBUSTNOST META-ANALIZE

- Ugotavljanje vpliva posamezne študije na rezultat meta-analize