



# Metaanaliza

---

Načrtovanje, analiza in interpretacija raziskav  
2011/2012, 2.letnik LBM2

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

Ljubljana, 16. 12. 2011

# Definicija metaanalyze

---

- Metaanalyza 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

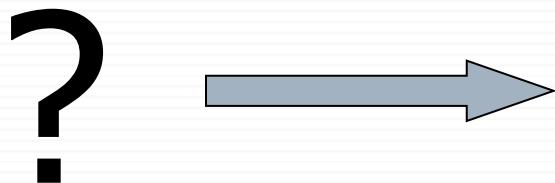
Dobiti objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka nekega zdravstvenega posega (npr. farmakološke terapije).
- Izivi
  - Sistematični (metodološki) pregled literature – celotni zajem
  - Selekcija pridobljenih kliničnih raziskav – zagotoviti ustreznost
  - Oceniti primerljivost rezultatov pridobljenih raziskav

**?seštevanje jabolk in hrušk?**

# Zakaj je raziskav, ki vključujejo metaanalizo vedno več?

---

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



**SISTEMATIČNI PREGLED  
in/ali  
IZVEDBA MetaANALIZE**

- EBM: na izsledkih temelječa medicina
-

# Koraki sistematičnega pregleda

---

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

# Iskanje literature

---

Biomedicinske podatkovne baze:

- MEDLINE,
- Cochrane,
- Embase,
- Cancerlite,
- Index medicus...

Testiranje celotnega zajema podatkov

capture-mark-recapture metod: iskanje po dveh neodvisnih virih

M.. število zadetkov v Medline

n... število zadetkov v Embase in ostalih referencah podanih v preglednih člankih

m.. število enakih zadetkov v obeh iskanjih

$$N = M(n/m) \dots \text{Število vseh zadetkov}$$

# Selekcija raziskav

---

Problem različnih protokolov kliničnih raziskav.

Primer:

Krvni tlak podan v mmHg, PSI ali kPa

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 metaanalize

---

- 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*)
  - *Sprememba v povezavi med dvema spremenljivkama (koreacijski koeficient)*
- Rezultat metaanalize EFFECT size:
  - Povprečna sprememba zvezne spremenljivke
  - Skupno razmerje tveganja
  - Skupno razmerje obetov
  - Skupna razlika tveganja
  - Skupni koreacijski koeficient

# Velikost učinka

---

- The number that describes how well the treatment works.
- In metaanalysis, a researcher examines many studies on a particular strategy and derives a numerical indicator of the relative effectiveness of the strategy, averaged across all studies. This indicator is an **effect size**.

# Koncept metaanalyze

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

↓  
povezana z velikostjo vzorca v raziskavi

$$W_i = 1/V_i \rightarrow \begin{array}{l} \text{posamezna raziskava} \\ \downarrow \\ \text{utež} \end{array}$$

↓  
**varianca**

Splošna formula:

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

← **skupni oz.  
celokupni  
učinek** → **učinek  
posamezner  
aziskave**

↓ **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 metaanalizi

---

- 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 raziskavami.
- Daje bolj konzervativno oceno (95% interval zaupanja je širši), manjše raziskave 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 metaanaliza lahko napačna
- Test heterogenosti:  
 $H_0$ : raziskave so homogene

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

Utež posamezne raziskave

d.f. = m-1

skupni učinek

učinek posamezne raziskave

# Metaanaliza zvezne spremenljivke

---

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

# Software – Windows based (GUI)

---

- RevMan 5 - Review Manager  
<http://ims.cochrane.org/revman>
- MIX 1.7 in MIX 2.0 kot Excelov Add-In  
<http://www.mix-for-metaanalysis.info/>

Komercialni

- Comprehensive MetaAnalysis (CMA)  
<http://www.metaanalysis.com/>
- MetaWin 2.0  
<http://www.metawinsoft.com/>

# 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 skleroz 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 spremembra na skali ob zdravljenju z azatioprinom?

# Primer 1: azatioprin

---

## 1. Razlika med kontrolno in zdravljenjo 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):

$$(52,63*0,12+9,80*0,66+12,50*0,25+6,90*0,25)/\\(52,63+9,80+12,50+6,90)=0,22$$

---

# Primer 1: azatioprin

---

## 5. Homogenost raziskav: Q-statistika

$$Q = \sum utež_i \times (razlika_i - povprecnarazlika)^2 \rightarrow \text{hi-kvadrat porazdelitev}$$

Raziskava 1:  $52,68 * (0,12 - 0,22)^2 = 0,527$

Raziskava 2:  $9,80 * (0,66 - 0,22)^2 = 1,901$

Raziskava 3:  $12,50 * (0,25 - 0,22)^2 = 0,013$

Raziskava 4:  $6,90 * (0,25 - 0,22)^2 = 0,007$

$$Q = 2,448$$

$$Q_{\text{tab; d.f.}=3} = 7,815 \rightarrow$$

**H0 ne zavržemo**

# Primer 1: azatioprin

---

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

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

$$\text{spodnja meja} = 0.22 - 1.96 * \sqrt{(1/81.83)} = 0.003$$
$$\text{zgornja meja} = 0.22 + 1.96 * \sqrt{(1/81.83)} = 0.44$$

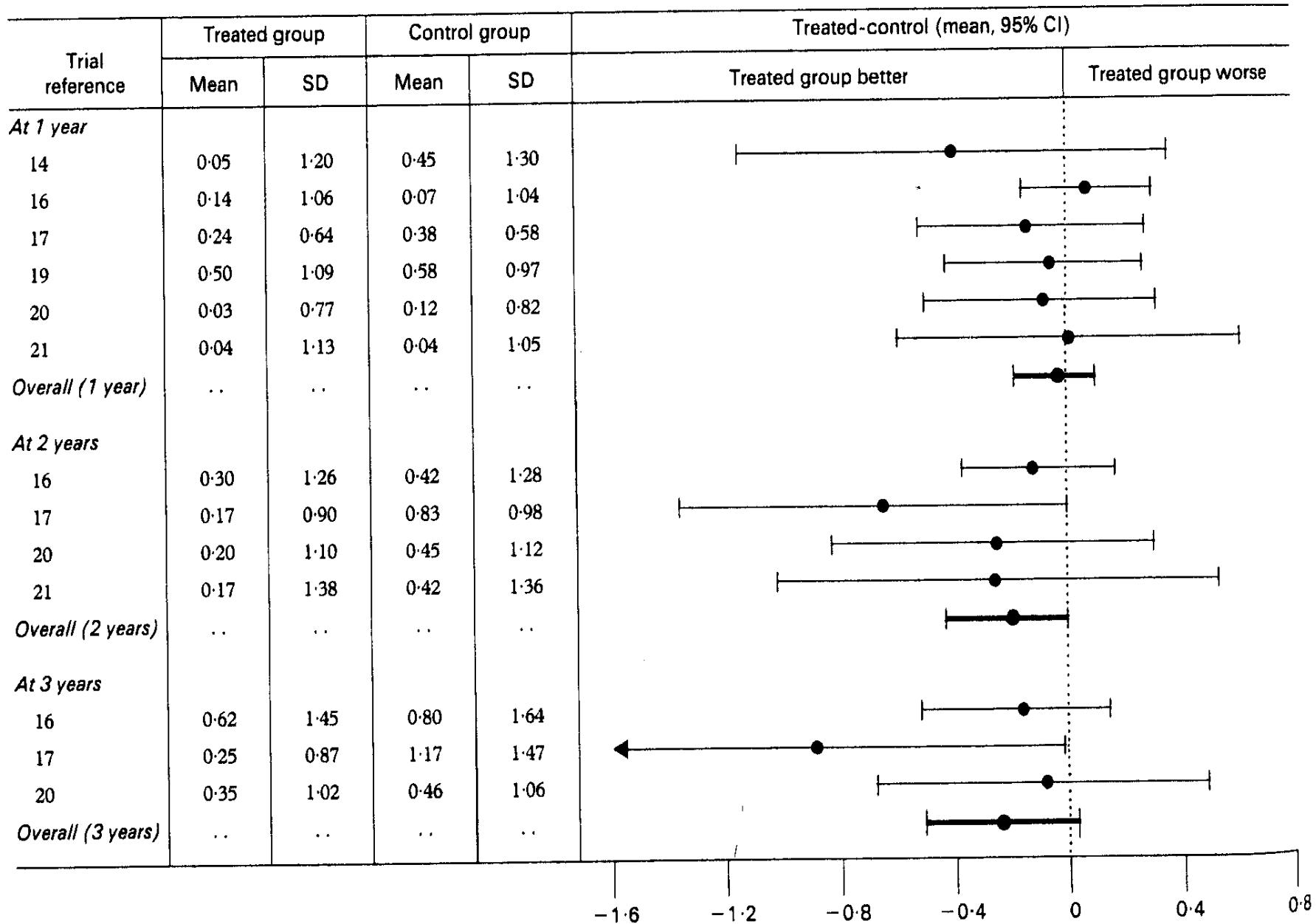
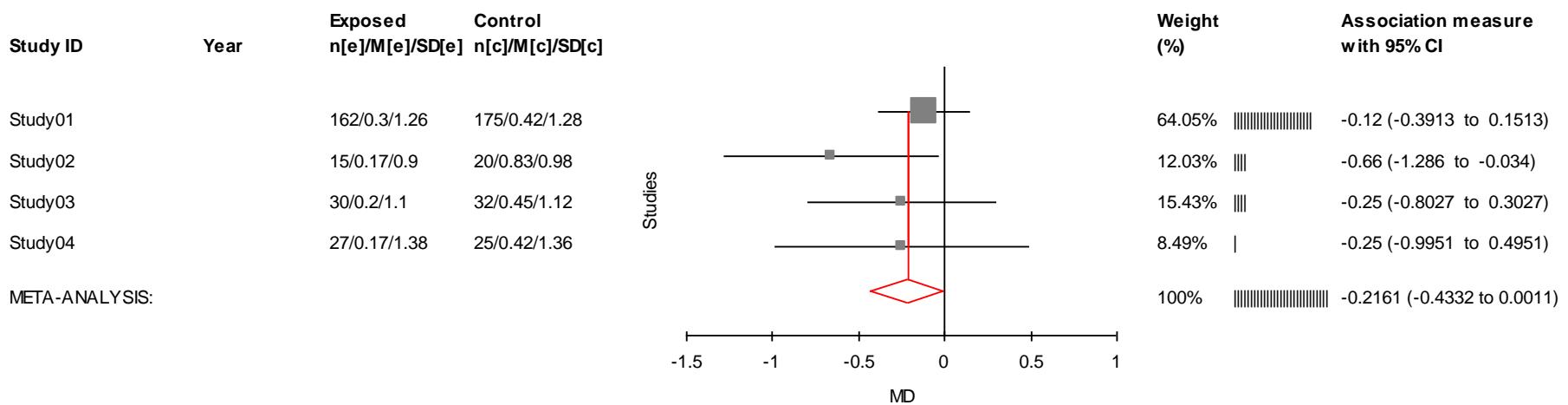
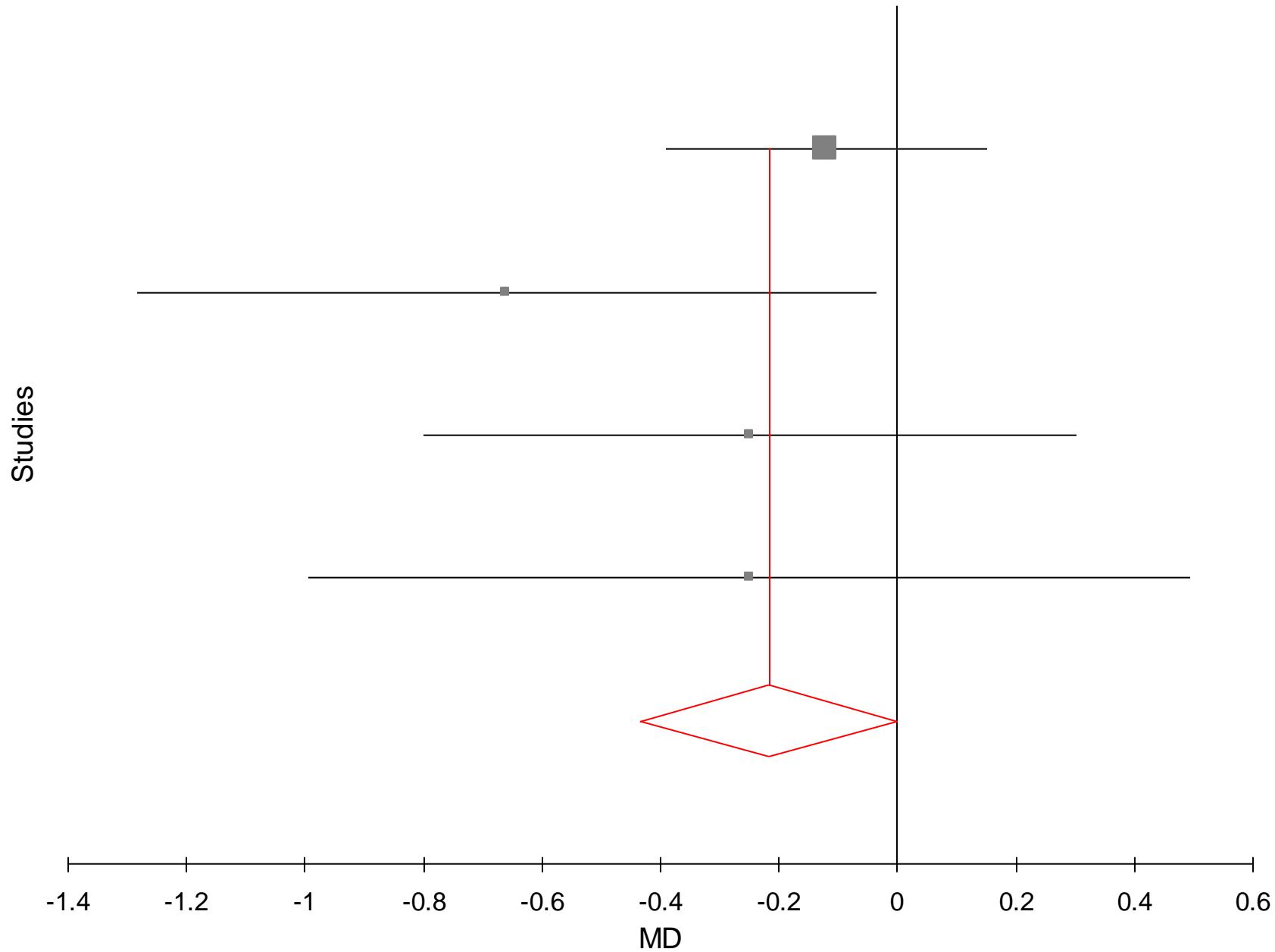


Fig 1—Changes in Kurtzke disability status scale.

# Drevesni diagram

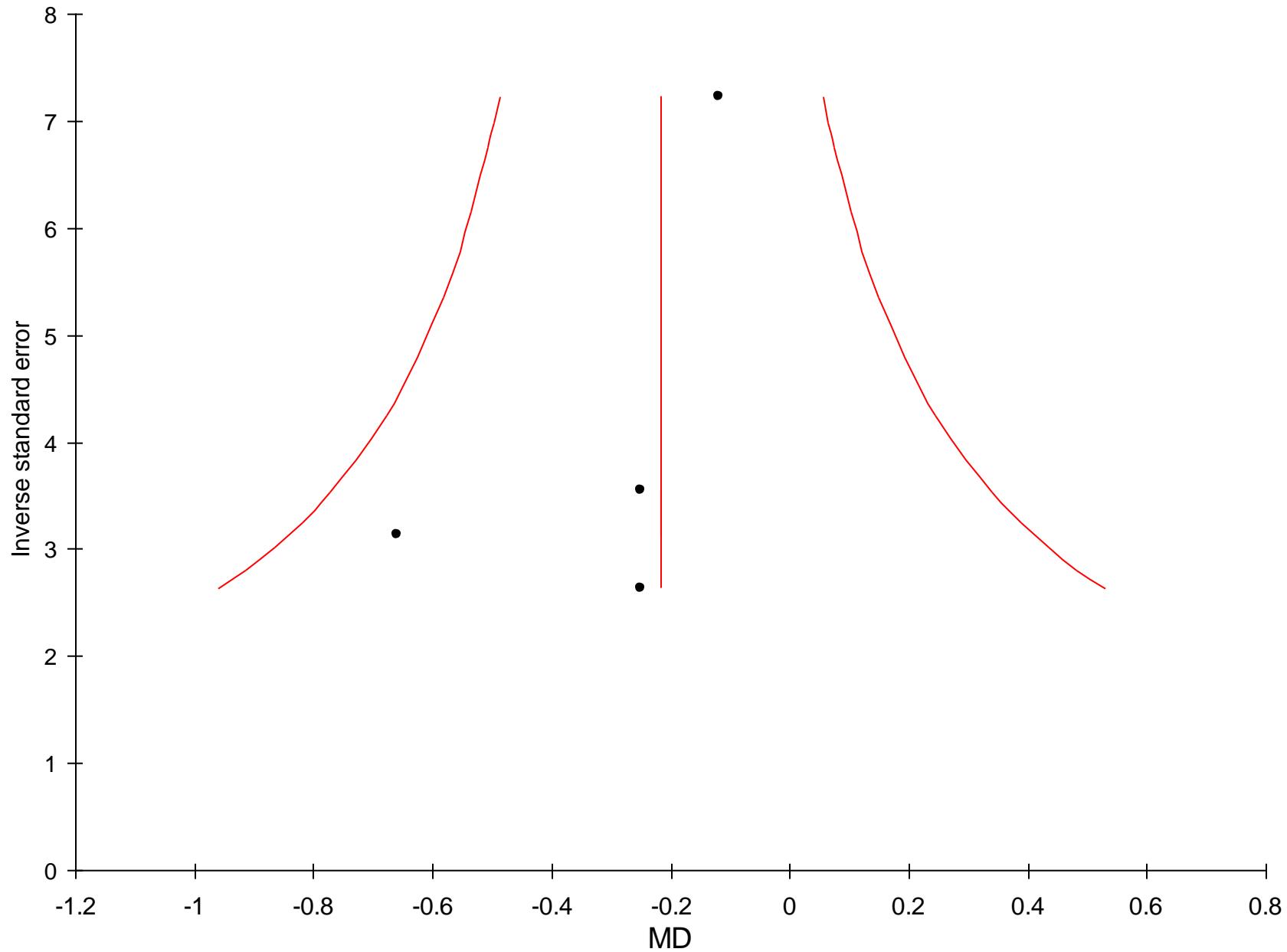


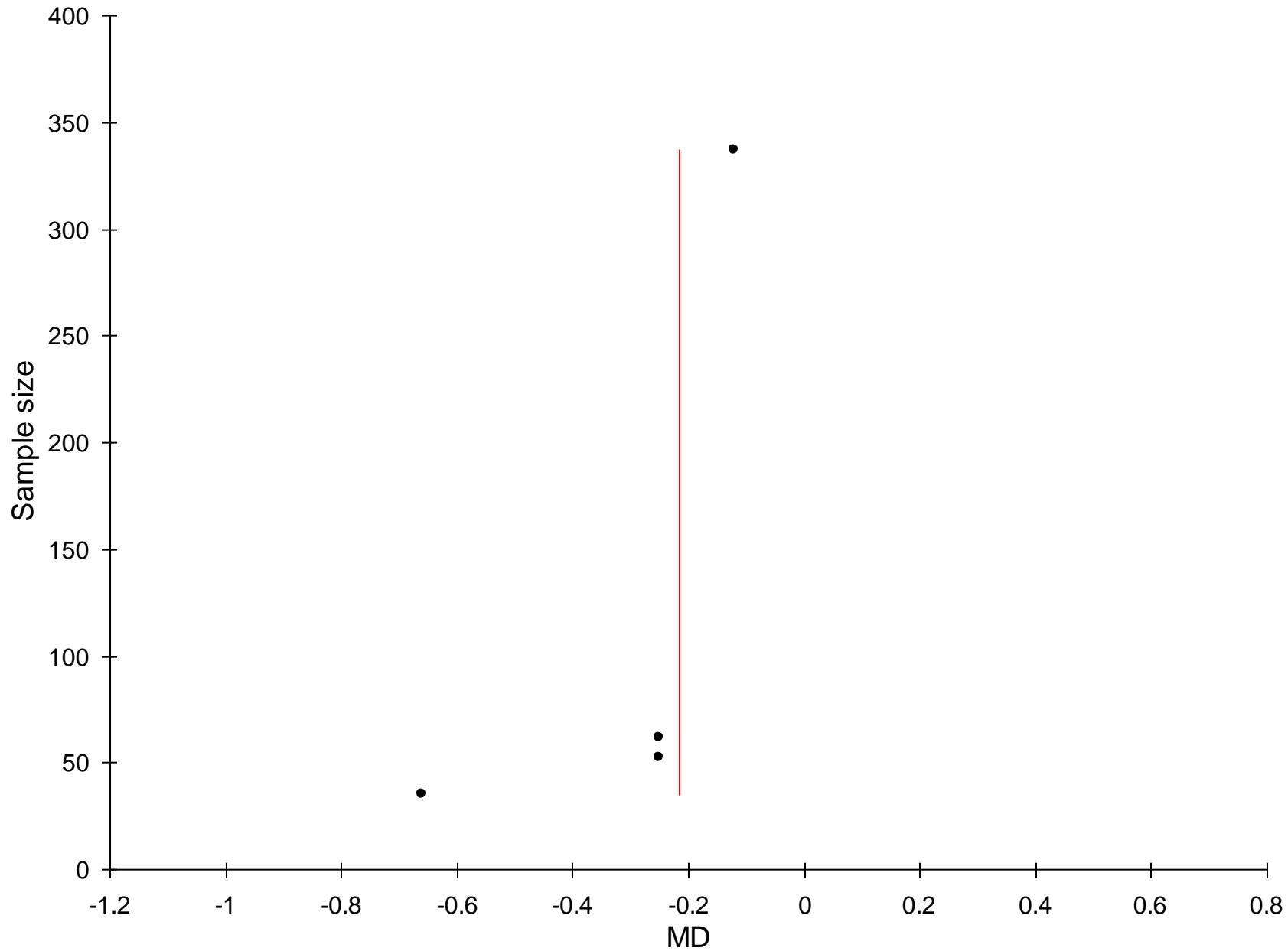


# Lijkasti diagram

---

- Grafično prikazuje homogenost/heterogenost raziskav
  - Simetričnost!
  - y-os:
    - $1/\text{SE}$
    - N
    - Utež
    - p-vrednost
  - X-os: Effect
-





# Primer 2:

## Metaanaliza 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
Raziskava 1			
Primeri raka	90	44	134
Brez primerov raka	245	157	402
Skupno	335	201	536
OR=1,31			
Raziskava 2			
Primeri raka	115	84	199
Brez primerov raka	152	183	335
Skupno	267	267	534
OR=1,65			

# Primer 2:

## Metaanaliza nezvezne spremenljivke

### ☐ Izračun 95% I.Z. za razmerje obetov:

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

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

	Izposta-vljeni	Neizpostavljeni	Skupno
Raziskava 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			
raziskava 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. 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:  $OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$

Problem, če  $b$  ali  $c = 0$   
V tem primeru  
pripišemo 0.5

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

ocena skupnega  
razmerja obetov:

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

# 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\*245) = 0,050

Raziskava 2: varianca 2 = 534/(84\*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:

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

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

5. Varianca  $OR_{MH} = 0,019$       Kako smo to izračunali?

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

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

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

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

---

## 2. PETO-va metoda

---

- Modifikacija Mantel-Haenzelove metode glede izračuna variance za skupno razmerje obetov – računsko enostavnejša.
- Ravno tako potrebni podatki v obliki 2\*2 kontingenčne tabele.
- Uporablja se samo za izračun skupnega učinka merjenega kot razmerje obetov.

## 2. PETO-va metoda

Izračunamo  
pričakovane frekvence  
za dogodek ter razliko  
med pričakovanimi in  
opazovanimi  
frekvencami

$$E_1 = \frac{(a_1 + b_1) * (a_1 + c_1)}{n_1} = \frac{134 * 335}{536} = 83.75$$

$$E_2 = \frac{(a_2 + b_2) * (a_2 + c_2)}{n_2} = \frac{199 * 267}{534} = 99.5$$

$$Study_1 = E - O = 90 - 83.75 = 6.25$$

$$Study_1 = E - O = 115 - 99.5 = 15.5$$

	Izposta-vjeni	Neizpo-stavljeni	Skupno
Raziskava 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			
raziskava 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			

## 2. PETO-va metoda – izračun varianc

---

Izračun variance

$$V_i = \frac{E_i \cdot (b_i + d_i) \cdot (c_i + d_i)}{n_i \cdot (n_i - 1)}$$

$$Study_1 = (90 * 201 * 402) / (536 * 535) = 25.36$$

$$Study_2 = (99.5 * 267 * 335) / (534 * 533) = 31.27$$

Izračun skupnega razmerja obetov:

$$\ln OR_{Peto} = \frac{\sum_i (O_i - E_i)}{\sum_i V_i} = \frac{6.25 + 15.5}{25.36 + 31.27} = \frac{21.75}{56.63} = 0.38$$

$$OR_{Peto} = 1.46$$

$$95\% I.Z. = e^{\ln OR_{Peto} \pm 1.96 / \sqrt{\sum_i V_i}} = 1.13 - 1.90$$

---

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

### 3. Metaanaliza 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 obetov 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. Metaanaliza 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.  $\ln OR = (20,41*0,270+27,78*0,501)/(20,41+27,78) = 0,403$   
 $OR = e^{0,403} = 1.50$
-

### 3. Metaanaliza 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)

---

## 4. DerSimonian and Liard method

---

Predpostavlja, da "effect sizes" posameznih izvirajo iz neke normalne porazdelitve z srednjo vrednostjo in varianco. "Effect size" ni konstanta.

Najprej izračunamo srednjo vrednost ( $\bar{w}$ ) in varianco, uteži posameznih raziskav,  $var(w)$ , nato pa še variabilnost med študijami po enačbi:

$$\tau^2 = Q - (n-1) / U$$

$$U = (n-1) * \left( \bar{w} - \frac{var(w)}{n \cdot \bar{w}} \right)$$

Homogenost raziskav

Število raziskav

## 4. DerSimonian and Liard method

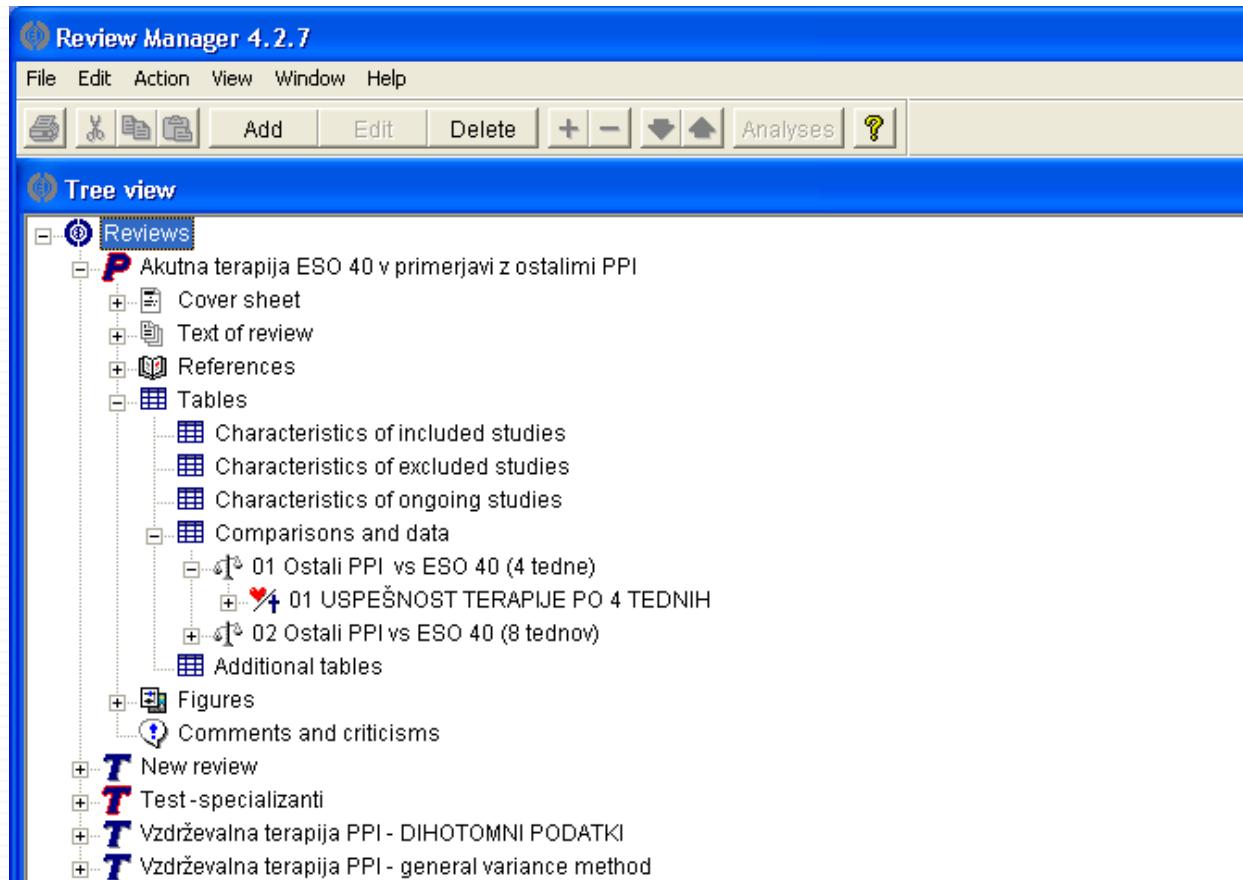
---

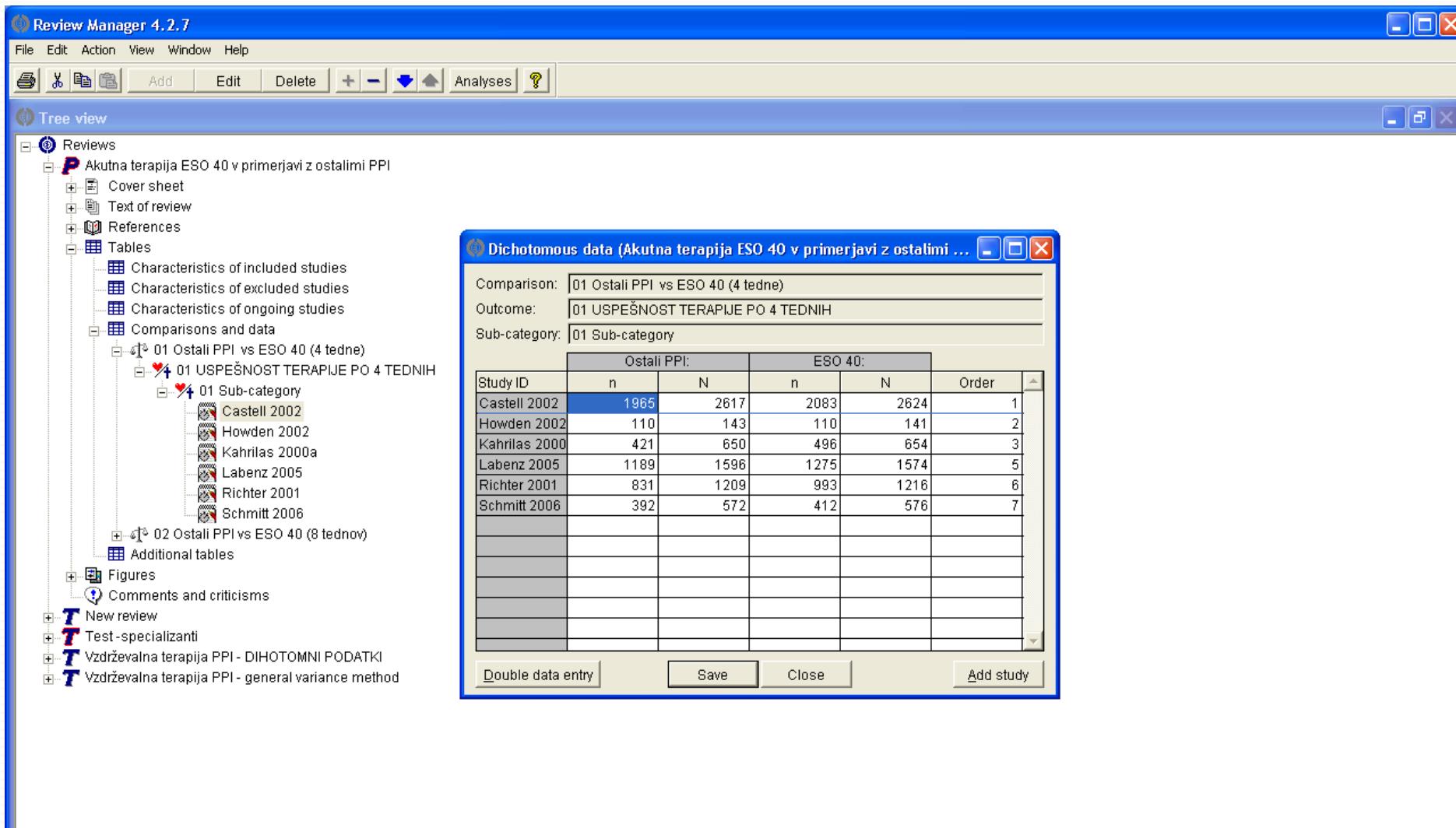
Prilagojeno utež posamezne raziskave ( $w_i^*$ ) izračunamo po enačbi:

$$w_i^* = \frac{1}{\tau^2 + 1/w_i}$$

Nato izračunamo skupno razmerje obetov z prilagojenimi utežmi.

# Review Manager – RevMan 5





# Rezultat metaanalyze (RR)

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

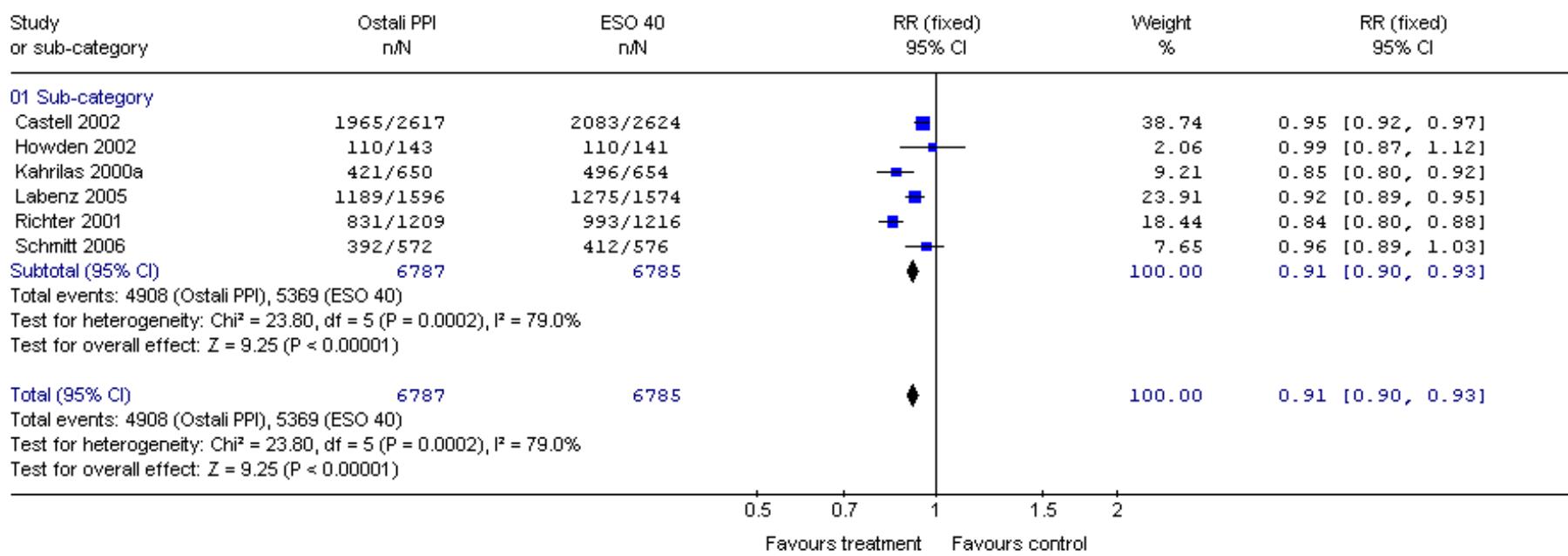
File Edit Display Sort Statistics Previous outcome Next outcome Window Help

### Detail 01.01

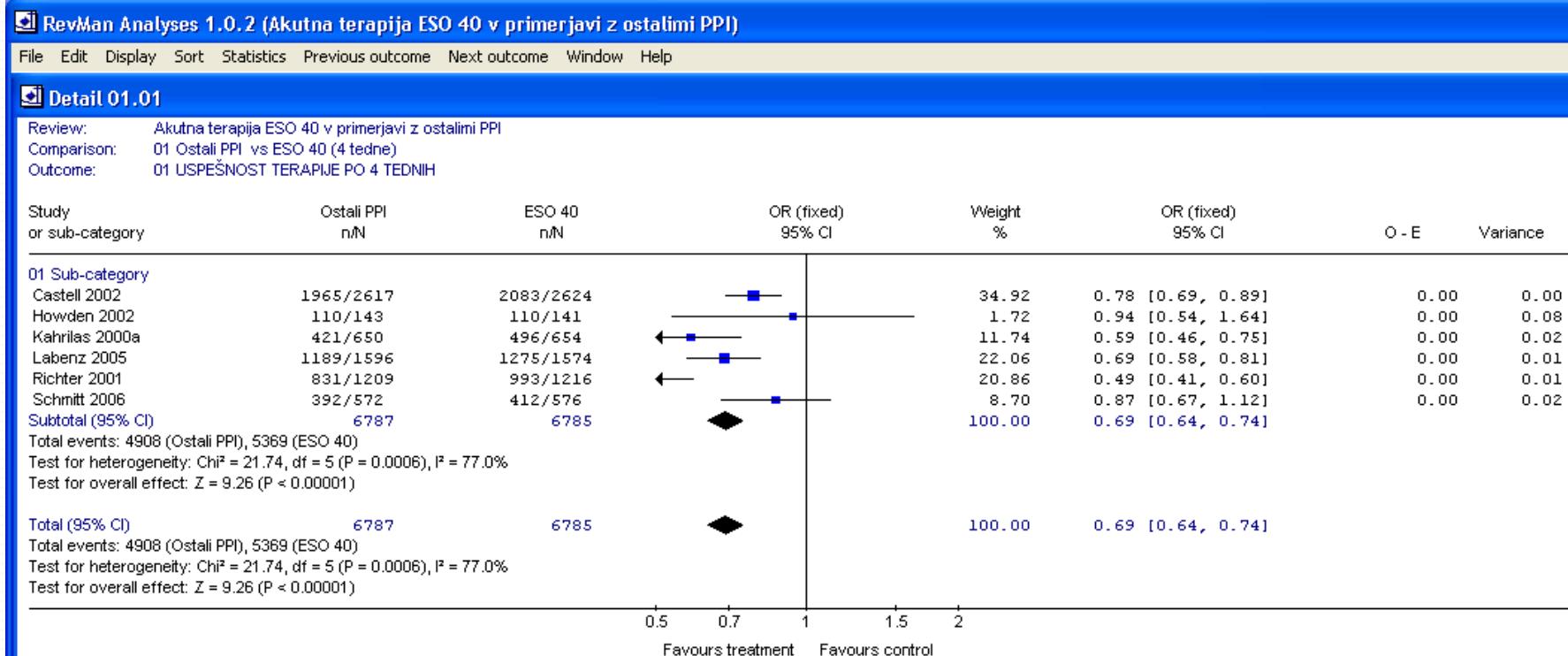
Review: Akutna terapija ESO 40 v primerjavi z ostalimi PPI

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

Outcome: 01 USPEŠNOST TERAPIJE PO 4 TEDNIH



# Rezultat metaanalyze (OR)



# Pomanjkljivosti metaanaliz

---

## □ Kritike:

- seštevanje hrušk in jabolk: združevanje raziskav z različnimi načrti
- metaanaliza ne more nadomestiti slabe kakovosti izvedbe posameznih raziskav
- Pristranskost publikacij: rezultati raziskav, ki ne izkazujejo "novosti" po navadi niso objavljena

## □ Rešitev:

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

# Prednosti metaanaliz

---

- Podpora EBM: posamezne raziskave so lahko premalo obsežne, da bi dale splošno veljaven zaključek; nasprotujoči rezultati posameznih raziskav.
  - Pravilno izvedena metaanaliza 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.
-

# Primer: Ali vitamin C preprečuje/blaži simptome prehlada

---

Cochraine review:

<http://summaries.cochrane.org/CD000980/vitamin-c-for-preventing-and-treating-the-common-cold>

- Odmerek vitamina C
  - Vključitveni kriteriji, vrsta vključenih raziskav
  - Parameter učinkovitosti
  - Heterogenost raziskav
  - Rezultat (klinična značilnost?)
-