

# Οι Μετα-αναλύσεις

**Μπεττίνα Χάιδικις**

Λέκτορας Υγιεινής – Ιατρικής Στατιστικής

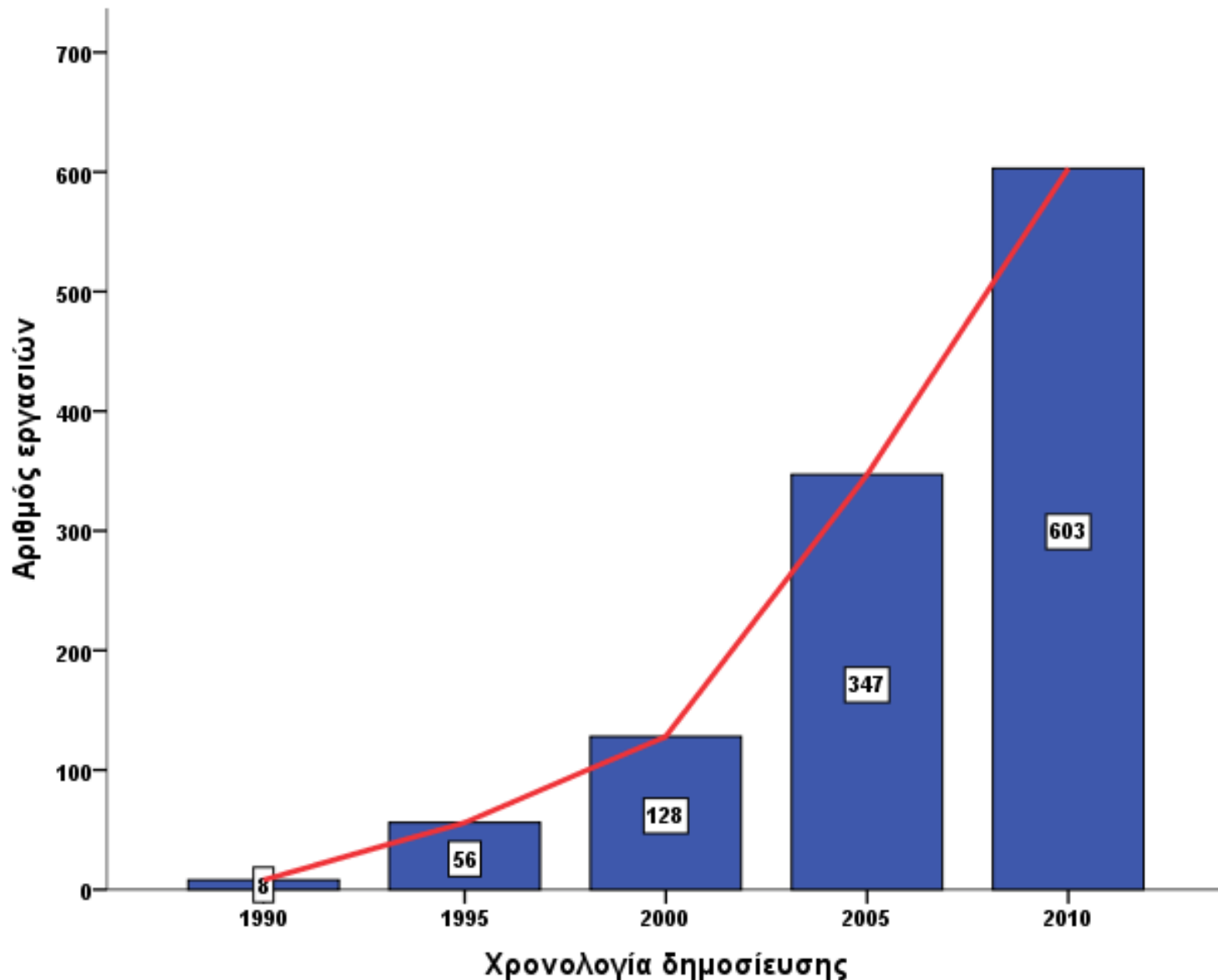
Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

haidich@med.auth.gr

# Εισαγωγή

- Κεντρικό ρόλο στην αποδεικτική ιατρική
- Μέθοδος συνολικής εμποπτείας των αποδείξεων για κλινικά προβλήματα
- Απαραίτητη με την εκθετική αύξηση των πληροφοριών στην ιατρική
- PUBMED ⇔ Meta-analysis ⇔ 25.735 άρθρα !

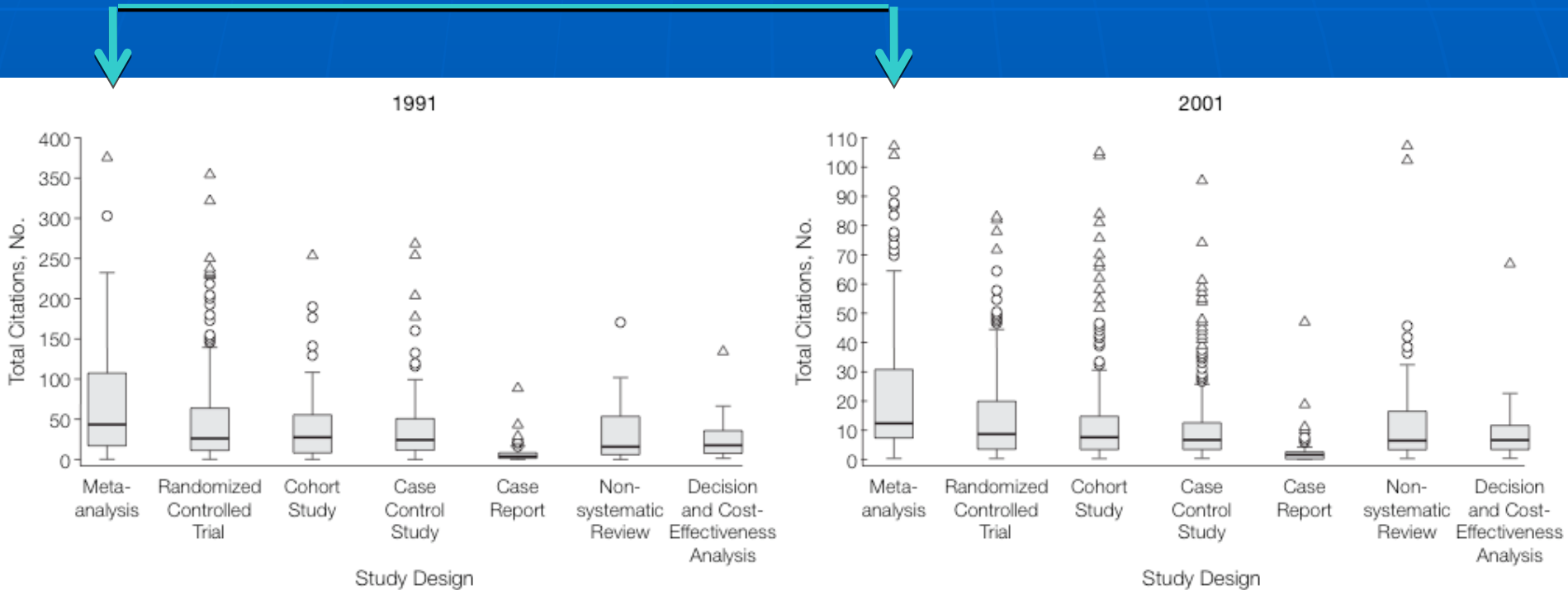
# (respiratory OR pneumology) AND meta-analysis [Publication Type] Σύνολο=1135 εργασίες



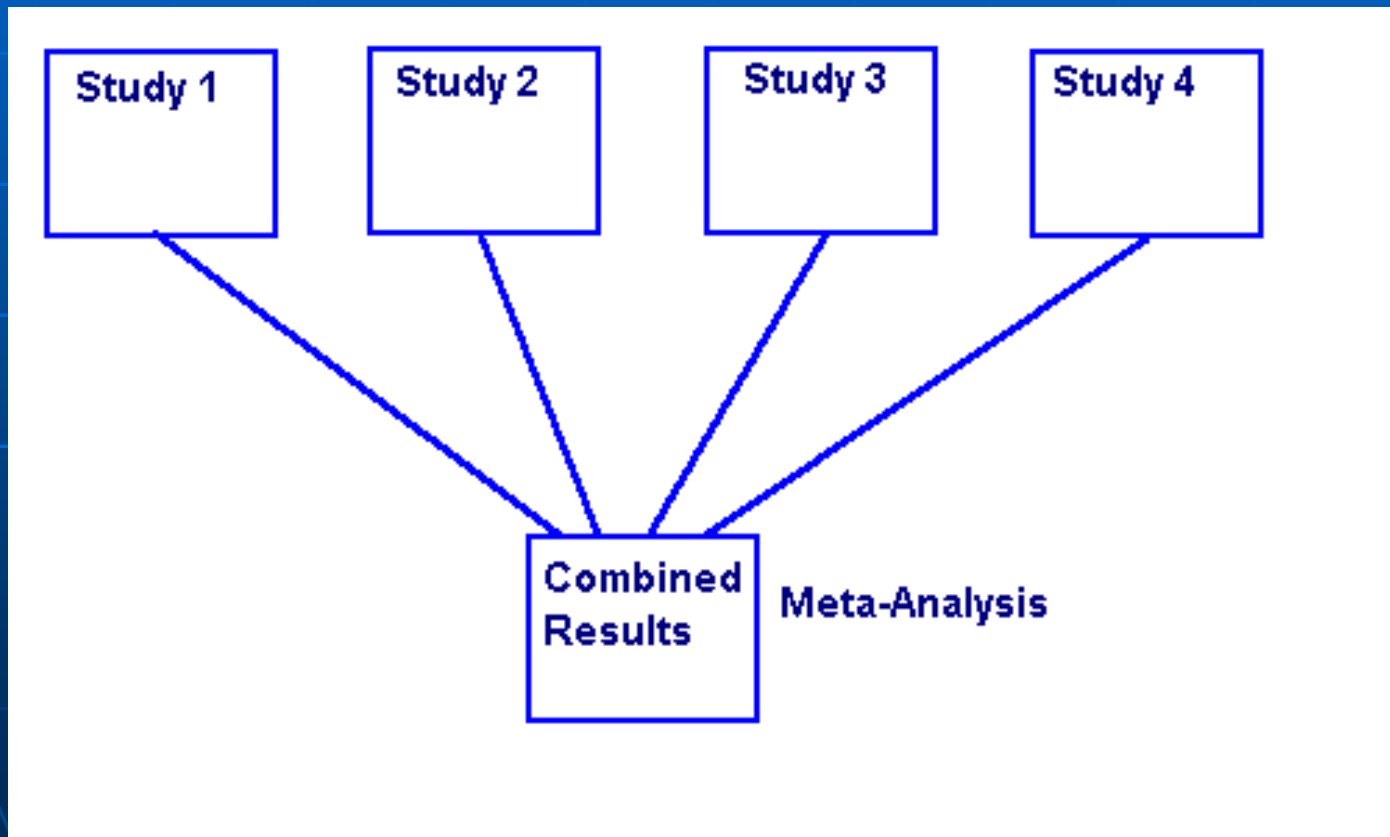
# Ιεράρχηση των ενδείξεων



# Citation impact



# Μετα-ανάλυση



# ΣΚΟΠΟΣ

- Η ποσοτική σύνθεση δεδομένων από πολλές διαφορετικές μελέτες που ασχολούνται με το ίδιο θέμα
- Υπολογισμός ενός συνολικού/συννοπτικού αποτελέσματος από όλες τις μελέτες (pooled effect)
- Διεξοδική ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων και υπολογισμός διαφορών (ετερογένεια)

# Συστηματική ανασκόπηση

- Παρουσιάζει συνολικά τα δεδομένα αλλά χωρίς να τα συνθέτει
  - Η παρουσία των δεδομένων είναι υποκειμενική
  - Δεν μπορεί να καλύψει πεδία με μεγάλα ποσά πληροφορίας
- ⇒ **Μετα-ανάλυση** με αντικειμενικές ποσοτικές μαθηματικές μεθόδους για τη σύνοψη δεδομένων



# Πότε μπορεί να εφαρμοστεί η M-A?

- Η M-A είναι εφαρμόσιμη στις μελέτες:
  - ❖ Που είναι εμπειρικές παρά θεωρητικές
  - ❖ Περιέχουν ποσοτικά αποτελέσματα
  - ❖ Εξετάζουν τις ίδιες σχέσεις
  - ❖ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τον ίδιο συγκριτικό στατιστικό τρόπο (π.χ. λόγος αναλογιών [odds ratios])
  - ❖ Είναι συγκρίσιμες ως προς το κύριο ερώτημα

# Πηγές δεδομένων

- Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, AIDSLINE, CANCERLIT Google Scholar)
- Clinical Trial Registration (ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, Current Controlled Trials and Australian New Zealand Clinical Trials Registry)
- Ειδικό επί του θέματος
- Αρχεία περιλήψεων από σημαντικά συνέδρια, διατριβές
- Αναφορές και βιβλιογραφία σχετικών δημοσιεύσεων
- Ιδιωτικοί και κρατικοί οργανισμοί έρευνας
- Φαρμακοβιομηχανίες

# Ανάλυση δεδομένων

- Σταθερές επιδράσεις (fixed effects)
  - ❖ Αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών διαφέρουν μεταξύ τους μόνο από τύχη
  - ❖ Ισχύει αν δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια
  - ❖ Στάθμιση  $w = 1/n \Leftrightarrow$  Ακρίβεια
  - ❖ Μέθοδος κατά **Mantel-Haenszel**

# Ανάλυση δεδομένων

- Τυχαίες επιδράσεις (random effects)
  - ❖ Τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιογενή αλλά προέρχονται με τυχαίο τρόπο από ένα μεγαλύτερο πληθυσμό αποτελεσμάτων
  - ❖ Συνυπολογίζει στις εκτιμήσεις την ετερογένεια  $\tau^2$
  - ❖ Στάθμιση  $w = 1/\tau^2 + v$
  - ❖ Μέθοδος κατά **DerSimonian & Laird**

# Ανάλυση δεδομένων

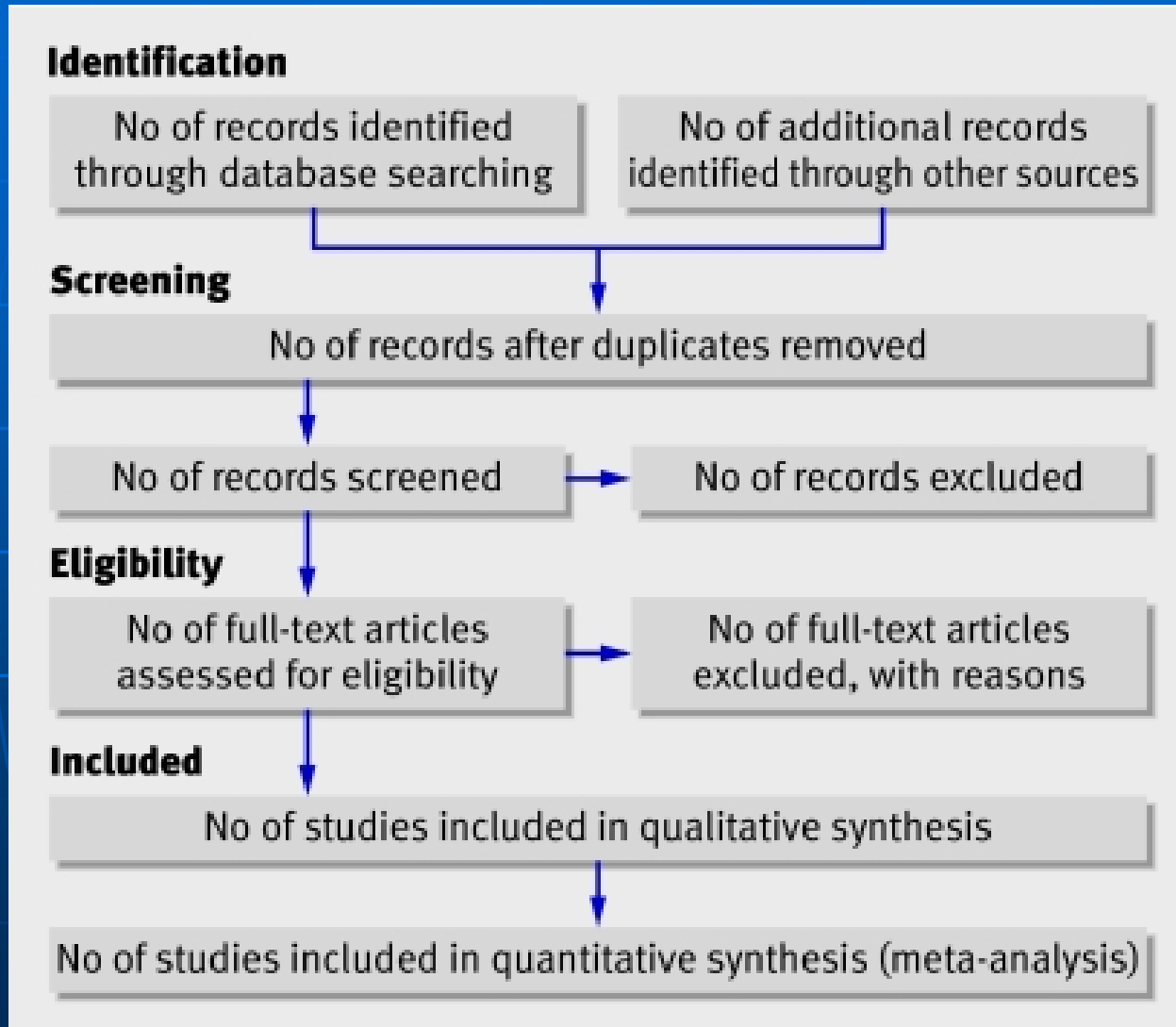
## ■ Ετερογένεια $\tau^2$

- ❖ Ελέγχεται με τη δοκιμασία Cochran Q και υπάρχει σημαντική ετερογένεια αν  $P < 0.10$
- ❖ Εκτιμάται και με το δείκτη ασυνέπειας  $I^2$  (0 – 100%) Higgins et al. BMJ 2003
  - $I^2 = 25\%$  μικρή
  - $I^2 = 50\%$  μέτρια
  - $I^2 = 75\%$  μεγάλη
- ❖ Τα αποτελέσματα των 2 μοντέλων συμπίπτουν όταν δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια

# Παρουσίαση δεδομένων

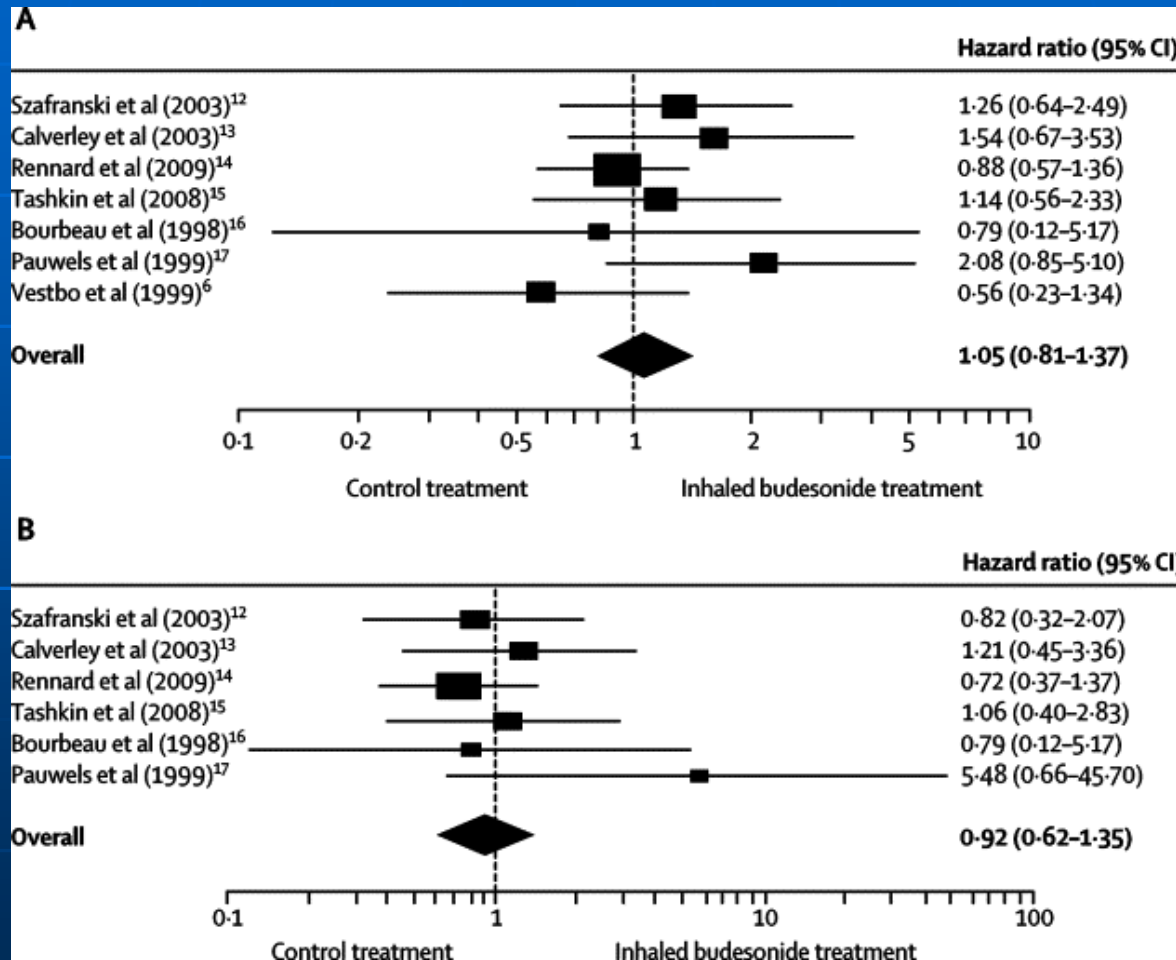
- Διάγραμμα ροής (flow-diagram)
- Δενδρόγραμμα (Forest plot): Γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών και του συνοπτικού αποτελέσματος από την M-A
- Δημογραφικά στοιχεία κάθε μελέτης (π.χ. φύλο, ηλικία, φυλή, διάρκεια, κ.ο.κ)

# Διάγραμμα ροής



Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses the PRISMA statement. BMJ 2009

# Budesonide and the risk of pneumonia (7 μελέτες n=7042)





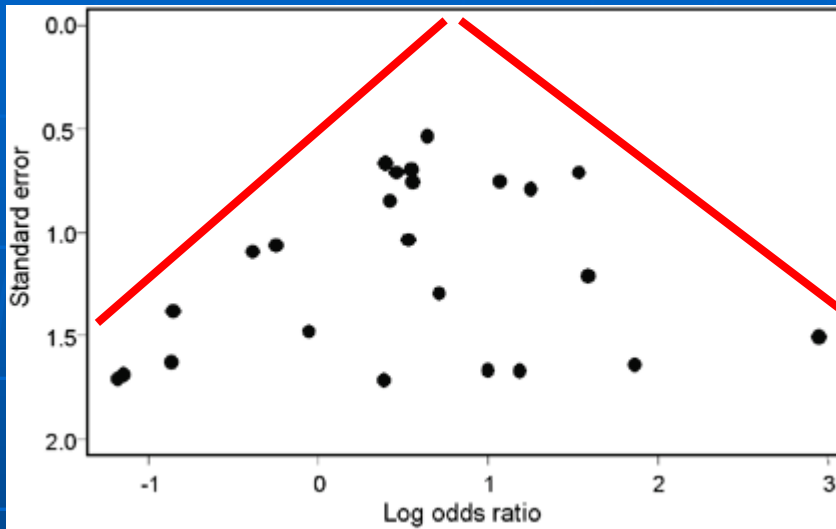
# Τυπικά σφάλματα M-A

- Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)
- Συστηματικό σφάλμα χρονικής καθυστέρησης (time lag bias)
- Σφάλμα του πύργου της Βαβέλ (language bias)
- Σφάλμα παρουσίασης (presentation bias)
- Αρχειακά αδιόρατα δεδομένα
- Άλλα διαβλητά κριτήρια αποκλεισμού

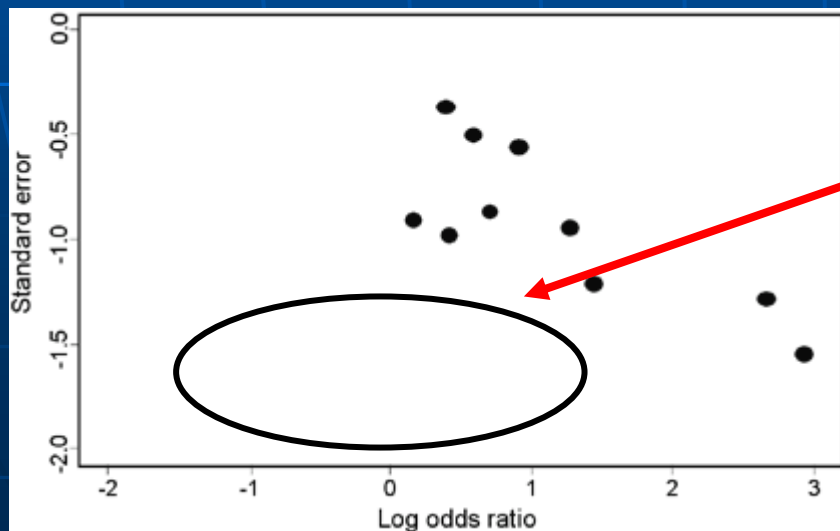
# Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης

- Συστηματική επιλογή μελετών προς δημοσίευση ανάλογα με το αποτέλεσμα
  - Συνήθως δημοσιεύονται οι μελέτες με “θετικά” αποτελέσματα
  - Μικρές “αρνητικές” μελέτες δεν δημοσιεύονται
- ⇒ Ανίχνευση με το διάγραμμα ανεστραμμένου χωνιού (funnel plot)

# Funnel plot



- Συμμετρικό άρα δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης



- Ασυμμετρία λείπουν οι μικρές "αρνητικές" μελέτες

# Ποιότητα των δεδομένων

- Σκουπίδια μπαίνουν, σκουπίδια βγαίνουν (garbage-in, garbage-out)
- Αξιολόγηση της ποιότητας και του κινδύνου σφάλματος στις μελέτες
- Προτιμούνται οι τυχαιοποιημένες μελέτες (ΤΚΔ/RCT) από τις περιγραφικές μελέτες (observational)

# Πλεονεκτήματα M-A

- Αυξάνει τη στατιστική ισχύ
- Μειώνει την αβεβαιότητα για το μέγεθος ενός αποτελέσματος
- Ποσοτικοποιεί την ετερογένεια
- Αναγνωρίζει αν υπάρχει αρκετή τεκμηρίωση ή ότι υπάρχει ανάγκη για περισσότερη απόδειξη
- Ανιχνεύει τις πηγές συστηματικών σφαλμάτων

# Μειονεκτήματα M-A

- Απαιτεί χρόνο και πολύ κόπο
- Σύγκριση “μήλα με πορτοκάλια”
- Συνεχή απειλή του συστηματικού σφάλματος επιλογής
  - ❖ Αρνητικές και μη σημαντικές μελέτες που δεν βρέθηκαν
  - ❖ Αποτελέσματα μελετών με αρνητικά και μη σημαντικά αποτελέσματα που δεν αναφέρθηκαν

# Βιβλιογραφία

- Liberati A, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ, J Clin Epidem, Ann Int Med, PLOS Medicine* 2009
- Moher D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ, J Clin Epidem, Ann Int Med, PLOS Medicine* 2009
- Stroup DF et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE). A proposal of reporting. *JAMA* 2000;283:2008-2012.
- <http://www.cochrane-handbook.org/>
- <http://www.bmj.com/collections/ma.htm>

# Στατιστικά προγράμματα

- RevMan (Cochrane)
- STATA (metan)
- SPSS (με τη χρήση macros)
- R (rmeta)
- Comprehensive meta-analysis
- Meta-analyst



# Τελευταίες εξελίξεις

- Μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis)
- Μετα-επιδημιολογική μελέτη (meta-epidemiological study)

# Ευχαριστώ

