


ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Φωτεινή Κ. Κάββουρα
fainiakav@gmail.com

Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Συστηματική Ανασκόπηση- Μετα-ανάλυση

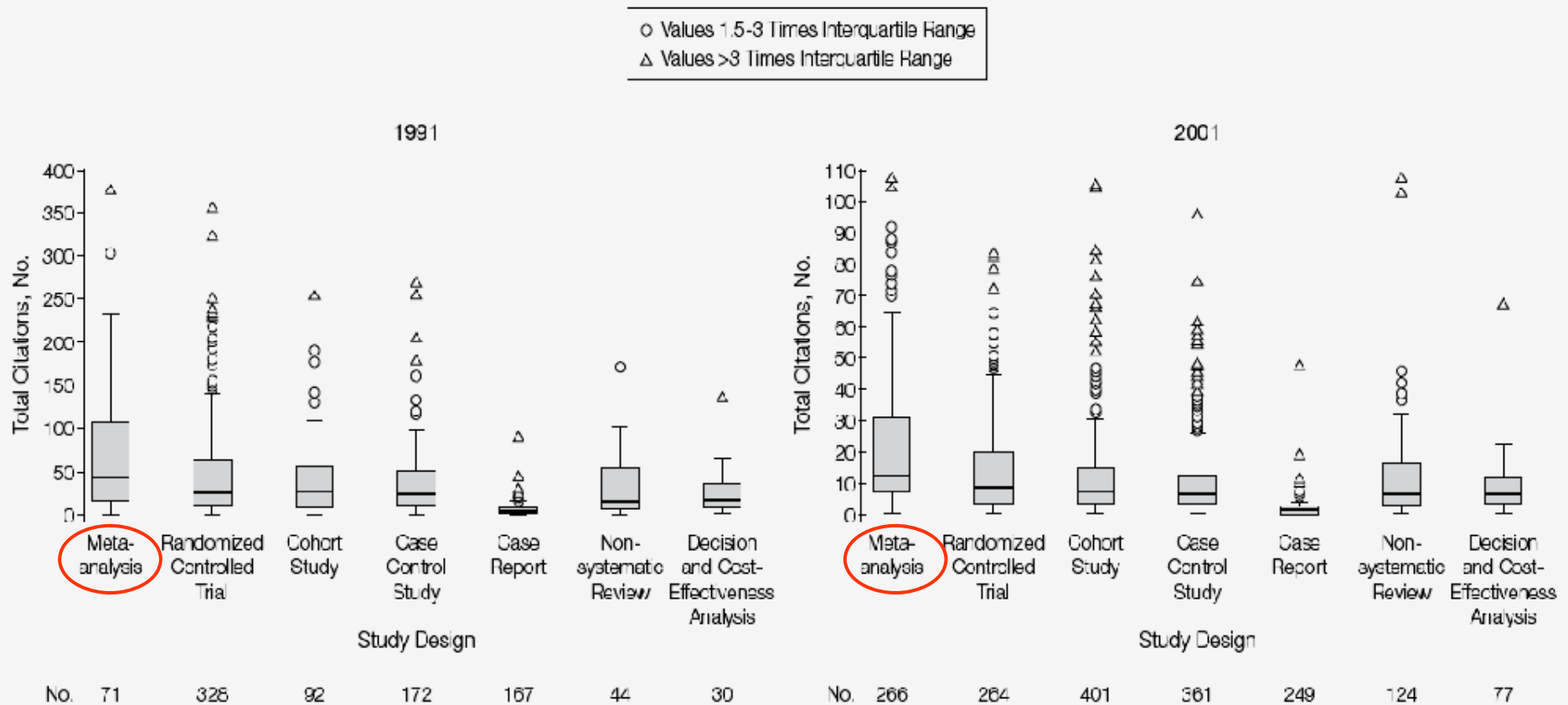
1. Διαμόρφωση του ερωτήματος
 2. Συστηματική αναζήτηση δεδομένων
 3. Αξιολόγηση των μελετών που συλλέχθηκαν
 4. **Σύνθεση των δεδομένων**
 5. **Ερμηνεία αποτελέσματος**
- 
- Μετα-ανάλυση***

Ιεράρχηση Τεκμηρίων

1. Μετα-αναλύσεις
2. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
3. Μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες
4. Μελέτες παρατήρησης
5. Μονήρη περιστατικά και η γνώμη των ειδικών (ενός ή πολλών)

Ιεράρχηση Τεκμηρίων

Οι μετα-αναλύσεις λαμβάνουν τις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές



Πού μπορεί να γίνει μετα-ανάλυση

- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

**Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events
in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus**

A Meta-analysis of Randomized Trials

JAMA. 2007;298(10):1180-1188

Πού μπορεί να γίνει μετα-ανάλυση

- Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές
- Επιδημιολογικές μελέτες (μελέτες κοόρτης-μελέτες δείκτου ελέγχου)

Association of Overweight With Increased Risk of Coronary Heart Disease Partly Independent of Blood Pressure and Cholesterol Levels

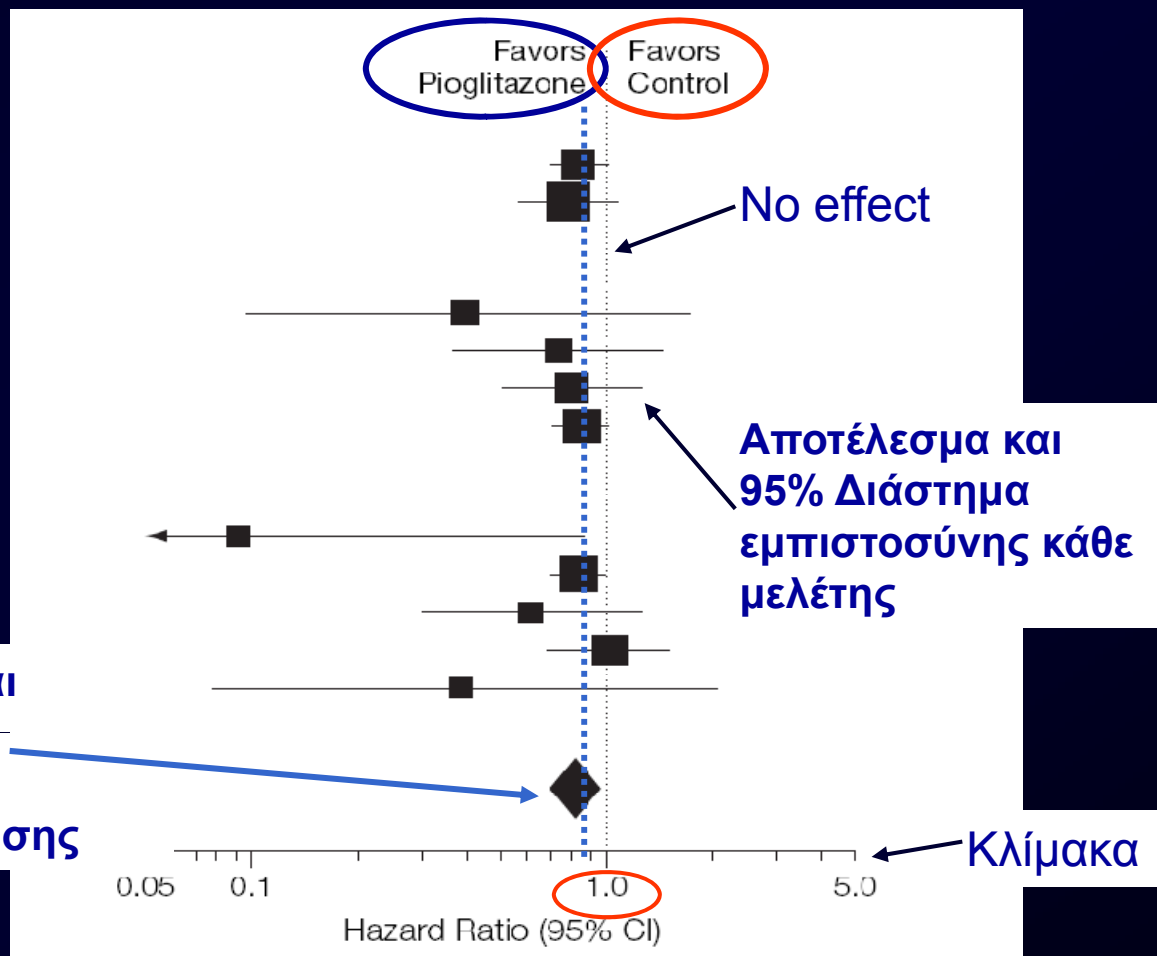
A Meta-analysis of 21 Cohort Studies Including More Than 300 000 Persons
Arch Intern Med. 2007;167(16):1720-1728

Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(8):3162–3170

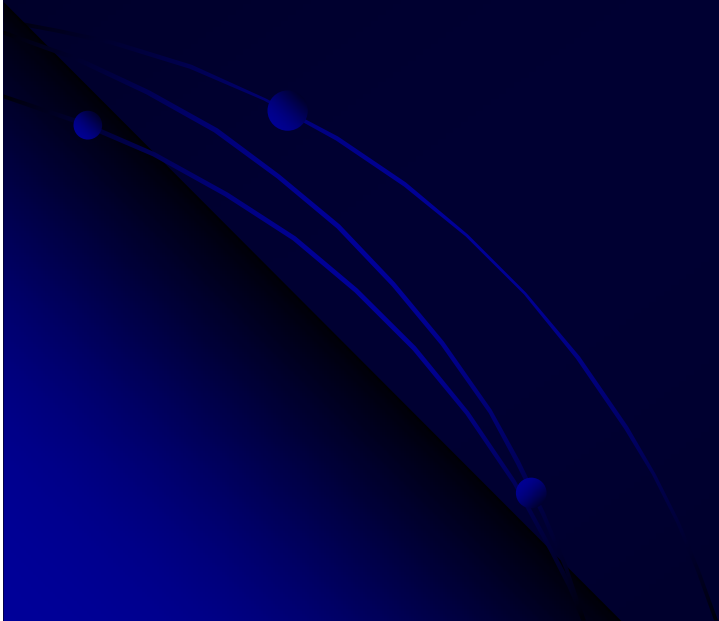
Forest Plot

Επίδραση Πιογλιταζόνης
στα Καρδιαγγειακά Συμβάματα

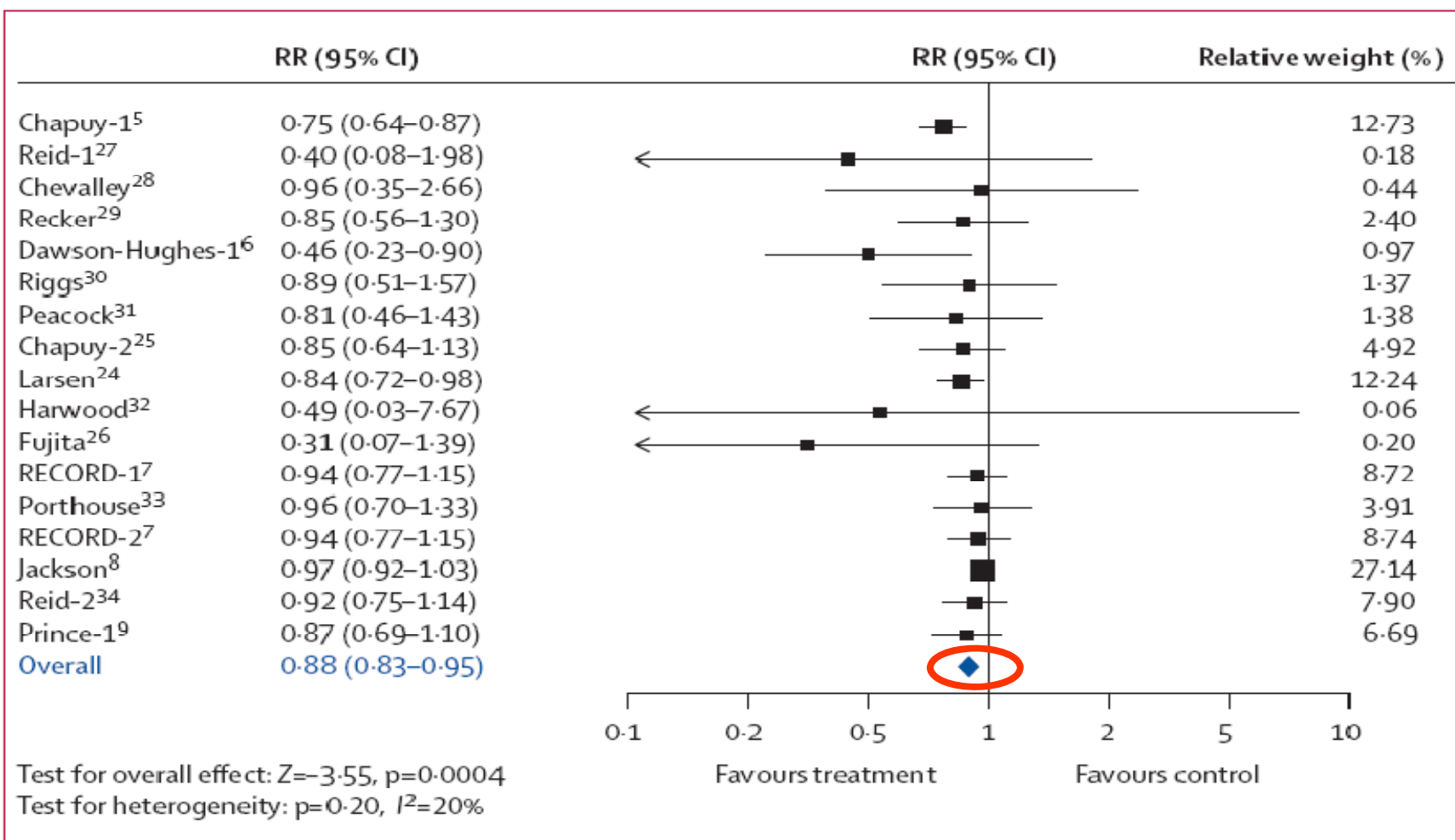


Πλεονεκτήματα Μετα-ανάλυσης


- Αύξηση ισχύος και ακρίβειας
Μείωση διαστήματος εμπιστοσύνης \Rightarrow Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα



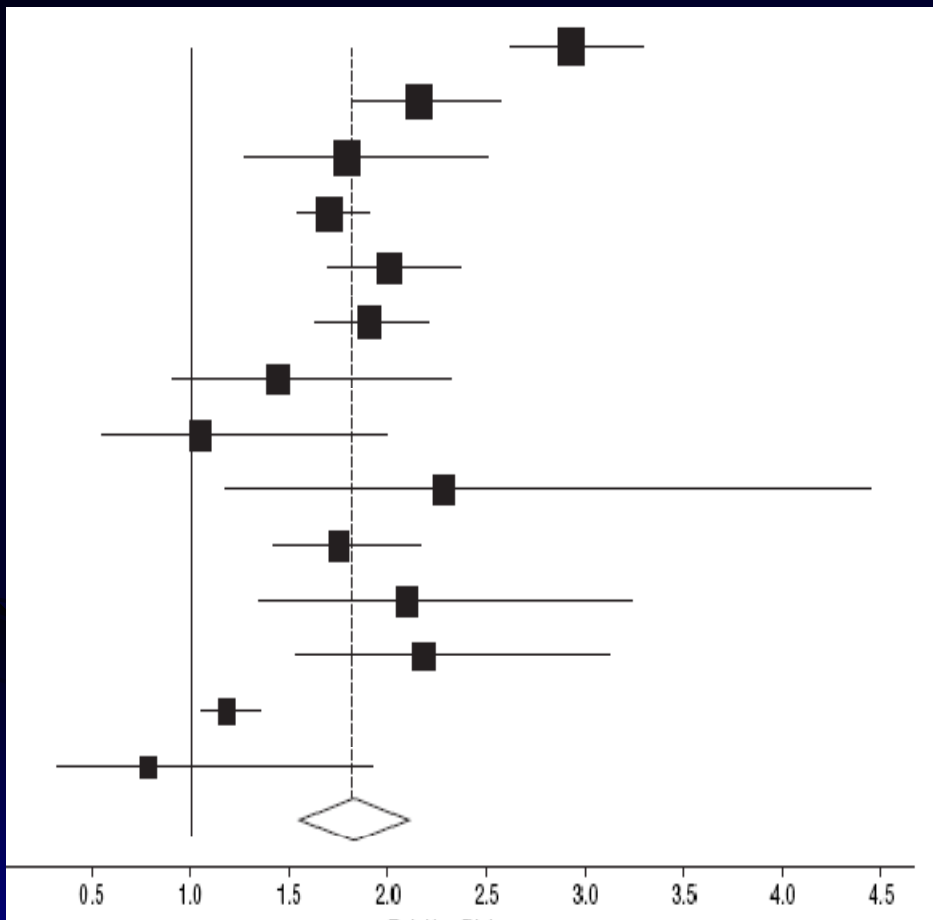
Αποτέλεσμα χορήγησης ασβεστίου ή ασβεστίου με Vit D στον κίνδυνο κατάγματος



Πλεονεκτήματα Μετα-ανάλυσης

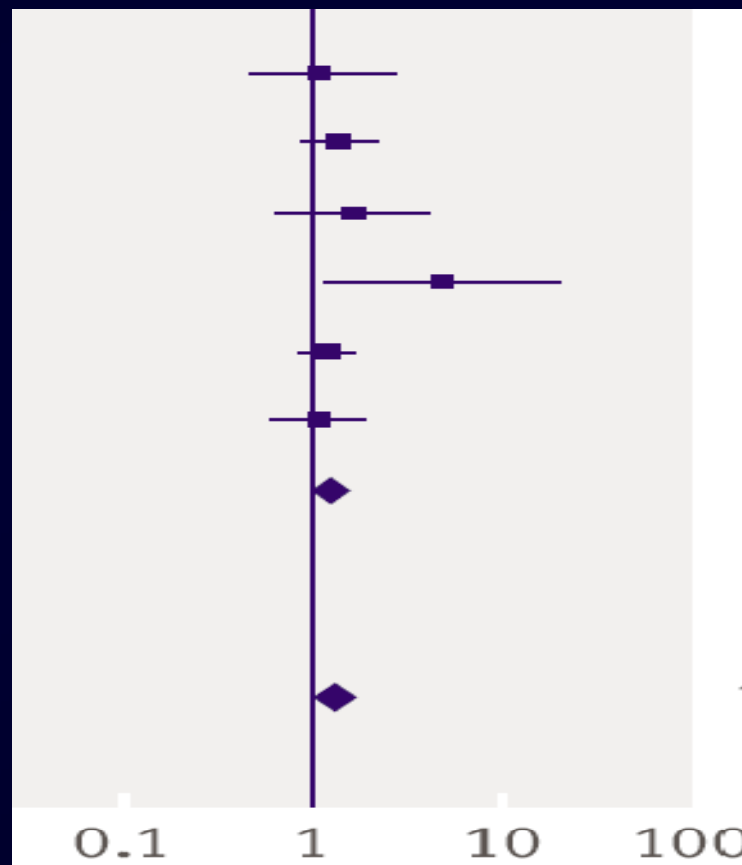
- Αύξηση ισχύος και ακρίβειας
Μείωση διαστήματος εμπιστοσύνης \Rightarrow Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα
 - Ανίχνευση, εκτίμηση και συνυπολογισμός ετερογένειας
- 

Συσχέτιση παχυσαρκίας με στεφανιαία νόσο



Borgers et al, Arch Intern Med 2007

Κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας με ραδιενεργό ιώδιο με χρήση αντι-θυρεοειδικών φαρμάκων μετά τη θεραπεία

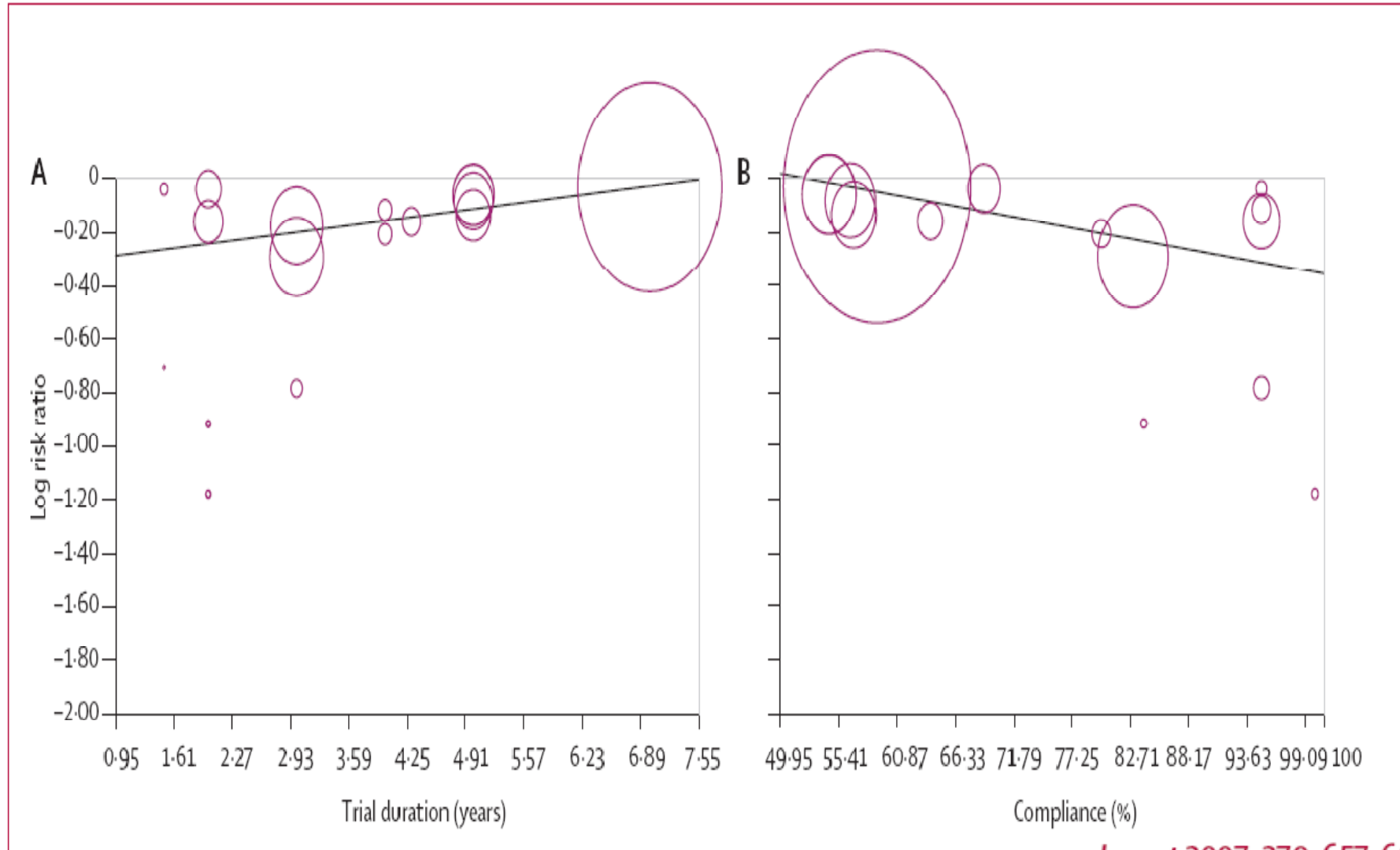


Walters et al, BMJ 2007

Πλεονεκτήματα Μετα-ανάλυσης

- Αύξηση ισχύος και ακρίβειας
Μείωση διαστήματος εμπιστοσύνης \Leftrightarrow Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα
- Ανίχνευση, εκτίμηση και συνυπολογισμός ετερογένειας
- Απάντηση σε ερωτήματα που δεν είχαν προσεγγίσει οι πρωτογενείς μελέτες

Αποτέλεσμα χορήγησης ασβεστίου ή ασβεστίου με Vit D στον κίνδυνο κατάγματος




Lancet 2007; 370: 657-66

«Παρατηρήσαμε ότι το μικρότερο αποτέλεσμα της θεραπείας σχετιζόταν με μεγαλύτερη διάρκεια της κάθε μελέτης και με χαμηλότερο ποσοστό συμμόρφωσης»

Πότε πρέπει να γίνεται μετα-ανάλυση

- Υπάρχουν δεδομένα πάνω στο συγκεκριμένο ερώτημα
- Υπάρχουν μελέτες που δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τα χαρακτηριστικά τους
- Οι εκθέσεις και οι εκβάσεις έχουν μετρηθεί με παρόμοιο τρόπο

Πότε δεν πρέπει να γίνεται μετα-ανάλυση

- Μελέτες κακής μεθοδολογικής ποιότητας
 - Ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων αναφοράς
 - Ασύμβατα δεδομένα
- 

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

1. Προσδιορισμός ερωτημάτων (κύρια και δευτερεύοντα)

- Σαφή
- Επιστημονικά σημαντικά
- Κλινικά σημαντικά

Ορισμός αποτελεσμάτων (a priori)

Καθορισμός τρόπου ανάλυσης (a priori)

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

2. Καθορισμός κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού

- Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων
- Είδος παρέμβασης και μέθοδοι συγκρίσεων
- Εκβάσεις
 - πρωτογενείς & δευτερογενείς
- Είδος μελετών
 - ΤΚΔ (RCT), κοόρτες (cohort), μελέτες δείκτου-ελέγχου (case-control)
- Μεθοδολογική ποιότητα

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

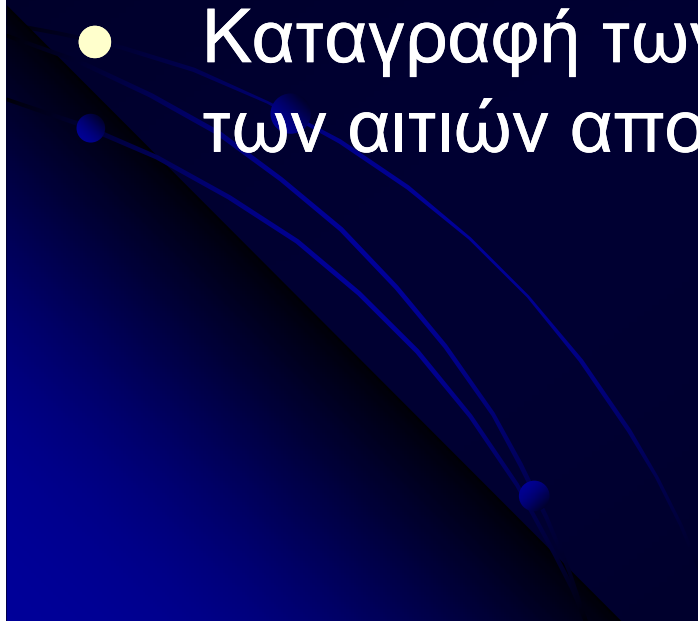
3. Αναζήτηση Βιβλιογραφίας Αλγόριθμος αναζήτησης (search strategy)

Βιβλιογραφικές πηγές

- Ηλεκτρονικές πηγές
 - Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)
 - Embase (<http://www.embase.com>)
 - Cochrane Controlled Trials Register
(http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html)
 - Άλλες (PsycInfo, Biosis, AMED)
- Βιβλιογραφία & αναφορές σχετικών δημοσιεύσεων
- Αναζήτηση σε βασικά περιοδικά
- Αρχεία περιλήψεων από συναφή συνέδρια
- Αρχεία ιδιωτικών και κρατικών οργανισμών έρευνας
- Αρχεία φαρμακευτικών εταιρειών

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

4. Επιλογή μελετών

- Ανεξάρτητοι ερευνητές
 - Συναίνεση
 - Καταγραφή των μελετών που αποκλείστηκαν και των αιτιών αποκλεισμού
- 

Αποτέλεσμα χορήγησης ασβεστίου ή ασβεστίου με Vit D στον κίνδυνο κατάγματος

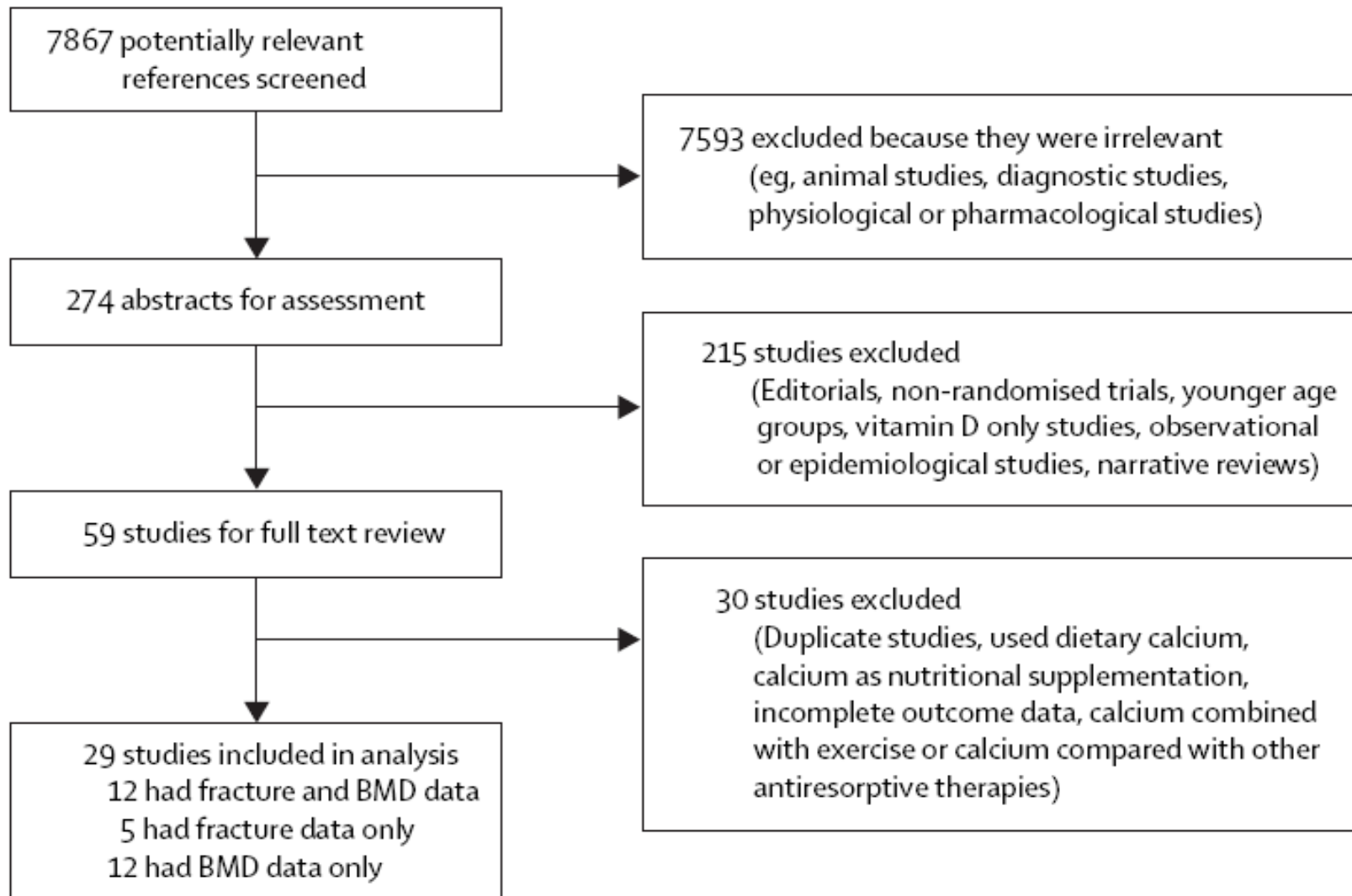


Figure 1: Study selection
BMD=bone-mineral density.

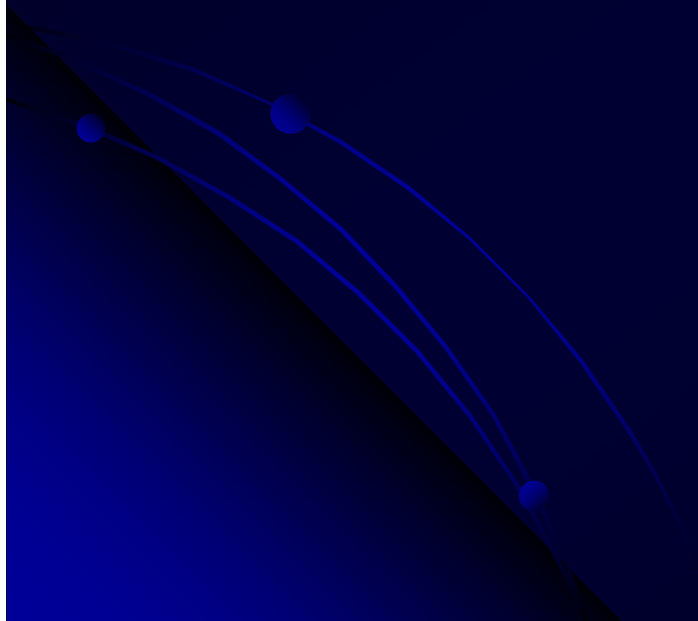
Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

5. Αξιολόγηση μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών που συμπεριλαμβάνονται

- Αποφυγή χρήσης ποιοτικών κλιμάκων
π.χ. Jadad score
- Καταγραφή πιθανών συστηματικών σφαλμάτων
ΤΚΔ: αποκρυφή διανομής
τυφλοποίηση
απώλεια συμμετεχόντων
ανάλυση κατά «πρόθεση-για-θεραπεία»
- Αξιολόγηση από τουλάχιστον 2 ερευνητές

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

6. Καταγραφή δεδομένων

- Τουλάχιστον 2 ανεξάρτητοι ερευνητές
 - Χρήση προσχεδιασμένης φόρμας
- 

Αποτέλεσμα χορήγησης ασβεστίου ή ασβεστίου με Vit D στον κίνδυνο κατάγματος

	Year	Country	Total (n)	Mean age (years)*	Participants	Treatment	Dose(Ca/Vit D)	Outcomes	Trial quality †
Chapuy-1 ⁵	1992	France	2790	84 (6)	Mobile elderly women in nursing homes	Ca+vit D	1200 mg/800 IU	Fracture & BMD	B,R
Reid-1 ⁷	1993	New Zealand	122	58 (5)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1000 mg	Fracture & BMD	B,C
Chevalley ²⁸	1994	Switzerland	156	72 (7)	Healthy, elderly men and women	Ca	800 mg	Fracture & BMD	B,C
Recker ²⁹	1996	USA	197	74 (7)	Independent postmenopausal women	Ca	1200 mg	Fracture	B,C
Dawson-Hughes-1 ⁶	1997	USA	389	71	Healthy, ambulatory men and women	Ca+vit D	500 mg/700 IU	Fracture & BMD	B,C,R
Riggs ³⁰	1998	USA	236	66 (3)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1600 mg	Fracture & BMD	B,C
Peacock ³¹	2000	USA	261	75 (8)	Independent, mobile elderly men and women	Ca	750 mg	Fracture & BMD	R
Chapuy-2 ⁵	2002	USA	583	85	Ambulatory, institutionalised women	Ca+vit D	1200 mg/800 IU	Fracture & BMD	None reported
Larsen ⁷⁴	2004	Denmark	9605	74 (66-103)	Elderly men and women	Ca+vit D	1000 mg/400 IU	Fracture	None reported
Harwood ³²	2004	U.K.	150	81 (67-92)	Elderly women with previous fractures	Ca+vit D	1000 mg/800 IU	Fracture & BMD	R
Fujita ³⁶	2004	Japan	19	81	Elderly, institutionalised women	Ca	900 mg	Fracture & BMD	None reported
RECORD-1 ⁷	2005	UK	2638	78 (6)	Elderly men and women with previous fractures	Ca	1000 mg	Fracture	B,C,R
RECORD-2 ⁷	2005	UK	2643	77 (6)	Elderly men and women with previous fractures	Ca+vit D	1000mg / 800IU	Fracture	B,C,R
Porthouse ³³	2005	UK	3314	77 (5)	Women with risk factors for hip fracture	Ca+vit D	1000mg / 800IU	Fracture	R
Jackson ⁸	2006	USA	36 282	62 (7)	Healthy, postmenopausal women	Ca+vit D	1000 mg/400 IU	Fracture & BMD	B,R
Reid-2 ³⁴	2006	New Zealand	1471	74 (4)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1000 mg	Fracture & BMD	B,C,R
Prince-1 ⁹	2006	Australia	1460	75 (3)	Healthy, elderly women	Ca	1200 mg	Fracture & BMD	C,R
Prince-2 ⁴⁶	1995	Australia	84	62 (5)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1000 mg	BMD	None reported
Lamke ³⁵	1978	Sweden	40	60 (3)	Elderly women with previous fractures	Ca	1000 mg	BMD	None reported
Orwell ³⁶	1990	USA	77	58 (12-5)	Healthy men	Ca+vit D	1000 mg	BMD	None reported
Dawson-Hughes-2 ³⁷	1990	USA	301	58 (5)	Healthy, postmenopausal women	Ca	500 mg	BMD	None reported
Elders ³⁸	1991	Netherlands	295	50 (46-55)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1500 mg	BMD	None reported
Lau ³⁹	1992	Hong Kong	60	76	Elderly women from nursing home	Ca	800 mg	BMD	R
Aloia ⁴⁰	1994	USA	118	52	Healthy, postmenopausal women	Ca+vit D	600 mg/400 IU	BMD	B,C,R
Strause ⁴¹	1994	USA	59	66 (7)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1000 mg	BMD	None reported
Storm ⁴²	1998	USA	60	72 (6)	Healthy, postmenopausal women	Ca	1000 mg	BMD	None reported
Baeksgaard ⁴³	1998	Denmark	240	62 (6)	Healthy, postmenopausal women	Ca+vit D	1000 mg/560 IU	BMD	None reported
Grados ⁴⁴	2003	France	192	75 (68-79)	Female outpatients	Ca+vit D	500 mg/400 IU	BMD	None reported
Meier ⁴⁵	2004	Germany	55	56 (11)	Healthy men and women	Ca+vit D	200 mg/200 IU	BMD	None reported

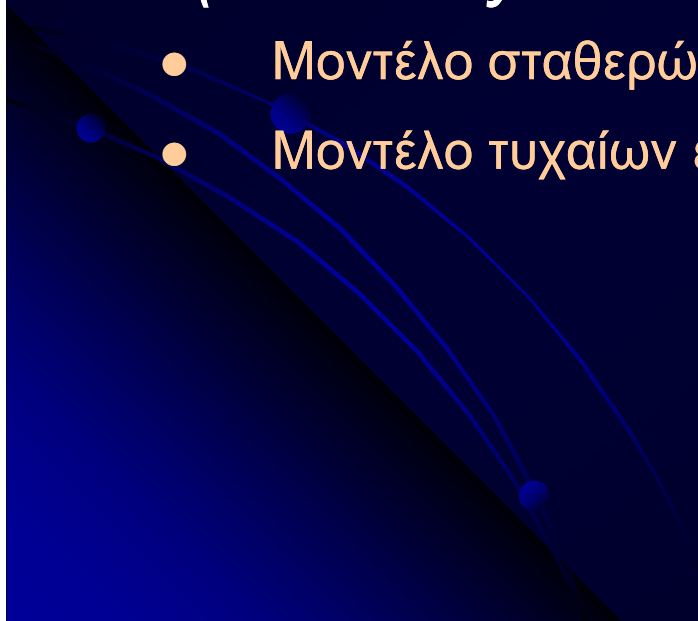
R=randomisation. C=allocation concealment. B=blinding of outcome assessment. BMD=bone-mineral density. Ca=calcium. Vit=vitamin. *The SD or the range of the age is shown in parantheses for studies that have this information available. †Reported in the study or confirmed by the author.

Table 1: Study and participant summary characteristics

Lancet 2007; 370: 657-66

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

7. Ανάλυση δεδομένων

- Υπολογισμός ετερογένειας (*heterogeneity*)
 - Υπολογισμός συγκεντρωτικού αποτελέσματος (*summary effect estimate*)
 - Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (*fixed effects*)
 - Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (*random effects*)
- 

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

Ετερογένεια (heterogeneity)

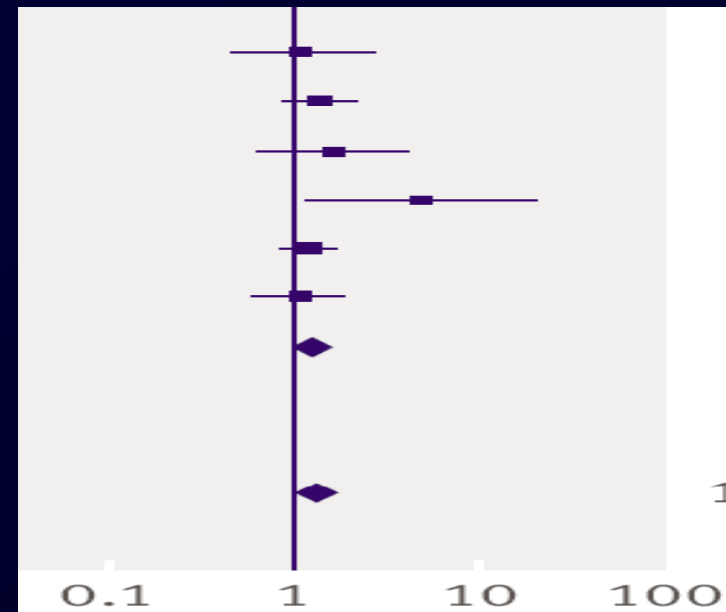
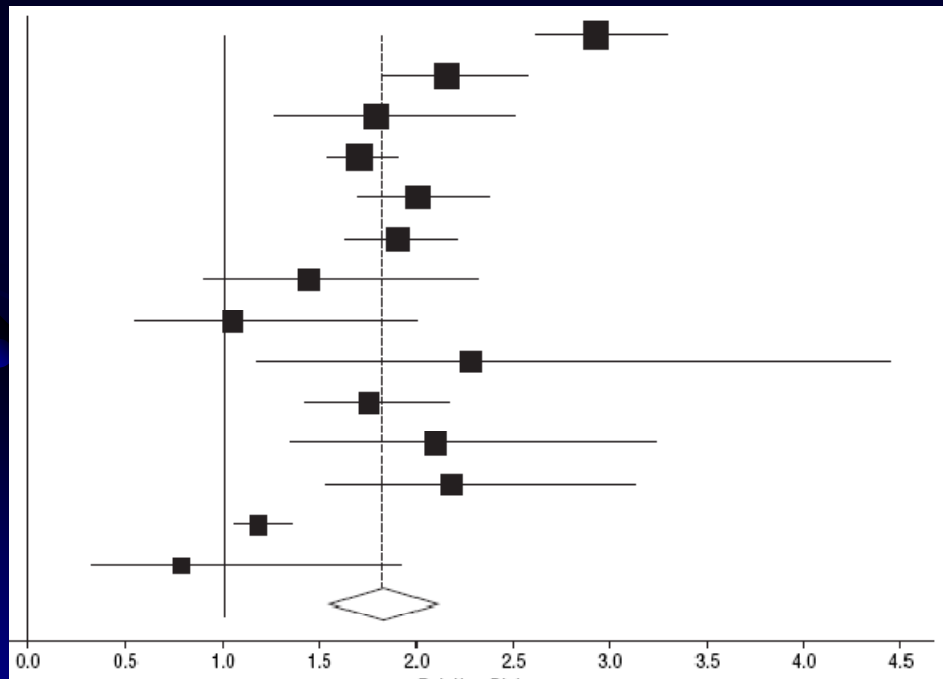
Οφείλεται στην ποικιλομορφία μεταξύ των διαφόρων μελετών

- Κλινική (συμμετέχοντες, παρέμβαση, έκβαση)
- Μεθοδολογική (σχεδιασμός, διεκπεραίωση μελέτης)
- Στατιστική (διακύμανση των αποτελεσμάτων μεγαλύτερη από όση αναμένεται από τύχη και μόνο)

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

Διαπίστωση Ετερογένειας (heterogeneity)

1. Εξέταση του forest plot



Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

Διαπίστωση Ετερογένειας (heterogeneity)

1. Εξέταση του forest plot
2. Q test (Cochran's Q statistic)

χ^2 κατανομή με $n-1$ βαθμούς ελευθερίας (ΒΕ) (n =αριθμός μελετών)

- Χαμηλή ισχύς όταν υπάρχουν λίγες μελέτες
- Υπερεκτίμηση όταν υπάρχουν πολλές μελέτες
- Στατιστικά σημαντική ετερογένεια όταν $p < 0.10$

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

Διαπίστωση Ετερογένειας (heterogeneity)

1. Εξέταση του forest plot
2. Q test (Cochran's Q statistic)

3. I^2 statistic

$$I^2 = \frac{Q - n + 1}{Q} \times 100\%$$

Ποσοστό της διακύμανσης που οφείλεται σε ετερογένεια παρά στην τύχη

- Αν $I^2 > 50\%$: ↑↑ ετερογένεια
- ασταθές όταν υπάρχουν λίγες μελέτες

Αποτέλεσμα πρώιμης και εντατικής χορήγησης στατινών σε Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα

1 Month

Thompson et al (PACT)³⁰

Den Hartog et al (PAIS)²²

Schwartz et al (MIRACL)²⁸

Liem et al (FLORIDA)²⁶

de Lemos et al (A-Z)²¹

Arntz et al (LCAD)¹⁸

Cannon et al (PROVE-IT)¹⁹

Dupuis et al (RECIFE)²³

Serruys et al (LIPS)²⁹

Colvicchi et al²⁰

Kayikcioglu et al (PTT)²⁴

Okazaki et al (ESTABLISH)²⁷

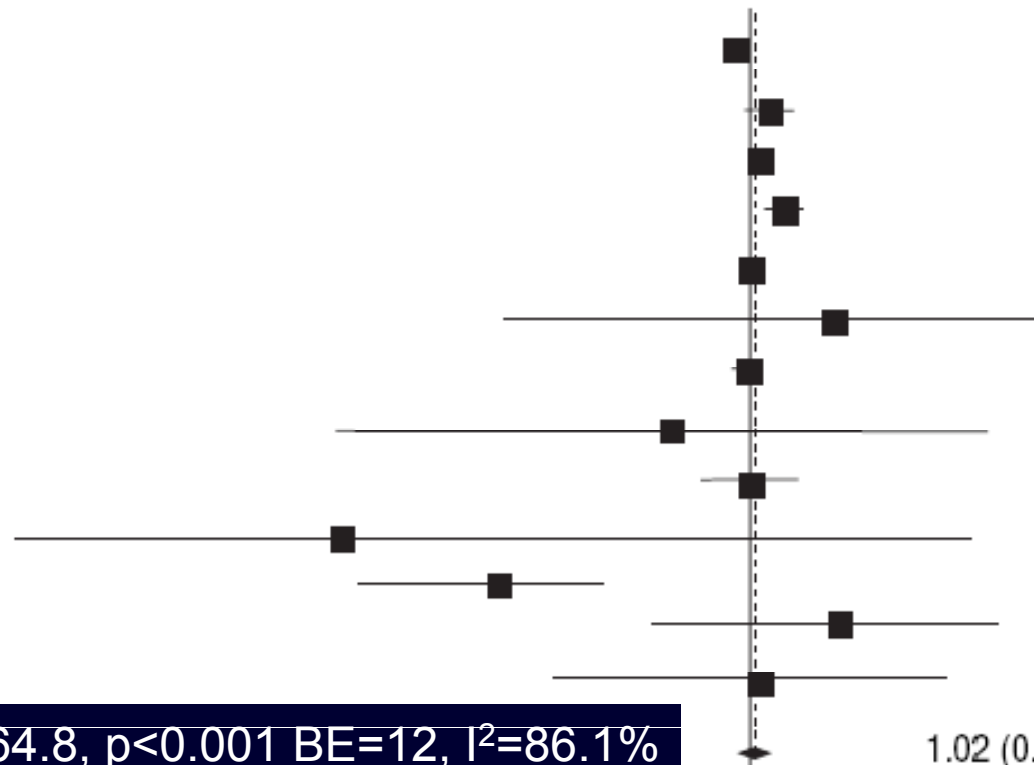
Kesteloot et al (LAMIL)²⁵

Subtotal

Q= 64.8, p<0.001 BE=12, I²=86.1%

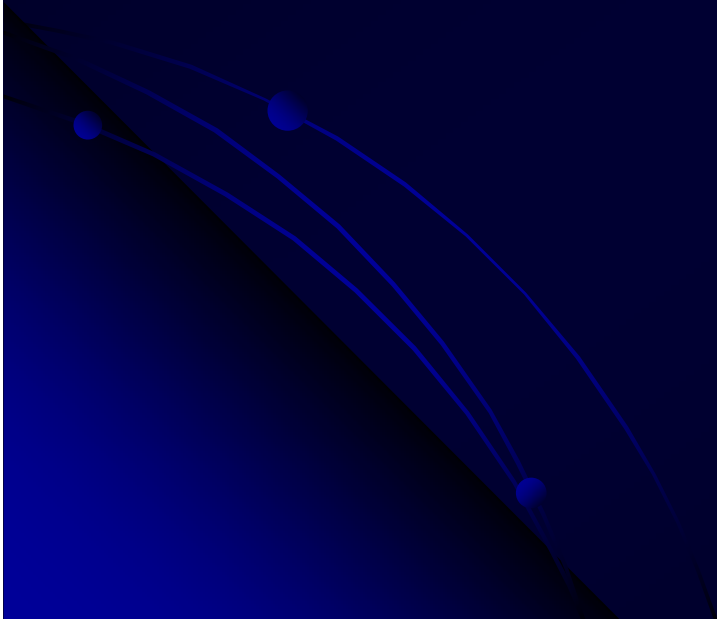
1.02 (0.95-1.09)

Arch Intern Med. 2006;166:1814-1821



Αν υπάρχει μεγάλη ετερογένεια...

1. Αποφυγή σύνθεσης δεδομένων
2. Συνυπολογισμός της με χρήση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων
3. Διερεύνηση αιτίων



Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

7. Ανάλυση δεδομένων

Μοντέλα σταθερών επιδράσεων (fixed effects)

«Η διαφορά-μεταξύ-μελετών οφείλεται σε *τύχη* και μόνο»

- *Inverse variance weighting*

(διχότομα και συνεχή δεδομένα)

«Βάρος» μελέτης αντιστρόφως ανάλογο με το μέγεθός της

- *Mantel-Haenszel*

Προτιμότερη όταν τα δεδομένα είναι λίγα (μικρές μελέτες)

- *Peto's Method*

Προτιμότερη σε μεγάλες μελέτες με «μικρά» αποτελέσματα όταν τα μεγέθη των ομάδων είναι παρόμοια

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

7. Ανάλυση δεδομένων

Μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (random effects)

Der Simonian-Laird

«Η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε μελέτης»

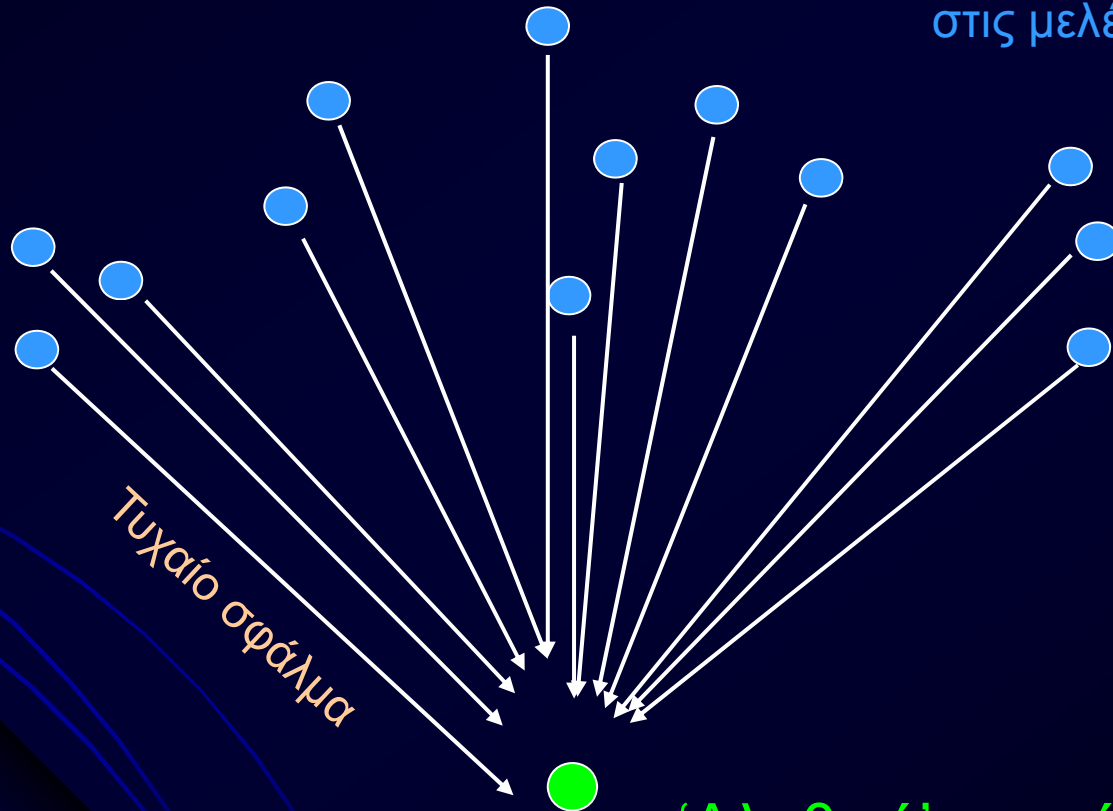
- Συνυπολογισμός ετερογένειας
- μεγαλύτερο βάρος σε μικρές μελέτες

↓ ετερογένεια: τα αποτελέσματα των δύο μοντέλων δε διαφέρουν

↑ ετερογένεια: τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων δίνουν (συνήθως) πιο συντηρητικά αποτελέσματα (μεγαλύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης)

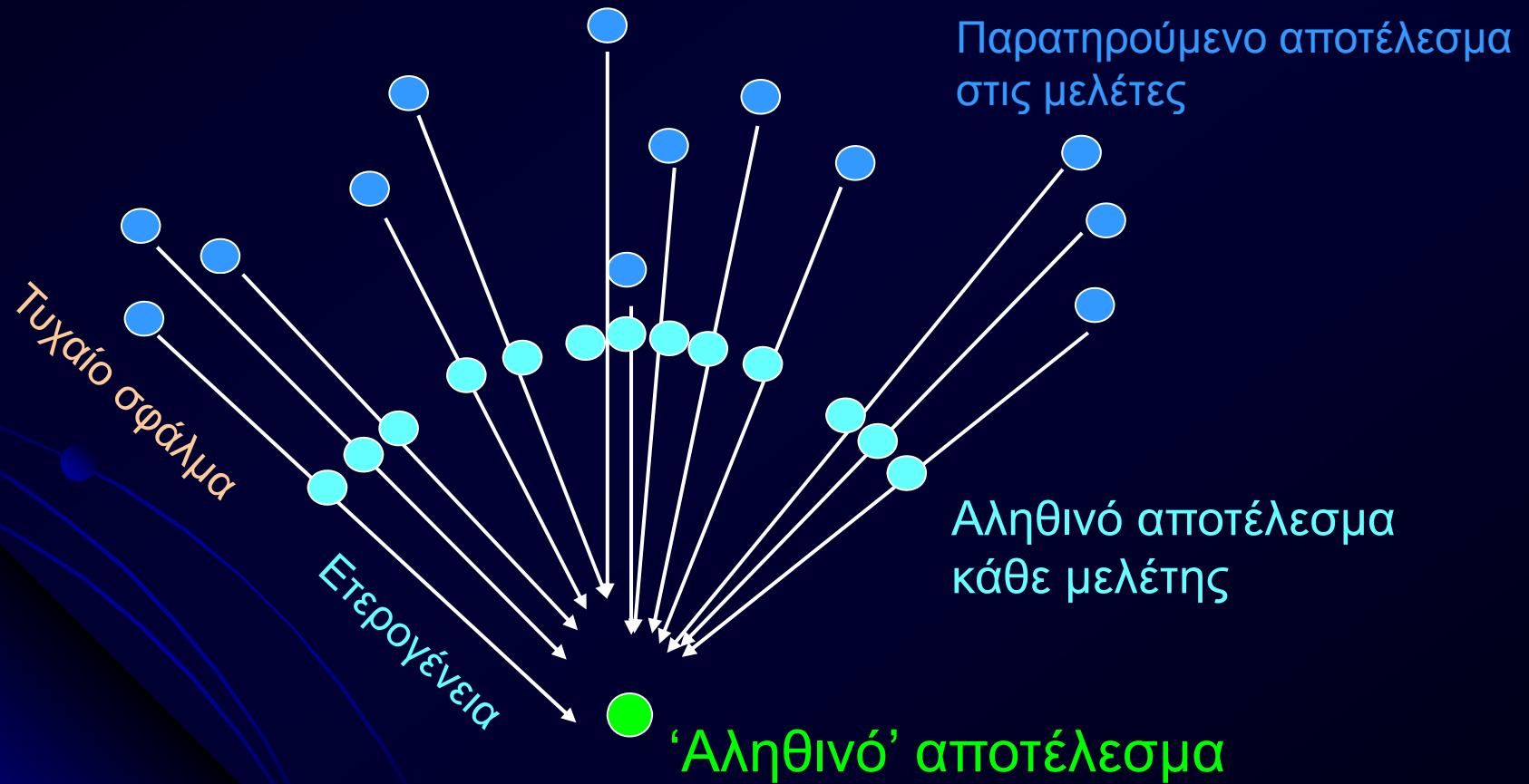
Μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effects)

Παρατηρούμενο αποτέλεσμα
στις μελέτες



‘Αληθινό’ αποτέλεσμα

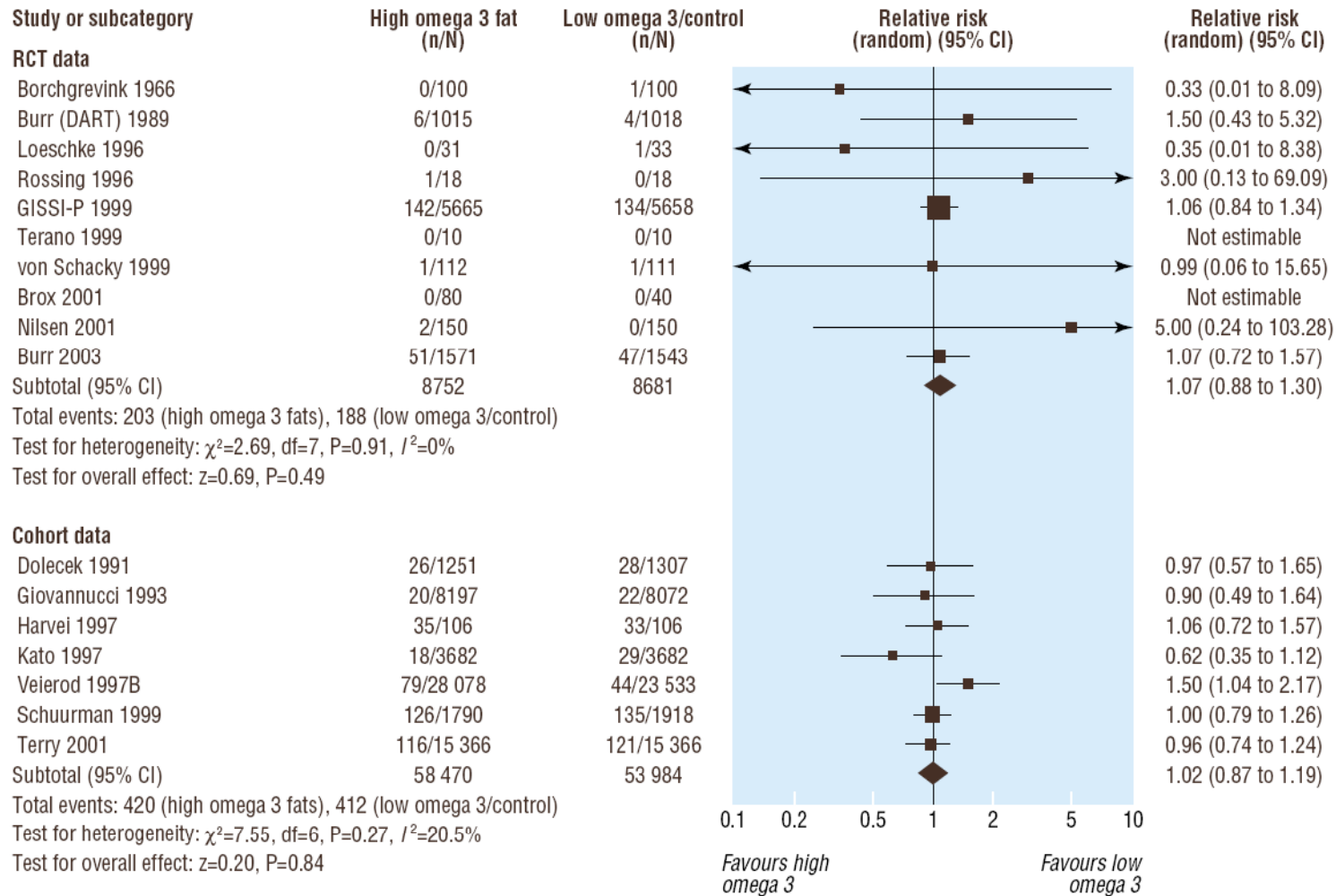
Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects)



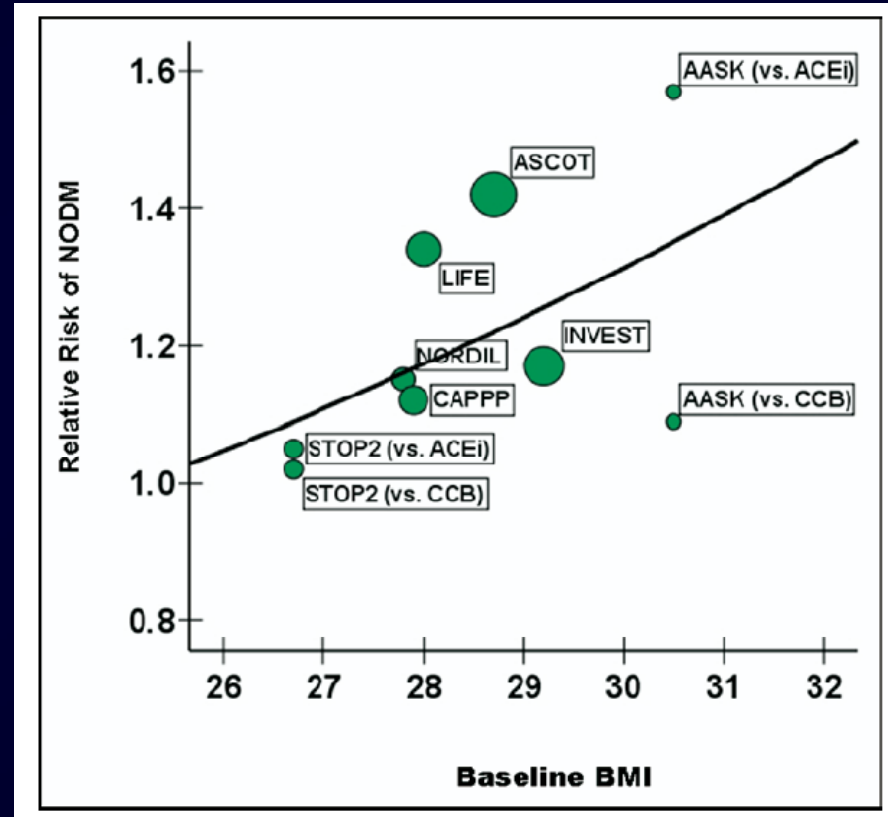
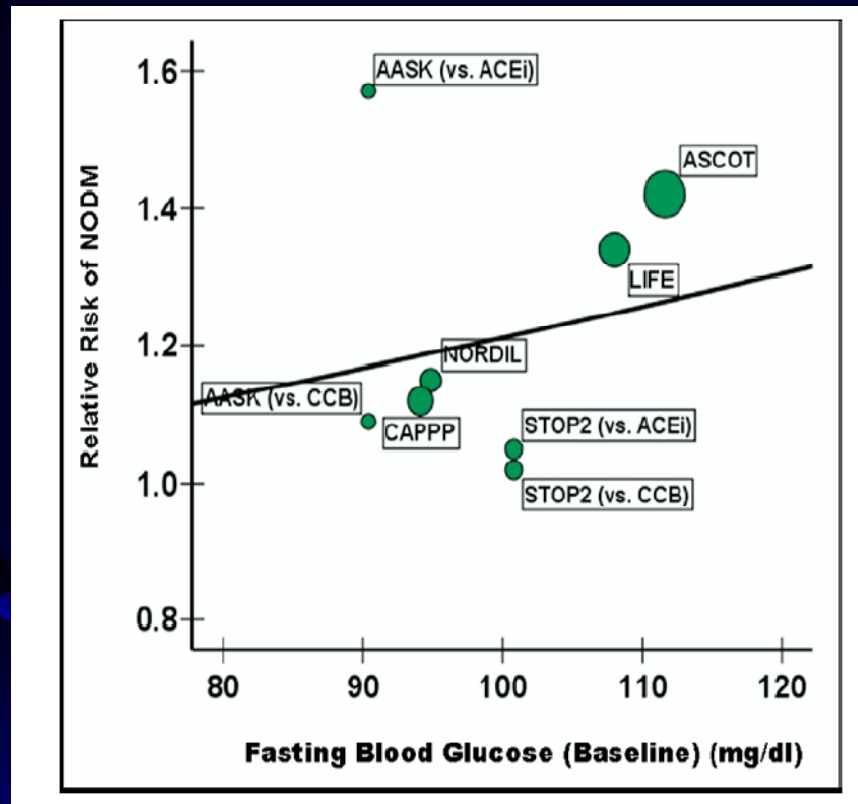
Αν υπάρχει μεγάλη ετερογένεια...

1. Αποφυγή σύνθεσης δεδομένων
2. Συνυπολογισμός της με χρήση μοντέλων τυχαίων επιδράσεων
3. Διερεύνηση αιτίων
 - Αναλύσεις ευαισθησίας (sensitivity analysis)
 - Μετα-εξαρτήσεις (meta-regression)

Επίδραση ω-3 λιπαρών οξέων στη θνητότητα από καρκίνο



Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς



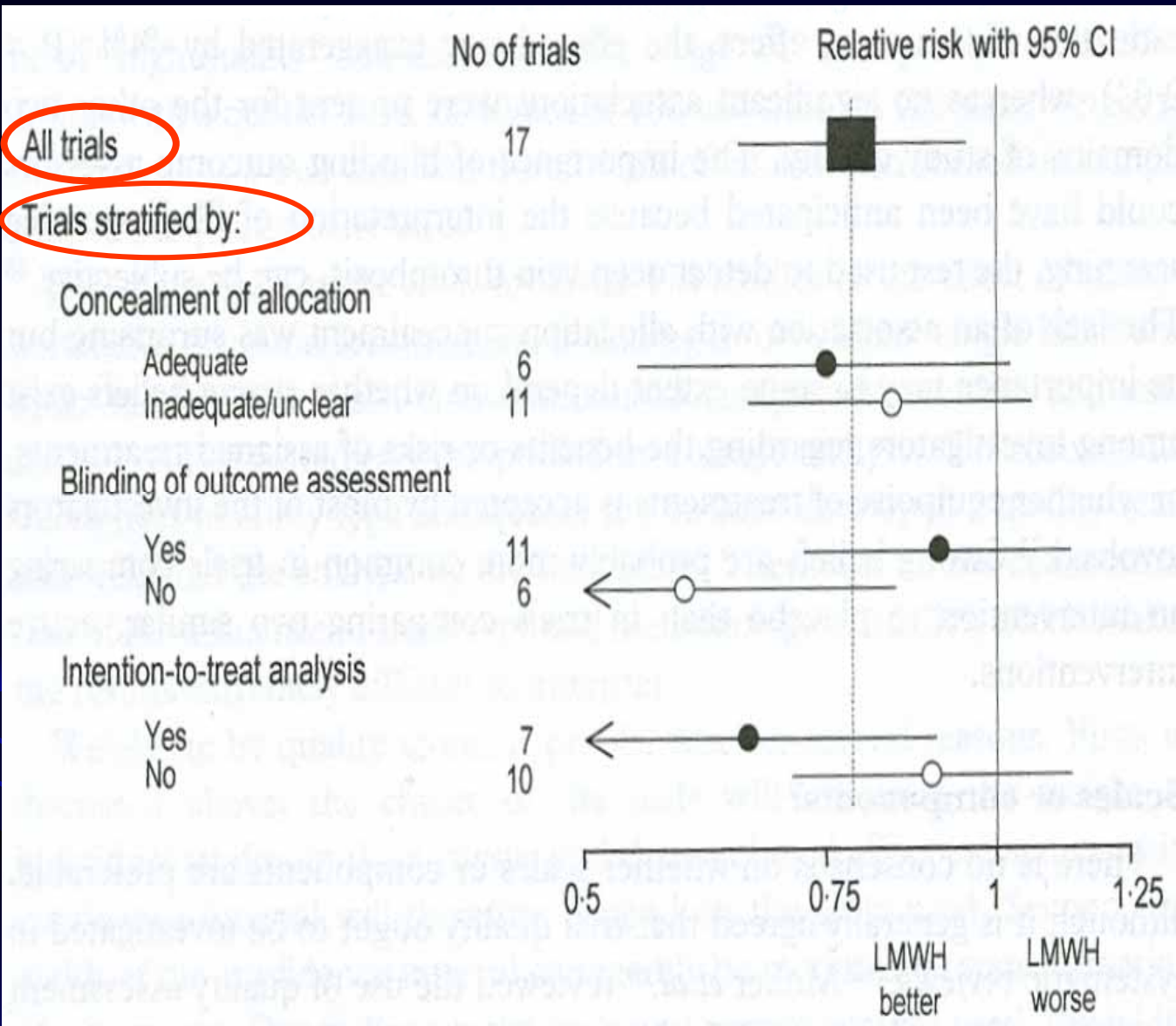
Am J Cardiol 2007;100:1254 –1262)

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

8. Έλεγχος συνέπειας του συμπεράσματος της μετα-ανάλυσης

Ανάλυση σε υποομάδες με βάση ποιοτικά χαρακτηριστικά των μελετών

- ΤΚΔ: αποκρυφή διανομής, τυφλοποίηση, ποσοστό απωλειών
- Επιδημιολογικές μελέτες: ανάλογα με το σχεδιασμό (π.χ. διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες, ποιότητα εξομοίωσης)



All trials

Trials stratified by:

Concealment of allocation

Adequate 6
Inadequate/unclear 11

Blinding of outcome assessment

Yes 11
No 6

Intention-to-treat analysis

Yes 7
No 10

No of trials

Relative risk with 95% CI

0.5 0.75 1 1.25
LMWH better LMWH worse

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

9. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Περιορισμοί μελέτης (limitations)-Συστηματικά σφάλματα

- Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias):

Μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να δημοσιευτούν ⇒ η μετα-ανάλυση θα περιλαμβάνει υπερβολικά πολλές 'θετικές' μελέτες ενώ θα υπο-αντιπροσωπεύονται οι 'αρνητικές'.

1. Easterbrook PJ. Lancet 1991
2. Dickersin K. JAMA 1992

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

9. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Περιορισμοί μελέτης (limitations)-Συστηματικά σφάλματα

- Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)
- Σφάλμα χρονικής καθυστέρησης (time lag bias)

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

9. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Περιορισμοί μελέτης (limitations)-Συστηματικά σφάλματα

- Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)
- Σφάλμα χρονικής καθυστέρησης (time lag bias)
- Σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς (Selective reporting bias)

Επιλεκτική παρουσίαση αναλύσεων με προτίμηση στα πιο θεαματικά αποτελέσματα

90% επιδημιολογικών μελετών παρουσιάζουν ένα τουλάχιστον στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα στην περίληψη

1. Chan AW & Altman DG BMJ 2005
2. Chan AW, Hrobjartsson A et al. JAMA 2004
3. Kavvoura FK, Liberopoulos G, Ioannidis JP PLoS Med 2007

Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης

9. Ερμηνεία αποτελεσμάτων

Περιορισμοί μελέτης (limitations)-Συστηματικά σφάλματα

- Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)
- Σφάλμα χρονικής καθυστέρησης (time lag bias)
- Σφάλμα γλώσσας δημοσίευσης (language bias)
- Σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς (selective reporting bias)
- «Κυνήγι της στατιστικής σημαντικότητας» (significance chasing bias)

Publication bias	Selective reporting bias	Fabrication bias
		bias

1. Ioannidis JP & Trikalinos TA Clin Trials 2007
2. Kavvoura FK, McQuenn M, et al. *submitted*

Συμπεράσματα μετα-ανάλυσης

- Ισχύς αποτελεσμάτων
- Δυνατότητα γενίκευσης αποτελεσμάτων
- Πρακτική εφαρμογή αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης
(guidelines, economic evaluation)
- Αναγκαιότητα και νέων μελετών για ισχυροποίηση του αποτελέσματος

Τελικά...



1. Κλινικά σημαντικά ερωτήματα
2. Μεθοδολογική αρτιότητα
3. Πλήρης αναφορά αποτελεσμάτων
4. Προοπτικές

Κάθε νέα μελέτη θα πρέπει να ξεκινάει με μία συστηματική ανασκόπηση και να τελειώνει με μια μετα-ανάλυση;