



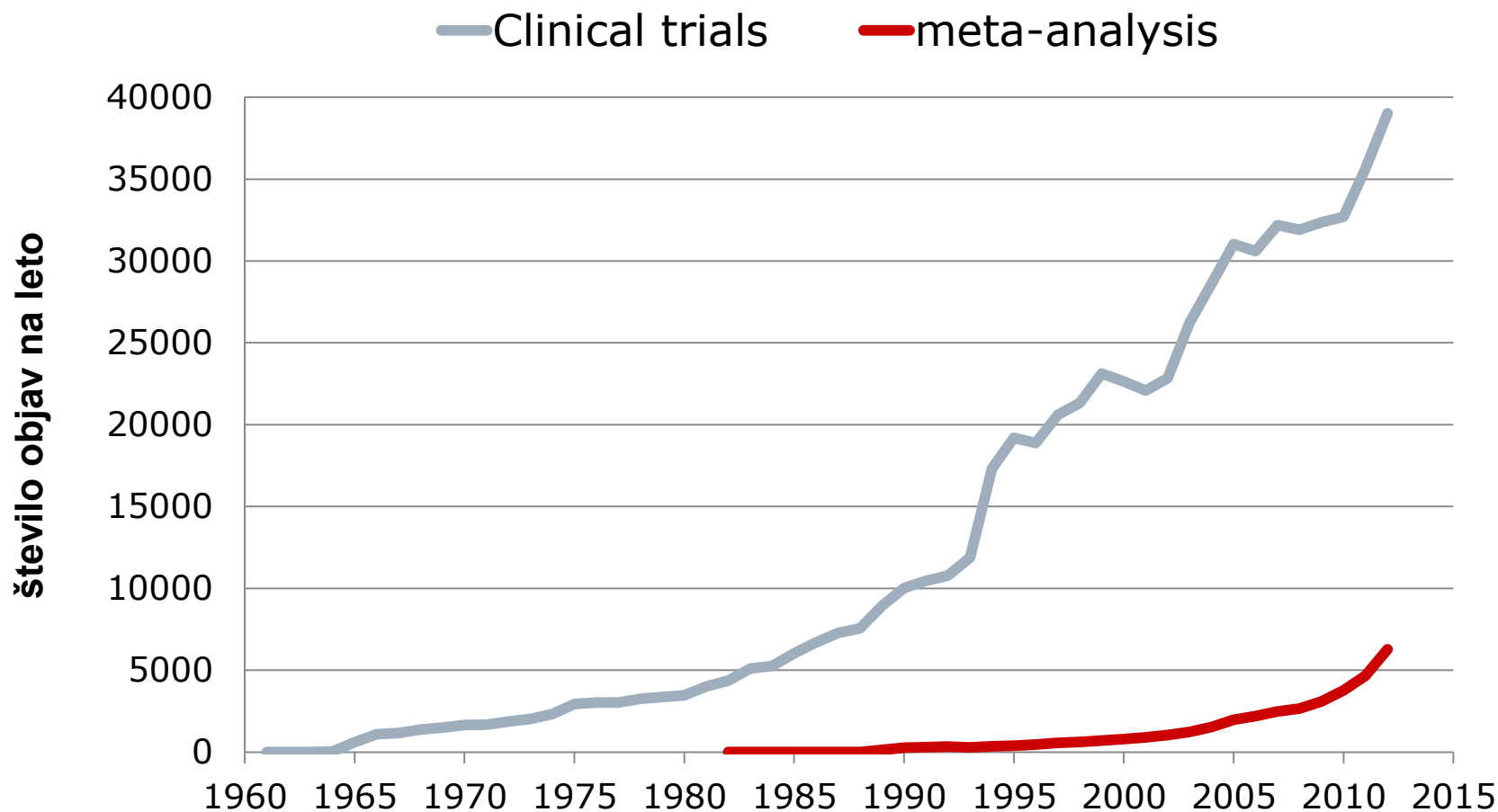
Meta analiza rezultatov kliničnih raziskav

Biostatistični center

Igor Locatelli

Ljubljana, marec 2014

Meta analize in klinične raziskave



Vir. Pubmed. Članki v angleščini, article type: clinical trials/meta-analysis

Meta analize: nekaj zgodovine

□ Prva „meta analiza“:

- K. Pearson (1904) *Report on certain enteric fever inoculation statistics*. BMJ ii:1243–6.
- 5 raziskav o povezavi med cepljenjem in smrtnostjo

□ W.G. Cochran

- Princip povprečenja rezultatov neodvisnih raziskav

□ Smith ML, Glass GV. (1977) *Meta-analysis of psychotherapy outcome studies*. Am Psychol. 32(9):752-60

- Prva omemba besede meta analiza (metaanaliza?)
 - 375 raziskav o psihoterapiji
-

Effect size: velikost učinka

- Različne raziskave na isto temo pogosto dajo neskladne rezultate/sklepe.
 - Delež sprejetih alternativnih hipotez, vrednost p ?
- Effect size ali velikost učinka
 - Opisuje klinični izid zdravljenja, ki je spremljan v posamezni raziskavi.
 - Kako učinkovita je neka terapija/zdravilo v populaciji?
 - Klinični izid numerična spremenljivka
 - Povprečna razlika (sprememba) v kliničnem izidu; standardizacija: Cohenov d , Hedgesov g .
 - Sprememba v pojavnosti dogodkov (dihotomne sprem.)
 - Razmerje tveganja -> skupno razmerje tveganja
 - Razmerje obetov -> skupno razmerje obetov

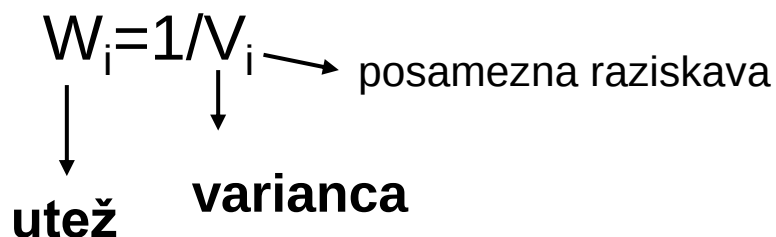
$$d = \log OR \cdot \sqrt{3} / \pi$$

Koncept meta analize

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



povezana z velikostjo vzorca v raziskavi



$$d_i = \overline{x_{1i}} - \overline{x_{2i}}$$

$$V_i = \frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}$$

Splošna formula:

$$SE_D = \sqrt{\frac{1}{\sum W_i}}$$

skupni oz.
celokupni
učinek

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

učinek
posamezne
raziskave

utež posamezne raziskave

Homogenost rezultatov raziskav

- Kadar obstaja velika variabilnost med rezultati raziskav, je koncept uteženega povprečja napačen
- Test heterogenosti Q:
 H_0 : raziskave so homogene

Utež posamezne raziskave

$$Q = \sum_{i=1}^m w_i (d_i - D)^2$$

skupni učinek

učinek posamezne raziskave

Relativna mera
(Higgins et al. 2003 BMJ)

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

$$Q \sim \chi^2 (d.f. = n-1)$$

Meta analiza: izzivi

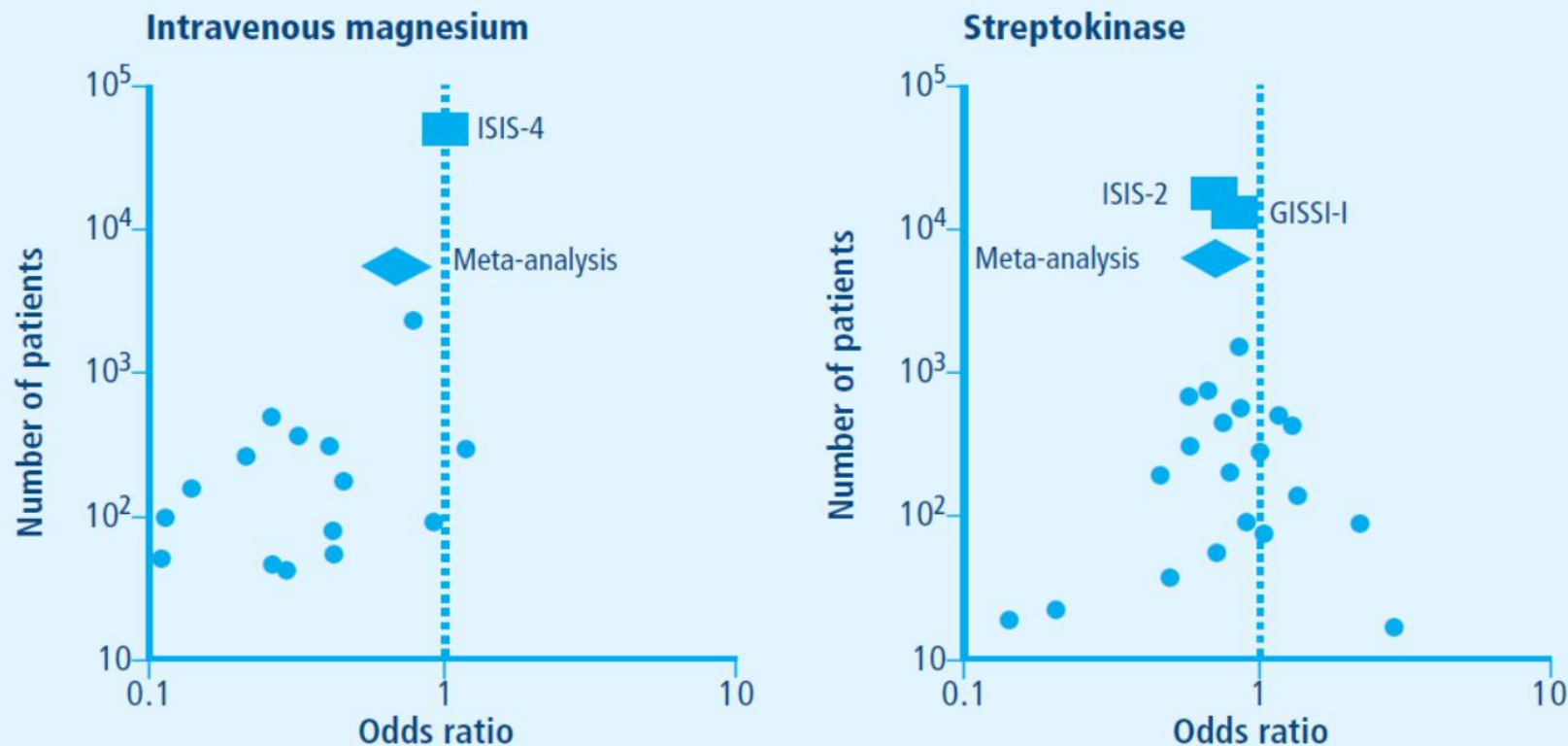
□ Namen

Dobiti objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka nekega zdravstvenega posega (npr. farmakološke terapije).

□ Izivi

- Sistematični pregled literature – celotni zajem?
- Publication bias: pristanskost zaradi publikacij
- Selekcija pridobljenih kliničnih raziskav glede na načrt
- Oceniti primerljivost rezultatov pridobljenih raziskav (Seštevanje jabolk in hrušk)
- Meta analiza ne more nadomestiti slabe kakovosti izvedbe posameznih raziskav

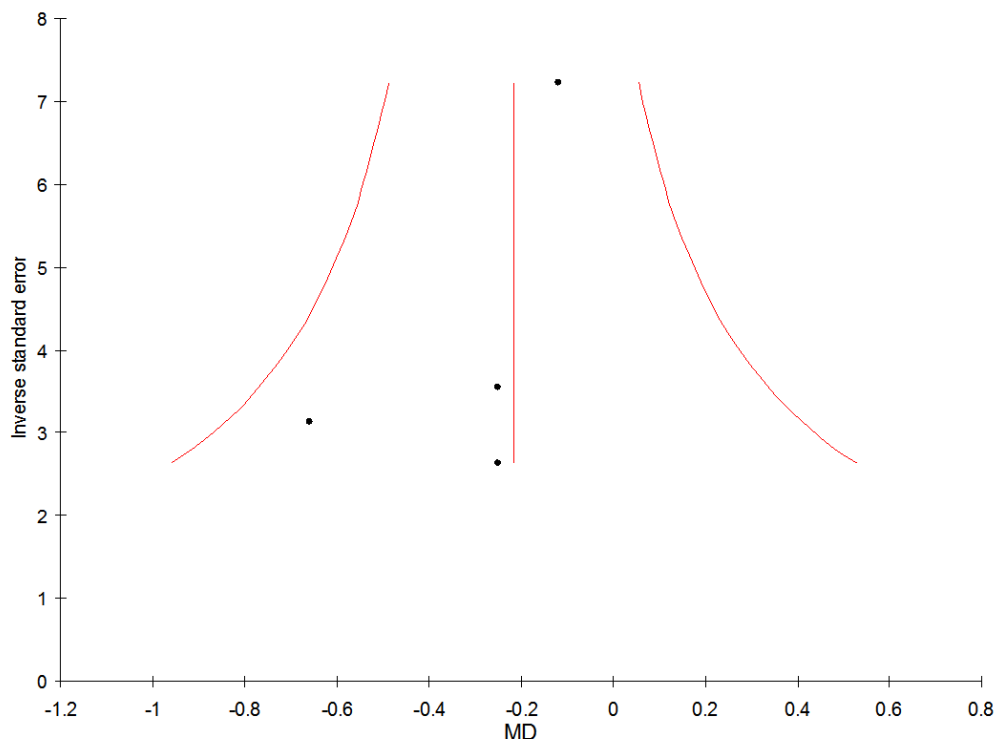
Pristanskost zaradi publikacij



Points indicate odds ratios from small and medium sized trials, diamonds indicate combined odds ratios with 95% confidence intervals from meta-analysis of these trials, and squares indicate odds ratios with 95% confidence intervals from mega trials

Lijakasti diagram (funnel plot)

- Grafično prikazuje homogenost/heterogenost raziskav
- Simetričnost!
- y-os:
 - $1/SE$
 - n
 - Utež
- X-os: Effect



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	$11,7/30=0,39$

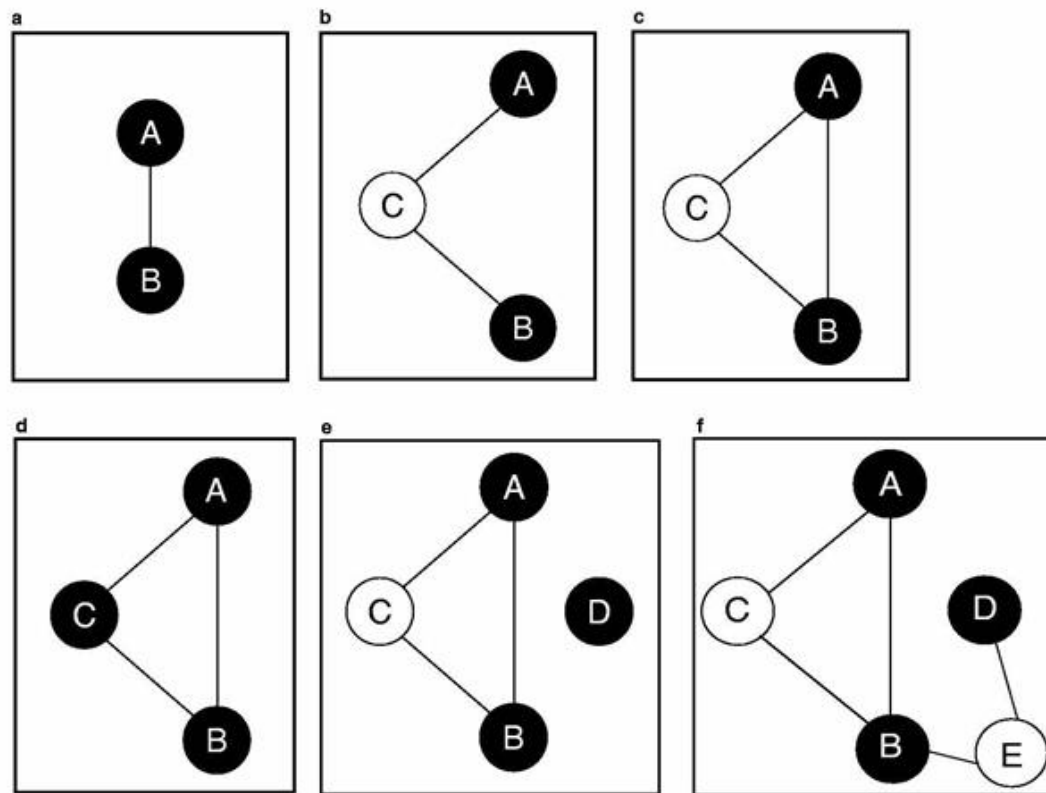
Prekinitev randomizacijske kode pri RTC.

pravi rezultat
je 0.50

Statistični modeli v metaanalizi

- ❑ MODEL STALNEGA UČINKA (fixed effect model)
- ❑ MODEL NAKLJUČNIH UČINKOV (random effects model)
- ❑ MODEL POSREDNIH PRIMERJAV (indirect comparisons)
- ❑ META REGRESIJA
- ❑ MODEL MREŽNE META ANALIZE (network meta-analysis), MODEL MNOGOTERIH PRIMERJAV (mixed treatment comparison)

Model mnogoterih primerjav



Network diagrams for evidence structures: (a) standard pair-wise meta-analysis scenario; (b) indirect comparison; (c) mixed treatment comparison (MTC); (d) MTC in which all treatments are being appraised, implying comparisons vary from being either direct or indirect depending on which pair-wise comparison is being considered; (e) disconnected evidence network; and (f) connecting network by extending the network using a common comparator to 'span' the discontinuity. The shading indicates those comparators being assessed. The line between the alternatives indicates there are one or more studies that estimate this comparison directly.

Modela stalnega in naključnih učinkov

STALEN UČINEK

Upošteva samo variabilnost znotraj posameznih raziskav.

Zajete raziskave ocenjujejo isti učinek (rezultat raziskav so vzorčne vrednosti iste populacije).

Manjše raziskave imajo relativno veliko težo.

NAKLJUČNI UČINKI

Upošteva tudi variabilnost med raziskavami.

Rezultate raziskav smatramo kot naključni vzorec iz različnih populacij raziskav, ki imajo različne učinke.

Daje bolj konzervativno oceno (95% IZ je širši).

Katera vrsta modela?

- V primeru, da so raziskave homogene, data oba modela skoraj identičen rezultat, zato izbira ni pomembna.
- V primeru, da so raziskave heterogene, pregledati možne vzroke za heterogenost. 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.

Priprava poročila meta analize

QUORUM statement

Searching	The information sources, in detail ²⁸ (eg, databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, ²⁹ language of publication ^{30,31})
Selection	The inclusion and exclusion criteria (defining population, intervention, principal outcomes, and study design ³²)
Validity assessment	The criteria and process used (eg, masked conditions, quality assessment, and their findings ³³⁻³⁶)
Data abstraction	The process or processes used (eg, completed independently, in duplicate) ^{35,36}
Study characteristics	The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, &c, ³⁷ and how clinical heterogeneity was assessed
Quantitative data synthesis	The principal measures of effect (eg, relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; ³⁸ a rationale for any a-priori sensitivity and subgroup analyses; and any assessment of publication bias ³⁹
Trial flow	Provide a meta-analysis profile summarising trial flow (see figure)
Study characteristics	Present descriptive data for each trial (eg, age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)
Quantitative data synthesis	Report agreement on the selection and validity assessment; present simple summary results (for each treatment group in each trial, for each primary outcome); present data needed to calculate effect sizes and confidence intervals in intention-to-treat analyses (eg 2×2 tables of counts, means and SDs, proportions)

QUORUM: Quality of Reporting of Meta-analyses
Moher et al. (1999) *Lancet*

Meta analiza dihotomnih podatkov

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

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

$$95\%I.Z. = e^{\ln(OR) \pm 1.96 * \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

$$95\%I.Z. = e^{\ln(1.31) \pm 1.96 * \sqrt{\frac{1}{90} + \frac{1}{44} + \frac{1}{245} + \frac{1}{157}}}$$

	Izpostavljeni	Neizpostavljeni	Skupno
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			

Model stalnega učinka: PETO-va metoda

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

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

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

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

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

	Izpostavljeni	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			

Model stalnega učinka: PETO-va metoda

Izračun variance

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

$$Study_1 = (83.75 \cdot 201 \cdot 402) / (536 \cdot 535) = 23,60$$

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

Izračun skupnega razmerja obetov:

$$\ln OR_{Peto} = \frac{\sum_i (O_i - E_i)}{\sum_i V_i} = \frac{6.25 + 15.5}{23,60 + 31.27} = \frac{21.75}{54,87} = 0,396$$

$$OR_{Peto} = 1,49$$

$$95\% I.Z. = e^{OR_{Peto} \pm 1.96 / \sqrt{\sum_i V_i}} = [1,14 - 1,94]$$

Model stalnega učinka: MANTEL-HAENSZELova metoda

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

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

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

$$v_{MH(\ln(OR))} = \frac{\sum_{i=1}^k P_i R_i}{2 \left(\sum_{i=1}^k R_i \right)^2} + \frac{\sum_{i=1}^k (P_i S_i + Q_i R_i)}{2 \left(\sum_{i=1}^k R_i \right) \left(\sum_{i=1}^k S_i \right)} + \frac{\sum_{i=1}^k Q_i S_i}{2 \left(\sum_{i=1}^k S_i \right)^2},$$

where $P_i = (a_i + d_i)/n_i$, $Q_i = (b_i + c_i)/n_i$, $R_i = a_i d_i / n_i$, and $S_i = b_i c_i / n_i$.

Model naključnih učinkov: DerSimonian-Lairdina metoda

Predpostavlja, da velikost učinka posameznih izvirajo iz neke normalne porazdelitve z srednjo vrednostjo in varianco. Velikost učinka ni konstanta.

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

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

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

Homogenost raziskav

Število raziskav

Model naključnih učinkov: DerSimonian-Lairdina metoda

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.

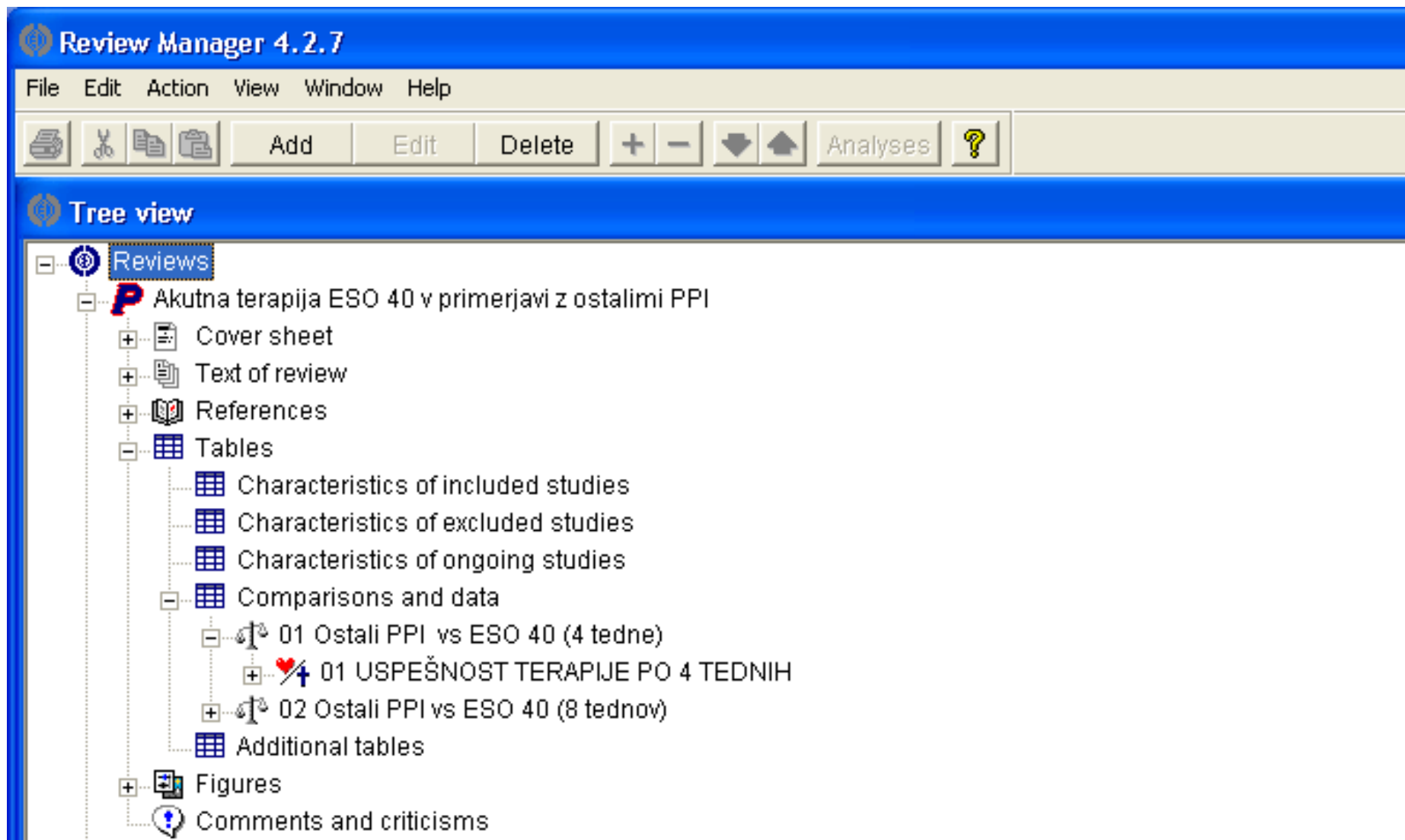
Software

- ❑ RevMan 5 - Review Manager
<http://ims.cochrane.org/revman>
- ❑ MIX 1.7 in MIX 2.0 kot Excelov Add-In
<http://www.mix-for-meta-analysis.info/>
- ❑ R:: meta, metafor, rmeta...

Komericialni

- ❑ Comprehensive Meta-Analysis (CMA)
<http://www.meta-analysis.com/>
- ❑ MetaWin 2.0 <http://www.metawinsoft.com/>

Review Manager – RevMan 5



Rezultat meta-analize

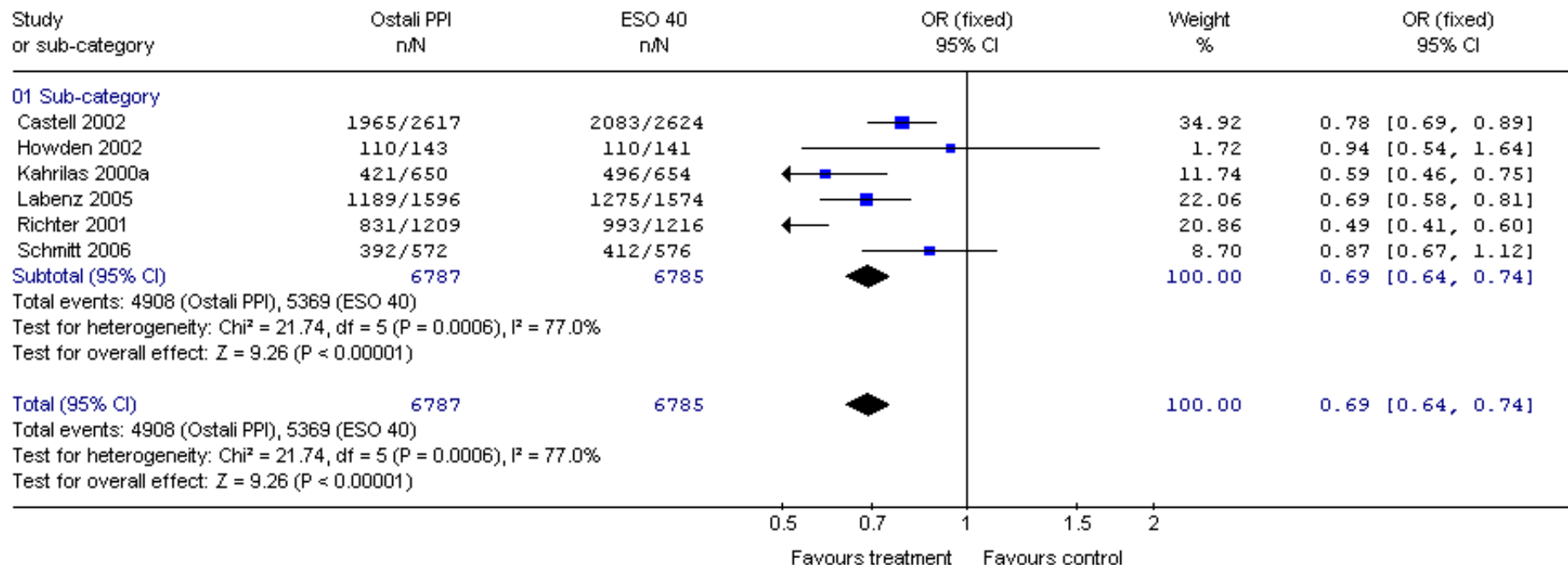
Drevesni diagram (ang. forest plot)

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

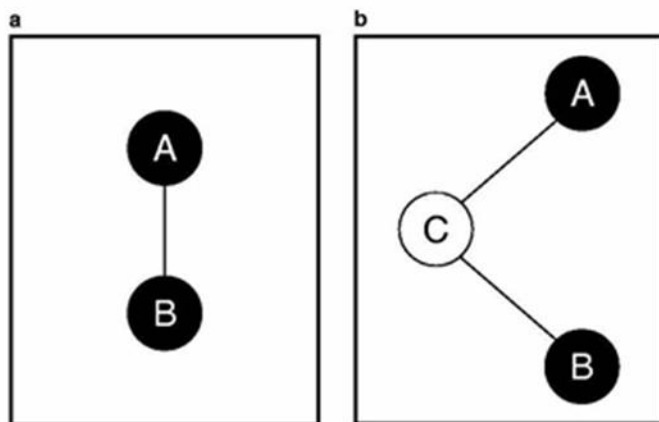
File Edit Display Sort Statistics Previous outcome Next outcome Window Help

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



Model posredne primerjave



□ Bucherjeva metoda:

- $D_{AB}^{Ind} = D_{AC}^{Dir} + D_{CB}^{Dir} = D_{AC}^{Dir} - D_{BC}^{Dir}$

- $\text{var}_{AB}^{Ind} = \text{var}_{AC}^{Dir} + \text{var}_{CB}^{Dir}$

- $\ln(OR_{AB}) = \ln(OR_{AC}) - \ln(OR_{BC})$

Bayesovski pristop: naključni učinki in OR

```
# - Modelling log(Odds Ratio)
model {
  # Likelihood
  for (j in 1:Nstud) {
    P[j] <- 1/V[j]      # Calculate precision
    Y[j] ~ dnorm(delta[j], P[j])
    delta[j] ~ dnorm(d, prec)
  }
```

$$Y[j] = \ln\left(\frac{ad}{bc}\right)$$

$$V[j] = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Predpostavka
LnOR ~ N
Delta[j] naključni učinek

- ❑ # Priors
 - ❑ $d \sim \text{dnorm}(0, 1.0\text{E-}6)$
 - ❑ $\text{prec} <- 1/\text{tau.sq}$
 - ❑ $\text{tau.sq} <- \text{tau} * \text{tau}$ # tau.sq = between-study variance
 - ❑ $\text{tau} \sim \text{dunif}(0, 10)$ # Uniform on SD
-

Bayesovski pristop: naključni učinki in OR

model

```
{  
for (i in 1 : k )  
  {  
    rA[i] ~ dbin(pA[i], nA[i])  
    rB[i] ~ dbin(pB[i], nB[i])  
    logit(pA[i]) <- mu[i]  
    logit(pB[i]) <- mu[i] + delta[i]  
    mu[i] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) # Prior  
    delta[i] ~ dnorm(d, prec)  
  }  
OR <- exp(d)  
d ~ dnorm(0.0,1.0E-6) # Prior  
tau~dunif(0,10)      # Prior  
tau.sq<-tau*tau  
prec<-1/(tau.sq)  
}
```

r_A in r_B = število dogodkov v skupini A oz. B
 n_A in n_B = število pacientov v skupini A oz. B
 $\mu[i]$ = logaritem obetov v skupini A
 $\Delta [i]$ = učinek posamezne raziskave