

Систематические обзоры и мета-анализ



Систематический обзор —

- научное исследование ряда опубликованных отдельных однородных оригинальных исследований с целью их критического анализа и оценки.
- Он проводится с использованием методологии, позволяющей исключить случайные и систематические ошибки, обобщающей и интерпретирующей входные данные.
- В нем используются стандартизированные методы отбора и проверки результатов исследований (мета-анализ).

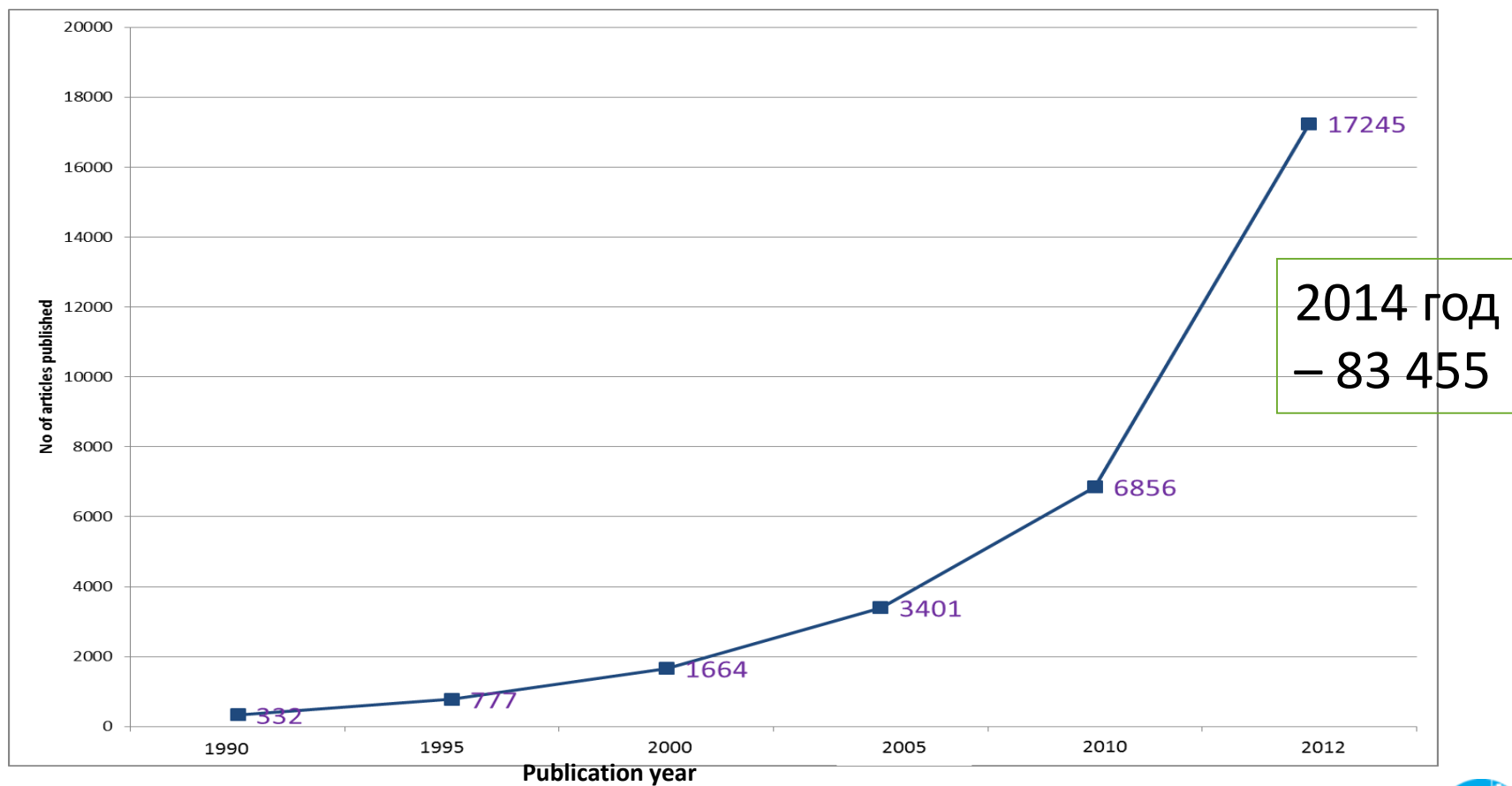


Что *The Lancet* думает о систематических обзорах

В 2005 редакторы Ланцета написали:

“... Мы рекомендуем всем авторам клинических исследований, представленных для публикации в «*The Lancet*» включить в текст статьи обзор имеющихся научных доказательств по теме исследования и объяснить, в этой связи, вклад настоящего исследования. **Связь между имеющимися и новыми доказательствами должна быть проиллюстрирована ссылкой(ами) на имеющиеся систематические обзоры и мета-анализы...**”

Опубликованные мета-анализы, кумулятивные данные (PubMed)



Какие научные дисциплины публикуют мета-анализы ISI: 10 Feb, 2008.

Field: Subject Area	Record Count	% of 21286	Bar Chart	Save Analysis D
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL	2092	9.8281 %	■	
PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH	1450	6.8120 %	■	
PSYCHIATRY	1312	6.1637 %	■	
ONCOLOGY	1189	5.5858 %	■	
PHARMACOLOGY & PHARMACY	1146	5.3838 %	■	
CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	1143	5.3697 %	■	
CLINICAL NEUROLOGY	1075	5.0503 %	■	
GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	1046	4.9140 %	■	
SURGERY	889	4.1765 %	■	
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	809	3.8006 %	■	
NEUROSCIENCES	776	3.6456 %	■	
PSYCHOLOGY, CLINICAL	713	3.3496 %	■	
PSYCHOLOGY, APPLIED	703	3.3026 %	■	
PSYCHOLOGY, MULTIDISCIPLINARY	695	3.2651 %	■	
OBSTETRICS & GYNECOLOGY	661	3.1053 %	■	
ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	573	2.6919 %	■	
HEMATOLOGY	570	2.6778 %	■	
PSYCHOLOGY	550	2.5839 %	■	
MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL	485	2.2785 %	■	
GENETICS & HEREDITY	442	2.0765 %	■	
PEDIATRICS	397	1.8651 %	■	

Все, но особенно популярно это исследование в медицине

View Records	Field: Country/Territory	Record Count	% of 21286	Bar Chart	Save Analysis Data to File
☐	USA	9655	45.3585 %		
☐	ENGLAND	3067	14.4085 %		
☐	CANADA	2164	10.1663 %		
☐	NETHERLANDS	1313	6.1684 %		
☐	GERMANY	1300	6.1073 %		
☐	AUSTRALIA	1077	5.0597 %		
☐	FRANCE	1038	4.8764 %		
☐	ITALY	983	4.6181 %		
☐	SPAIN	564	2.6496 %		
☐	BELGIUM	483	2.2691 %		
☐	SWITZERLAND	462	2.1704 %		
☐	SWEDEN	427	2.0060 %		
☐	SCOTLAND	415	1.9496 %		
☐	JAPAN	363	1.7053 %		
☐	PEOPLES R CHINA	362	1.7006 %		
☐	DENMARK	320	1.5033 %		
☐	GREECE	270	1.2684 %		
☐	NEW ZEALAND	257	1.2074 %		
☐	FINLAND	231	1.0852 %		
☐	ISRAEL	185	0.8691 %		
☐	NORWAY	173	0.8127 %		
☐	BRAZIL	171	0.8033 %		
☐	AUSTRIA	167	0.7846 %		
☐	WALES	134	0.6295 %		
☐	SOUTH KOREA	107	0.5027 %		
☐	INDIA	88	0.4134 %		
☐	SOUTH AFRICA	83	0.3899 %		
☐	IRELAND	77	0.3617 %		
☐	POLAND	72	0.3383 %		

В каких странах?

Во всем мире



Преимущества систематического обзора перед несистематическим

- Использует определенную, унифицированную методологию (стандарты качества), что роднит СО с исследованием первичных данных
- *(если используется мета-анализ)*: Вне зависимости от того, какие показатели сравнения частоты использовались в оригинальных исследованиях, результаты приводятся к единообразию перед расчетом взвешенного среднего, что позволяет провести количественную оценку

Преимущества систематического обзора перед несистематическим

Характеристики	Систематический обзор	Несистематический обзор
Научный вопрос	Чаще фокусируется на одном вопросе	Может описывать широкий спектр вопросов
Источники данных и качество поиска	Всесторонние источники и детально определенная стратегия поиска	Не всегда четко определен, может генерировать ошибки
Отбор оригинальных исследований	Четкие, единообразные критерии	Часто не определены априори, спецификация не обязательна
Оценка	Строгий критическая оценка	Может меняться от обзора к обзору
Синтез	Качественный и количественный	Часто только качественное обобщение
Выводы	Основаны на доказательствах	Иногда основаны на доказательствах



Чем объясняется важность мета-анализа как инструмента доказательной медицины

- **Объективность**
- **Обобщаемость результатов** (первичная цель мета-анализа – установить может ли обобщенный результат отдельных оригинальных исследований (взвешенное среднее) ответить на вопрос, которому были посвящены эти исследования). *Особенно важно при наличии неоднородности в результатах индивидуальных исследований*
- **Воспроизводимость и «прозрачность»**
- **Повышение точности**
- **Определение характеристик индивидуальных исследований, объясняющих различие в результатах индивидуальных исследований**
- **Коррекция систематических ошибок**
- **Легкость в интерпретации результатов**



Стандарты качества СОМА

- **Cochrane collaboration** <http://www.cochrane.org>
- **Campbell collaboration**
<http://www.campbellcollaboration.org>
- **Consort**: Consolidated Standards of Reporting Trials, includes Quorum: Quality of Reporting of Meta-analyses group http://www.consort-statement.org/mod_product/uploads/QUOROM Statement 1999.pdf
- **PRISMA** (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), **AMSTAR** (A measurement tool to assess systematic reviews)

Краткая история развития мета-анализа

1904: колич.
синтез данных в
рамках лит.
обзора Pearson

1977: первый
современный
опубликованн
ый мета-
анализ,
проделанный
Smith & Glass

Середина 80-х:
расцвет
методологии:
Hedges, Olkin,
Hunter, &
Schmidt

1990е: взрыв
популярности,
особенно для
количественного
синтеза
доказательств в
медицинских
исследованиях

Adopted from: ESRC Workshop, Researcher Development Initiative, Department of Education, University of Oxford

Karl Pearson (1904)

INOCULATION AGAINST ENTERIC FEVER:						
<i>Correlation between Immunity and Inoculation.</i>						
I. Hospital Staffs ...	...	...	+	0.373	±	0.021
II. Ladysmith Garrison	...	...	+	0.445	±	0.017
III. Methuen's Column	...	...	+	0.191	±	0.026
IV. Single Regiments	...	...	+	0.021	±	0.053
V. Army in India ...	...	...	+	0.100	±	0.043
Mean value	...	...	+	0.226		
<i>Correlation between Mortality and Inoculation.</i>						
VI. Hospital Staffs ...	...	...	+	0.307	±	0.128
VII. Ladysmith Garrison	...	...	—	0.010	±	0.081
VIII. Single Regiments	...	...	+	0.300	±	0.097
IX. Special Hospitals	...	...	+	0.119	±	0.022
X. Various military Hospitals	...	...	+	0.194	±	0.022
XI. Army in India ...	...	...	+	0.248	±	0.050
Mean value	...	...	+	0.193		

Karl Pearson сравнивал эффект инокуляции в субпопуляциях с различными характеристиками

«Великие дебаты»

- ✓ 1952: Эйсенк заключил, что *психотерапия не имеет никакого положительного влияния на здоровье*. Это положило начало спору психологов и психиатров
- ✓ Несмотря на сотни статей, изучающих проблему, окончательное решение не было найдено
- ✓ 1978: Чтобы опровергнуть Эйсенка, Гласс и Смит провели количественный синтез результатов *375 психотерапевтических исследований*
- ✓ Их вывод: психотерапия действительно работает!
- ✓ Гласс назвал этот метод – мета-анализ – который подходит для синтеза разнородных данных (яблок и апельсинов)



Шаги разработки систематического обзора

1. Определите вопрос
2. Спланируйте критерии приемлемости доказательств
3. Спланируйте методы
4. Проведите поиск исследований
5. Примените критерии приемлемости
6. Соберите данные
7. Оцените исследования на предмет риска смещения
- 8. Проанализируйте и представьте результаты**
9. Интерпретируйте результаты и сформулируйте выводы
10. Улучшайте и обновляйте обзор



Что включать в протокол

- Как Вы решаете является ли мета-анализ соответствующим?
- Модели мета-анализа, которые будут использоваться



Протокол включает:

- Обзор вопроса (с объяснением необходимости проведения исследования и обоснованием его практической и научной значимости)
- Научный вопрос
- Критерии выбора исследований для систематического обзора (и, естественно, критерии исключения)
- Стратегия поиска (где и как искать)



Протокол включает: (2)

- Описание методики отбора исследований (кто и как)
- Какая информация из оригинальных исследований будет включена в обзор
- Оценка качества оригинальных исследований
- Синтез данных (качественный или количественный) и подходы к снижению риска ошибки (систематической, случайной и публикационной), оценка гетерогенности и «прочности»/валидности результатов
- Представление результатов
- Временной график



Что должно быть отражено в протоколе в отношении статистического анализа:

1. Будет ли мета-анализ частью систематического обзора и чем обосновано такое решение (как в случае включения так и в случае если количественный синтез не предусмотрен)
2. Стратегия анализа (например, какие дополнительные анализы планируются и почему)
3. Какой переменной представлен исход и какие показатели сравнения частоты возникновения исходов будут отобраны из индивидуальных исследований. Необходима ли конвертация и как она будет осуществлена



Что должно быть отражено в протоколе в отношении статистического анализа: (2)

4. Какая статистическая модель (или модели) будут использованы
5. Как будет определена статистическая гетерогенность и, в случае обнаружения, как будет изучена ее природа
6. Как будет определена методологическая гетерогенность и, в случае обнаружения, как будет изучена ее природа
7. Какова тактика снижения риска систематических ошибок
8. Какова тактика оценки риска публикационной ошибки (смещения)



1. Формулирование научного вопроса - PICOS

- участники (характеристики исследуемых популяций индивидуальных исследований) Participants
- экспозиция (кто будет считаться экспонированным) Intervention
- экспозиция для сравнения (кто будет считаться неэкспонированным) Comparison
- исхода (кто будет считаться «случаем») Outcome
- дизайн оригинальных исследований Study design

Т.е.: Среди кого (участники), в связи с чем (экспозиция и группа сравнения), что конкретно (исход), как (дизайны исследований) **когда и где** (дополнительные критерии включения/исключения), и **зачем** (новизна).

Шаг 5: Разработка протоколов, кодирование материалов

Код в таблице

1__ Порядковый номер исслед.
99__ Год публикации
2__ Тип публикации (1-5)
1__ Географич. регион(1-7)
87__ __ __ Размер выборки
41__ __ Количество мужчин
46__ __ Количество женщин
__ __ __

Расшифровка кодов

Тип публикации(1-5)

- 1.Статья в журнале
- 2.Глава в книге
- 3.Диссертация
- 4.Отчет
- 5.Тезисы конференции



Кодирование материалов

- поможет быстро заносить информацию о каждом отобранном исследовании



Кодирование материалов

Практические советы

- Отберите несколько исследований (случайная выборка) и закодируйте их характеристики силами двух человек независимо друг от друга
- Внимание: перечень характеристик определяется научным вопросом
- Сравните качество и правильность кодирования
- Если есть расхождения, возможно следует изменить (улучшить, упростить и т.д.) принципы кодирования и коды
- Повторяйте вышеуказанное до тех пор, пока проблемы с кодированием (разные коды у разных исследователей) не решатся
- Ведите детальный протокол



Отбор исследований

- Тип публикаций
- Основные характеристики исследований
- Методологические особенности
- Ключевых элементах научного вопроса (PICOS)
- Временные рамки
- Язык публикации



Сбор материалов

- **Электронные библиотеки** (определите все ключевые слова для поиска!)
- **Другие электронные ресурсы** (библиотеки диссертаций, материалы конференций, базы данных фармакологических компаний, материалы ВОЗ и т.д.)
- **Списки литературы** в статьях, диссертациях и т. д. (если там есть указания на источники, которые не удалось найти в электронном виде). Это так называемый «поиск вручную».
- **Неопубликованные данные:**
 - Письма и обращения к, например, участникам конференции абстракт которых содержит нужные для анализа данные, но в недостаточно детальном виде.
 - То же самое в отношении авторов статей, где опубликованных данных недостаточно.



Электронные библиотеки (примеры):

- **PubMed**
- **Ovid** (можно искать, используя фразы)
- **Web of Science** (свободный выбор ключевых слов, множество журналов по медицине, всего 12,000 журналов)
- **Scopus** (свободный выбор ключевых слов, множество журналов по медицине, всего 21,000 журналов)
- **EMBASE** (Европейские журналы, которые редко встречаются в PubMed и Medline)

MeSH (Medical Subject Heading Terms)



Оценка качества индивидуальных исследований

- В случае рандомизированных контролируемых клинических исследований - **Cochrane (Quality assessment of RCTs)** и основан на оценке
 - степени внешней и внутренней валидности и
 - качества рандомизации экспозиции
- В случае обсервационных эпидемиологических исследований - шкалы критериев **NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE**



Этапы отбора

- соответствие **названий** статей критериям включения
- соответствие **абстрактов** статей критериям включения
- соответствие **полных текстов** статей критериям включения (для этого полные тексты должны быть в наличии)

Внимание:

- для любого исключенного исследования **причина исключения должна быть задокументирована**
- все этапы проводятся **независимо двумя или более исследователями**. Если это невозможно, то второй этап – желательно, а третий – обязательно проводится с участием как минимум двух исследователей
- При несовпадении мнения экспертов - **экспертная панель для независимого изучения статей**



«Пересечение данных»

- **Данные, полученные на одной исследуемой популяции могут быть использованы только один раз, поэтому в случае «пересечения» оставляется только одна статья:**
 - с наиболее **полным статистическим анализом**
 - наиболее **поздняя** («свежие» данные)
 - с **максимальным размером** исследования
 - Какие-либо другие критерии, важные для конкретного обзора



Графическое оформление описания стратегии поиска

- **QUOROM диаграмма** http://www.consort-statement.org/mod_product/uploads/QUOROM Statement 1999.pdf



References initially identified
by electronic search
in PubMed and EMBASE
1,181

Full text copies retrieved for
detailed evaluation
326

References fulfilled the inclusion
criteria
64

References included
in meta-analysis
65 articles (70 original studies)

References excluded after screening abstracts:
Not reporting original research (editorials, letters,
reviews, commentaries) or case reports only **191**
Not examining AMI as an outcome or not reporting data
separately on AMI, but in combination with chronic
CHD or other CVD **514**
Not reporting incidence data, but mortality, survival or
prevalence data only **149**
Randomized control trial **1**

References did not meet the inclusion criteria:
Not reporting socio-economic data or SEP is only
referred to as a covariate to adjust for or match by or
reporting data on parental SEP only **136**
Inappropriate categorization for SEP **37**
No RR and CIs reported and/or not enough data to
calculate these **70**
Reporting data on combination of recurrent and first
events or recurrent events only **18**
Area-level SEP measure **1**

References identified by hand search
19

References excluded due to overlap in datasets
with prior studies
18

Изначальное
Количество
найденных
абстрактов

Изучены
полные
тексты статей

Найдены при
проверке
списков
литературы

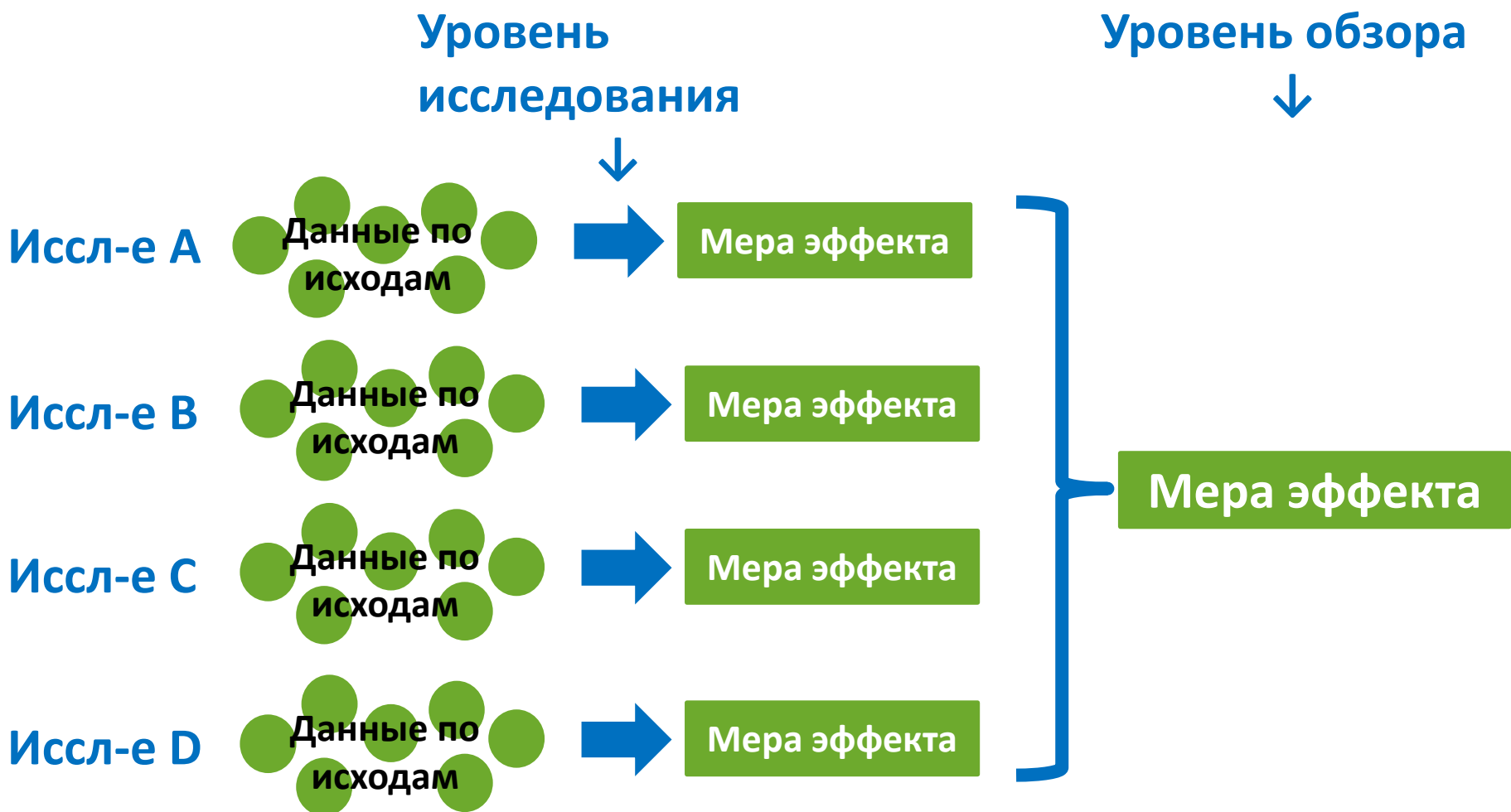
Исключены
после
чтения
абстрактов

Исключены
после чтения
полных
текстов

Исключены из-за
использования одних и тех же
исследуемых популяций



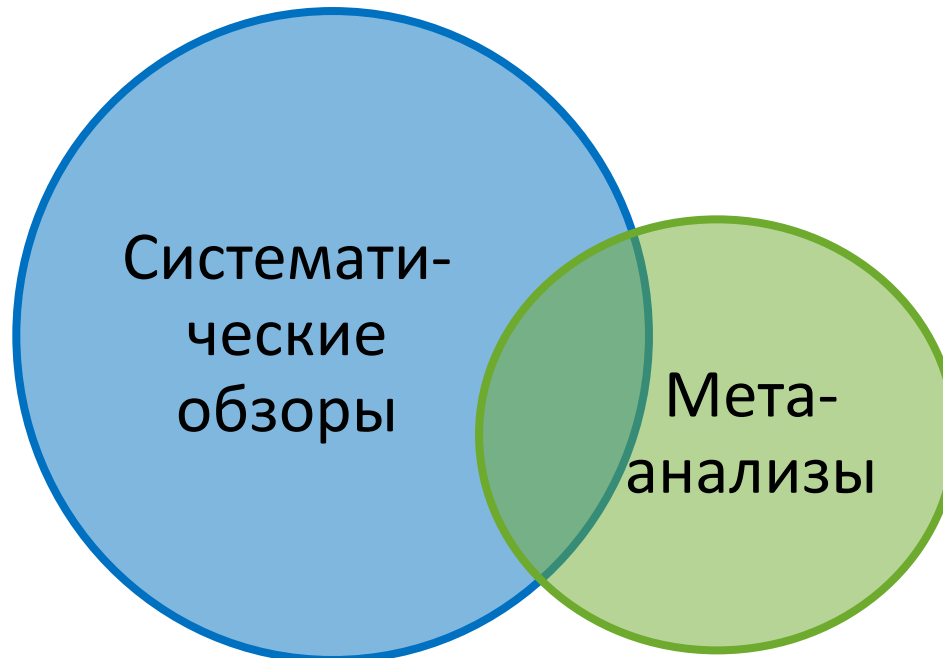
Принципы мета-анализа





Что такое мета-анализ?

- объединяет результаты двух или более исследований
- оценивает 'средний' или 'общий' эффект
- необязательная часть систематического обзора





Для чего проводить мета-анализы?

- **Количественно** оценивать эффекты лечения и их неопределенность
- Увеличивать **мощность**
- Увеличивать **точность**
- Исследовать **различия между исследованиями** и их **причины**
- Генерировать новые **гипотезы**



Когда не делать мета-анализ

- **Смешение яблок с апельсинами**
 - Каждое включенное исследование должно обращаться к одному и тому же вопросу
 - Рассмотрите сравнения и исходы
 - Требуется Вашего субъективного суждения
 - Объединение широкого набора исследований отвечает на широкие вопросы
 - Ответ может не иметь никакого смысла и истинные эффекты могут быть не видны, если исследования слишком разнообразны



Когда не делать мета-анализ

- **Мусор на входе – мусор на выходе**
 - Мета-анализ только настолько хорош, насколько хороши включенные в него исследования
 - Если включенные исследования смещены (предвзяты):
 - Результат мета-анализа также будет неправильным
 - Создаст впечатление большей достоверности с более узким доверительным интервалом
 - Если присутствует серьезное публикационное смещение:
 - Нерепрезентативный набор исследований может дать результат, вводящий в заблуждение



Когда вы можете проводить мета-анализ?

- Более, чем одно исследование измерило эффект
- Исследования достаточно подобны друг другу, чтобы получить значимый и полезный результат
- Исход был измерен аналогичными способами
- Данные имеются в формате, который мы можем использовать



Шаги мета-анализа



Шаги мета-анализа

- определите проводимые сравнения
- определите, какие исходы должны быть представлены и какие статистические методы использовать
- соберите данные их каждого соответствующего исследования
- объедините результаты, чтобы получить суммирование эффекта
- исследуйте различия между исследованиями
- интерпретируйте результаты



Шаги мета-анализа

- Рассчитать показатели сравнения частоты возникновения исходов для каждого индивидуального исследования, включенного в мета-анализ
- Рассчитать взвешенное среднее этих показателей
- В мета-анализе мы не можем просто слить выборки вместе. Усреднять данные из различных публикаций надо «с весами», которые должны быть пропорциональны объемам выборок (больше размер исследуемой популяции – больше вес)
- «Вес» исследования является величиной, обратной дисперсии (вариансе) исследования



Показатели и их стандартные ошибки (или доверительные интервалы):

- Скопированы из оригинального исследования (если они там представлены)

или

- Рассчитаны на основе абсолютных величин (2 x 2 таблица) представленных в исследовании (расчет ведется вручную с использованием формул или непосредственно в программе)
- Одинаковый тип для всех исследований включенных в мета-анализ. Если показатели относятся к различным типам, необходимо провести перерасчет (конвертацию) в один тип показателя).

Конвертация показателей

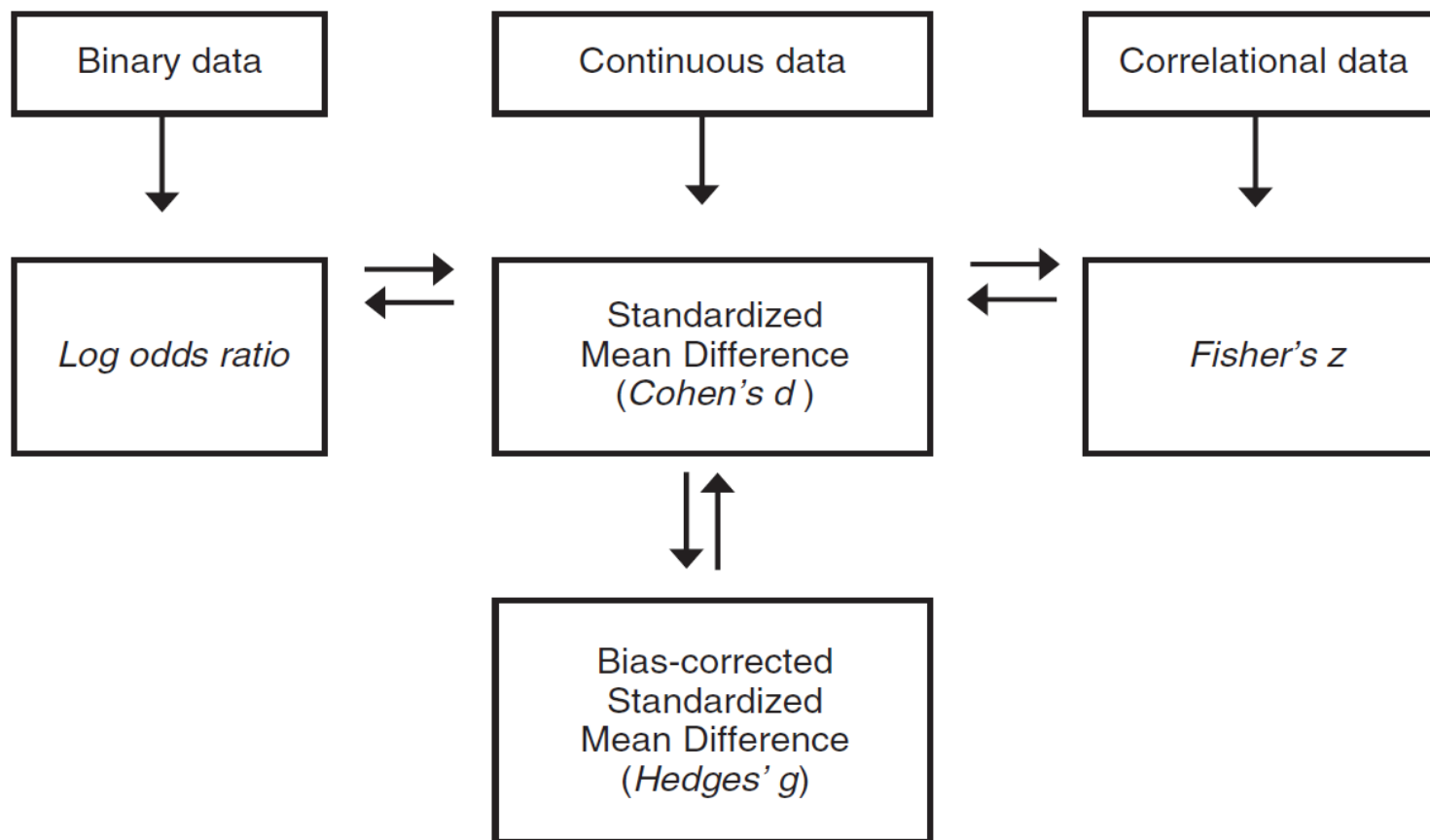


Figure 7.1 Converting among effect sizes.



Расчет показателей

- **Показатели для бинарных переменных**
 - Отношение рисков Risk Ratio (RR)
 - Отношение шансов Odds Ratio (OR)
 - Разница рисков Risk Difference (RD)
 - Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) Number needed to treat (NNT)
- **Показатели для средних**
 - Нестандартизованная разница средних Raw (unstandardised) mean difference
 - Стандартизованная разница средних Standardised mean difference
- **Показатели для коррелирующих данных**
 - Коэффициент корреляции Correlation (r)
- **Другие показатели**
 - Точность диагностического теста Diagnostic test accuracy
 - Инцидентность Incidence
 - Коэффициент выживаемости Time-to-event, e.g. survival (HR, hazard ratios)



Выбор сравнений

Гипотетический обзор: Кофеин при дневной сонливости

Кофе с кофеином

vs

Кофе без кофеина

- Разделите Вашу тему на парные сравнения
- В каждом обзоре может быть одно или несколько сравнений
- Используйте своё суждение, чтобы решить, что сгруппировать вместе, а что следует рассмотреть в отдельном сравнении



Выбор исходов и мер эффекта

Гипотетический обзор: Кофеин при дневной сонливости

Кофе с кофеином

vs

Кофе без кофеина

- спит в конце испытания (RR)
- раздражительность (MD/SMD)
- головные боли (RR)

- Для каждого сравнения выберите исходы
- Для каждого исхода выберите меру эффекта
 - Может зависеть от имеющихся данных из включенных исследований



Расчет суммарного результата

- Соберите статистические итоги из каждого исследования
- Как мы можем свести их вместе?
 - рассматривать в качестве одного большого исследования - добавлять данные вмешательства и контроля?
 - Нарушает рандомизацию, даст неверный ответ
 - Простое среднее?
 - Подразумевает вес (вклад) всех исследований одинаковым – некоторые исследования ближе к истине
 - **Взвешенное среднее**
- Для расчета взвешенного среднего для большинства типов показателей сравнения используется **логарифмическая трансформация**



Взвешивание исследований

- Больше веса исследованиям, которые дают больше информации
 - Больше участников, больше событий, более узкие доверительные интервалы
 - Рассчитывается, используя оценку эффекта и его дисперсию

$$\text{weight} = \frac{1}{\text{variance of estimate}} = \frac{1}{\text{SE}^2}$$

- метод обратной дисперсии:

$$\text{pooled estimate} = \frac{\text{sum of (estimate} \times \text{weight)}}{\text{sum of weights}}$$



Например

Головная боль	С кофеином	Без кофеина	Вес
Amore-Coffea 2000	2/31	10/34	
Deliciozza 2004	10/40	9/40	
Mama-Kaffa 1999	12/53	9/61	
Morrocona 1998	3/15	1/17	
Norscafe 1998	19/68	9/64	
Oohlahlazza 1998	4/35	2/37	
Piazza-Allerta 2003	8/35	6/37	



Например

Головная боль	С кофеином	Без кофеина	Вес
Amore-Coffea 2000	2/31	10/34	6.6%
Deliciozza 2004	10/40	9/40	21.9%
Mama-Kaffa 1999	12/53	9/61	22.2%
Morrocona 1998	3/15	1/17	2.9%
Norscafe 1998	19/68	9/64	26.4%
Oohlahlazza 1998	4/35	2/37	5.1%
Piazza-Allerta 2003	8/35	6/37	14.9%



Статистическая модель

- ◆ **Модель фиксированных эффектов** Fixed effect model
- ◆ Является моделью выбора для количественного синтеза если предполагается, что:
 - ◆ исследования достаточно гомогенны по замыслу, организации и результатам (**При нулевой дисперсии между исследованиями**)
 - ◆ имеется доступ ко всем исследованиям по данной проблеме
 - ◆ показатели сравнения частоты возникновения исходов схожи (фиксированы) во всех индивидуальных исследованиях (так как факторы, воздействующие на эти показатели, идентичны или схожи)
 - ◆ и вариабельность, если и есть, то является только результатом ошибки выборки. Применяется при мета-анализе данных рандомизированных клинических исследований

●●●●● — Статистическая модель (2)

◆ **Модель случайных эффектов** Random effects model

◆ Является моделью выбора для количественного синтеза если предполагается, что:

- ◆ выборка из всего объема исследований по данной проблеме
- ◆ исследования весьма гетерогенны
- ◆ показатели сравнения частоты возникновения исходов отличаются друг от друга в разных исследованиях (так как отличаются факторы, воздействующие на эти показатели)
- ◆ и вариабельность является результатом *как ошибки выборки* так и того, что *исследования разные по природе и характеристикам*.

Применяется при мета-анализе данных обсервационных исследований



Источники статистической гетерогенности

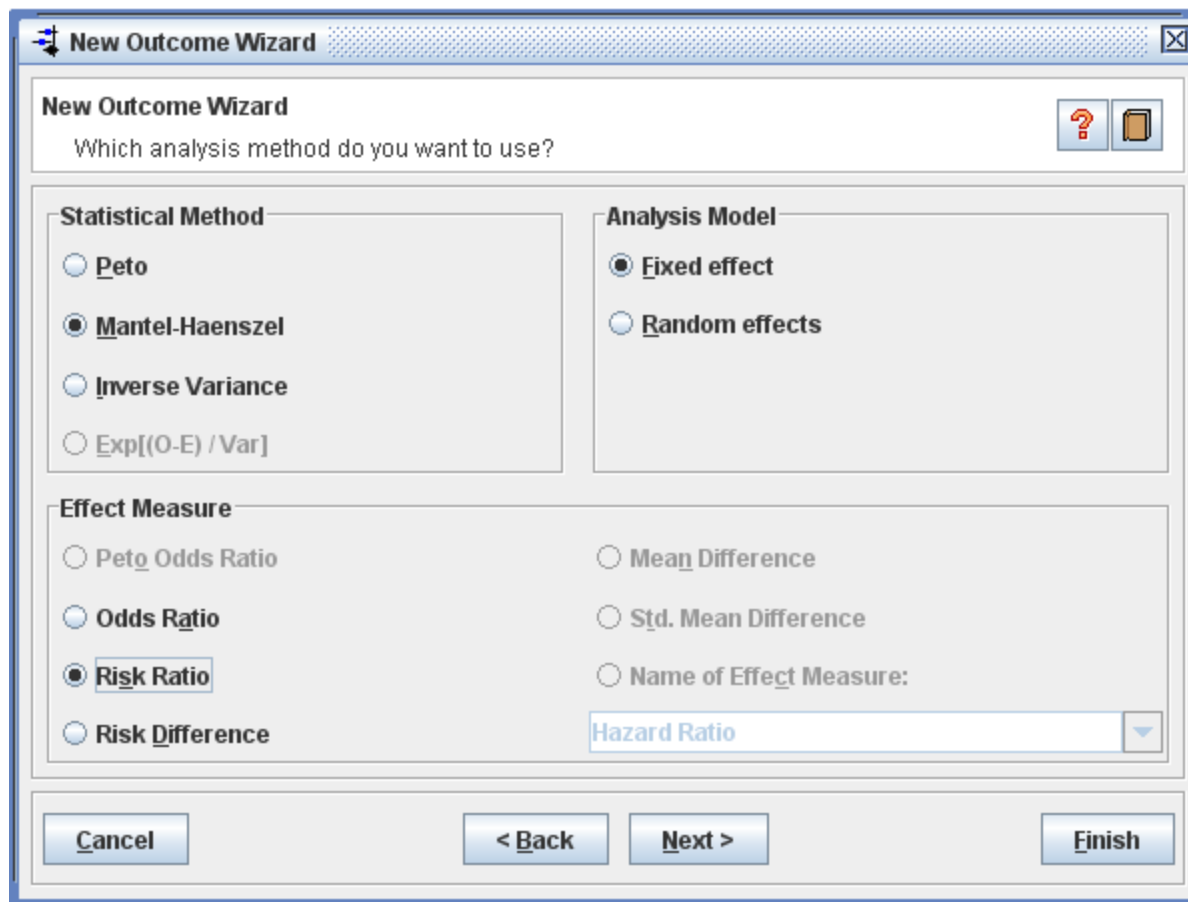
- **внутри исследований** (обусловленную случайными отклонениями результатов разных исследований от единого истинного фиксированного значения эффекта),
- а также **между исследованиями** (обусловленную различиями между изучаемыми выборками по характеристикам больных, заболеваний, вмешательств, приводящими к нескольким разным значениям эффекта — случайными эффектами)



Варианты мета-анализа

- Для дихотомических или непрерывных данных
 - Обратная дисперсия
 - Простой, общий метод
- Только для дихотомических данных
 - Mantel-Haenszel (по умолчанию)
 - Хорош при нескольких событиях (небольшом числе) – обычно используется в Кокрейновских обзорах
 - Система взвешивания зависит от меры эффекта
 - Пето
 - Только для отношения шансов - odds ratios (ОШ)
 - Хорош при нескольких событиях (небольшом числе) и малых размерах эффектов (ОШ близко к 1)

Варианты мета-анализа



New Outcome Wizard

Which analysis method do you want to use?

Statistical Method

- ☐ Peto
- ☒ Mantel-Haenszel
- ☐ Inverse Variance
- ☐ Exp[(O-E) / Var]

Analysis Model

- ☒ Fixed effect
- ☐ Random effects

Effect Measure

- ☐ Peto Odds Ratio
- ☐ Odds Ratio
- ☒ Risk Ratio
- ☐ Risk Difference
- ☐ Mean Difference
- ☐ Std. Mean Difference
- ☐ Name of Effect Measure:
Hazard Ratio

Buttons: Cancel, < Back, Next >, Finish



Практические шаги при проведении мета-анализа



Примеры статистических программ

- ◆ Специально созданные для мета-анализа:
 - ◆ Comprehensive Meta-analysis (платная)
 - ◆ Schwarzer (бесплатная, http://userpage.fu-berlin.de/~health/meta_e.htm)
 - ◆ RevMan (бесплатная)
- ◆ Стат. программы, в которых возможно проведение мета-анализа:
 - ◆ SPSS, Stata and SAS macros, downloadable from <http://mason.gmu.edu/~dwilsonb/ma.html>
 - ◆ Stata add-ons, downloadable from <http://www.stata.com/support/faqs/stat/meta.html>
 - ◆ HLM – V-known routine
 - ◆ MLwiN
 - ◆ Mplus



Intervention review

- [-] Title
- [-] Protocol information
- [-] Main text
 - [-] Abstract
 - [-] Plain language summary
 - [-] Background
 - [-] Objectives
 - [-] Methods
 - [-] Criteria for considering studies for this review
 - [-] Search methods for identification of studies
 - [-] Data collection and analysis
 - [x] Selection of studies
 - [x] Data extraction and management
 - [x] Assessment of risk of bias in included studies
 - [x] Measures of treatment effect
 - [x] Unit of analysis issues
 - [x] Dealing with missing data
 - [x] Assessment of heterogeneity
 - [x] Assessment of reporting biases
 - [x] Data synthesis
 - [x] Subgroup analysis and investigation of heterogeneity
 - [x] Sensitivity analysis
- [-] Results
- [-] Discussion
- [-] Authors' conclusions
 - [-] Acknowledgements
 - [-] Contributions of authors
 - [-] Declarations of interest
 - [-] Differences between protocol and review
 - [-] Published notes
- [-] Tables
- [-] Studies and references
- [-] Data and analyses
- [-] Figures
- [-] Sources of support
- [-] Feedback
- [-] Appendices

[-] **Data synthesis**

The results of clinically homogeneous studies will be meta-analysed using the Review Manager software ([RevMan 2011](#)). Meta-analysis will be conducted using the Mantel-Haenszel method for dichotomous outcomes, and the inverse variance method for continuous outcome. A random-effects model will be used. For any outcomes for which insufficient data are found for meta-analysis, a narrative synthesis will be presented.

[-] **Subgroup analysis and investigation of heterogeneity**

The following sub-groups will be investigated, if possible:

1. regular caffeine users versus non users
2. light versus heavy caffeine users
3. withdrawal versus no withdrawal effects
4. low versus high dose of caffeine
5. single versus multiple doses of caffeine
6. caffeine alone versus caffeine accompanied by food or other substances
7. caffeine delivered in coffee versus other delivery method

[-] **Sensitivity analysis**

Sensitivity analyses will be conducted to assess the effect of risk of bias in the included studies, comparing studies rated at high or low risk of bias for each assessed item.

[-] **Results**[-] **Discussion**[-] **Authors' conclusions**[-] **Acknowledgements**[-] **Contributions of authors**[-] **Declarations of interest**[-] **Differences between protocol and review**[-] **Published notes**[-] **Characteristics of studies**



Представление результатов



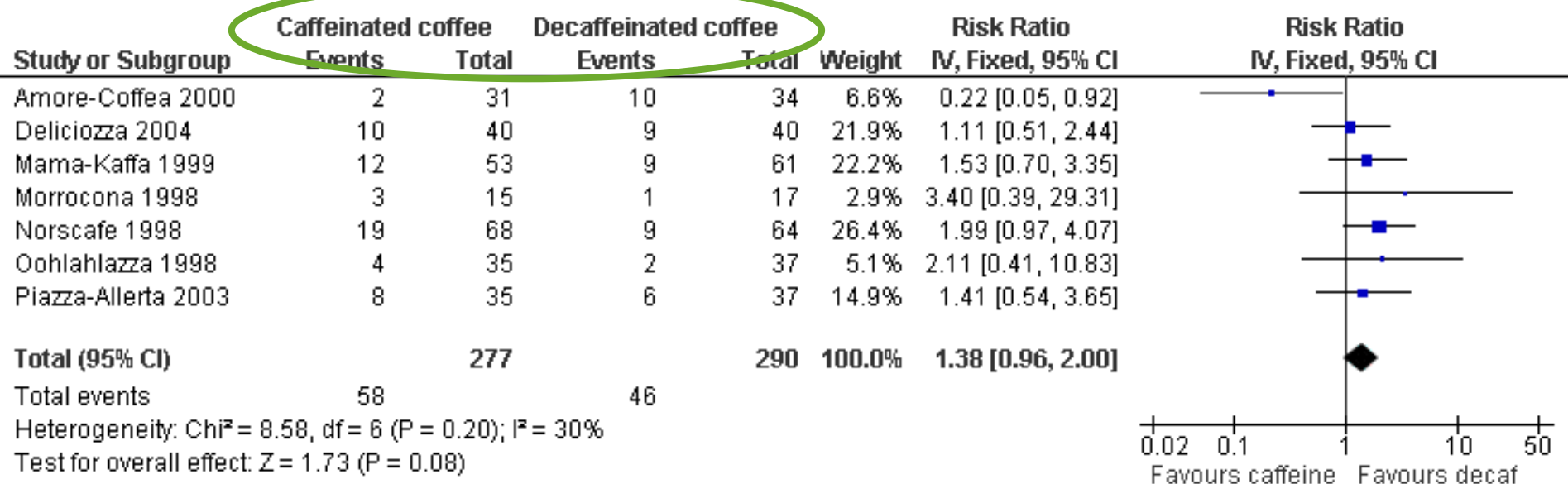
Лес линий





Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа

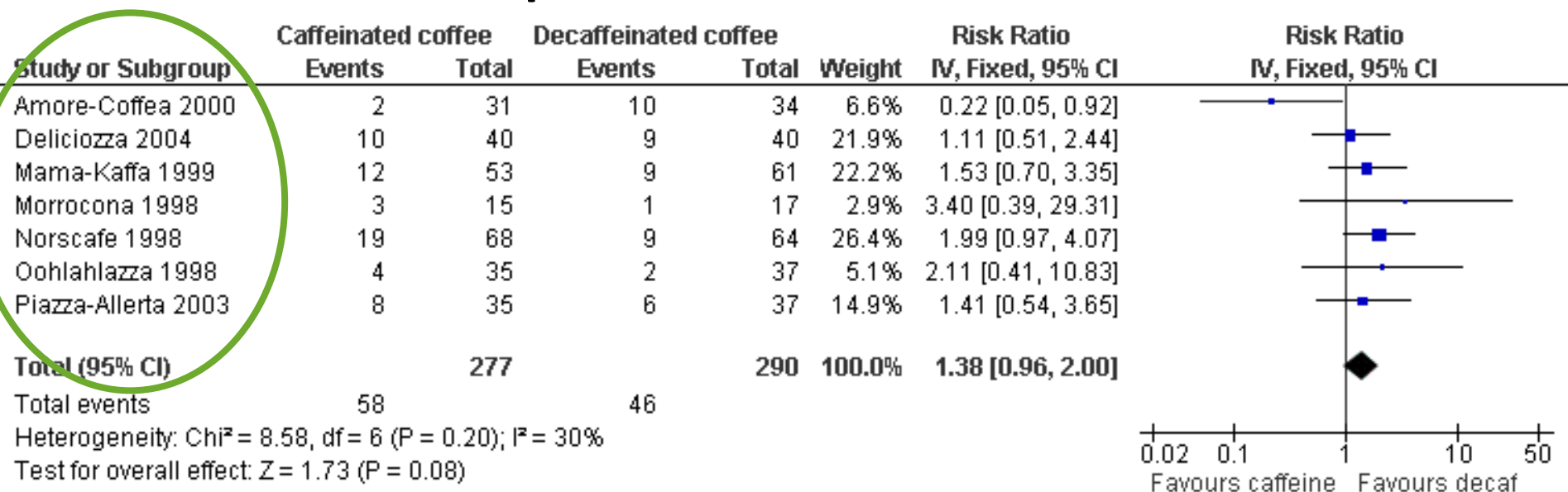


- Заголовки объясняют сравнение



Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа

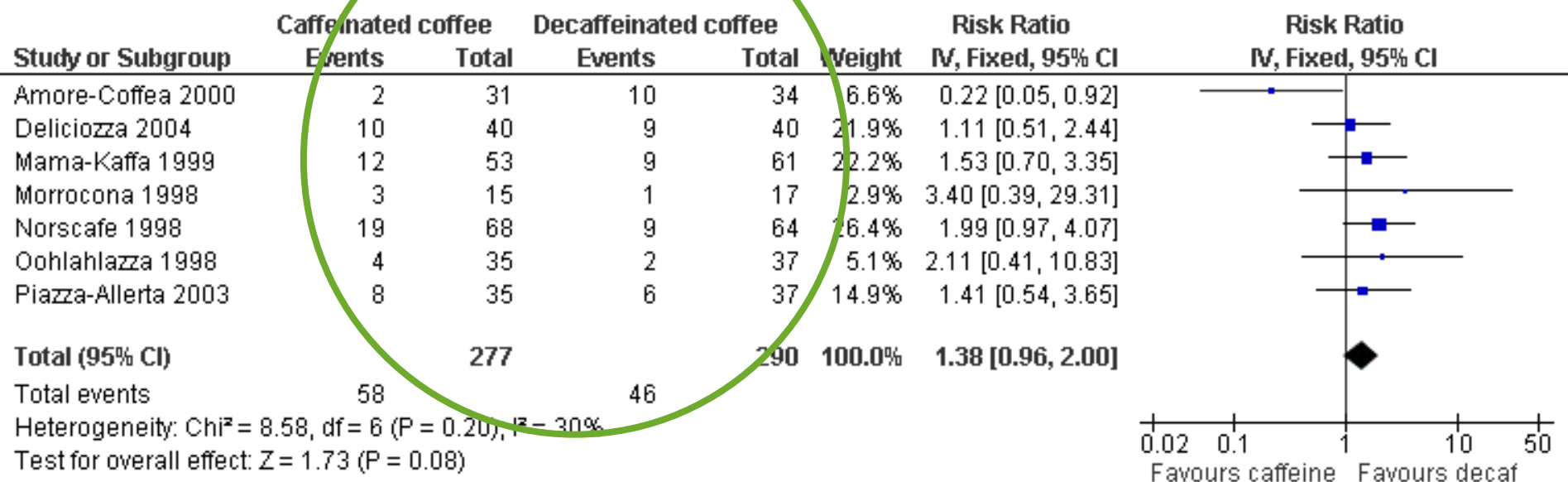


- Список включенных исследований



Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа

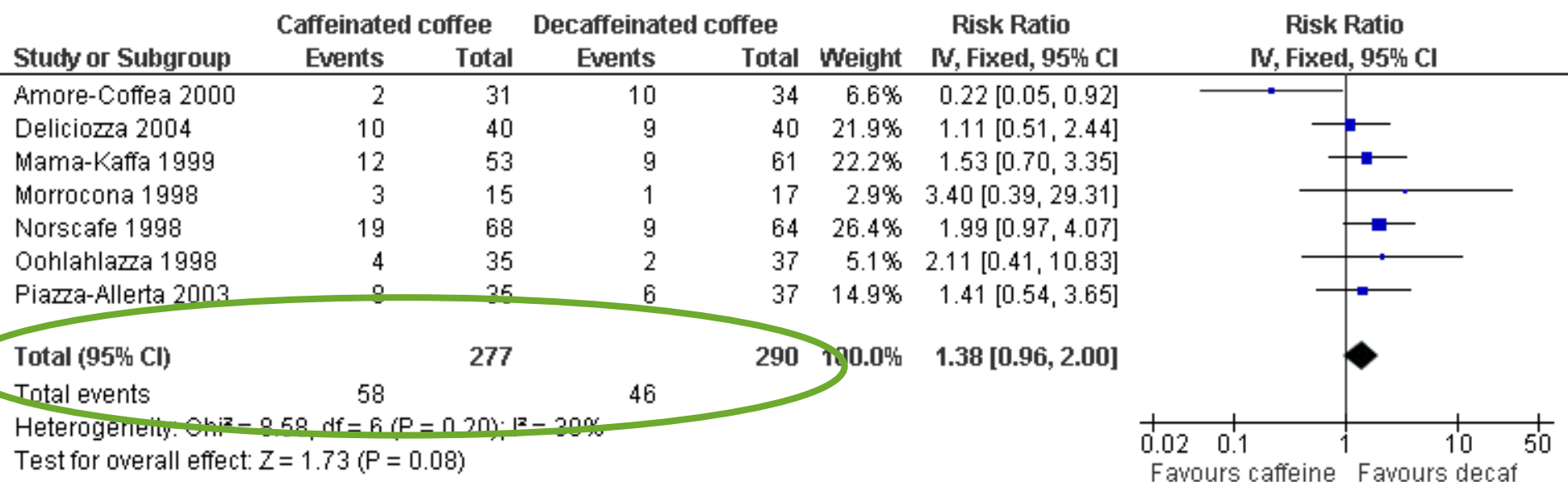


- Сырые (непосредственные) данные для каждого исследования



Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа

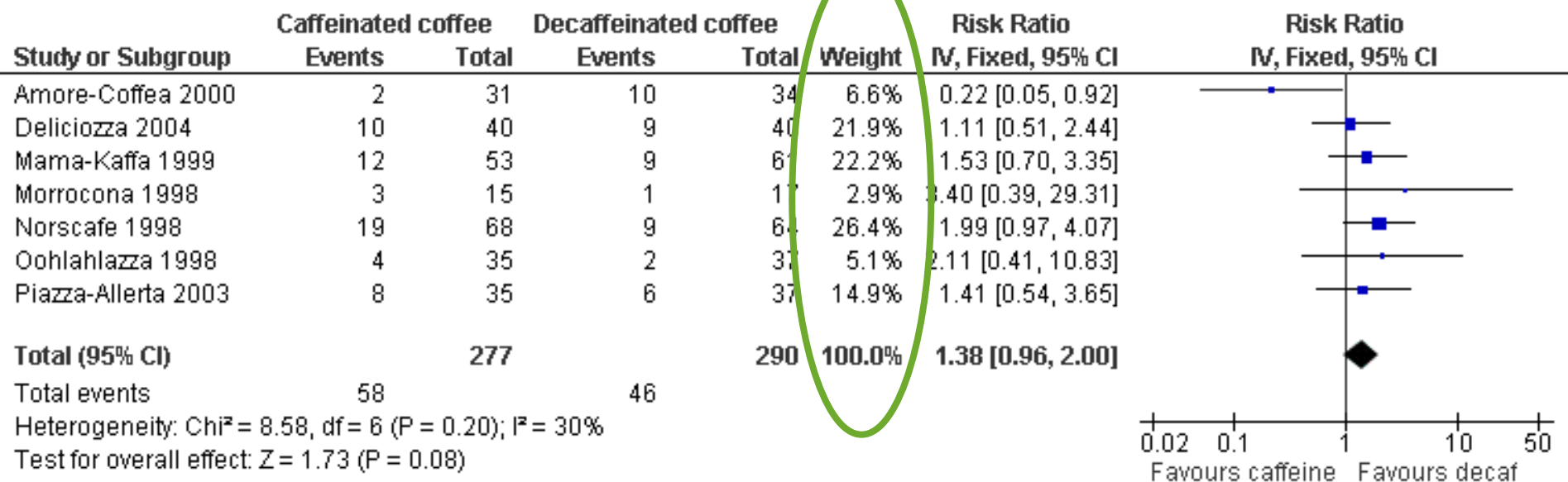


- Всего – по всем исследованиям



Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа

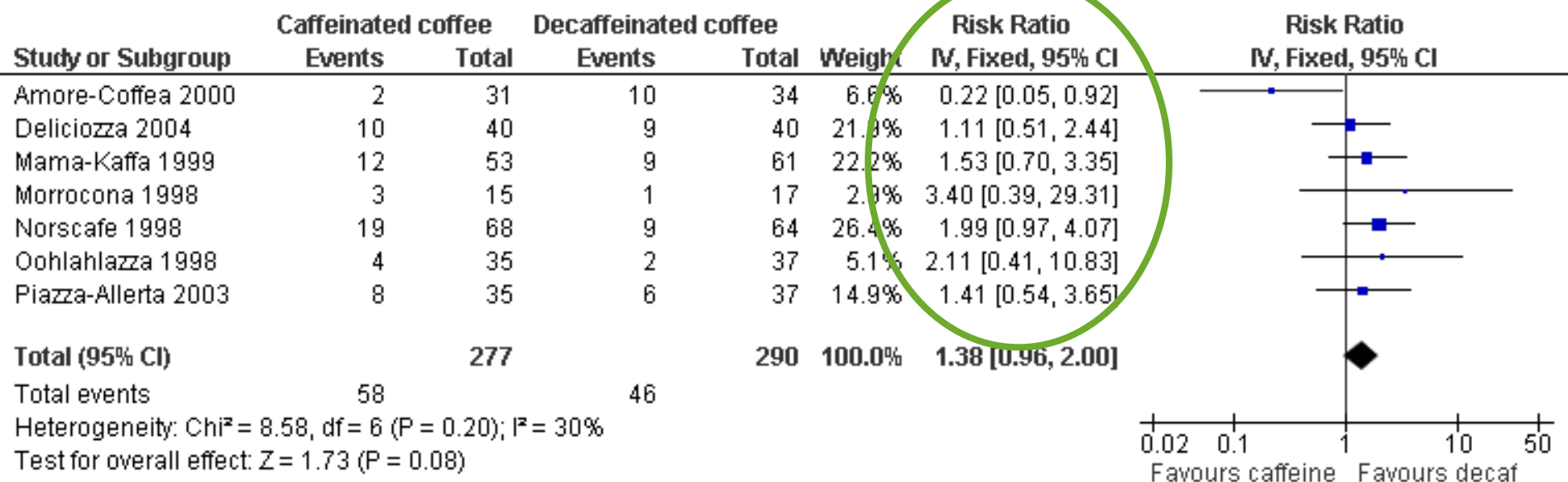


- Вес, данный каждому исследованию



Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа



- Оценка эффекта для каждого исследования, с ДИ – доверительным интервалом



Forest plots – Лесовидные диаграммы

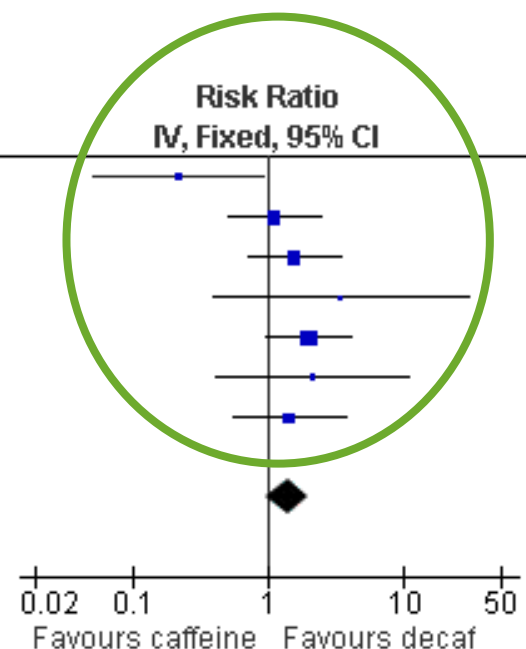
Головная боль через 24 часа

Study or Subgroup	Caffeinated coffee		Decaffeinated coffee		Weight	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Amore-Coffea 2000	2	31	10	34	6.6%	0.22 [0.05, 0.92]
Deliciozza 2004	10	40	9	40	21.9%	1.11 [0.51, 2.44]
Mama-Kaffa 1999	12	53	9	61	22.2%	1.53 [0.70, 3.35]
Morrocona 1998	3	15	1	17	2.9%	3.40 [0.39, 29.31]
Norscafe 1998	19	68	9	64	26.4%	1.99 [0.97, 4.07]
Oohlahlazza 1998	4	35	2	37	5.1%	2.11 [0.41, 10.83]
Piazza-Allerta 2003	8	35	6	37	14.9%	1.41 [0.54, 3.65]
Total (95% CI)		277		290	100.0%	1.38 [0.96, 2.00]

Total events 58 46

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 8.58$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.20$); $I^2 = 30\%$

Test for overall effect: $Z = 1.73$ ($P = 0.08$)

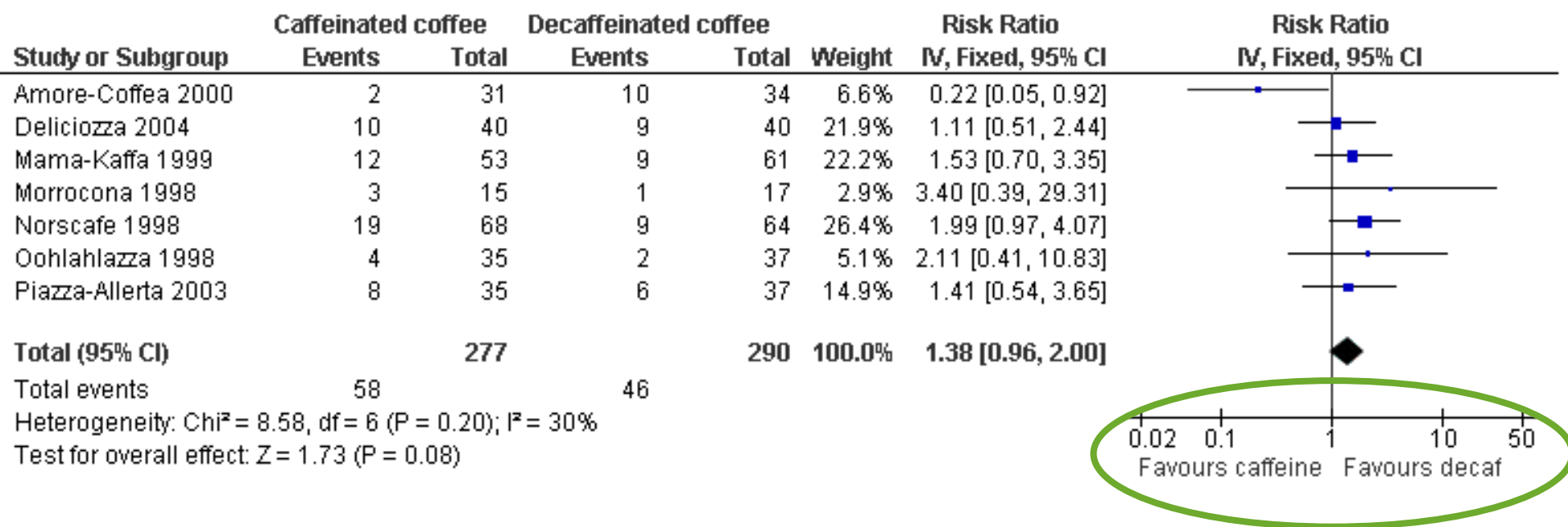


- Оценка эффекта для каждого исследования, с ДИ – доверительным интервалом



Forest plots – Лесовидные диаграммы

Головная боль через 24 часа

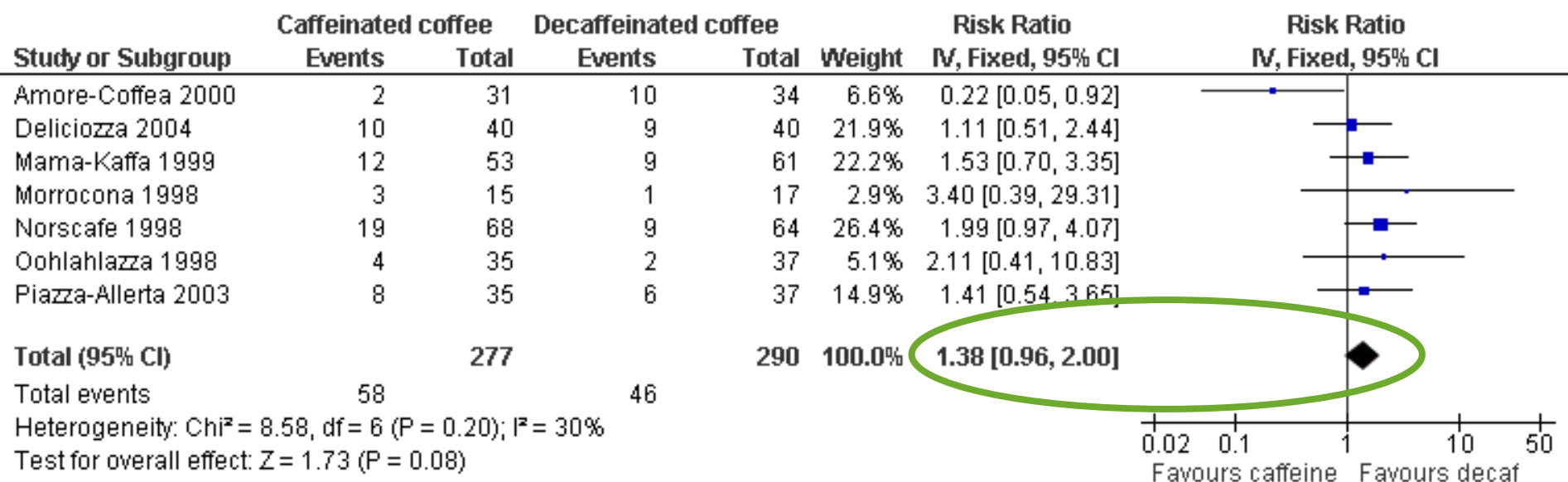


- Масштаб и направление пользы



Forest plots – Лесовидные диаграммы

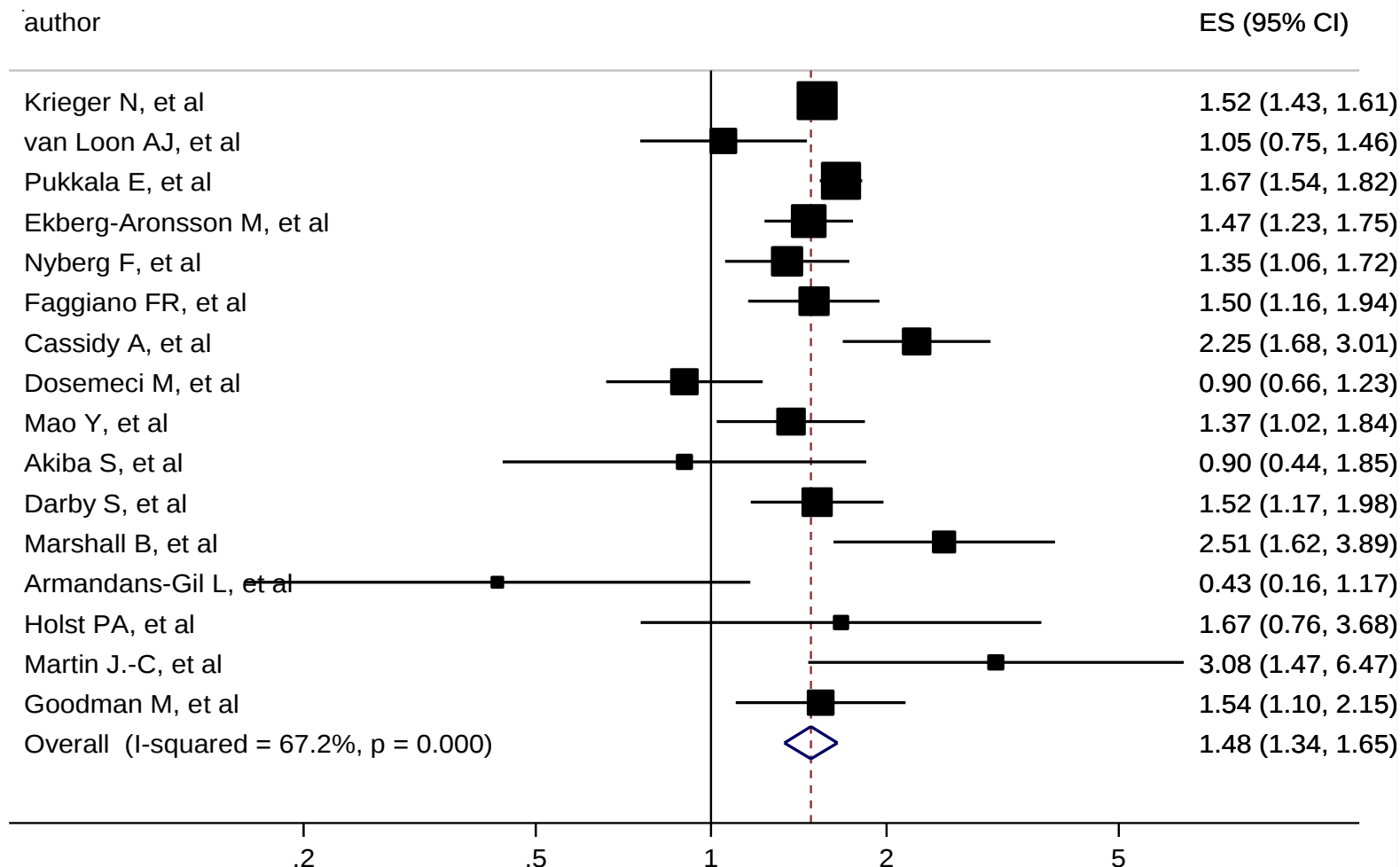
Головная боль через 24 часа



- Объединеннаяценка эффекта для всех исследований, с ДИ – доверительным интервалом



Forest plots – Лесовидные диаграммы





Forest plots – Лесовидные диаграммы

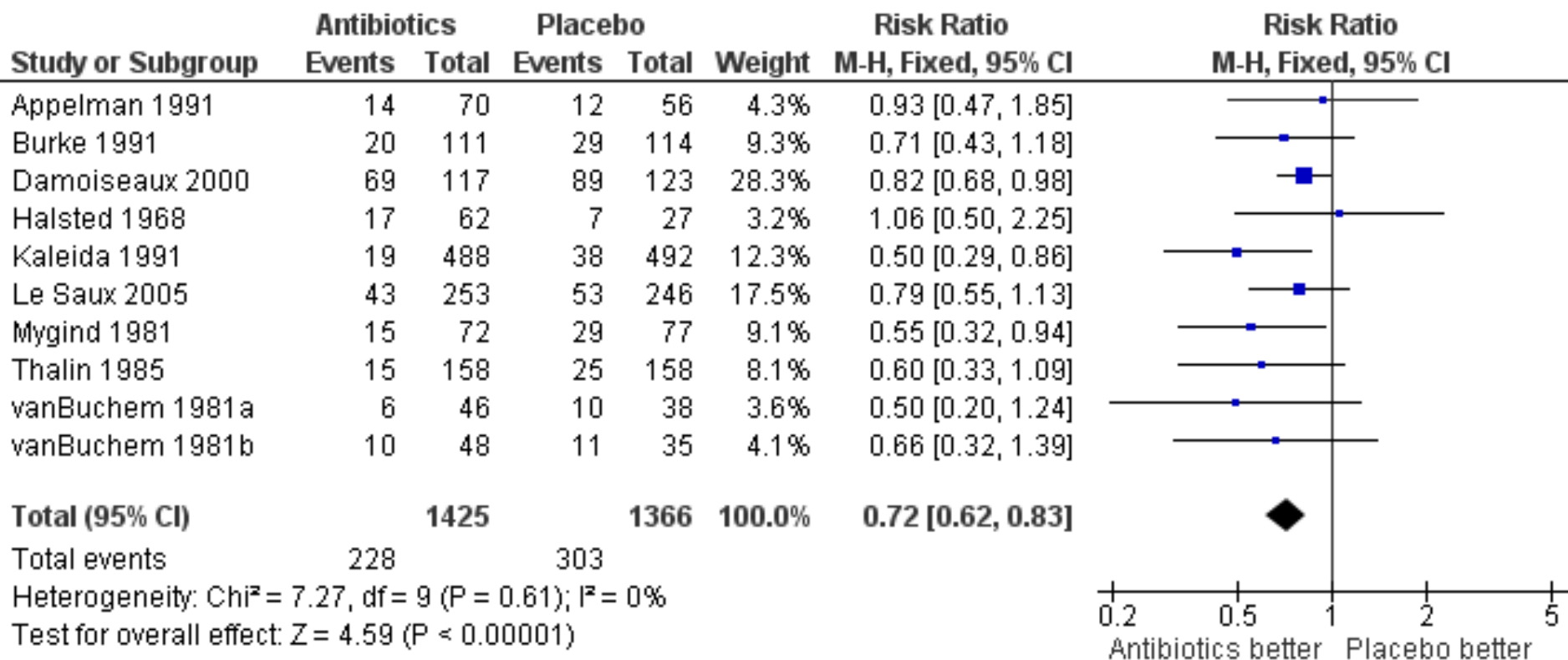
- *Квадраты* представляют показатели сравнения частоты возникновения исходов (например, относительный риск) для каждого исследования
- *Размер квадрата* представляет статистический вес каждого исследования в анализе
- *Горизонтальные линии* - доверительные интервалы для каждого исследования
- *Ромб* – взвешенное среднее (результат мета-анализа)



Интерпретация доверительных интервалов

- Всегда представляйте оценку эффектов с доверительными интервалами
- **ТОЧНОСТЬ**
 - Точечная оценка – лучшее предположение об эффекте
 - ДИ выражает неопределенность – диапазон значений, о котором мы можем быть разумно уверены, что он включает истинную величину эффекта
- **ЗНАЧИМОСТЬ**
 - Если ДИ включает нулевое значение
 - Редко означает доказательство отсутствия эффекта
 - Эффект не может быть подтвержден или опровергнут имеющимися доказательствами
 - Продумайте, какой уровень различия является клинически значимым

Учет клинической значимости





Раздел обзора «Результаты»

- Систематическое описательное суммирование результатов
- Лесовидные диаграммы
 - Ключевые лесовидные диаграммы представлены в виде рисунков со ссылками к ним
 - Обычно первичные исходы
 - Все лесовидные диаграммы будут опубликованы как приложения
 - Избегайте лесовидные диаграммы только с одним исследованием
- Можете также добавить таблицы с другими данными
 - Результаты единичных исследований
 - Суммированные данные для каждой группы, оценки эффекта, доверительные интервалы
 - Нестандартные данные
 - Нет смысла представлять тривиальные исходы или результаты с высоким риском смещения



Гетерогенность (неоднородность) результатов

- Может являться результатом случайных различий , то есть быть связанной с выборочной вариансой (с ошибкой выборки)
- Может быть неслучайной и являться результатом различий в:
 - дизайнах
 - характеристиках, связанных с исследуемыми популяциями
 - характеристиках, связанных с условиями проведения исследования
 - экспозиции(ях) (идентификация, способ измерения и т.д.)
 - исходах (идентификация, способ измерения и т.д.)
 - длительности наблюдения
 - способах контроля систематических ошибок и, в частности, мешающих факторов



Гетерогенность оценивается тестами:

- Q статистический коэффициент – Cochran тест на гетерогенность
- I^2 коэффициент – пропорция «неслучайных» различий



Q-тест

Q статистический коэффициент – отвечает на вопрос о наличии / отсутствии неслучайных различиях в показателях (но не о величине этих различий)

- «Межвыборочная» варианса эффекта
- Распределена как χ^2 с $df=k-1$ (k = #выборок)

$$Q = \sum_{\text{По выборкам}} (ES - \overline{ES})^2 \cdot w$$

- Тестирует *нулевую гипотезу*, что *различия в показателях в отдельных исследованиях случайны*, то есть выборки однородны NB! Выборки однородны при $p > 0.1$ (**не 0.05!**)

Гетерогенность (неоднородность) результатов: Q-тест

ES - стандартизированный
показатель (эффект) сравнения
частоты возникновения исходов в
индивидуальном исследовании

ES - Взвешенное среднее

w - вес индивидуального
исследования

$$Q = \sum_{\text{По выборкам}} (ES - \overline{ES})^2 \cdot w$$



I^2 -коэффициент

I^2 - доля изменчивости, обусловленная неоднородностью выборок

- Описывает долю (%) неоднородности результатов индивидуальных исследований, которая не является случайной (связанной с выборочной дисперсией), то есть рассчитывает % истинной неоднородности
- $I^2 = ((Q-df)/Q) * 100\%$ (Q - результаты Q –теста; смотри формулу на предыдущем слайде)
- Около 25% - низкая гетерогенность
- Около 50% - средняя гетерогенность
- Около 75% - высокая гетерогенность



Гетерогенность: подходы к решению

Проверьте правильность всех данных, используемых для анализа

1. Если гетерогенность высока – не публикуйте данных мета-анализа, а сделайте выводы по данным систематического обзора (то есть только на результатах качественного синтеза)
2. Постарайтесь найти источник (причину) гетерогенности статистически:
 - a. анализ в подгруппах
 - b. мета-регрессионный анализ

Адаптировано: Cochrane Handbook, Chapter 9



Гетерогенность: подходы к решению (2)

5. Используйте статистическую модель случайных эффектов
6. Проверьте, не является ли гетерогенность результатом
Вашего выбора стандартизованного показателя сравнения
частоты возникновения исходов
 - Например, поменяйте ES «отношение рисков» на «разницу рисков» или на «стандартизованную разницу средних» и т.д., и повторите анализ

Адаптировано: Cochrane Handbook, Chapter 9



Гетерогенность: подходы к решению (3)

7. Проведите серию дополнительных анализов для определения «прочности» / валидности результатов
 - Анализ влияния каждого индивидуального исследования на взвешенное среднее
 - Исключите исследования с известным низким качеством методологии и повторите анализ
 - Проведите анализ чувствительности для определения изменений взвешенного среднего при изменении предпосылок

Адаптировано: Cochrane Handbook, Chapter 9



Гетерогенность: подходы к решению (4)

- **анализ в подгруппах** (стратифицированных по любому признаку, который требует дальнейшего изучения)
- **мета-регрессионный анализ** для выявления характеристик индивидуальных исследований, ответственных за гетерогенность результатов



Анализ в подгруппах

- В каких подгруппа (то есть по какому признаку) будет проводиться анализ должно быть решено априори и отражено в протоколе исследования
- Помогает в изучении причин гетерогенности, так как позволяет выявить подгруппы с однородными показателями



```
. metan logrr se , by ( smoking_adjusted) eform random label(namevar=author)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
-----+-----				
Unadjusted				
Krieger N, et al	1.520	1.433	1.613	13.25
Faggiano FR, et al	1.500	1.157	1.945	7.47
Cassidy A, et al	2.250	1.681	3.012	6.67
Marshall B, et al	2.510	1.620	3.889	4.04
Armandans-Gil L, et	0.430	0.158	1.168	1.02
Holst PA, et al	1.670	0.757	3.685	1.55
Martin J.-C, et al	3.080	1.467	6.467	1.74
Goodman M, et al	1.540	1.102	2.153	5.72
Sub-total				
D+L pooled ES	1.720	1.401	2.112	41.46
-----+-----				
Adj_matched				
van Loon AJ, et al	1.050	0.755	1.460	5.83
Pukkala E, et al	1.670	1.536	1.815	12.72
Ekberg-Aronsson M, e	1.470	1.234	1.751	9.97
Nyberg F, et al	1.350	1.057	1.725	7.87
Dosemeci M, et al	0.900	0.660	1.226	6.26
Mao Y, et al	1.370	1.023	1.835	6.65
Akiba S, et al	0.900	0.439	1.845	1.84
Darby S, et al	1.520	1.169	1.976	7.40
Sub-total				
D+L pooled ES	1.329	1.137	1.552	58.54
-----+-----				
Overall				
D+L pooled ES	1.483	1.336	1.647	100.00
-----+-----				

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
Unadjusted	21.05	7	0.004	66.8%	0.0443
Adj_matched	24.29	7	0.001	71.2%	0.0306
Overall	45.68	15	0.000	67.2%	0.0206

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Note: between group heterogeneity not calculated;
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

Unadjusted	z= 5.18	p = 0.000
Adj_matched	z= 3.58	p = 0.000
Overall	z= 7.39	p = 0.000

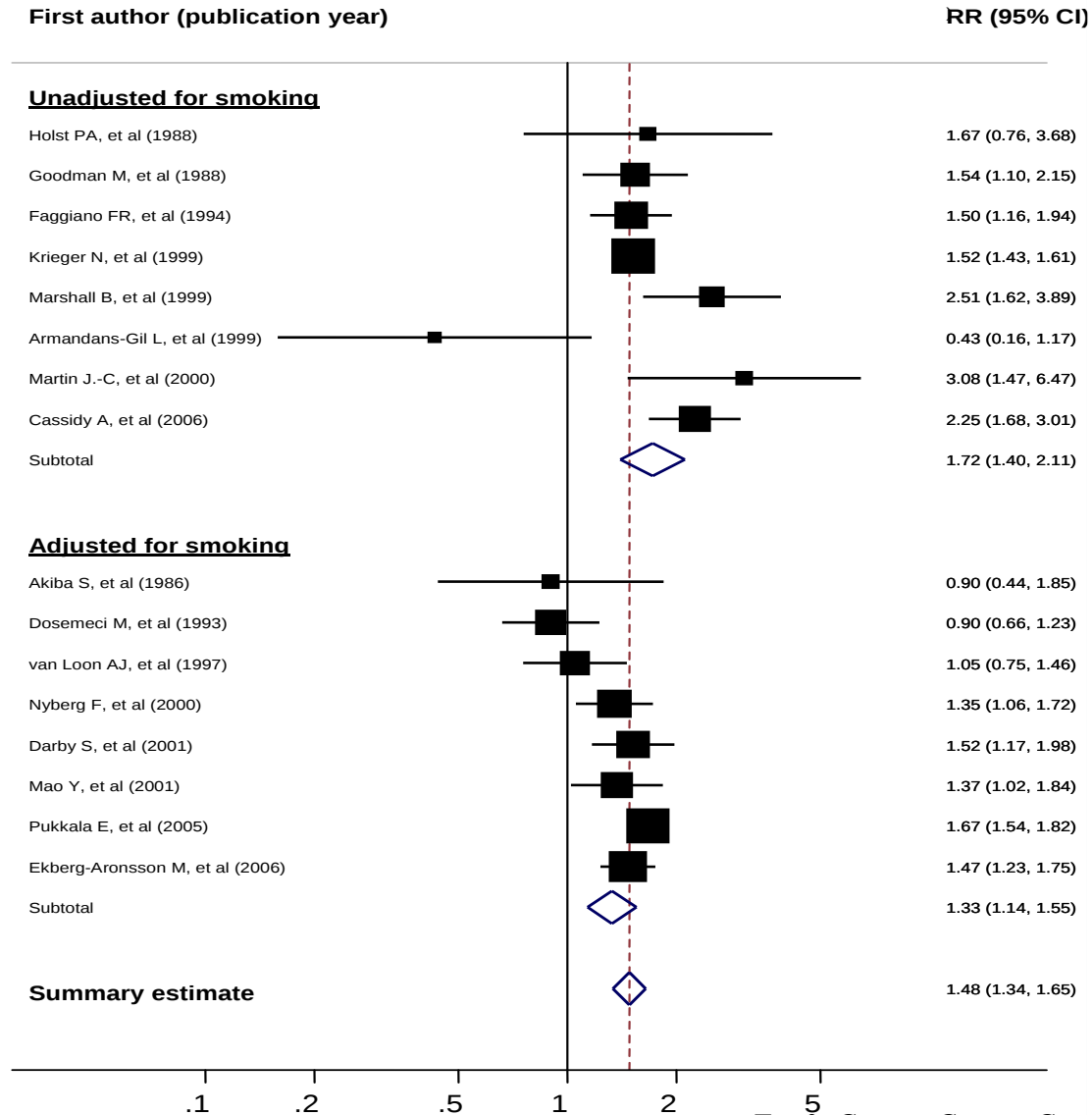


Fig.3. Cancer Causes Control. 2009;20(4):459-71



Мета-регрессия

- Мета-регрессия – это продолжение анализа в подгруппах с использованием определенных статистических методов (тоже что и множественная регрессия при анализе первичных данных)
- Единицы наблюдения - отдельные исследования (а не отдельные индивидуумы как при анализе первичных данных)
- Анализирует связь между характеристиками индивидуальных исследований (независимая переменная) и взвешенным средним (зависимая переменная). Например, связь между характеристиками контролей (популяционные контроли и госпитальные контроли) и взвешенным средним отношением рисков



Мета-регрессия

- Регрессионный коэффициент (β с доверительными интервалами) указывает на изменения в величине взвешенного среднего при изменении независимой переменной на 1 порядок
- Позволяет оценить одновременный эффект множества факторов (характеристик) на взвешенное среднее
- Не рекомендуется проводить в случае небольшого числа исследований (менее 10)

Адаптировано: Cochrane Handbook, Chapter 9.6



«Публикационные ошибки»

- Исследования, которые:
 - Показывают статистически значимые результаты
 - Показывают результаты, не противоречащие общепринятому мнению об изучаемых явлениях
 - Имеют большой размер выборки

Имеют **бОльшую** вероятность быть опубликованными, чем те, которые не соответствуют этим критериям

- «Языковой барьер» для исследователей и журналов
- Решение: отбирать исследования как можно более подробным способом (множественные источники отбора) и проведение теста на вероятность наличия «публикационных ошибок»



Дополнительные анализы

- После проведения основного мета-анализа (для получения взвешенного среднего), после статистической оценки гетерогенности результатов (с помощью Q-теста и I^2 коэффициента) и определения потенциального источника гетерогенности (при анализе подгрупп и/или с помощью мета-регрессии), необходимо проверить валидность результатов



Дополнительные анализы

- Кумулятивный мета-анализ
- Анализ чувствительности
- Анализ влияния каждого исследования на финальный результат (взвешенное среднее)
- Анализ «публикационных ошибок»



Кумулятивный мета-анализ

- Взвешенное среднее обновляется каждый раз, когда печатаются новые данные (чаще всего сортировка хронологическая и «новые данные» означают результаты последнего напечатанного исследования)
- Анализируется аккумуляция доказательств связи между экспозицией и исходом (то есть, сначала анализируется результат «первого» исследования, затем «первого и второго» и т.д.)

Кумулятивный мета-анализ

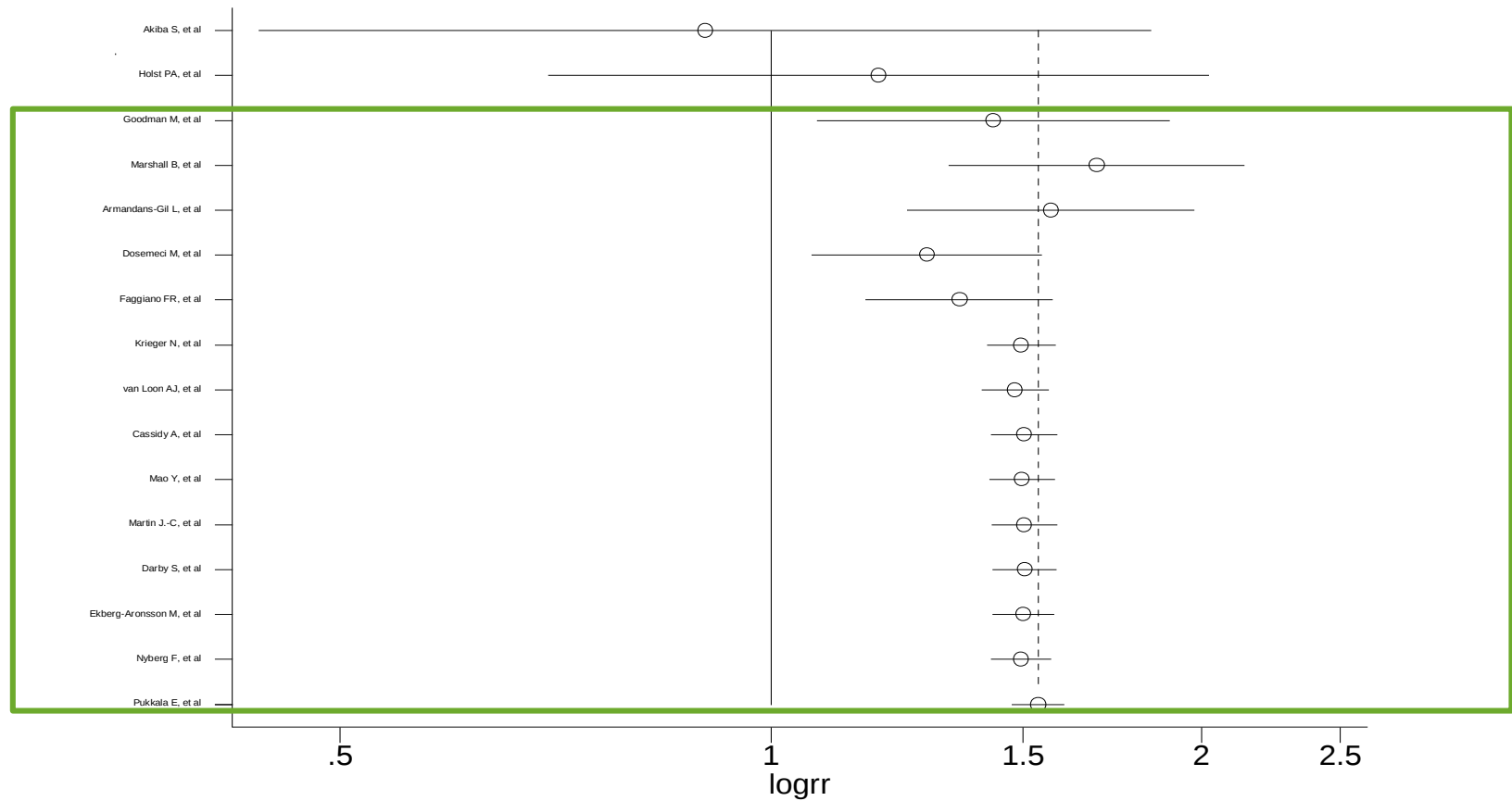
В данном примере исследования отсортированы по годам (по нарастающей). Начиная с третьего исследования (Goodman M), кумулятивный ES не меняется, связь между экспозицией и исходом остается прямой, статистически значимой

Cumulative fixed-effects meta-analysis of 16 studies (exponential form)

Trial	Cumulative estimate	95% CI		z	P value
		Lower	Upper		
Akiba S, et al	0.900	0.439	1.845	-0.288	0.774
Holst PA, et al	1.190	0.699	2.025	0.640	0.522
Goodman M, et al	1.431	1.078	1.900	2.478	0.013
Marshall B, et al	1.689	1.332	2.143	4.318	0.000
Armandans-Gil L, et al	1.570	1.245	1.979	3.817	0.000
Dosemeci M, et al	1.286	1.068	1.548	2.657	0.008
Faggiano FR, et al	1.354	1.165	1.575	3.940	0.000
Krieger N, et al	1.497	1.416	1.582	14.326	0.000
van Loon AJ, et al	1.482	1.404	1.565	14.177	0.000
Cassidy A, et al	1.503	1.425	1.586	14.937	0.000
Mao Y, et al	1.499	1.422	1.580	15.073	0.000
Martin J.-C, et al	1.504	1.427	1.585	15.245	0.000
Darby S, et al	1.505	1.429	1.584	15.563	0.000
Ekberg-Aronsson M, et al	1.502	1.430	1.578	16.148	0.000
Nyberg F, et al	1.496	1.425	1.570	16.304	0.000
Pukkala E, et al	1.538	1.475	1.604	20.140	0.000



Кумулятивный мета-анализ





Кумулятивный мета-анализ

- Иллюстрирует, но не анализирует!
- Сортировать исследования можно по любому фактору для оценки аккумуляции доказательств связи между экспозицией и исходом. Например, по качеству исследований (от высокого к низкому), по размеру выборки и т.д.



Анализ чувствительности

- Проверяет устойчивость/надежность результатов (как и в случае с анализом первичных данных)
- Отвечает на вопросы «**Как изменится взвешенное среднее если**»:
 - 1. изменить предпосылки в отношении критериев для **включения/исключения исследований**, (например, в отношении критериев отбора исследований для анализа: анализировать только проспективные данные, а не все обсервационные исследования)



Анализ чувствительности

- Отвечает на вопросы «**Как изменится взвешенное среднее если**» (продолжение):
 - 2. изменить предпосылки при выборе статистических методов, а именно:
 - статистической модели для анализа (использовать модель с фиксированными эффектами вместо модели со случайными эффектами)
 - стандартизованного показателя сравнения частоты возникновения исходов /размера эффекта (конвертировать все имеющиеся показатели в отношение рисков, а не в отношение шансов и т.д.)



Анализ чувствительности

- Отвечает на вопросы «**Как изменится взвешенное среднее если**» (продолжение):
 - 3. изменить предпосылки относительно включения/исключения исследований с пропущенными **данными** (например, включить ранее исключенные исследования, у которых есть пропущенные данные об основных характеристиках; если дизайн позволяет статистическое моделирование пропущенных данных (пре- / посттест), то провести моделирование и добавить эти исследования в анализ)



Анализ чувствительности

- После изменения предпосылки повторяется основной мета-анализ, но с новым набором данных (или новой статистической моделью)



Анализ влияния (каждого исследования на результат)

- Анализирует влияние каждого отдельного исследования на взвешенное среднее
- Анализ (такой же как и основной мета-анализ) повторяется при последовательном исключение каждого исследования



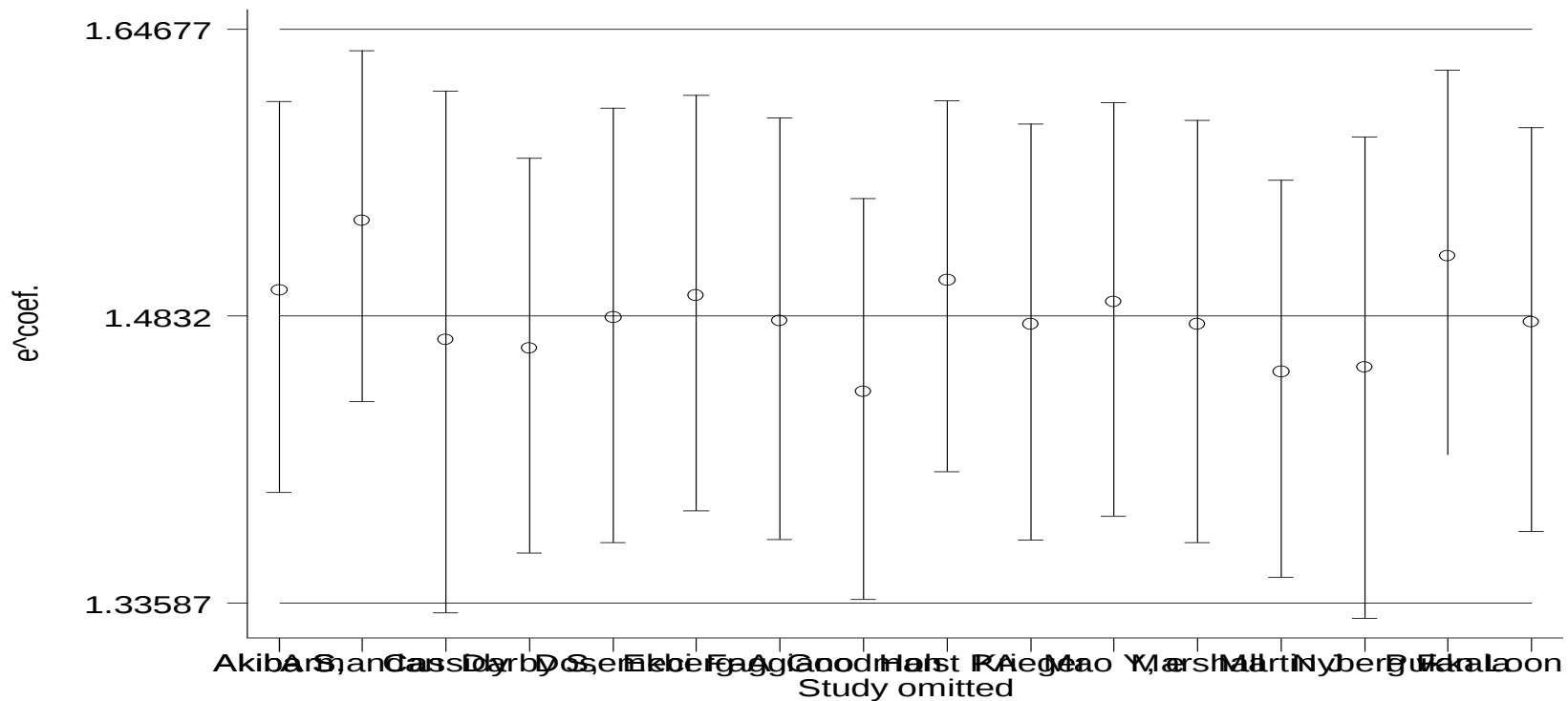
Анализ влияния (каждого исследования на результат)

Meta-analysis Random-effects estimates

Study omitted		e^coef.	[95% Conf. Interval]
Akiba S, et al		1.4973584	1.3486576 1.6624548
Holst PA, et al		1.5028843	1.3604845 1.6601888
Goodman M, et al		1.4428743	1.3015392 1.599557
Marshall B, et al		1.4791787	1.3231561 1.6535989
Armandans-Gil L, et al		1.5358872	1.3949528 1.6910605
Dosemeci M, et al		1.4827607	1.3218768 1.6632255
Faggiano FR, et al		1.4807392	1.3244958 1.6554139
Krieger N, et al		1.4789492	1.325107 1.6506522
van Loon AJ, et al		1.4799153	1.3302605 1.6464063
Cassidy A, et al		1.4704698	1.2824895 1.6860032
Mao Y, et al		1.4909574	1.3355935 1.6643941
Martin J.-C, et al		1.4534405	1.3110539 1.6112911
Darby S, et al		1.4657676	1.3220526 1.6251053
Ekberg-Aronsson M, et al		1.4944525	1.3377411 1.669522
Nyberg F, et al		1.4559461	1.2849513 1.649696
Pukkala E, et al		1.5161327	1.366276 1.682426
Combined		1.4831976	1.335871 1.6467722



Анализ влияния (каждого исследования на результат)





«Публикационные ошибки»

- Исследования, которые:
 - Показывают **статистически значимые результаты**
 - Показывают результаты, **не противоречащие общепринятому мнению** об изучаемых явлениях
 - Имеют **большой размер выборки**

Имеют **большую вероятность быть опубликованными**, чем те, которые не соответствуют этим критериям

- «Языковой барьер» для исследователей и журналов, доступность (в том числе стоимость) статей, и т.д.
- **Могут привести к переоценке взвешенного среднего!**



«Публикационные ошибки»

Оптимального решения не существует! Дебаты продолжаются

Подходы:

- **отбирать исследования** как можно **более подробным** способом (множественные источники отбора). Исследователи в каждом конкретном случае должны решить включать или не включать неопубликованные данные, так как это может привести к «информационному шуму», не увеличивая репрезентативность выборки
- Провести **тест на вероятность наличия «публикационных ошибок»**



Анализ «публикационных ошибок»

Тесты Бегга (Begg's test) и Эггера (Egger's test)

Tests for Publication Bias

Begg's Test

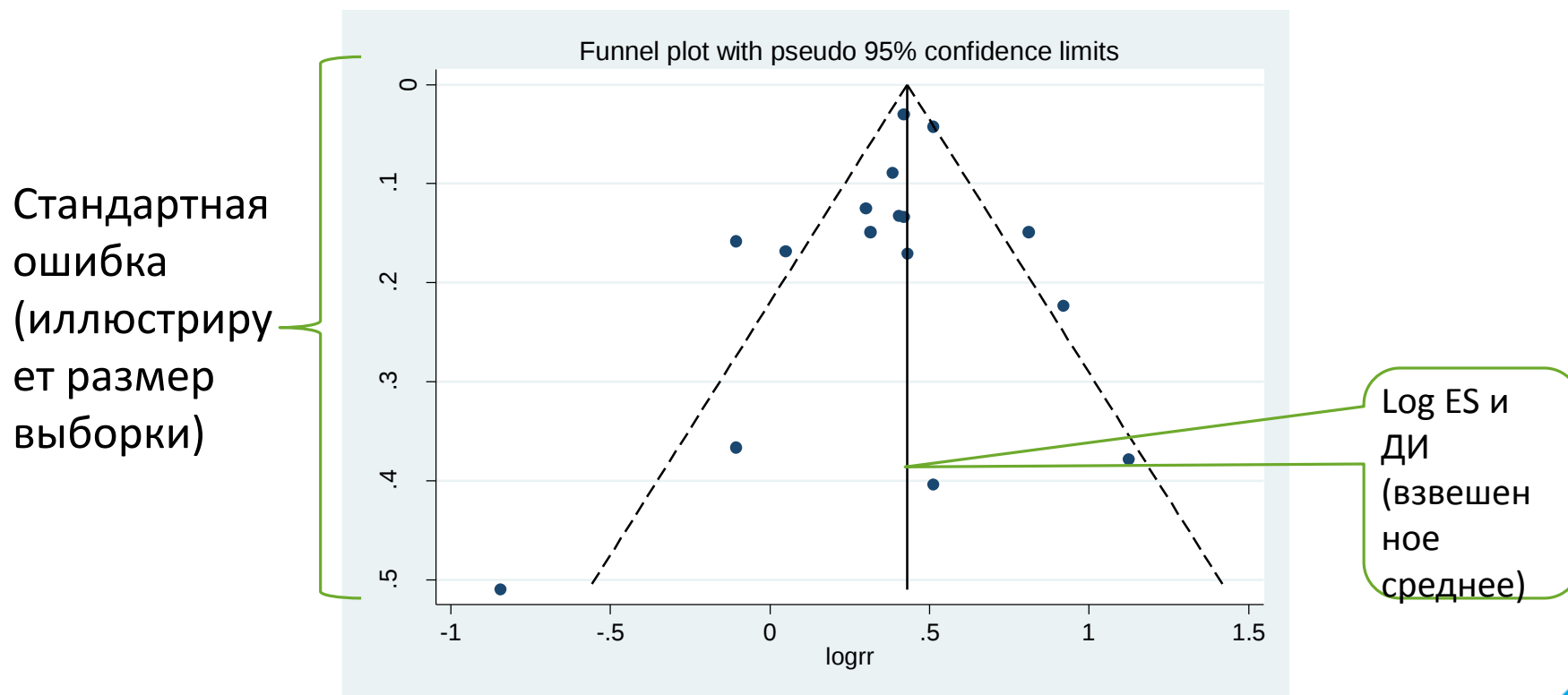
```
adj. Kendall's Score (P-Q) =      -6
  Std. Dev. of Score =      22.21
  Number of Studies =         16
      z =      -0.27
  Pr > |z| =      0.787
      z =      0.23 (continuity corrected)
  Pr > |z| =      0.822 (continuity corrected)
```

Egger's test

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.462595	.0551891	8.38	0.000	.344226	.5809639
bias	-.517076	.645694	-0.80	0.437	-1.901952	.8677999

Графическое представление анализа «публикационных ошибок»

- Воронкообразный график - Funnel plot





Заключение

- Существуют преимущества мета-анализа, но не всегда возможно (или целесообразно) его проводить
- Планируйте Ваш анализ тщательно, включая сравнения, исходы и методы мета-анализа
- Лесовидные диаграммы представляют результаты мета-анализов графически
- Интерпретируйте свои результаты с осторожностью



Ссылки

- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). **Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses**. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. **Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables**. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

- Составлено Мирандой Кампстон (Miranda Cumpston)
- На основе материалов Салли Хопвелл (Sally Hopewell), Джулиан Хиггинс (Julian Higgins), Кокрейновской группы по статистическим методам, и Голландского Кокрейновского Центра
- Одобрено Кокрейновским Советом по Методам
- Перевод на русский язык: Лилия Е. Зиганшина и Екатерина В. Юдина Казанский федеральный университет