HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

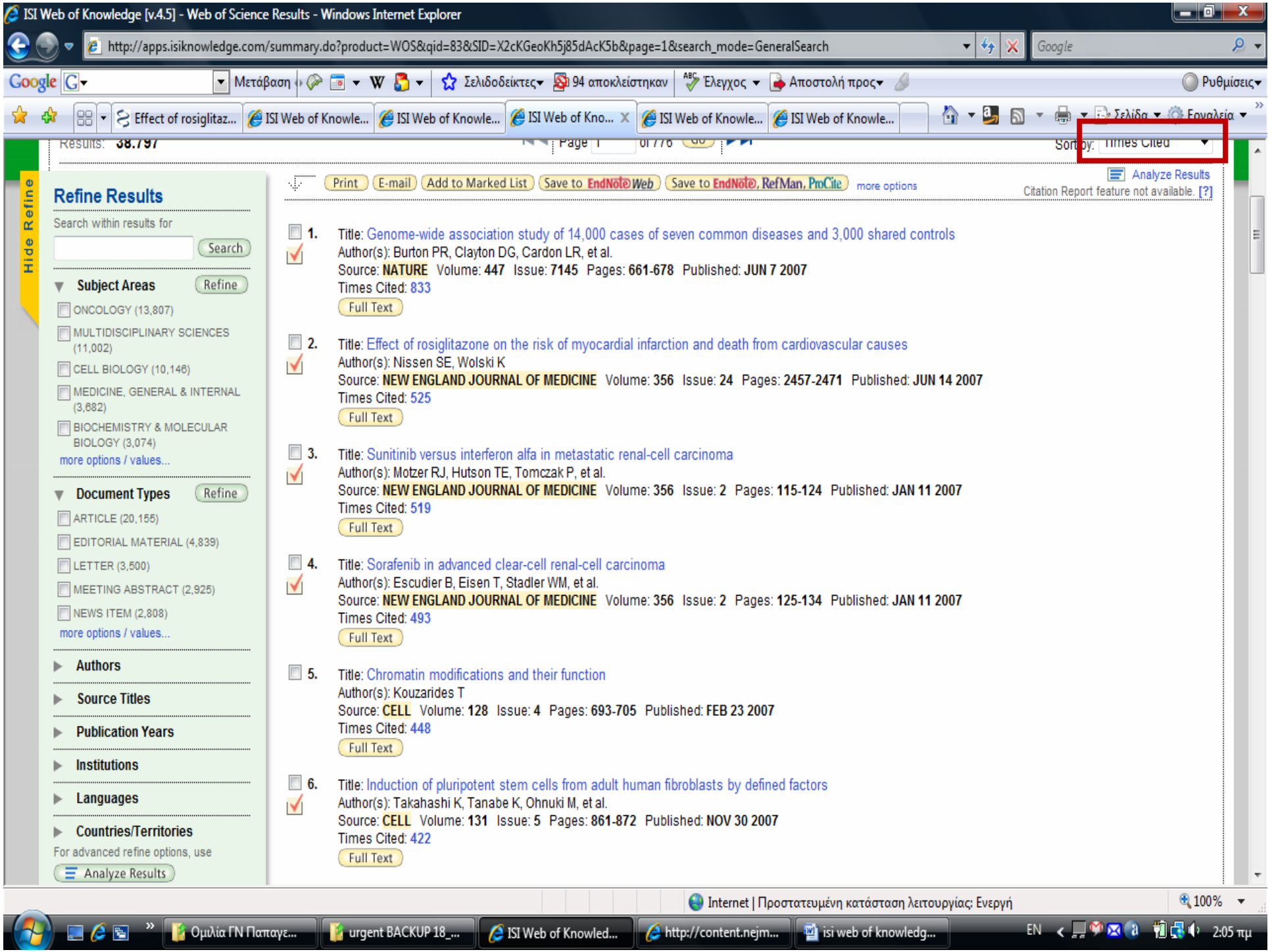
Hippokratia 2014

Μετα-ανάλυση

Κων/νος Α. Τουλής, MD MRes MSc PhD

Ενδοκρινολόγος, 424 ΓΣΝΕ

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189


ISI Web of Knowledge [v.4.5] - Web of Science Results - Windows Internet Explorer
http://apps.isiknowledge.com/summary.do?product=WOS&qid=83&SID=X2cKGeoKh5j85dAcK5b&page=1&search_mode=GeneralSearch
Results: 38.797
Sort by: Times Cited
Hide Refine
Refine Results
Search within results for
Search
Subject Areas Refine
ONCOLOGY (13,807)
MULTIDISCIPLINARY SCIENCES (11,002)
CELL BIOLOGY (10,146)
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL (3,682)
BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY (3,074)
more options / values...
Document Types Refine
ARTICLE (20,155)
EDITORIAL MATERIAL (4,839)
LETTER (3,500)
MEETING ABSTRACT (2,925)
NEWS ITEM (2,808)
more options / values...
Authors
Source Titles
Publication Years
Institutions
Languages
Countries/Territories
For advanced refine options, use
Analyze Results
Print E-mail Add to Marked List Save to EndNote Web Save to EndNote, RefMan, ProCite more options
Analyze Results
Citation Report feature not available. [?]
1. Title: Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls
Author(s): Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al.
Source: NATURE Volume: 447 Issue: 7145 Pages: 661-678 Published: JUN 7 2007
Times Cited: 833
Full Text
2. Title: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes
Author(s): Nissen SE, Wolski K
Source: NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Volume: 356 Issue: 24 Pages: 2457-2471 Published: JUN 14 2007
Times Cited: 525
Full Text
3. Title: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma
Author(s): Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.
Source: NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Volume: 356 Issue: 2 Pages: 115-124 Published: JAN 11 2007
Times Cited: 519
Full Text
4. Title: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma
Author(s): Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.
Source: NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Volume: 356 Issue: 2 Pages: 125-134 Published: JAN 11 2007
Times Cited: 493
Full Text
5. Title: Chromatin modifications and their function
Author(s): Kouzarides T
Source: CELL Volume: 128 Issue: 4 Pages: 693-705 Published: FEB 23 2007
Times Cited: 448
Full Text
6. Title: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors
Author(s): Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al.
Source: CELL Volume: 131 Issue: 5 Pages: 861-872 Published: NOV 30 2007
Times Cited: 422
Full Text
Internet | Προστατευμένη κατάσταση λειτουργίας: Ενεργή
100%
2:05 πμ

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 14, 2007 VOL. 356 NO. 24

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

BACKGROUND

Rosiglitazone is widely used to treat patients with type 2 diabetes mellitus, but its effect on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

METHODS

We conducted searches of the published literature, the Web site of the Food and Drug Administration, and a clinical-trials registry maintained by the drug manufacturer (GlaxoSmithKline). Criteria for inclusion in our meta-analysis included a study duration of more than 24 weeks, the use of a randomized control group not receiving rosiglitazone, and the availability of outcome data for myocardial infarction and death from cardiovascular causes. Of 116 potentially relevant studies, 42 trials met the inclusion criteria. We tabulated all occurrences of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.

RESULTS

Data were combined by means of a fixed-effects model. In the 42 trials, the mean age of the subjects was approximately 56 years, and the mean baseline glycated hemoglobin level was approximately 8.2%. In the rosiglitazone group, as compared with the control group, the odds ratio for myocardial infarction was 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.03 to 1.98; P=0.03), and the odds ratio for death from cardiovascular causes was 1.64 (95% CI, 0.98 to 2.74; P=0.06).

CONCLUSIONS

Rosiglitazone was associated with a significant increase in the risk of myocardial infarction and with an increase in the risk of death from cardiovascular causes that had borderline significance. Our study was limited by a lack of access to original source data, which would have enabled time-to-event analysis. Despite these limitations, patients and providers should consider the potential for serious adverse cardiovascular effects of treatment with rosiglitazone for type 2 diabetes.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

guardian.co.uk

News | Sport | Comment | Culture | Business | Money | Life & style

Business

Glaxo cuts jobs to save £700m a year after profits slide

- US sales of top selling diabetes drug down 50%
- Tougher regulation and generics hurt entire sector

Marianne Barriaux
The Guardian, Thursday 25 October 2007
Article history

GlaxoSmithKline yesterday unveiled a cost-cutting programme that will involve job losses and the closure of manufacturing sites, as it reported third-quarter profits were hit by declining sales of its troubled diabetes treatment, Avandia.

The world's second-largest drugs company said the restructuring programme would deliver annual pre-tax cost savings of up to £700m by 2010 but would need £1.5bn to implement.

Chief executive Jean-Pierre Garnier declined to say how many jobs were likely to go but 40% of the savings will be made in manufacturing, 40% in sales and the rest in research and development. Analysts said they expected the job losses to run into thousands.

“ GlaxoSmithKline yesterday unveiled a cost-cutting programme that will involve job losses and the closure of manufacturing sites, as it reported third-quarter profits were hit by declining sales of its troubled diabetes treatment, Avandia . ”

The Guardian

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Γιατί επελέγη η μετα-ανάλυση ως μεθοδολογία;

Μέσω της μετα-ανάλυσης, επιτυγχάνεται:

(1) Αύξηση της στατιστικής ισχύος

(2) Αύξηση της ακρίβειας (precision)
(sampling error deviations - correction to the mean)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

CEBM
CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE

Asking Focused Questions
Finding the Evidence
Levels of Evidence
Searching Exercise
Critical Appraisal
Making a Decision
Evaluating Performance
Designing Research

Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)

What are we to do when the irresistible force of the need to offer clinical advice meets with the immovable object of flawed evidence? All we can do is our best: give the advice, but alert the advisees to the flaws in the evidence on which it is based.

The CEBM 'Levels of Evidence' document sets out one approach to systematising this process for different question types.

(For definitions of terms used see our glossary)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR†	Validating** cohort study with good††† reference	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives;

http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Vioxx και σχετικός κίνδυνος ΟΕΜ

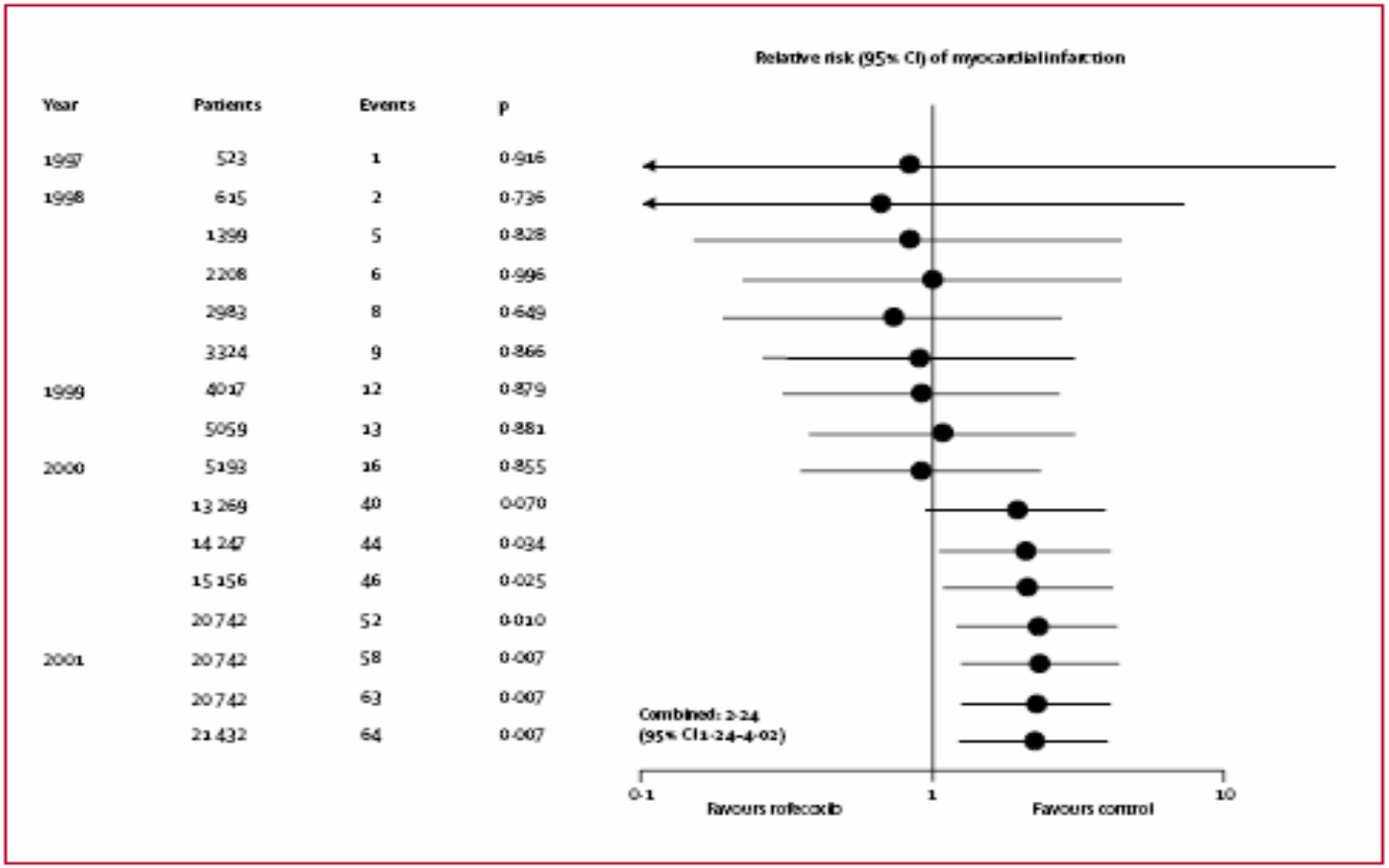


Figure 3: Cumulative meta-analysis of randomised trials comparing rofecoxib with control
See figure 2 for sequence of trials.

[Η ροφεκοξίμπη απεσύρθη στις 30 Σεπτεμβρίου 30, 2004]

“our findings indicate that rofecoxib should have been withdrawn several years earlier.”

Lancet 2004;364:2021-29.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Τι είναι η συστηματική ανασκόπηση

και η μετα-ανάλυση;

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

@συστηματική ανασκόπηση

Συστηματική ανασκόπηση είναι μία δομημένη και αναπαράξιμη διαδικασία έρευνας της βιβλιογραφίας με σκοπό την αξιολόγηση και σύνθεση όλων των διαθέσιμων δεδομένων (evidence) που αφορούν συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

@μετα-ανάλυση

Είναι η ποσοτική σύνθεση (με στατιστικώς αποδεκτό τρόπο) των εκβάσεων μελετών με παρόμοια ερευνητική υπόθεση και σχεδιασμό.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

@μετα-ανάλυση

- ποσοτική εκτίμηση του συνολικού αποτελέσματος (summary effect size) και τη βαρύτητα (weight) κάθε μελέτης,
- δείκτη της απόκλισης μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών (heterogeneity) και επιτρέπει
- διερεύνηση της επίδρασης χαρακτηριστικών των μελετών στο συνολικό αποτέλεσμα.

Ενώ η κάθε μελέτη ξεχωριστά χρησιμοποιεί ως μονάδα τον κάθε ασθενή που στρατολογεί, η μετα-ανάλυση χρησιμοποιεί ως μονάδα τη μελέτη που συμπεριλαμβάνει.

Η μετα-ανάλυση δε δύναται να πραγματοποιηθεί, χωρίς να έχει προηγηθεί συστηματική ανασκόπηση.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Πότε χρησιμοποιούμε τη

μετα-ανάλυση;

Ποια τα πλεονεκτήματα και

ποιες οι παγίδες της;

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Η μετα-ανάλυση μπορεί/πρέπει να χρησιμοποιηθεί όταν:

(1) Περισσότερες από μία μελέτες παρέχουν εκτίμηση της υπό μελέτη έκβασης.

(2) Δεν υπάρχουν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών και η έκβαση έχει μετρηθεί με παρόμοιο τρόπο.

(4) Όταν τα σχετικά δεδομένα είναι διαθέσιμα.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Ποιες είναι οι παγίδες (pifalls) της μετα-ανάλυσης;

- Σύνθεση μελετών με διαφορετικά χαρακτηριστικά (apples and oranges)
- Η ποιότητά της εξαρτάται από την ποιότητα των μελετών που συμπεριλαμβάνονται. (garbage in, garbage out)
- Σφάλμα δημοσίευσης (Publication bias)
- Διαχείριση δεδομένων που ελλείπουν από τις δημοσιεύσεις (missing data)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Ποσοτική σύνθεση δεδομένων - Διάγραμμα τύπου forest

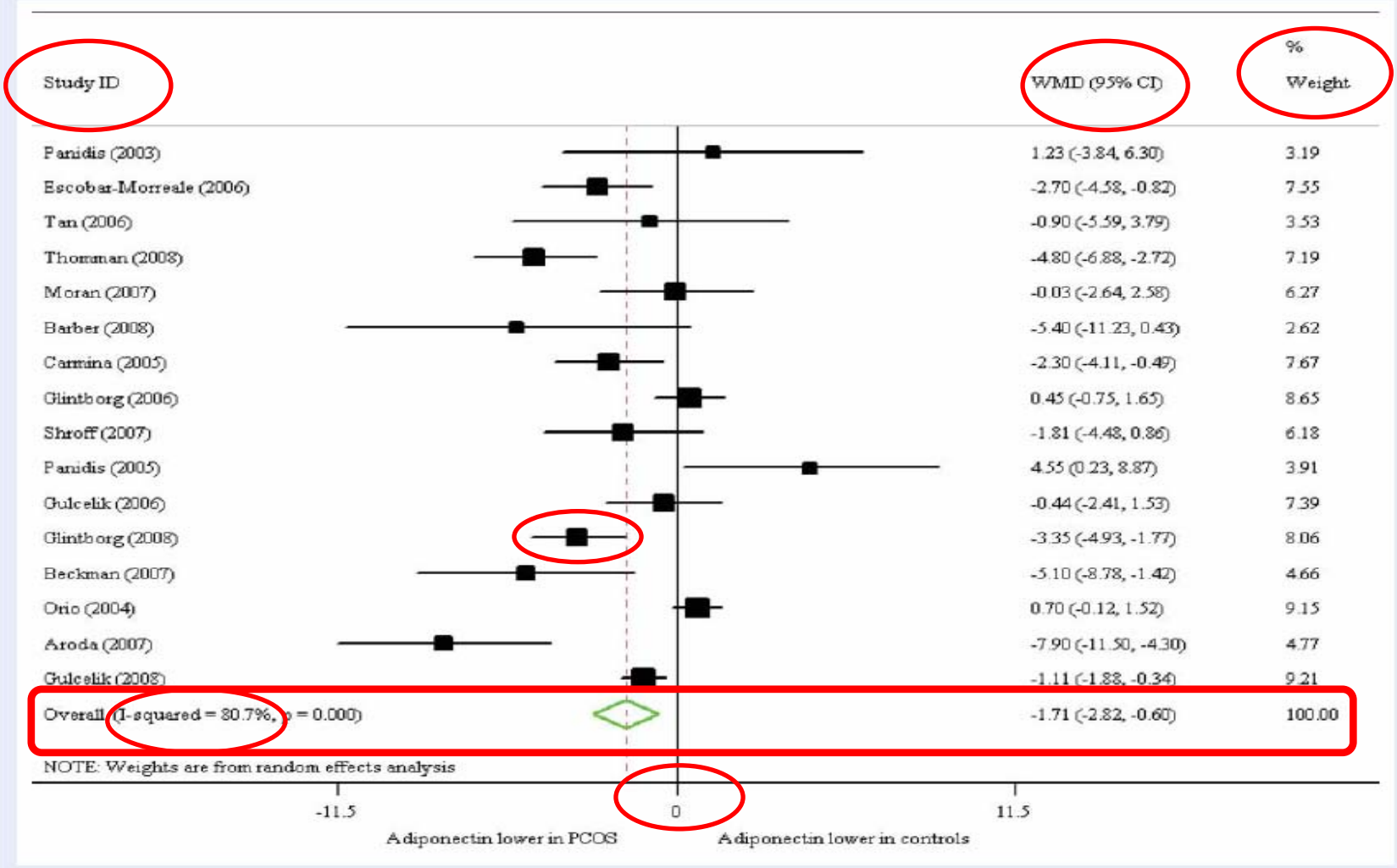


Figure 2 Weighted mean adiponectin values in PCOS and control women and pooled estimate (random effects).

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Βήματα

1. Θεμελίωση του ερευνητικού ερωτήματος
2. Ορισμός των κριτηρίων επιλογής
3. Ολοκληρωμένη βιβλιογραφική έρευνα και επιλογή των μελετών
4. Εξαγωγή δεδομένων και κριτική αξιολόγηση των μελετών
5. Ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων
6. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τι είναι η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση;

Η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιείται στα ακόλουθα στάδια:

1. Θεμελίωση του ερευνητικού ερωτήματος
2. Συγκεκριμενοποίηση των κριτηρίων επιλογής
3. Ολοκληρωμένη βιβλιογραφική έρευνα και επιλογή των μελετών
4. Εξαγωγή δεδομένων και κριτική αξιολόγηση των μελετών
5. **Ανάλυση** και ερμηνεία των αποτελεσμάτων
6. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Πέντε (5) αποφάσεις

- Τι είδους μεταβλητές έχουμε?
- Πώς τις εκφράζουμε?
- Τι μοντέλο εφαρμόζουμε?
- Τι προκύπτει?
- Πώς διερευνούμε / ερμηνεύουμε το αποτέλεσμα?

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Πέντε (5) αποφάσεις

1. Τι είδους μεταβλητές έχουμε?
2. Πώς τις εκφράζουμε?
3. Τι μοντέλο εφαρμόζουμε?
4. Τι προκύπτει?
5. Πώς διερευνούμε / ερμηνεύουμε το αποτέλεσμα?

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων

1. Διχοτομικές μεταβλητές (dichotomous data)
2. Συνεχείς μεταβλητές (continuous data)
3. Κατηγορικές μεταβλητές (ordinal data / measurement scales),
4. Counts and rates: *υπολογίζεται μετρώντας τον αριθμό των συμβαμάτων σε κάθε άτομο*
5. Time-to-event (survival data): *μετρώντας το χρόνο για ένα σύμβαμα, χωρίς να είναι απαραίτητο ότι θα υπάρχει σε κάθε άτομο (censored data)*

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Πέντε (5) αποφάσεις

1. Τι μεταβλητές έχουμε?
2. Πώς τις εκφράζουμε?
3. Τι μοντέλο εφαρμόζουμε?
4. Τι προκύπτει?
5. Πώς διερευνούμε / ερμηνεύουμε το αποτέλεσμα?

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων / έκφραση του αποτελέσματος

1. Διχοτομικές μεταβλητές (dichotomous data)

- Risk ratio (RR)
- Odds ratio (OR)
- Risk difference (RD ή ARR)
- Number need to treat (NNT)

The results of a clinical trial can be displayed as a 2´2 table:

	Event	No event	Total
Intervention	a	b	a+b
Control	c	d	c+d

where a, b, c and d are the numbers of participants with each outcome in each group. The following summary statistics can be calculated:

$$\text{risk ratio} = \frac{\text{risk of event in intervention group}}{\text{risk of event in control group}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$\text{odds ratio} = \frac{\text{odds of event in intervention group}}{\text{odds of event in control group}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{risk difference} = \text{risk of event in intervention group} - \text{risk of event in control group}$$

$$= \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων / έκφραση του αποτελέσματος

1. Διχοτομικές μεταβλητές (dichotomous data)

- Risk (0 έως 1) vs odds (0 έως ∞)

$$\text{risk} = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}} \; ; \quad \text{odds} = \frac{\text{risk}}{1 - \text{risk}}$$

Όταν ο κίνδυνος είναι μικρός, τότε οι διαφορές είναι μικρές.
(risk = 0.091 => odds = 0.1)
(risk = 0.95 => odds =19)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων / έκφραση του αποτελέσματος

1. Διχοτομικές μεταβλητές (dichotomous data)

- Risk ratio vs odds ratio

  - για την ερμηνεία του RR απαιτείται baseline risk

    (RR = 0.75 είναι μπορεί να σημαίνει μείωση από 80% σε 60%

    ή από 4% σε 3%)

  - η ερμηνεία του OR, απαιτεί απλά μετατροπή σε RR

$$RR = \frac{OR}{1-(BR \times (1-OR))} \quad ; \quad OR = \frac{RR(1-BR)}{1-(BR \times RR)}$$

Όταν ο κίνδυνος είναι μικρός, τότε οι διαφορές είναι μικρές.
(risk = 0.091 => odds = 0.1)
(risk = 0.95 => odds =19)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων / έκφραση του αποτελέσματος

Συνεχείς μεταβλητές (continuous data)

- Weighted mean difference (WMD)

  Παραπλανητικός όρος, στην ουσία difference in means δλδ η απόλυτη διαφορά στη μέση τιμή της μεταβλητής μεταξύ των ομάδων

- Standardized mean difference (SMD) = WMD / SD, *όταν οι μελέτες έχουν την ίδια έκβαση σε διαφορετικές μονάδες μέτρησης*

  Προβληματική σε ύπαρξη ετερογένειας (assumption).

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων / έκφραση του αποτελέσματος

Συνεχείς μεταβλητές

Τι χρειάζεται να καταγραφεί?

1) Μέσες τιμές σε κάθε ομάδα (means) 2) N σε κάθε ομάδα

3) Σταθερές αποκλίσεις σε κάθε ομάδα (SDs)

- Εάν παρέχεται το SE, τότε

$$SD = SE \times \sqrt{N}$$

- Εάν παρέχεται το CI, τότε

(εφόσον N> 60 και κανονική κατανομή)

$$SD = \sqrt{N} \times (\text{upper limit} - \text{lower limit}) / 3.92$$

tinv(1-0.95,27-1)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Τύποι δεδομένων / έκφραση του αποτελέσματος

Κατηγορικές μεταβλητές (ordinal data)

- Proportional odds ratio (δύσχρηστο)

Πρακτικά, όταν οι κατηγορίες είναι πολλές , συμπεριφέρονται ως συνεχείς.

Όταν είναι λίγες, συνήθως μετατρέπονται σε διχοτομικές, ειδικά εάν υπάρχει "established cut-point".

Count and rates

Rate ratio, λόγος συμβαμάτων ανά ανθρωπο-έτη για rare events.

Time-to-event data

- Hazard ratio, χειρισμός όμοιος με RR

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Πέντε (5) αποφάσεις

1. Τι μεταβλητές έχουμε?
2. Πώς τις εκφράζουμε?

3. Τι μοντέλο εφαρμόζουμε?

4. Τι προκύπτει?
5. Πώς διερευνούμε / ερμηνεύουμε το αποτέλεσμα?

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών μετά από στάθμιση (weighting).

$$\text{weighted average} = \frac{\text{sum of}\,(\text{estimate} \times \text{weight})}{\text{sum of weights}} = \frac{\sum T_i W_i}{\sum W_i}$$

Η πιο απλή μέθοδος για αυτό είναι η inverse variance, όπου αποδίδεται βαρύτητα σε κάθε μελέτη ίση με το αντίστροφο της διακύμανσής της, δλδ $1 / SD^2$, όπου $SD^2 = [(n_1-1)\, s_1^2 + (n_2-1)\, s_2^2] / n_1 + n_2 - 2$

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Inverse variance weighting scheme

$$\text{weighted average} = \frac{\text{sum of}\left(\text{estimate} \times \text{weight}\right)}{\text{sum of weights}} = \frac{\sum T_i W_i}{\sum W_i}$$

95% CI = $\pm$ 1.96 $\sqrt{}$ Variance

Variance RRs = 1/ $\int W_i$

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Αποφάσεις :

διχοτομικές μεταβλητές (RR, OR, RD)

Επιλογές:

Inverse variance (fixed effects)

Mantel-Haenzel (fixed effects) (μικρό μέγεθος μελετών, λιγα events, RR, OR)

Peto odds ratio (fixed effects) (μηδενικά κελιά, απαιτεί παρόμοιου μεγέθους arms)

DerSimonian and Laird (random effects)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Αποφάσεις :

διχοτομικές μεταβλητές (RR, OR, RD)

Επιλογές:

Inverse variance (fixed effects)

Mantel-Haenzel (fixed effects) (μικρό μέγεθος μελετών, λιγα events, RR, OR)

Peto odds ratio (fixed effects) (μηδενικά κελιά, απαιτεί παρόμοιου μεγέθους arms)

DerSimonian and Laird (random effects)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Αποφάσεις :

συνεχείς μεταβλητές (WMD, SMD)

Επιλογές:

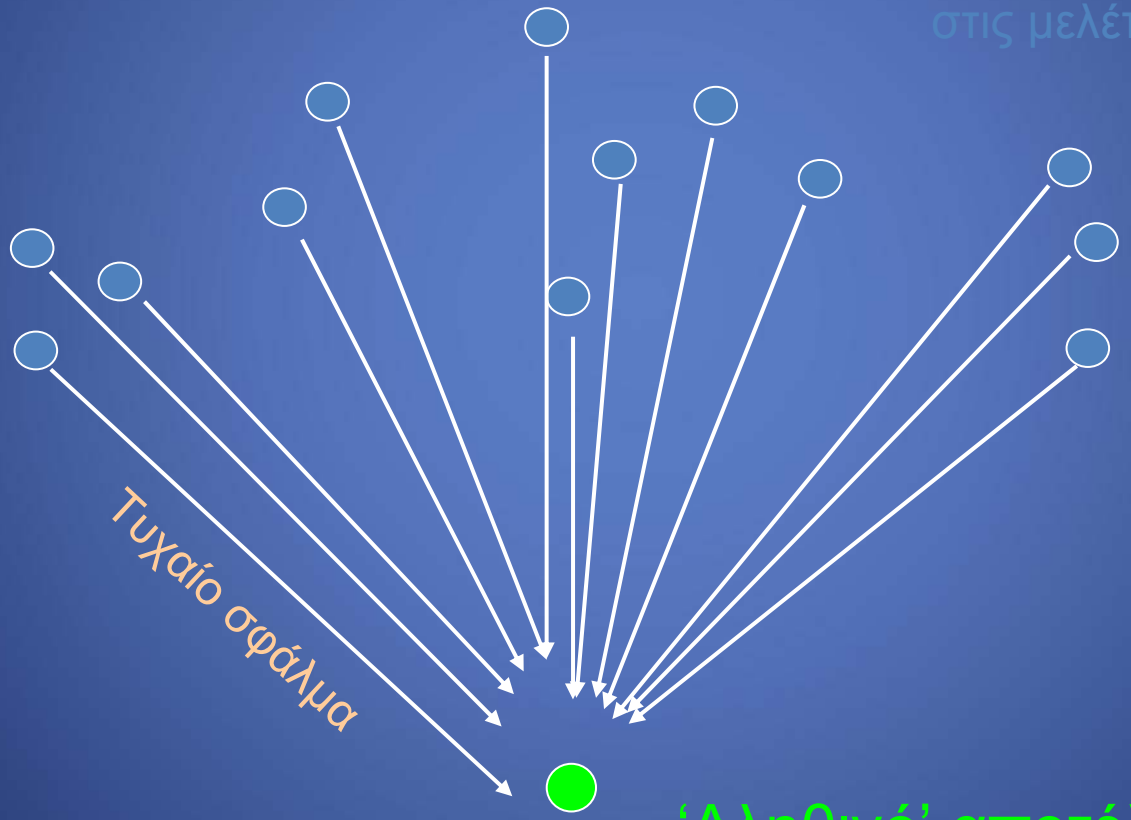
Inverse variance (fixed effects)

DerSimonian and Laird (random effects)

Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

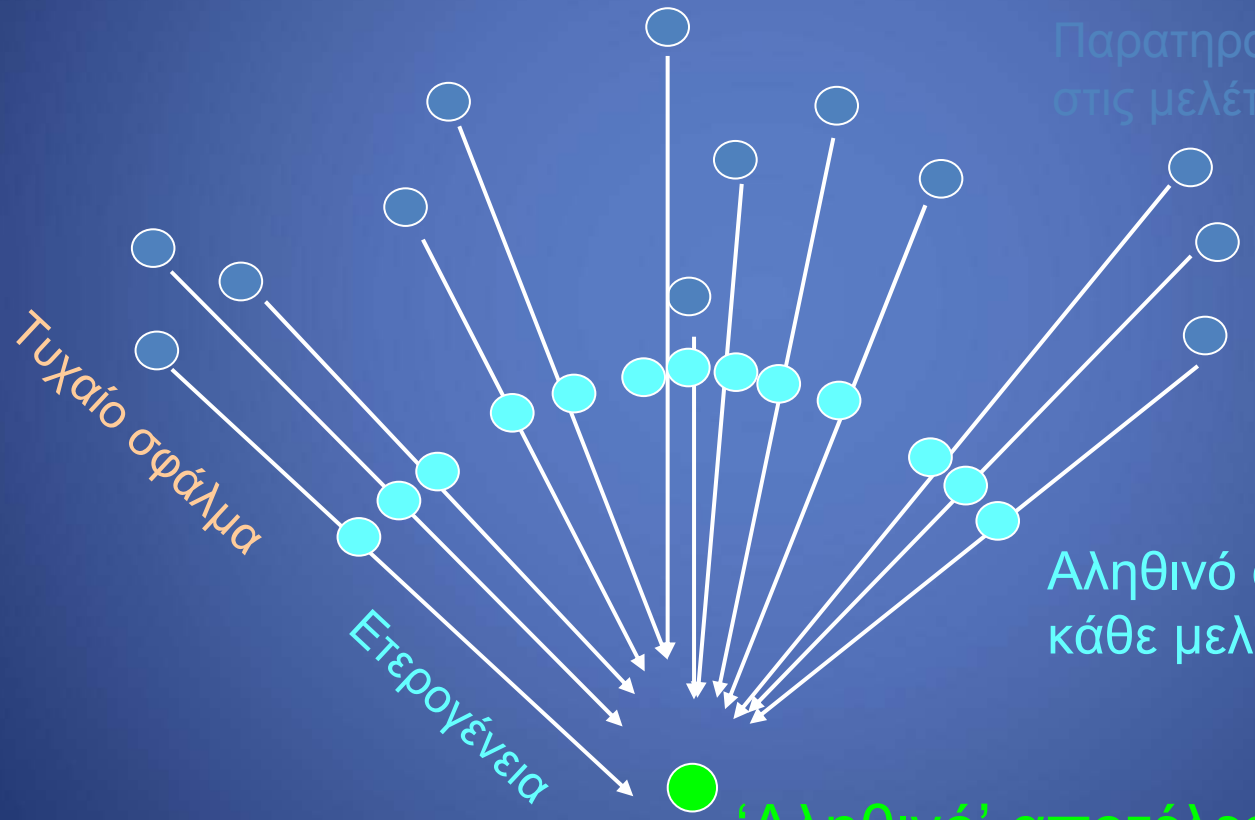
HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

(fixed effects)



Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189



HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

fixed effects

$$\text{Weight}_i = 1 / \text{variance } RR_i$$

random effects

$$\text{Weight}_i = \frac{1}{\text{variance } RR_i + D}$$

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Υπολογισμός του D

$$D = \frac{[Q-(S-1)] \times \Sigma wi}{[(\Sigma wi)^2 - \Sigma(wi)^2]}$$

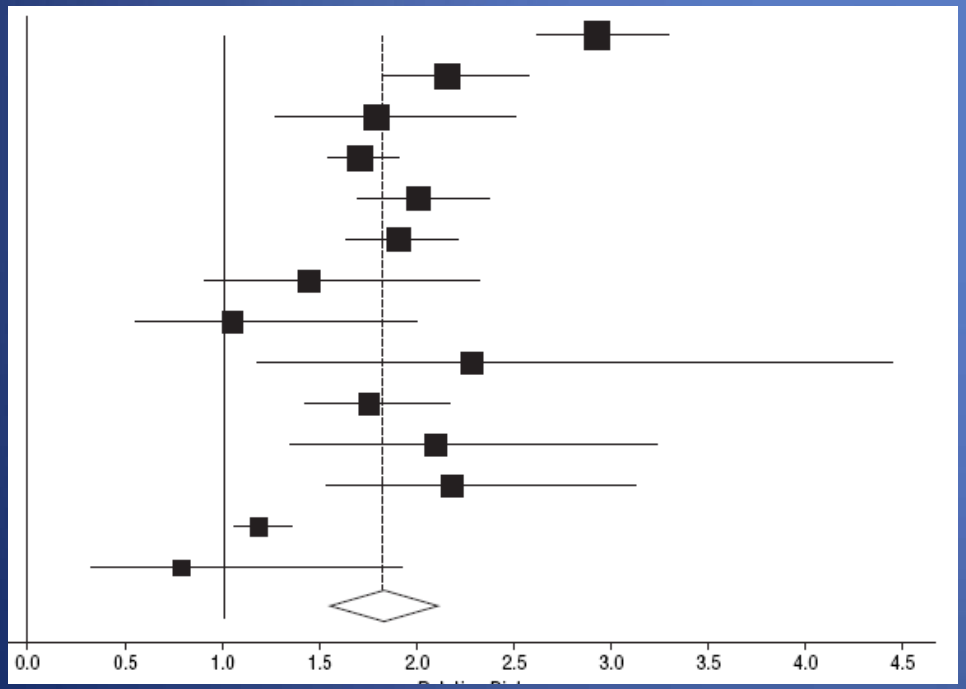
$$Q = \Sigma[w_i \times (\ln OR_i - \ln OR_s)^2]$$

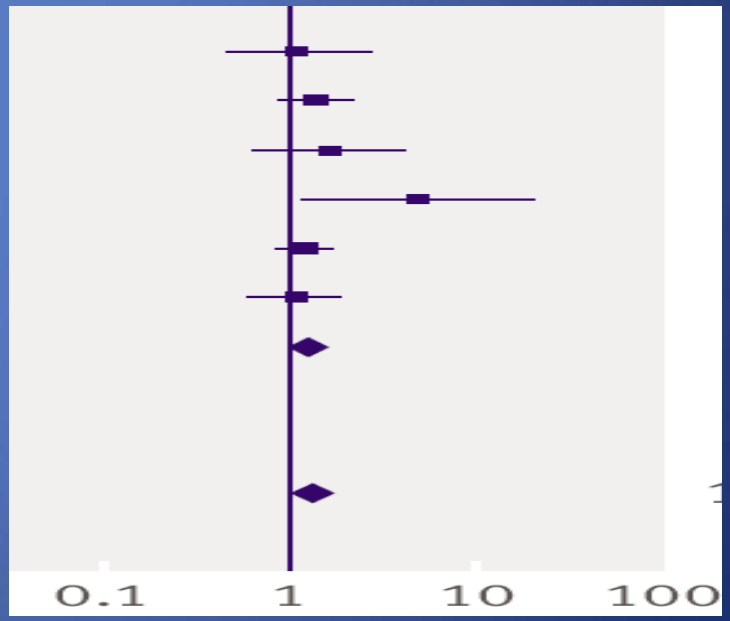
HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Διαπίστωση Ετερογένειας (heterogeneity)

1. Εξέταση του forest plot





HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

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 $p<0.10$

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Διαπίστωση Ετερογένειας (heterogeneity)

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

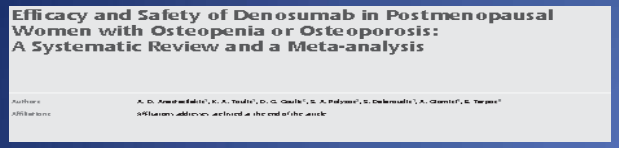
$$I^2 = \frac{Q - n + 1}{Q} \cdot 100\%$$

Ποσοστό της διακύμανσης που οφείλεται σε ετερογένεια παρά στην τύχη

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

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων


Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis

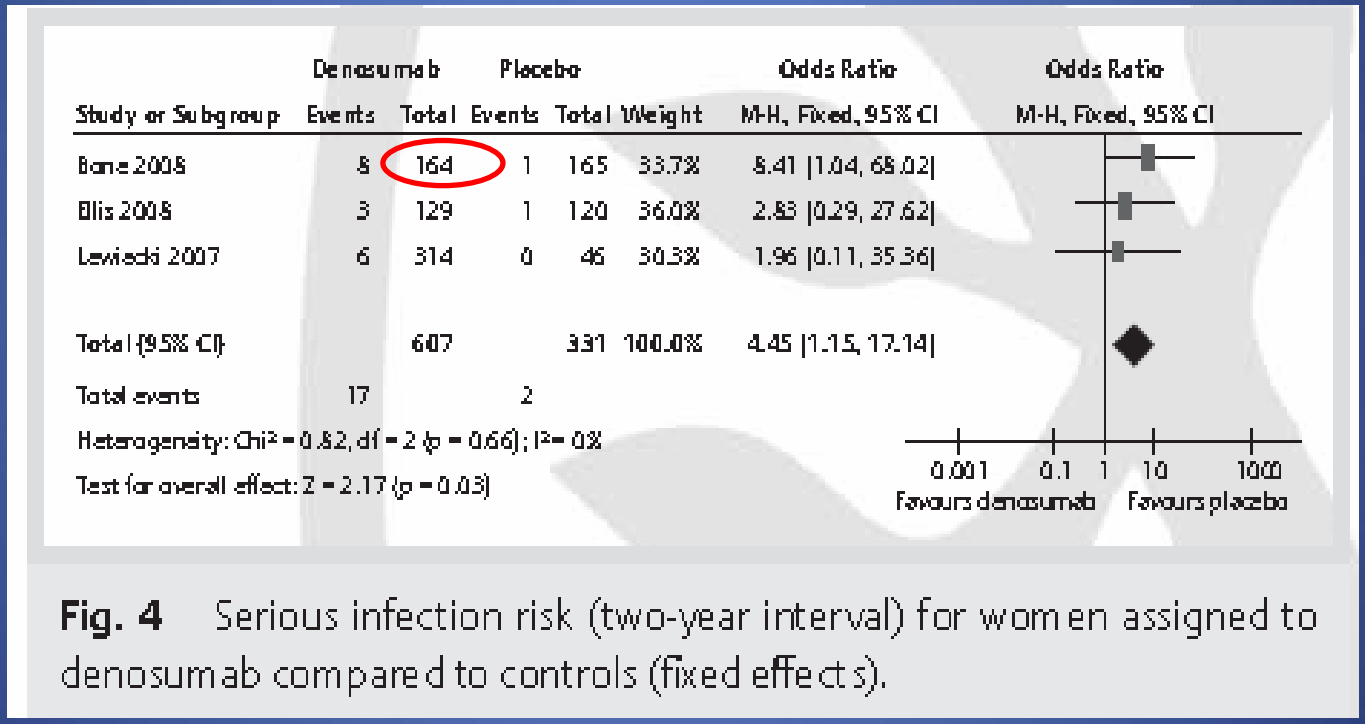


Fig. 4 Serious infection risk (two-year interval) for women assigned to denosumab compared to controls (fixed effects).

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Ποσοτική σύνθεση δεδομένων - Διάγραμμα τύπου forest

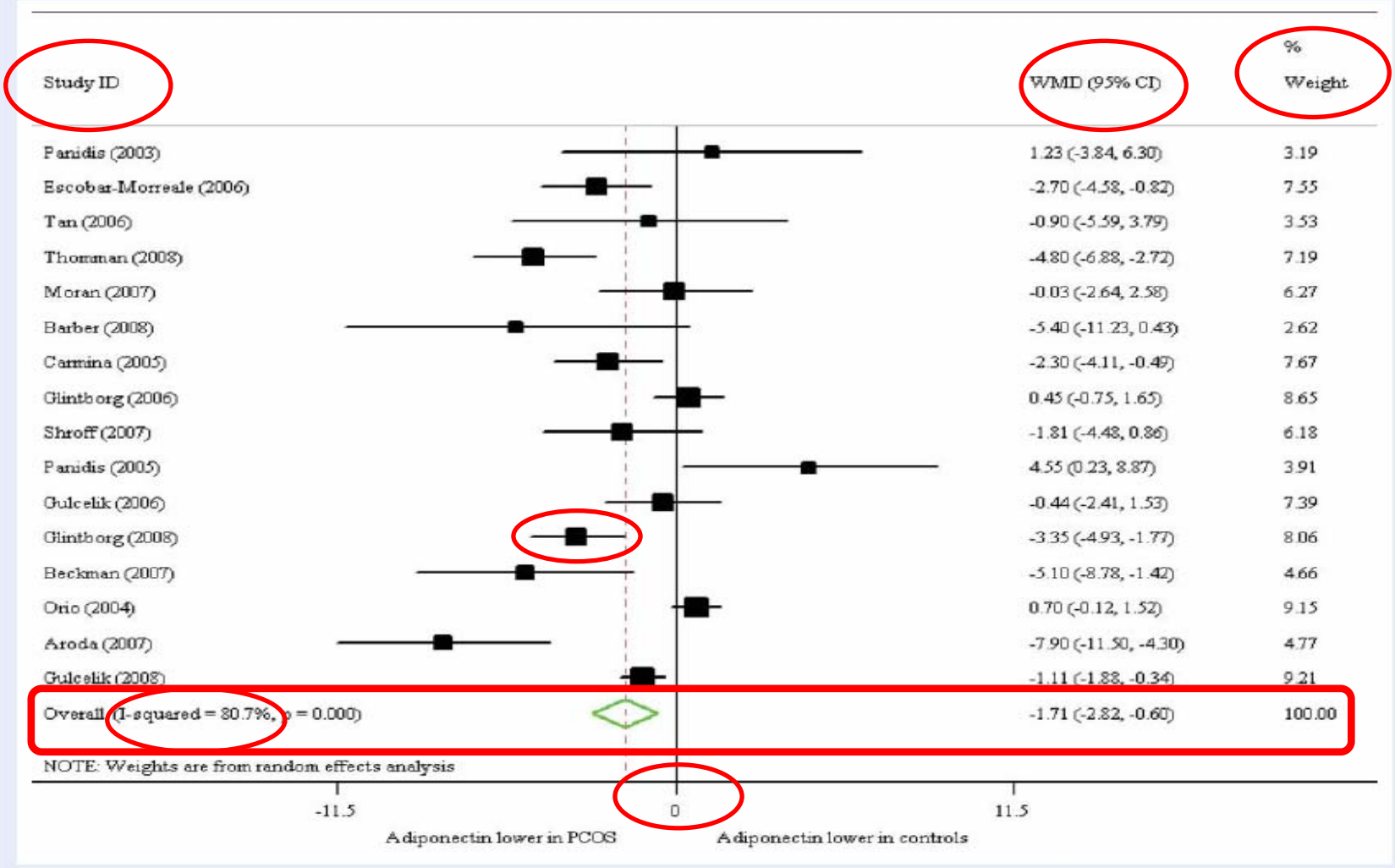


Figure 2 Weighted mean adiponectin values in PCOS and control women and pooled estimate (random effects).

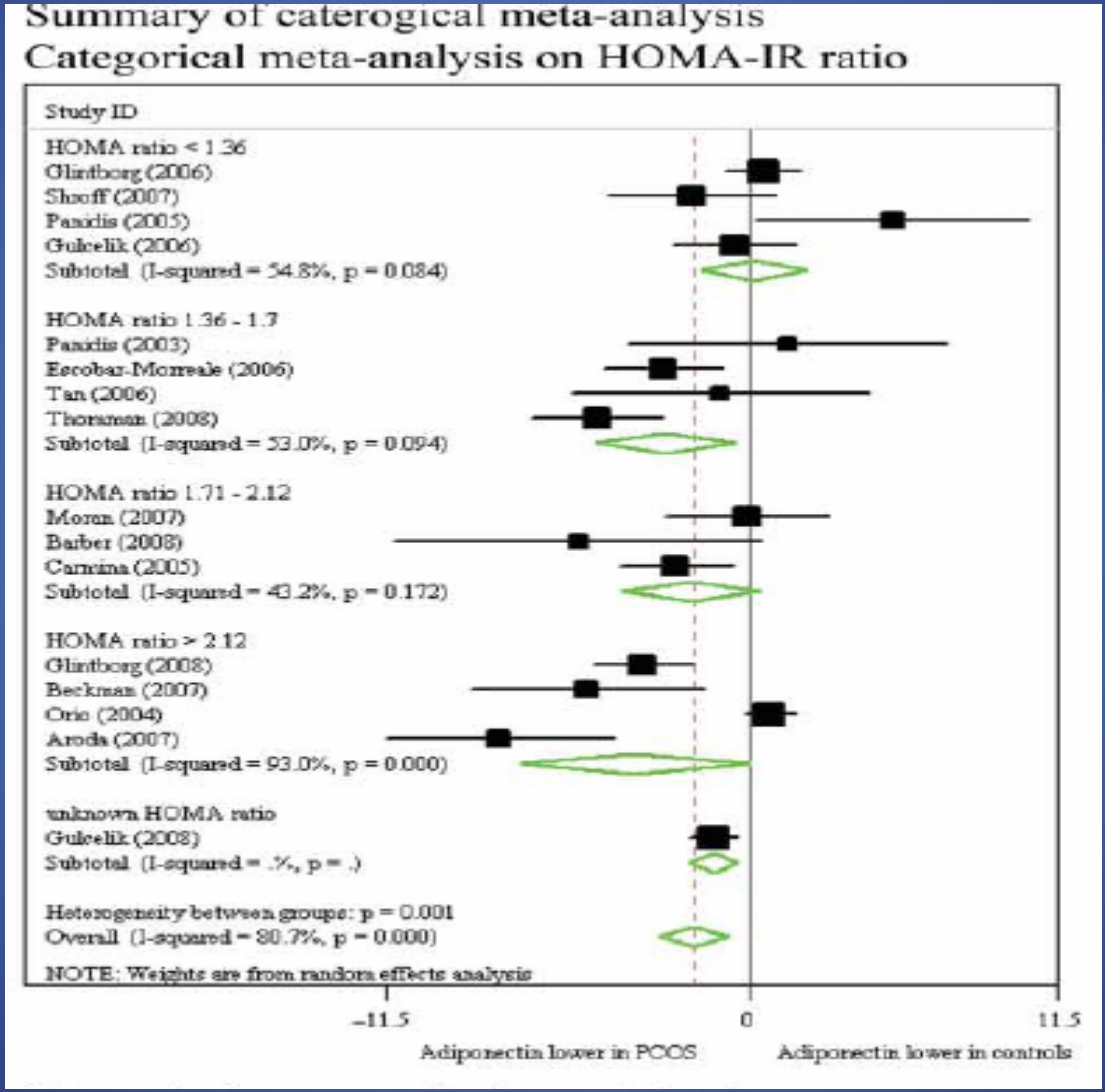
HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189

Σύνθεση αποτελεσμάτων

Στην περίπτωση που υπάρχει μεγάλη ετερογένεια:

1. αποφεύγουμε τη μετα-ανάλυση
2. εφαρμόζουμε random effects model
3. αναλύσεις ευαισθησίας
4. αναλύσεις υποομάδων
5. meta-regression

Διερεύνηση ετερογένειας – Ανάλυση υπο-ομάδων
(κατηγορική μετα-ανάλυση)



HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Διερεύνηση ετερογένειας – Meta-regression

Στην ουσία, απλή linear regression με εξαρτημένη το outcome και επεξηγηματικές μεταβλητές σε επίπεδο μελετών.

Απαιτεί τουλάχιστο 10 πρωτογενείς μελέτες.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Διερεύνηση ετερογένειας – Μετα-εξαρτήσεις

Table I Results of the multivariate meta-regression analysis

					Number of studies = 15	
Fit of model without heterogeneity (tau2 = 0):					Q (12 df) = 27.0027	
					Prob. > Q = 0.008	
Proportion of variation due to heterogeneity					I^2 = 0.556	
REML estimate of between-study variance:					tau2 = 2.1140	
WMD	**coef.**	**std. error**	**t**	***P***	**95% Conf. Interval**	
HOMA ratio	−2.50524	0.8842145	−2.83	0.015	−4.431778	−0.5787022
Study size	0.0278142	0.0087333	3.18	0.008	0.0087861	0.0468424
Cons	0.6025889	1.664828	0.36	0.724	−3.02476	4.229938

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Ανακεφαλαίωση

1. Τι μεταβλητές έχουμε? *(συνεχείς, διχοτομικές)*
2. Πώς τις εκφράζουμε? *(WMD, SMD, OR, RR)*
3. Τι μοντέλο εφαρμόζουμε? *(random effects, fixed effects)*
4. Τι προκύπτει? *(Summary estimate, CI, I square)*
5. Πώς διερευνούμε την ετερογένεια? *(Subgroup analysis, Meta-regression)*

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Λοιπά θέματα

1. Network meta-analysis
2. Bayesian meta-analysis
3. Cumulative meta-analysis
4. Before and after design meta-analysis
5. Diagnostic accuracy meta-analysis
6. Publication bias

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Σύνδεσμοι για περαιτέρω μελέτη

www.cochrane-handbook.org/

www.york.ac.uk/inst/crd

Έχει η μετα-ανάλυση το «αλάθητο»?

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Επίπεδα απόδειξης – Levels of Evidence

CEBM
CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE
UNIVERSITY OF OXFORD
Quickfinder Go

Level	Therapy /	Prognosis	Diagnosis	Differential	Economic and
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR" validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
			centre		-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts" "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses " " " "
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome

C.M.Boomsma[1,7], M.J.C.Eijkemans[2], E.G.Hughes[3], G.H.A.Visser[4], B.C.J.M.Fauser[5] and N.S.Macklon[6]

FERTILITY AND STERILITY

Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis

Konstantinos A. Toulis, M.D., M.Sc., Dimitrios G. Goulis, M.D., Ph.D., Efstratios M. Kolibianakis, M.D., Ph.D., Christos A. Venetis, M.D., M.Sc., Basil C. Tarlatzis, M.D., Ph.D., and Ioannis Papadimas, M.D., Ph.D.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Women with PCOS demonstrated a significantly higher risk of developing gestational diabetes [odds ratio (OR) 2.94; 95% confidence interval (CI): 1.70-5.08], pregnancy-induced

FERTILITY AND STERILITY

Conclusion(s): Significant heterogeneity among studies and dependence of the outcome on study type make the higher risk of GDM in women with PCOS a questionable finding. The conduction of properly designed studies

A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome

C.M.Boomsma[1,7], M.J.C.Eijkemans[2], E.G.Hughes[3], G.H.A.Visser[4], B.C.J.M.Fauser[5] and N.S.Macklon[6]

FERTILITY AND STERILITY

Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis

Konstantinos A. Toulis, M.D., M.Sc., Dimitrios G. Goulis, M.D., Ph.D., Efstratios M. Kolibianakis, M.D., Ph.D., Christos A. Venetis, M.D., M.Sc., Basil C. Tarlatzis, M.D., Ph.D., and Ioannis Papadimas, M.D., Ph.D.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Η κριτική ανάγνωση μετα-ανάλυσης μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

1. με το **μνημονικό** κανόνα

2. με τις προτεινόμενες λίστες ελέγχου **(checklists)**

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος

Διάστημα εμπιστοσύνης - αριθμός μελετών

Ετερογένεια

Σφάλμα δημοσίευσης

Ερμηνεία στατιστικώς σημαντικού αποτελέσματος

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)

Διάστημα εμπιστοσύνης - αριθμός μελετών

- Το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) είναι συνήθως μεγάλο, όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός και αντίστροφα.

- Όταν το CI είναι μεγάλο, τότε η ανάλυση είναι πιθανό να έχει χαμηλή ισχύ ή να είναι ευάλωτη σε ακραίες εκτιμήσεις μελετών ή στο σφάλμα συμπερίληψης (retrieval bias).

- Ιδιαίτερα σημαντικό, όταν το αποτέλεσμα είναι οριακό.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)

Ετερογένεια

- Όταν η ετερογένεια είναι μεγάλη (I2 > 50%), τότε υπάρχει πιθανότητα να έχουν αναλυθεί ανομοιογενείς πληθυσμοί με διαφορετικές μεθοδολογίες (apples with oranges)

- Οι δοκιμασίες δεν έχουν ευαισθησία, όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός.

1Α-

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)

Σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)

- Οι μελέτες με μη σημαντικό αποτέλεσμα, έχουν μικρότερες πιθανότητες να δημοσιευτούν, είτε λόγω της πολιτικής των εκδοτών, είτε λόγω του “file drawer effect”.

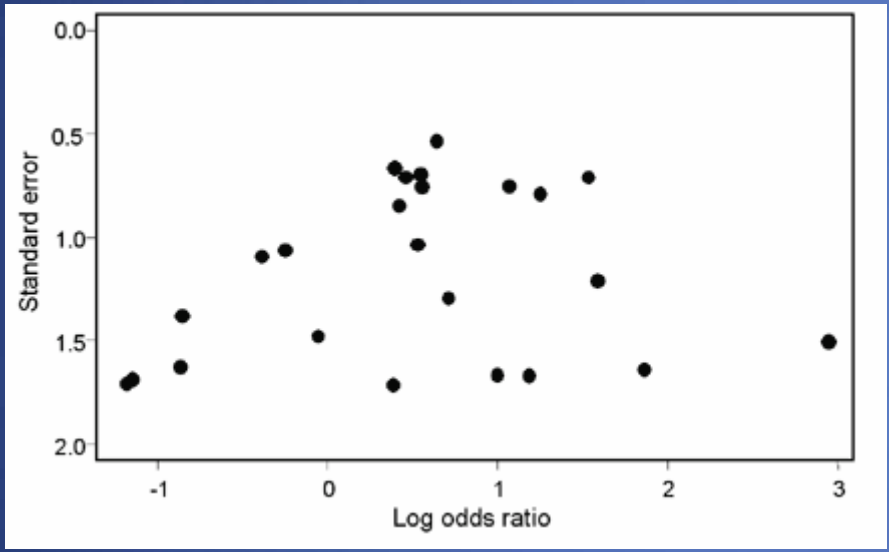
Επίσης, είναι πιθανότερο να δημοσιεύονται γρηγορότερα (time lag bias), να δημοσιεύονται στα Αγγλικά (language bias), να δημοσιεύονται περισσότερο από μια φορά (multiple publication bias) .

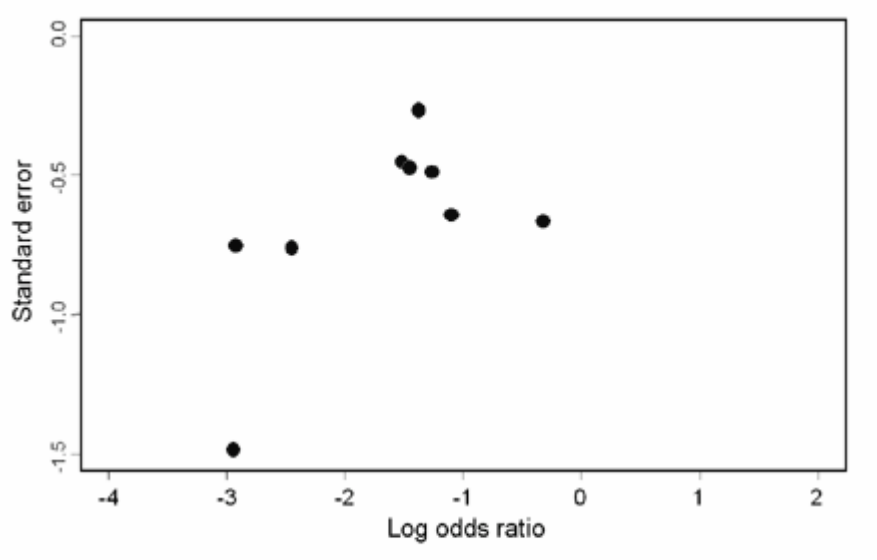
Υπάρχουν δοκιμασίες ανίχνευσης και διόρθωσης του σφάλματος δημοσίευσης.

- Οι δοκιμασίες δεν έχουν ευαισθησία, όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

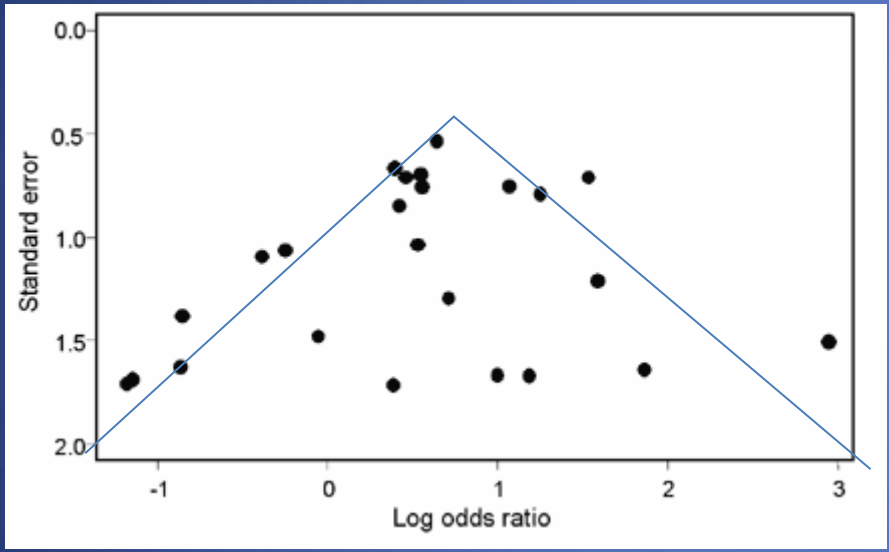
Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)

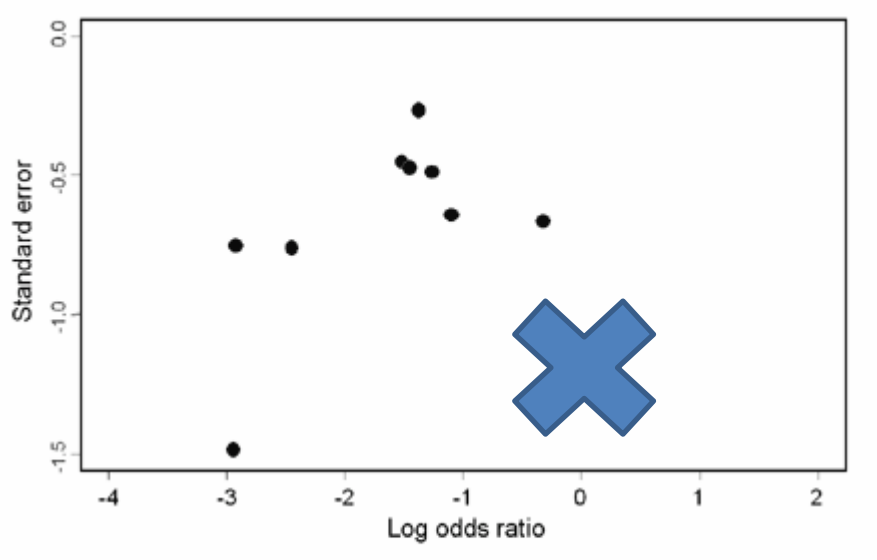




HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)





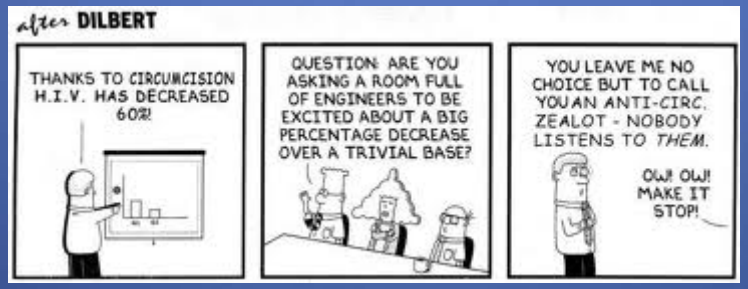
HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)

Ερμηνεία στατιστικώς σημαντικού αποτελέσματος

- Ένα στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα, δεν σημαίνει αυτόματα και κλινικά σημαντικό (αναζητούμε απόλυτους και όχι σχετικούς δείκτες).

- Ένα στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα, δεν σημαίνει αυτόματα ότι αφορά τον πληθυσμό μας (relevance).



HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος (ΔΕΣΕ)

Study or Subgroup	Denosumab Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bone 2008	8	164	1	165	33.7%	8.41 [1.04, 68.02]
Ellis 2008	3	129	1	120	36.0%	2.83 [0.29, 27.62]
Lewiecki 2007	6	314	0	46	30.3%	1.96 [0.11, 35.36]
Total (95% CI)		**607**		**331**	**100.0%**	**4.45 [1.15, 17.14]**
Total events	17		2			

Heterogeneity: Chi² = 0.82, df = 2 (p = 0.66); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 2.17 (p = 0.03)

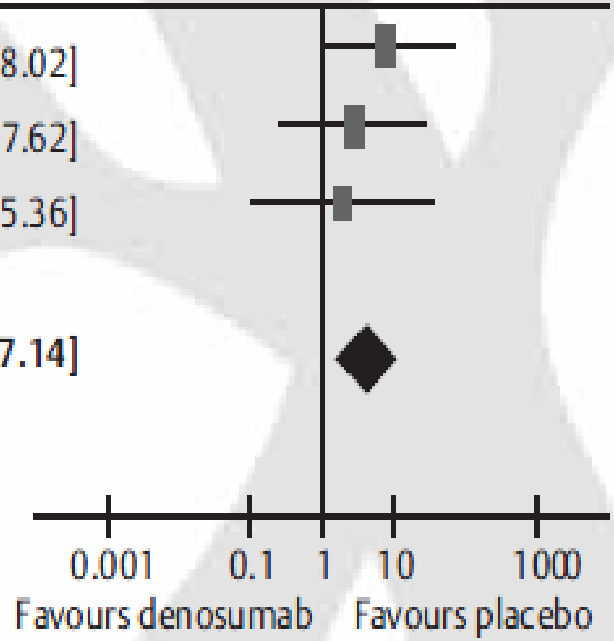


Fig. 4 Serious infection risk (two-year interval) for women assigned to denosumab compared to controls (fixed effects).

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μικρός αριθμός μελετών με οριακό αποτέλεσμα

Μελέτες με πολύ μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης, άρα πολύ χαμηλή ισχύ

Ετερογένεια μέτρια (?), σφάλμα δημοσίευσης (?)

Αποτέλεσμα ευάλωτο σε ακραία εκτίμηση μίας μελέτης

Δεν υπάρχει εκτίμηση απόλυτου κινδύνου

ς (ΔΕΣΕ)

Ellis 2008	3	129	1	120	36.0%	2.83 [0.29, 27.62]
Lewiecki 2007	6	314	0	46	30.3%	1.96 [0.11, 35.36]
Total (95% CI)		**607**		**331**	**100.0%**	**4.45 [1.15, 17.14]**
Total events	17		2			

Heterogeneity: Chi² = 0.82, df = 2 (p = 0.66); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 2.17 (p = 0.03)

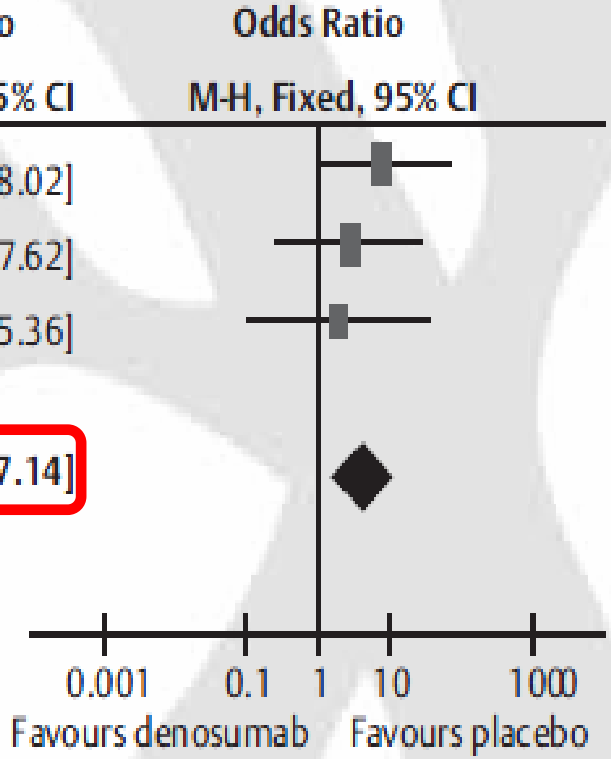


Fig. 4 Serious infection risk (two-year interval) for women assigned to denosumab compared to controls (fixed effects).

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Μνημονική μέθοδος

Διάστημα εμπιστοσύνης - αριθμός μελετών

Ετερογένεια

Σφάλμα δημοσίευσης

Ερμηνεία στατιστικώς σημαντικού αποτελέσματος

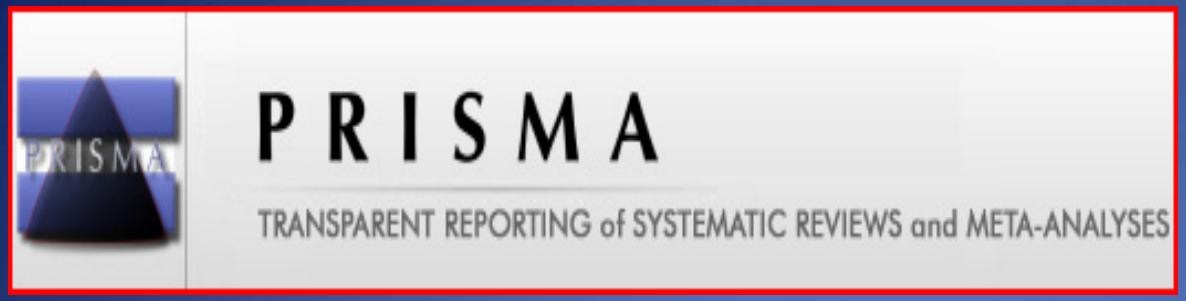
HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Η κριτική ανάγνωση μετα-ανάλυσης μπορεί να γίνει με δύο τρόπους:

1. *με το μνημονικό κανόνα*

2. με τις προτεινόμενες λίστες ελέγχου **(checklists)**

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189



Λίστα 27 σημείων, που αφορά στις μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών (RCT), που προτείνεται από Cochrane Collaboration και από > 60 περιοδικά.

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology
A Proposal for Reporting

JAMA. 2000;283:2008-2012

Μελέτες παρατήρησης (observational studies)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

JAMA®
The Journal of the American Medical Association

Table. A Proposed Reporting Checklist for Authors, Editors, and Reviewers of Meta-analyses of Observational Studies

- Reporting of background should include
  - Problem definition
  - Hypothesis statement
  - Description of study outcome(s)
  - Type of exposure or intervention used
  - Type of study designs used
  - Study population
- Reporting of search strategy should include
  - Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)
  - Search strategy, including time period included in the synthesis and keywords
  - Effort to include all available studies, including contact with authors
  - Databases and registries searched
  - Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)
  - Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)
  - List of citations located and those excluded, including justification
  - Method of addressing articles published in languages other than English
  - Method of handling abstracts and unpublished studies
  - Description of any contact with authors
- Reporting of methods should include
  - Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested
  - Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)
  - Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding, and interrater reliability)
  - Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)
  - Assessment of study quality, including blinding of quality assessors; stratification or regression on possible predictors of study results
  - Assessment of heterogeneity
  - Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated
  - Provision of appropriate tables and graphics
- Reporting of results should include
  - Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate
  - Table giving descriptive information for each study included
  - Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)
  - Indication of statistical uncertainty of findings
- Reporting of discussion should include
  - Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)
  - Justification for exclusion (eg, exclusion of non–English-language citations)
  - Assessment of quality of included studies
- Reporting of conclusions should include
  - Consideration of alternative explanations for observed results
  - Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)
  - Guidelines for future research
  - Disclosure of funding source

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal
ISSN 1108-4189

Genetic Association Studies

nature genetics

A road map for efficient and reliable human genome epidemiology.

Nat Genet. 2006 Jan;38(1):3-5.

CDC Home
CDC Centers for Disease Control and Prevention
Your Online Source for Credible Health Information

HuGENet™ Handbook of Systematic Reviews

(*διαθέσιμο στο διαδίκτυο*)

HIPPOKRATIA
Quarterly Medical Journal ISSN 1108-4189