

## Metaanalyse

Statistisk analyse av resultater fra flere separate studier

## Metaanalyse

- Statistisk analyse av resultater fra flere separate studier
  - kombinere resultater fra ulike studier for om mulig identifisere konsistens og divergens
- En vitenskapelig observasjonsstudie som i seg selv krever planlegging og protokoll

## Metaanalyse

the "epidemiology of results"

(Egger & Davy-Smith, *BMJ* 1997;315:1371-1374)

Eksempler hentet fra serie artikler om metaanalyse i *BMJ* av Matthias Egger og George Davies Smith, publisert fra november 1997 til januar 1998

## Hvorfor metaanalyse

- Mer objektive enn tradisjonelle review
  - er transparent, etterprøvable
  - gir målbare resultater
- Gir presise estimat
  - gir robuste estimat for sjeldne tilstander
  - reduserer sannsynligheten for falske negative resultater- kan unngå unødvendige forsinkelser i effektiv behandling
  - kan gi overbevisende resultater i forhold til falske positive resultater (behandling som ikke virker)
  - behandlingseffekt i sub-grupper
- Ved eventuelle forskjeller i resultat mellom studier kan metaanalyser gi antydninger om årsaken (modellerering av heterogenitet)

## Kritikken har vært betydelig

- heterogenitet- mix av pærer og epler?
- publiseringsbias
- å kombinere mange studier med bias gir bias

## Valg av aktuelle studier

- Detaljert protokoll som klart definerer problemstilling, hypoteser og undergrupper av interesse
- Finne alle aktuelle studier (helst både publiserte og upubliserte)
- Beskrive kriterier for identifisering og valg av relevante studier
- Seleksjonskriterier for valg av data som skal tas med i analysen må defineres

## Vurdering av aktuelle studier

- kvalitet av studier
- spesifisering av utkom og oppfølgingstid
- vurdere forskjeller i behandlingsregime (dose, varighet av behandling)
- vurdere aktuelle effektmål: standardiserte kont.variable, OR, RR
- vurdere forskjeller i kjente risikofaktorer mellom studier (aldersfordeling, kjønn, risikogrupper)
- i observasjonsstudier vurdere mulig bias og kontroll av confounding
- kvalitetskrav til studiene mht nødvendige data

## Sammenlignbarhet mellom studier

- sammenlignbarhet mellom studiene både når det gjelder behandlingsform, populasjonssammensetning, utkom og oppfølgingstid
- er de like nok til å kombineres, eller bør en gjøre sub-analyser basert på undergrupper av studier eller deler av studier?

## Kvalitative aspekt

- Type studier:
  - Klinisk randomiserte studier (RCT)
  - Observasjonsstudier
    - case-control
    - kohort

## Randomiserte kliniske studier (RCT)

- Vurderer effekt av en behandling
- Randomisert tilordning av behandling- hvem som blir valgt til å motta behandling og hvem som blir valgt til placebo (eller annen behandling) er tilfeldig
- Ved randomisering unngår en betydelige systematiske skjevheter (bias) mellom behandlingsgruppene ved at eventuelle risikofaktorer (både kjente og ukjente) fordeles seg forholdsvis likt mellom gruppene
- Det er vanligvis mulig å trekke slutninger om årsakssammenheng basert på statistiske sammenhenger

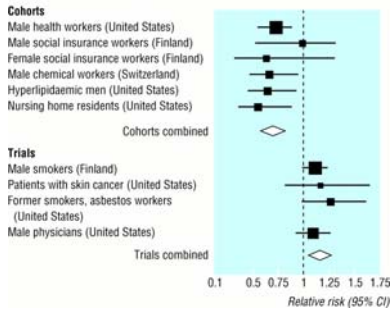
## Kvalitetskriterier for RCT

- Riktig prosedyre ved randomisering
- Alle inkluderte ved start bør være fulgt opp etter "intention to treat" prinsippet
- objektiv og helst blindet vurdering av utfall

## Observasjonsstudier

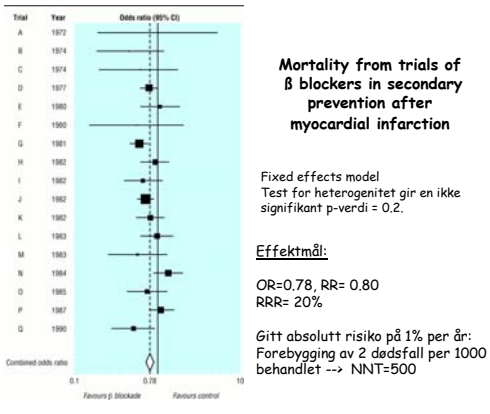
- Randomisert tildeling av eksponering ikke mulig når vi vil studere potensielt skadelige eksponeringer (uetisk å påføre folk sykdom)
- Kan aldri utelukke at en bias påvirker sammenhengen
  - Trekke slutning om årsakssammenheng fra statistiske sammenhenger er problematisk i observasjonsstudier
  - Fare for at meta-analyser kan gi tilsynelatende svært presise estimat av feilaktige sammenhenger

## Meta-analyse av sammenhengen mellom $\beta$ -caroten inntak og dødelighet av hjerte-kar sykdom



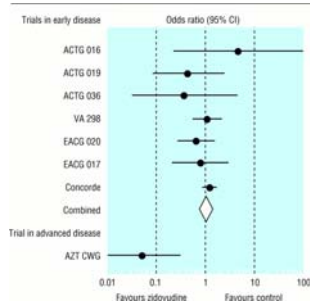
## Metaanalyse-teknikker

- Vektet gjennomsnitt av punktestimat til et felles estimat
  - fixed effekt (homogenitet mellom studiene, kun tilfeldige variasjoner)
  - random effects (tar hensyn til systematiske forskjeller mellom studiene)
- Teknikkene vil bare gi store forskjeller hvis det er betydelig heterogenitet (dvs store forskjell i studieresultatene)



## Metaanalyse-teknikker

- Analyser av subgrupper kan skille ut grupper der behandlingen har effekt og grupper der behandlingen har mindre effekt



Trials of zidovudine: mortality in asymptomatic or early symptomatic HIV infected vs AIDS patients (AZT)

## Metaanalyse-teknikker

- Metaregresjon
  - multivariat regresjon av aggregerte data på studienivå
- Individbasert dataanalyse av flere studier
  - multivariat regresjon av grunndata på individnivå

## Problemer ved tolkning av metaanalyser

Tilsynelatende veldig presise resultat betyr ikke at de er valide !

- små og kanskje irrelevante kliniske effekter blir tillagt stor tyngde (overdreven tro på statistikk og  $p < 0.05$ )
- bias et problem i observasjonsstudier
- bias også i metaanalyser av RCT
- publiseringsbias: signifikante studier blir oftere publisert enn ikke signifikante
- bias pga av eksklusjon av studier

## Confounding også i metaanalyser av RCT

At bare randomiserte kliniske studier inkluderes i metaanalysen betyr ikke at sammenligningen mellom dem kan ses på som en randomisert sammenlikning

Tilsvarende som i en observasjonsstudie kan bias oppstå når utkom av studien er relatert til:

- egenskaper hos deltagerne
- forskjeller i behandlingsregime i de spesifikke studiene
- situasjonen rundt behandlingen

Confounding kan oppstå som følge av forskjeller i behandlingsmåte f.eks ved inklusjon av en medikament-studie og en kostholdsstudie i forhold til kolesterolsenkende effekt og bruk av høyrisiko- og lavrisikopopulasjoner i studiene

## Publiserings-bias

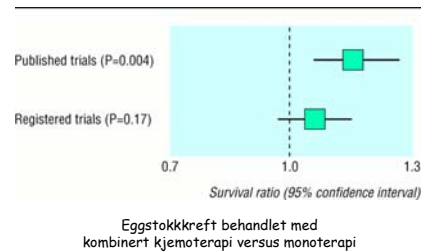
Signifikante studier blir oftere publisert enn ikke signifikante

Blant publiserte studier, er det mer sannsynlig at signifikante resultat :

- blir publisert i et engelskspråklig tidskrift (english language bias)
- blir oftere sitert (citation bias)
- blir publisert i flere sammenhenger (multiple publication bias)

## Publiserings-bias

Publiserte studier identifisert via litteratursøk versus studier registrert i et internasjonalt RCT register

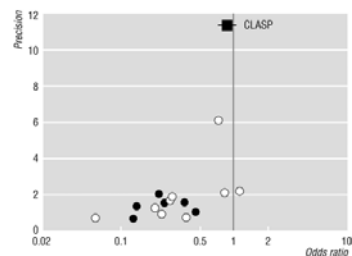


## Publiserings-bias

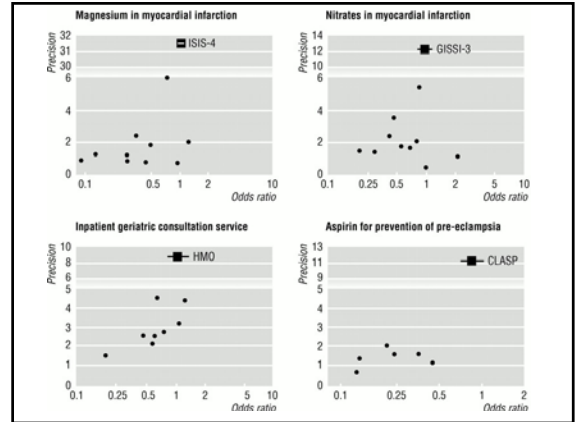
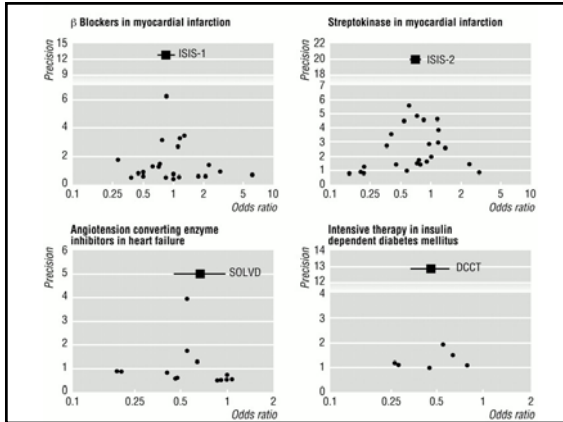
Funnel plot:

Grafisk presentasjon av studiestørrelse mot effektmål (OR)

## Funnel plot of trials of low dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia



- Imperiale and Stollenwerk's 1991 meta-analysis
- Trials published in subsequent years up to 1993
- 1994 CLASP (collaborative low-dose aspirin study in pregnancy)



### Seleksjon av studier

- Bias pga inklusjon og eksklusjon av studier
- Inklusjonskriterier av studier vil kunne påvirkes av *a priori* kjennskap til resultatene i utvalget av potensielle studier
- Ved manipulering av inklusjonskriteriene kan en oppnå
  - selektiv inklusjon av positive funn og
  - selektiv eksklusjon av studier med negative funn (eller omvendt hvis en ønsker det motsatte)
- Kvalitetsvurdering av studier kan være en subjektiv og følsom prosess som i sterk grad kan påvirke den endelige konklusjonen
- Det er derfor fordelaktig å bruke vide inklusjonskriterier og heller gjennomføre omfattende sensitivitetsanalyser på subgrupper av studier

### Sensitivitetsanalyse

Bruk av  $\beta$ -blokker som sekundær profylakse etter hjerteinfarkt

