

Metaanalízisek

Ferenci Tamás
tamas.ferenci@medstat.hu

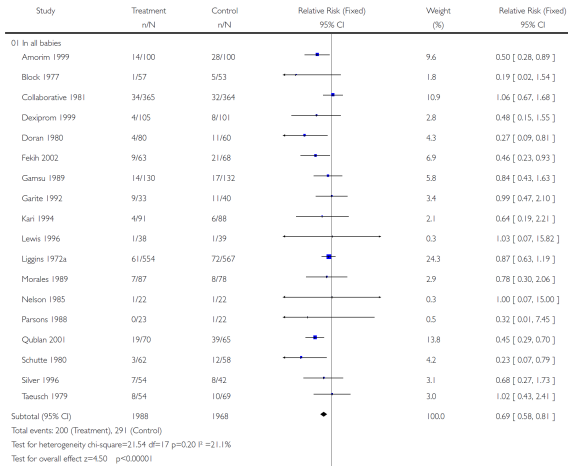
2018. május 16.

A metaanalízis fogalma

- Több, ugyanarra a kérdésre vonatkozó vizsgálat eredményeinek – bizonyos módszer szerinti – aggregálása
- (Itt természetesen kvantitatív eredményű, empirikus vizsgálatokról beszélünk)
- Akkor alkalmazzuk jellemzően, ha a páciens-szintű adatok nem elérhetőek (különben klasszikus módszerekkel is aggregálhatóak a eredmények)
- Tehát többször vizsgáljuk ugyanazt a kérdést: hát persze, a kutatások replikációja a tudományos munka egyik alappillére
- De hogyan kell ezt megtenni? Mi erre a korrekt (statisztikai) módszertan?

Metaanalízis végeredményének közlése

Tipikus grafikus megoldás a forest plot:



A metaanalízis története

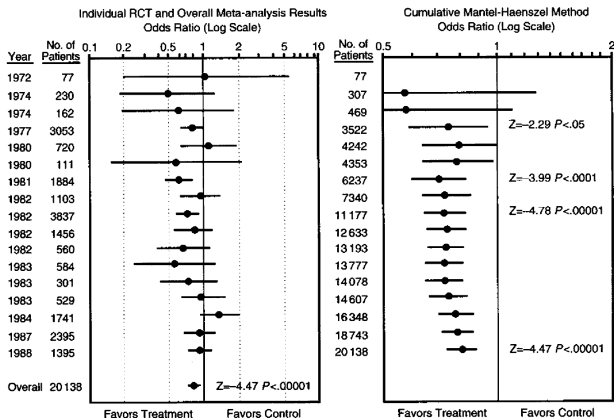
- Előzmények: 17., 18. században (George Biddell Airy)
- Karl Pearson és a tífusz elleni oltás (1904)
- Modern kezdetek: agrometriai eredmények kombinálása (már az 1930-as évektől), Ronald Fisher és Cochran, Yates
- 20. század közepe: elsősorban társadalomtudományi alkalmazások (szociológia, pszichológia)
- A kifejezést Gene Glass vezette be, 1976-ban („analysis of analysis”)
- Egyik első emlékezetes orvosi alkalmazás: aszpirin és szívinfarktus (1974-1980)
- Elképesztő fejlődés azóta, alapvető eszközzé vált az orvostudományban (együtt a vizsgálatok számának robbanásszerű növekedésével)

Miért végzünk metaanalízist?

- Egyszerűen ugyanazért, amiért a nagyobb mintanagyság jobb (szűkebb konfidenciaintervallumok, erősebb tesztek)
- ... de ez „olcsóbb” (nem csak forintban, kivitelezési időben is)
- Konzisztencia megítélése vizsgálatok között
 - Sőt, adott esetben megítélhető, hogy a vizsgálatra jellemző valamilyen tényező számszerűen hogyan függ össze a vizsgálatban talált eredménnyel (metaregresszió)
- Publikációs torzítás felfedése
- Persze a metaanalízis sem hibátlan: hogy milyen tanulmányokat vonunk be, az maga is lehet torzítás forrása (minél több paramétert kell hozzá megszabni, annál inkább – „összelőhetjük” úgy, hogy pont az jöjjön ki, ami a preconcepciónk)
- „GIGO-elv”

Nagyobb mintanagyság

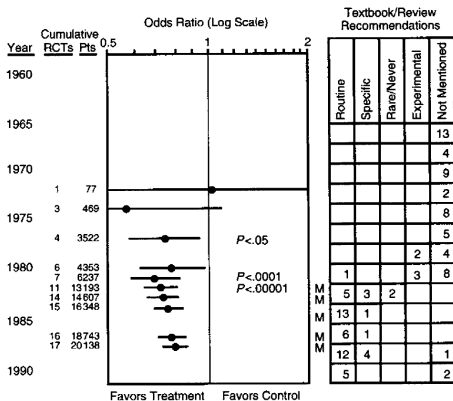
Béta-blokkoló adása szívinfarktus másodlagos prevenciójában:



Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA. 1992 Jul 8;268(2):240-8.

Nagyobb mintanagyság

Béta-blokkolók adása szívinfarktus másodlagos prevenciójában:



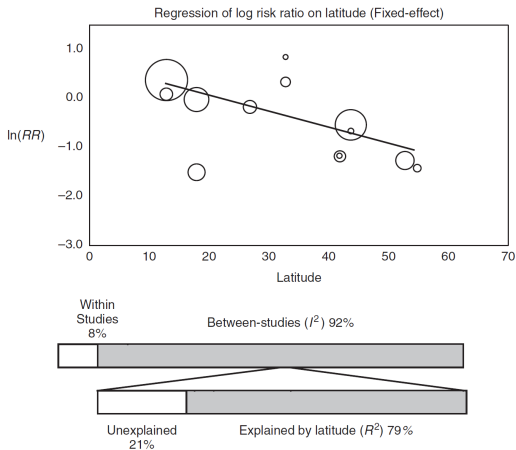
Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. JAMA. 1992 Jul 8;268(2):240-8.

A Cochrane-logó és története



Konzisztencia megítélése és metaregresszió

BCG hatásossága a tüdő-tuberkulózis ellen:



Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. Wiley. 2009.

Publikációs torzítás megítélése

Lásd később, a rendszerszintű hibáknál

Mikor végezhető metaanalízis?

- Ugyanazt a kérdést vizsgálja több kutatás
- Mi az, hogy „ugyanaz”...?
- Két kutatás soha nem tökéletesen ugyanolyan, de legyen
 - hasonló, vagy legalábbis összevethető a minta (definíció, bevonási, kizárási kritériumok!), a kutatás alapkonceptiója, tervezése
 - ugyanaz az expozíció
 - ugyanaz, vagy legalábbis közös nevezőre hozható a hatásnagyság-mutató

Metaanalízis lépései

- Nulladik lépés: az előbbiben szereplő kérdéseket rögzíteni, definiálni kell (több tucat vagy annál is több oldal lehet egy ilyen protokoll!)
- Elsőként össze kell gyűjteni az aggregált tanulmányokat
- Lehetőleg nem ad hoc módon: szisztematikus review
- Egységes formátumra kell hozni őket, megteremtve az összehasonlíthatóságot (pl. azonos hatásnagyság-mutató kiszámítása)
- El kell végezni a metaanalízist. . .
- . . . majd a szükséges diagnosztikát: részint magára a metaanalízisre vonatkozóan (pl. különböző analitikus módszerek hatása a végeredményre), részint a nyers adatokra vonatkozóan (pl. publikációs torzítás megítélése)

Hatásnagyság mutató fogalma

- A tanulmányok összehasonlíthatóságának alapfeltétele, hogy ugyanazon a módon mérjük a végpontot (kompatibilis hatások)
- A mutatók persze függenek a végpont jellegétől:
 - Bináris (vagy arány): kockázat-különbség, kockázat-arány (relatív rizikó), log relatív rizikó, esélyhányados, log esélyhányados, ...
 - Folytonos: átlag-különbség, standardizált átlag-különbség, relatív átlag-különbség, ...
 - Korreláció: korrelációs együttható, transzformáltjai, ...

A szisztematikus review

- Egy ilyen kutatás nem a metaanalízisnél kezdődik. . .
- . . . hanem a metaanalizált tanulmányok összegyűjtésénél!
- Szisztematikus vs. nem-szisztematikus
- Számos kérdést vet fel: betegség definíciója, kontrollcsoport, betegjellemzők, hosszúság, stb.

- A továbbiakban feltételezzük, hogy az előkészületek megtörténtek:
 - összegyűjtöttük a megfelelő tanulmányokat (lehetőleg szisztematikusan)
 - összevethető formátumra hoztuk őket
- Így tehát van egy adatbázisunk: minden sor egy tanulmány, azaz minden sorban van egy Y_i hatásmutató (ugyanaz!), és esetleg még egyéb információk a kutatásról
- A kérdés már csak az (innen jön a matematika): hogyan aggregáljuk őket?

Tanulmányok eredményeinek aggregálása

- Az alapötlet: az átlagos hatást több kutatásból úgy kapjuk meg, hogy kiátlagoljuk őket
- De nem egyszerű átlaggal (ha egy 10 fős tanulmány szerint -5% a hatás, egy 10 ezer fős szerint pedig +5%, akkor aligha mondható, hogy átlagban nincs hatás)...
- ... hanem súlyozott átlaggal!
- A fontosabb, lényegesebb tanulmányok nagyobb súlyt kapnak az átlagolásban!
- Na de mi az, hogy „fontosabb”?
- Legáltalánosabb módszer: inverse variance weighting

Az inverse variance weighting lényege

- A súly a varianciával fordítottan arányos: $W_i = \frac{1}{V_i}$
- Itt a variancia természetesen a mintavételi variancia...
- ... azaz a súlyozás a mintavételi bizonytalansággal fordítottan arányos: minél kisebb a mintavételi bizonytalanság egy kutatásban, annál nagyobb súlyt kap az átlagolás során!

Fix és random hatás feltevése

- Alapfeltételezés: az Y_i hatásmutatók eloszlása normális
- Fix hatás: $Y_i = \theta + \varepsilon_i$, ahol $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, V_i)$
- Random hatás: $Y_i = \theta + \theta_i + \varepsilon_i$, ahol $\theta_i \sim \mathcal{N}(0, \tau^2)$ és $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, V_i)$