

# Meta-analiza – ilościowa synteza wyników badań

Michał Michalak

Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Meta-analiza** jest procesem połączenia (uogólnienia) wyników różnych badań, w szczególności zrandomizowanych badań klinicznych, przy zastosowaniu metod statystycznych. W meta-analizie nie zbiera się nowych danych tylko łączy się wyniki badań już przeprowadzonych, w szczególności prób klinicznych, które z reguły prowadzone są na małej grupie pacjentów, a uzyskane wyniki nie pozwalają na wyciąganie jednoznacznych wniosków.

**REPORT ON CERTAIN ENTERIC FEVER  
INOCULATION STATISTICS.**

**PROVIDED BY LIEUTENANT-COLONEL R. J. S. SIMPSON, C.M.G.,  
R.A.M.C.**

**BY KARL PEARSON, F.R.S.,  
Professor of Applied Mathematics, University College, London.**

**INOCULATION AGAINST ENTERIC FEVER:  
*Correlation between Immunity and Inoculation.***

<b>I. Hospital Staffs ...</b>	...	...	+	0.373	±	0.021
<b>II. Ladysmith Garrison ...</b>	...	...	+	0.445	±	0.017
<b>III. Methuen's Column ...</b>	...	...	+	0.191	±	0.026
<b>IV. Single Regiments ...</b>	...	...	+	0.021	±	0.033
<b>V. Army in India ...</b>	...	...	+	0.100	±	0.013
<b>Mean value ...</b>	...	...	+	0.226		

***Correlation between Mortality and Inoculation.***

<b>VI. Hospital Staffs ...</b>	...	...	+	0.307	±	0.128
<b>VII. Ladysmith Garrison ...</b>	...	...	-	0.010	±	0.081
<b>VIII. Single Regiments ...</b>	...	...	+	0.300	±	0.093
<b>IX. Special Hospitals ...</b>	...	...	+	0.119	±	0.022
<b>X. Various military Hospitals ...</b>	...	...	+	0.194	±	0.022
<b>XI. Army in India ...</b>	...	...	+	0.248	±	0.050
<b>Mean value ...</b>	...	...	+	0.193		

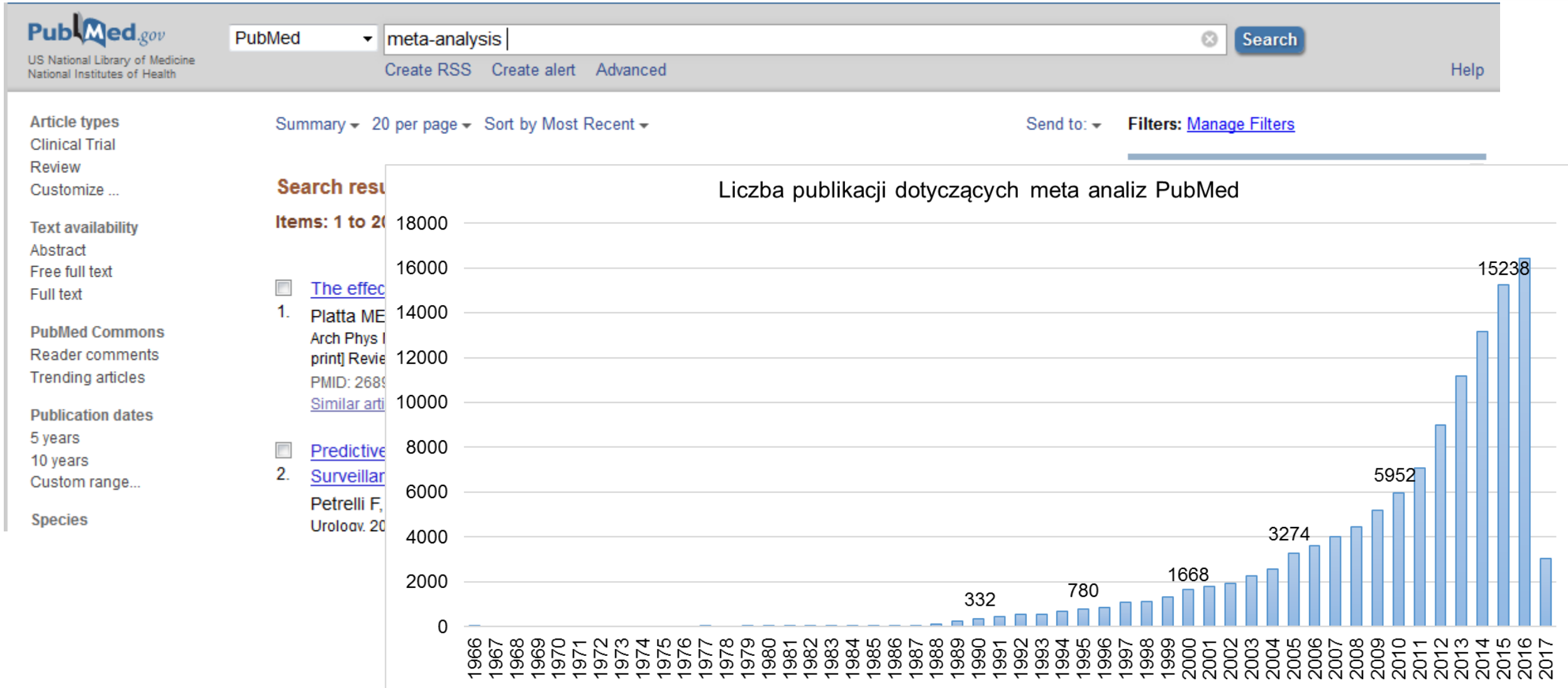
Report On Certain Enteric Fever Inoculation Statistics R. J. S. Simpson and Karl Pearson  
*The British Medical Journal* Vol. 2, No. 2288 (Nov. 5, 1904), pp. 1243-1246

Karl Pearson (1857-1936)



# Meta – analiza

## Meta – analiza sieciowa



## Etapy meta-analizy:

- ❖-formułowanie problemu i typu badania,
- ❖- formułowanie kryteriów włączania ,
- ❖- identyfikacja odpowiednich badań,
- ❖- wyłączenie badań źle przeprowadzonych i tych, które obarczone są błędami metodologicznymi,
- ❖- ocena, łączenie i interpretacja wyników (wg tej samej skali).

http://training.cochrane.org/handbooks

Trainers | Forums | Contact | Cochrane.org





Learning resources

Pathways

Workshops and courses

Handbooks

About

Log in

## Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

### Date created

March 2011

### Format

N/A

### Useful for...

Authors  
 Editors  
 Consumers  
 Trainers  
 Trials Search Co-ordinators  
 Cochrane Group staff

### Topics

Introduction to...  
 Systematic reviews  
 Cochrane and the

### Description

The *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* is the official guide that describes in detail the process of preparing and maintaining Cochrane systematic reviews on the effects of healthcare interventions. The current version of the *Handbook* is 5.1.0 (updated March 2011), and edited by Julian Higgins and Sally Green.

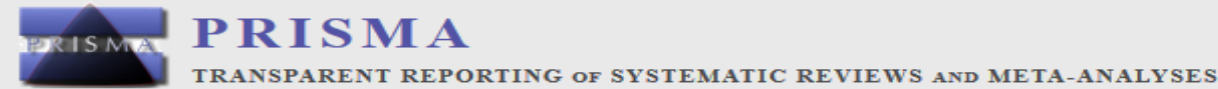
All authors should consult the Handbook for guidance on the methods used in Cochrane systematic reviews. The Handbook includes guidance on the standard methods applicable to every review (planning a review, searching and selecting studies, data collection, risk of bias assessment, statistical analysis, GRADE and interpreting results), as well as more specialised topics (non-randomized studies, adverse effects, economics, patient-reported outcomes, individual patient data, prospective meta-analysis, qualitative research, reviews in public health and overviews of reviews).

Access to the online Handbook is available via the Handbook website, as well as translations into Spanish and Simplified Chinese, information about what's new in the current version, supplementary material, updates and corrections and more.

### Link:

[Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions](#)

http://www.prisma-statement.org



HOME

PRISMA STATEMENT

EXTENSIONS

TRANSLATIONS

PROTOCOLS

ENDORSEMENTS

## Welcome to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website!

PRISMA is an evidence-based minimum set of items for reporting in systematic reviews and meta-analyses. PRISMA focuses on the reporting of reviews evaluating randomized trials, but can also be used as a basis for reporting systematic reviews of other types of research, particularly evaluations of interventions.

### Who should use PRISMA?

- Authors: PRISMA aims to help authors improve the reporting of systematic reviews and meta-analyses.
- Journal Peer reviewers and editors: PRISMA may also be useful for critical appraisal of published systematic reviews, although it is not a quality assessment instrument to gauge the quality of a systematic review.

### News Feed

#### PRISMA Website re-design

The PRISMA website underwent a much-needed update in October 2015 to update the content of the website. We have updated the look of the site and added the PRISMA extensions, translations, and information about review protocols.

#### PRISMA Extensions!

Several [PRISMA extensions](#) have been published in 2015 so far.

- [PRISMA-P](#) for developing review protocols was published in January 2015 in *Systematic Reviews* and the *BMJ*.
- [PRISMA-IPD](#) (individual patient data) was published in *JAMA* in April
- [PRISMA-NMA](#) (Network Meta-Analyses) was published in *Annals of Internal Medicine* in June

### Key Documents

- [PRISMA Checklist](#)
- [PRISMA flow diagram](#)
- [PRISMA Statement](#)
- [PRISMA E&E](#)



Tweets by @PRISMAStatement

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
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.	
<b>INTRODUCTION</b>			
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).	
<b>METHODS</b>			
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.	



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.	
<b>RESULTS</b>			
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]).	
<b>DISCUSSION</b>			
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.	
<b>FUNDING</b>			
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.	

PRISMA 2009 Flow Diagram



Identification  
Screening  
Eligibility  
Included

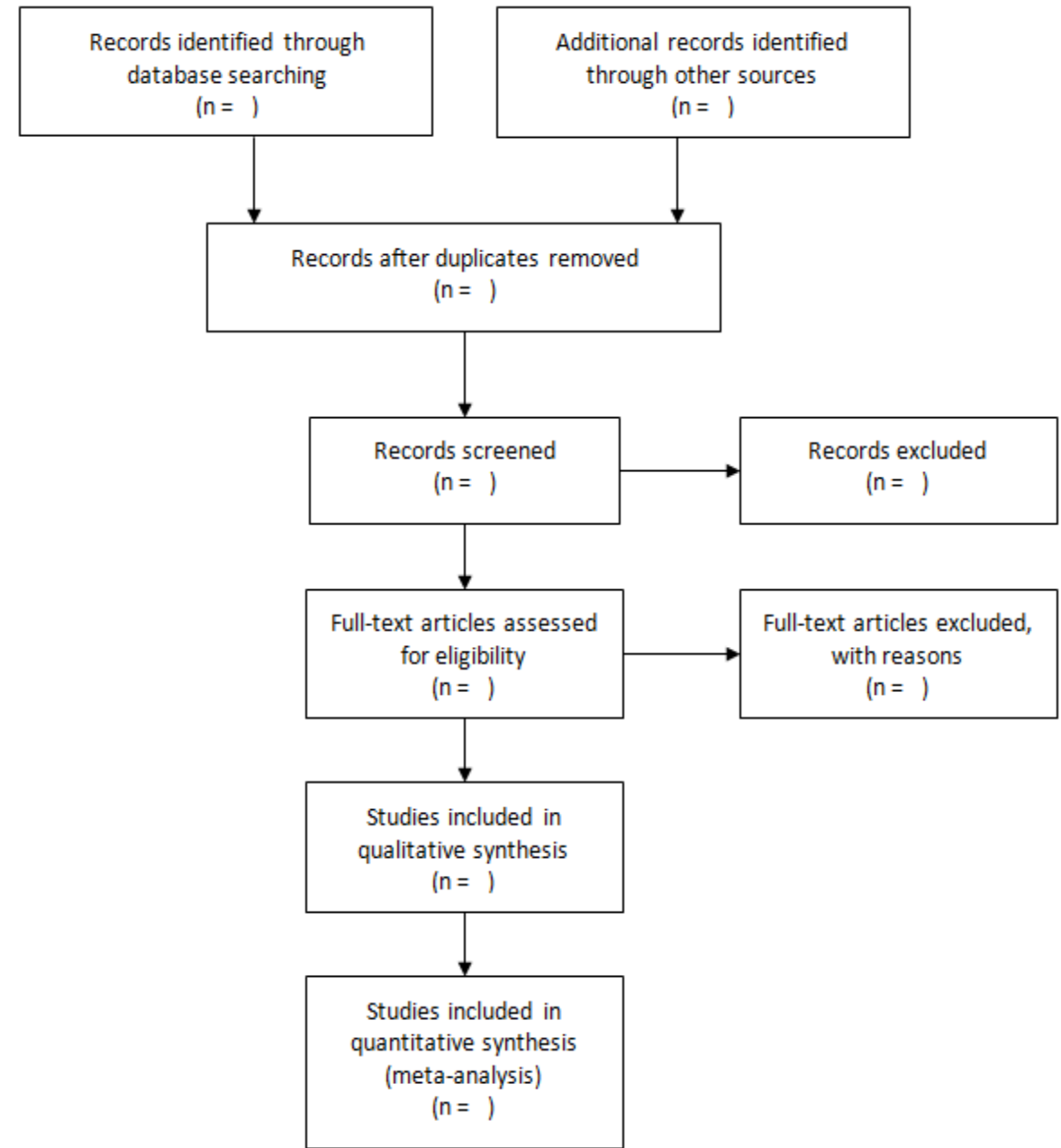


Table 8.5.a: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
<b>Random sequence generation.</b>	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
<b>Allocation concealment.</b>	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias.</i>		
<b>Blinding of participants and personnel</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias.</i>		
<b>Blinding of outcome assessment</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias.</i>		
<b>Incomplete outcome data</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias.</i>		
<b>Selective reporting.</b>	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
<i>Other bias.</i>		
<b>Other sources of bias.</b>	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool.  If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

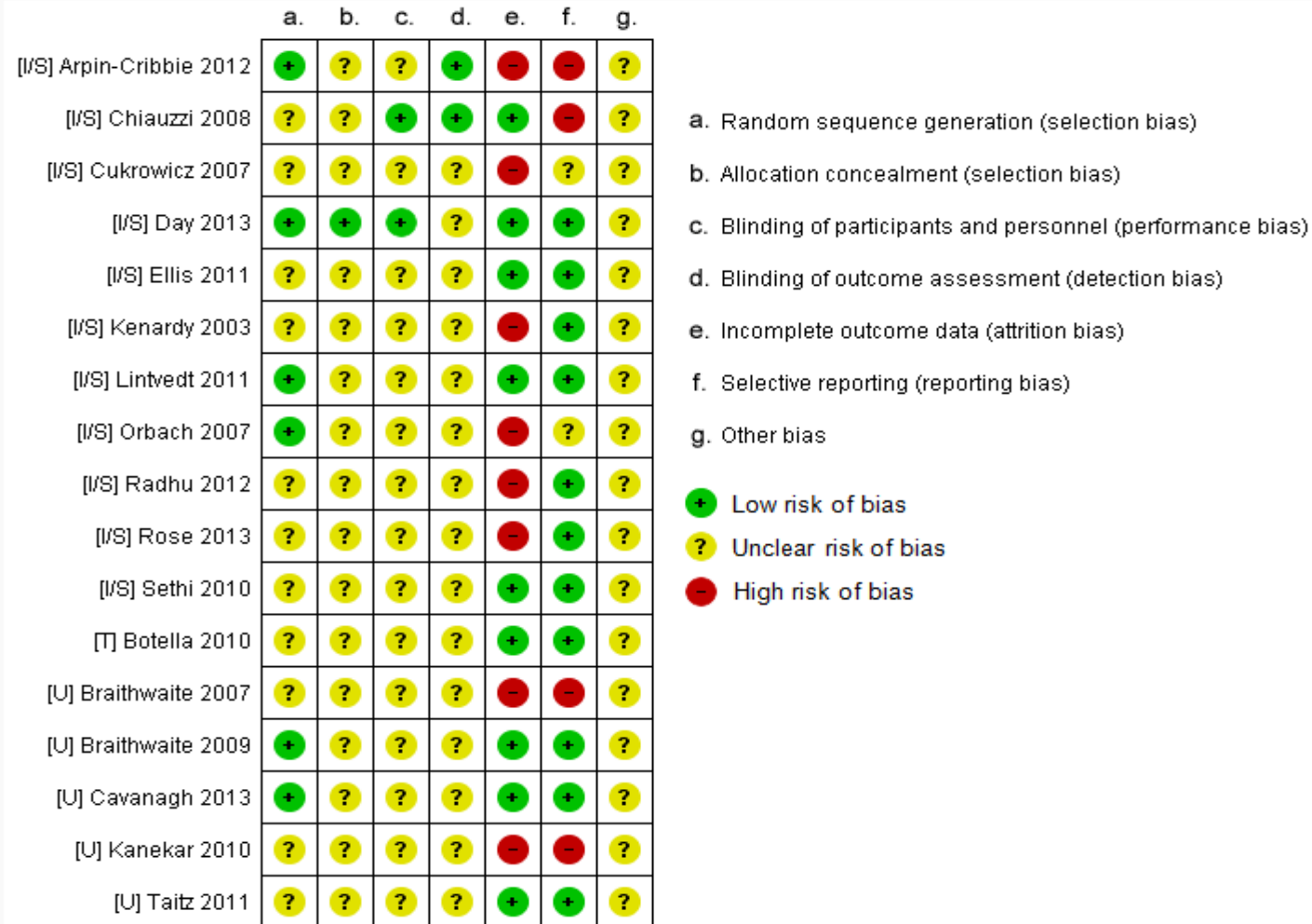
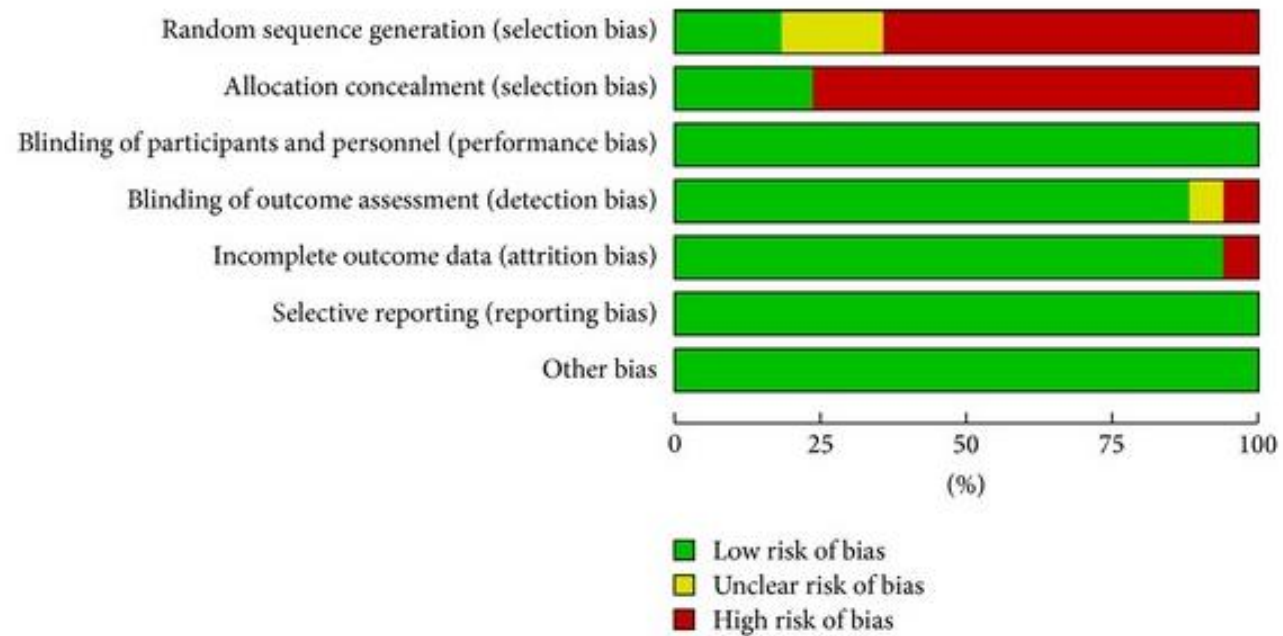


Figure 2. Breakdown of each type of risk of bias identified in the included studies.

Risk of bias across studies assessed using the Cochrane risk of bias tool.



Miary efektu:

Różnica średnich

$$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$$

d Cohena – standaryzowana różnica średnich

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s}$$

$$s = \sqrt{\frac{n_1 * s_1^2 + n_2 * s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

g Hedges

$$g = j * d$$

*j – czynnik korygujący*

Iloraz średnich

$$R = \frac{\bar{X}_1}{\bar{X}_2}$$

Miary efektu:

	Wystąpiło zdarzenie	Brak zdarzenia
Interwencja	A	B
Kontrola	C	D

RR (risk ratio/relative risk)

$$RR = \frac{A/(A + B)}{C/(C + D)}$$

OR (odds ratio)

$$OR = \frac{A/B}{C/D}$$

RD (risk difference)

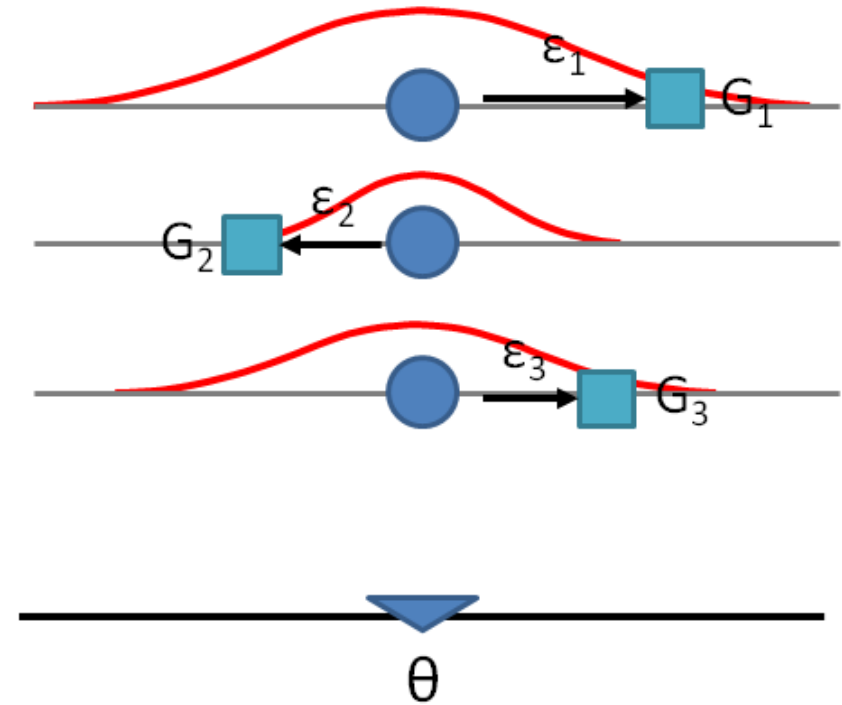
$$RD = \frac{A}{A + B} - \frac{C}{C + D}$$

# Modele meta-analizy

## Model stały

*(Fixed effects model, common-effect model)*

W modelu z efektem stałym (czy też wspólnym) zakłada się, że wyniki wszystkich badań opisują tę samą rzeczywistą wartość efektu  $\theta$ , a różnice w obserwowanych efektach wynikają z błędu próby  $\varepsilon$ . Inaczej mówiąc wszystkie czynniki, które mogą wpłynąć na wartość efektu są jednakowe w analizowanych badaniach w związku z czym efekt dla wszystkich badań jest wspólny. W tym przypadku efekt łączny jest wyznaczany na podstawie średniej ważonej efektów, gdzie wagi wyznaczone są jako odwrotności wariancji odpowiednich badań.



$$G_i = \theta + \varepsilon_i \quad \varepsilon_i \sim N(0, v_i^2)$$



$$G_{mean} = \frac{\sum_{i=1}^k W_i G_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

$$W_i = \frac{1}{V_{G_i}}$$

$$V_{G_{mean}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i} \quad SE_{G_{mean}} = \sqrt{V_{G_{mean}}}$$

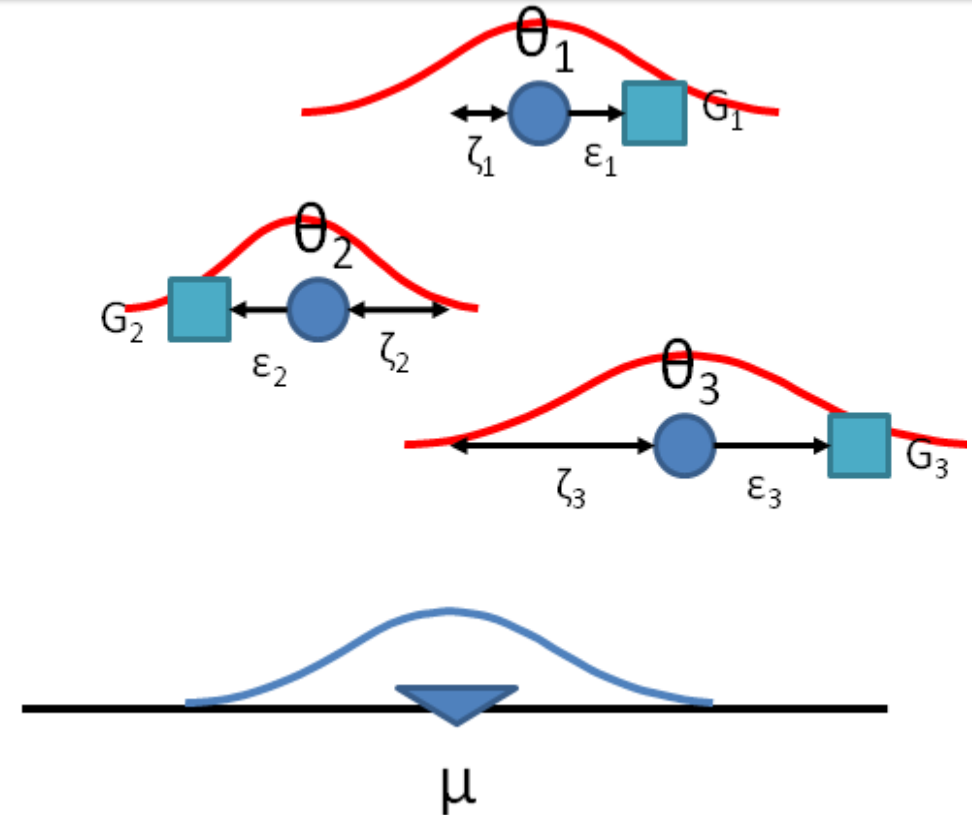
**95% confidence interval for the summary effect size:**

$$UpperLimit_{G_{mean}} = G_{mean} + 1.96 * SE_{G_{mean}}$$

$$LowerLimit_{G_{mean}} = G_{mean} - 1.96 * SE_{G_{mean}}$$

### Model losowy (*Random effects model*)

W modelu z efektem zmiennym (nazywanym również modelem efektów losowych) uwzględniamy sytuację, w której nieznanne, rzeczywiste efekty różnią się między badaniami. Zwykle zakłada się, że pochodzą one z rozkładu normalnego. Na obserwowaną wartość efektu będzie się zatem składał ogólny średni efekt  $\mu$ , odchylenie rzeczywistego efektu w badaniu od średniego efektu  $\zeta$  i odchylenie wartości obserwowanej od rzeczywistego efektu w badaniu, związane z błędem próby  $\varepsilon$ . Również w tym modelu efekt łączny jest wyznaczany na podstawie średniej ważonej poszczególnych badań z tym, że wagi są wyznaczone jako odwrotności wariancji wewnątrz badań, powiększonej o wariancję między badaniami.



$$G_i = \mu + \zeta_i + \varepsilon_i$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, v_i^2) \quad \zeta_i \sim N(0, \tau^2)$$

$$G'_{mean} = \frac{\sum_{i=1}^k W'_i G_i}{\sum_{i=1}^k W'_i}$$

$$V'_i = V_{g_i} + \tau^2$$

$$W'_i = \frac{1}{(V_{g_i} + \tau^2)}$$

$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{C}$$

$$Q = \sum_{i=1}^k W_i G_i^2 - \frac{\left( \sum_{i=1}^k W_i G_i \right)^2}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

**95% confidence interval for the summary effect size:**

$$UL_{G'_{mean}} = G'_{mean} + 1.96 * SE'_{G_{mean}}$$

$$LL_{G'_{mean}} = G'_{mean} - 1.96 * SE'_{G_{mean}}$$

$$C = \sum_{i=1}^k W_i - \frac{\sum_{i=1}^k W_i^2}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Przed przeprowadzeniem meta-analazy należy określić stopień oraz przyczyny **heterogeniczności** (niejednorodności) wyników badań włączonych do analizy.

Do badania jednorodności badań (homoscedastyczności) stosuje się szereg metod graficznych (takich jak wykresy: forest plot, Galbraith plot, L'Abblé plot) oraz numerycznych (test Hartleya, test Cochraana, index  $I^2$ ).

Jedną z bardziej popularnych metod określania jednorodności badań jest Q-test Cochraana.

Najczęstsze przyczyny heterogeniczności badań włączanych do analiz to:

- ❖ - odmienne sposoby przeprowadzania badań
- ❖ - różne populacje (inne grupy wiekowe, rasy itd.)
- ❖ - różny czas trwania badań
- ❖ - różne metody obliczania wartości parametrów

# Meta – analiza

## Meta – analiza sieciowa

Etapy przygotowania

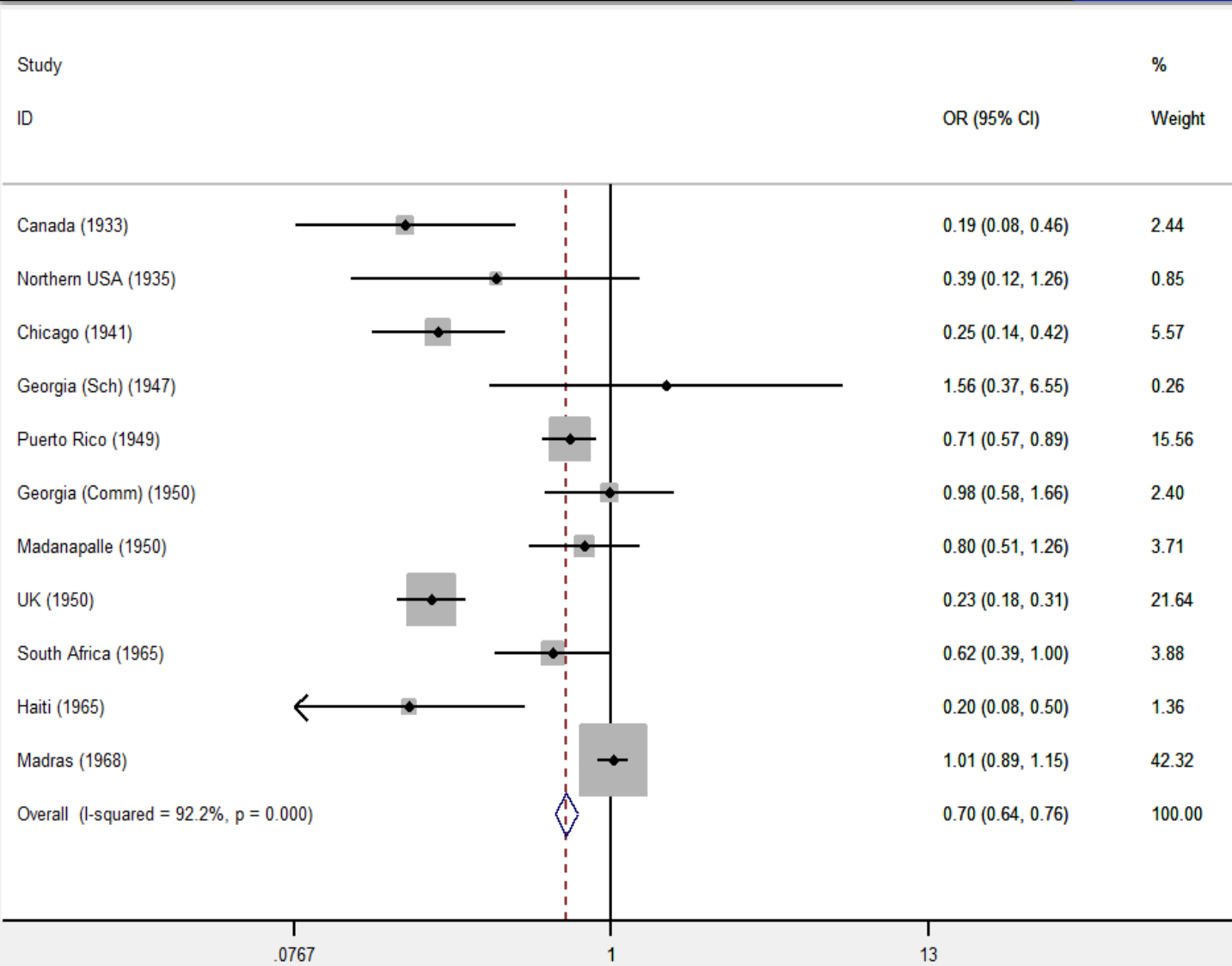
Model stały

Model losowy

Heretogeniczność

Obciążenie

Meta-regresja



$$Q = \sum_{i=1}^k W_i G_i^2 - \frac{\left( \sum_{i=1}^k W_i G_i \right)^2}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Statystyka ma rozkład chi-kwadrat z k-1 stopniami swobody

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} * 100\%$$

- 0%-40% może być nieistotna
- 30%-60% umiarkowana niejednorodność\*
- 50%-90% znaczna niejednorodność\*
- 75%-100% istotna niejednorodność\*

\* Istotność zależy od wielkości efektu, kierunku jak i istotności statystyki Q, czy też wielkości przedziałów ufności.

*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

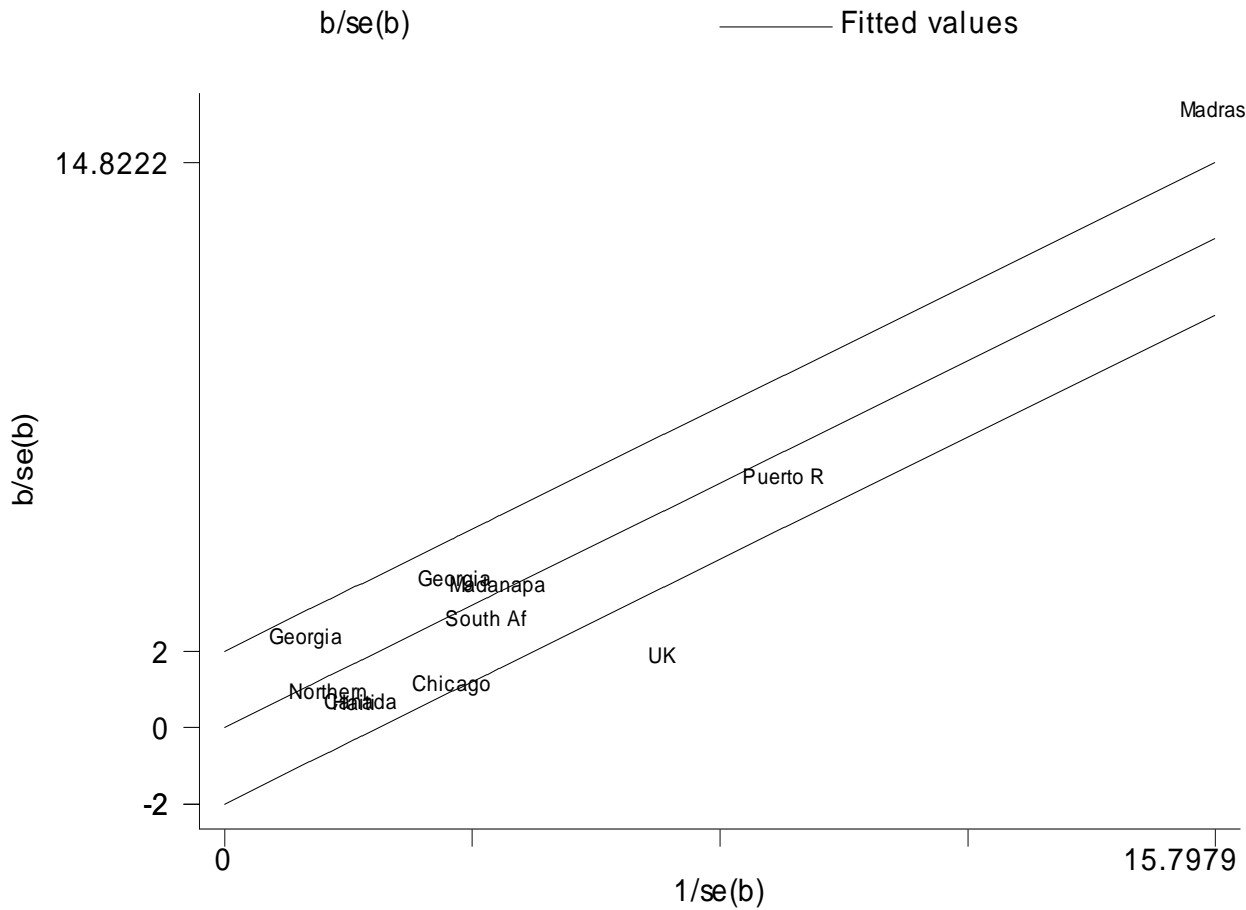
Najczęstsze przyczyny heterogeniczności badań włączanych do analiz to:

- odmienne sposoby przeprowadzania badań
- różne populacje (inne grupy wiekowe, rasy itd.)
- różny czas trwania badań
- różne metody obliczania wartości parametrów

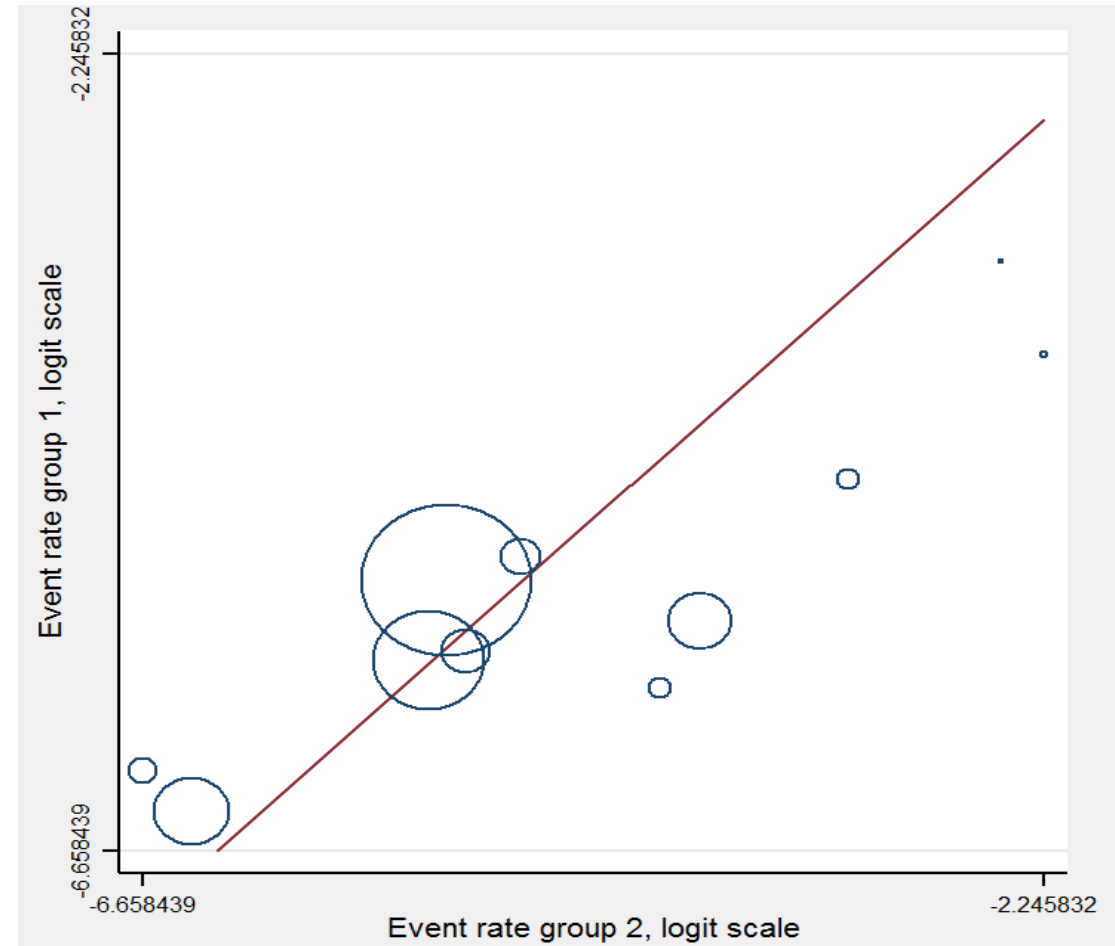
Aby wyeliminować czynnik heterogeniczności w meta-analizie należy:

- odnaleźć badania odmienne (analiza wrażliwości)
- odnaleźć czynnik powodujący heterogeniczność (np. poprzez meta-regresję)
- wykonać analizę w podgrupach

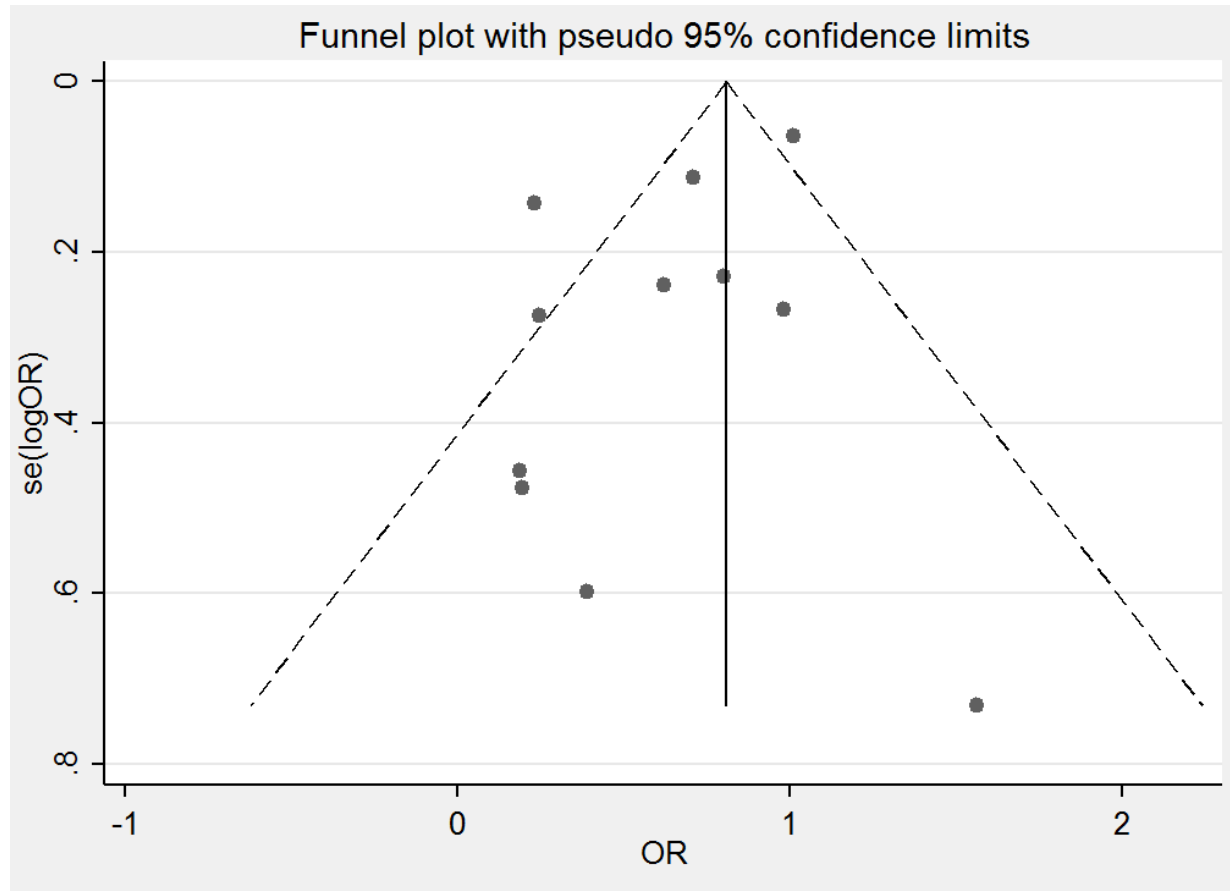
Galbraith plot



L'abbe plot



### Badanie obciążenia - Bias analysis





**Możliwe źródła asymetrii w wykresach lejkowych:**

**Obciążenie publikacyjne:**

- wybiórcze publikowanie wyników (istotny efekt łatwiej opublikować niż brak efektu).
- wybór prac tylko w określonym języku

**Słaba jakość metodologiczna (znacznie wpływa na wyniki w przypadku małych badań):**

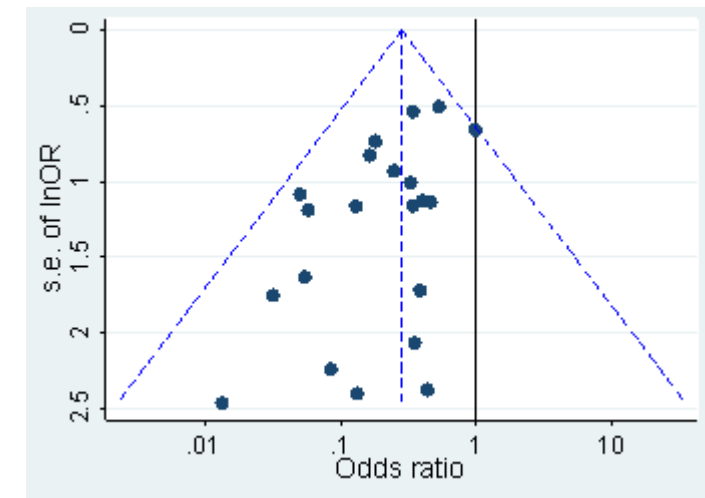
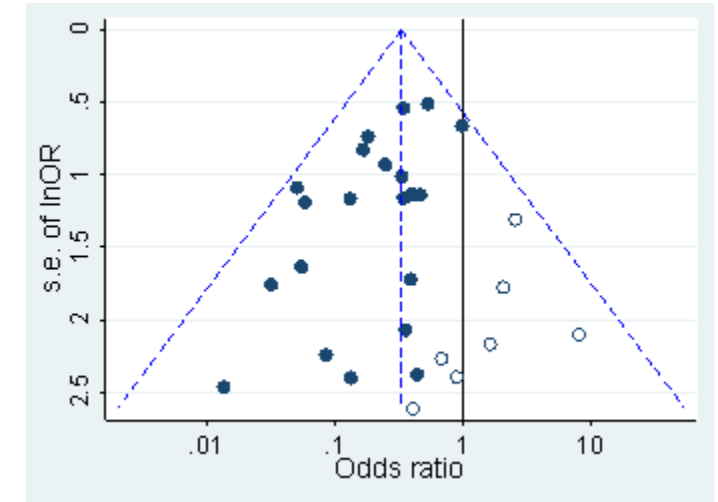
- słaba jakość pod względem metodologicznym
- niewystarczająca analiza
- oszustwo

**Występowanie heterogeniczności**

Miary efektu różnią się między badaniami (np. w wyniku różnic w badanych grupach- inny wiek pacjentów, inna rasa, inne choroby współistniejące lub inny protokół interwencji (inna częstość interwencji, dawek leku, czasu leczenia).

**Wynik losowy**

Asymetria może wystąpić w sposób losowy, dlatego stosujemy testy sprawdzające asymetrię wykresu.



**Test Egger'a** analizuje wpływ małych badań na wynik.

Analiza polega na ocenie istotności stałej  $\alpha$  równania regresji liniowej , gdzie zmienna zależna  $y$  to standaryzowane wartości efektów poszczególnych badań, a zmienna niezależna  $x$  to precyzja czyli odwrotność oszacowanego błędu standardowego.

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$$

Egger's test for small-study effects:

Regress standard normal deviate of intervention effect estimate against its standard error

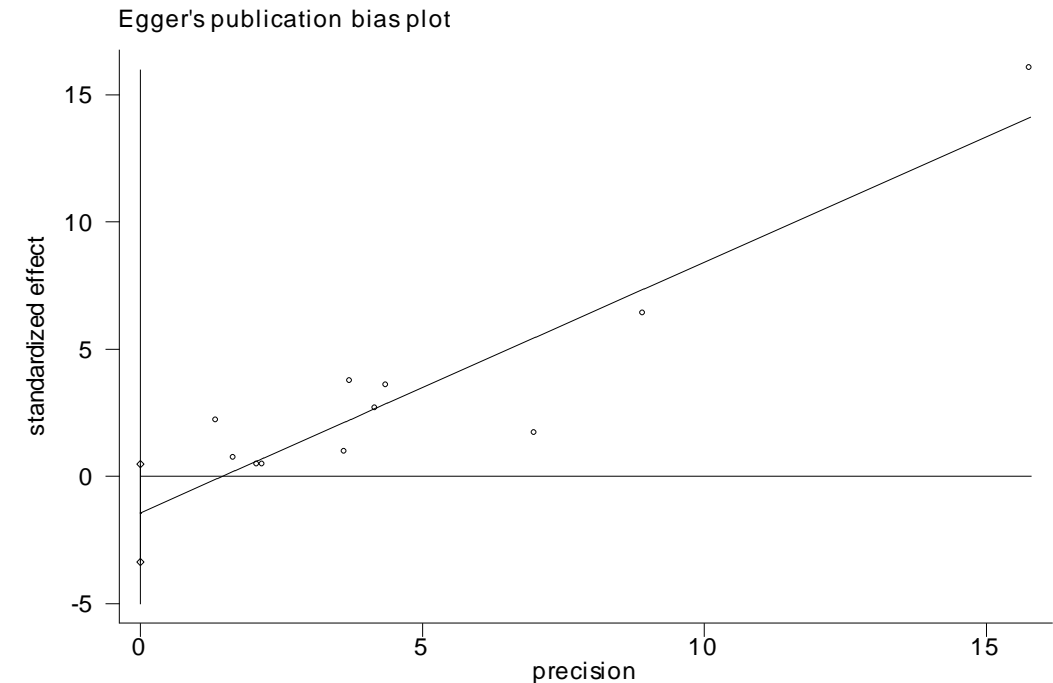
Number of studies = 11

Root MSE = 1.781

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	.9846142	.1323494	7.44	0.000	.6852192	1.284009
bias	-1.444266	.8526302	-1.69	0.125	-3.37305	.4845174

Test of H0: no small-study effects

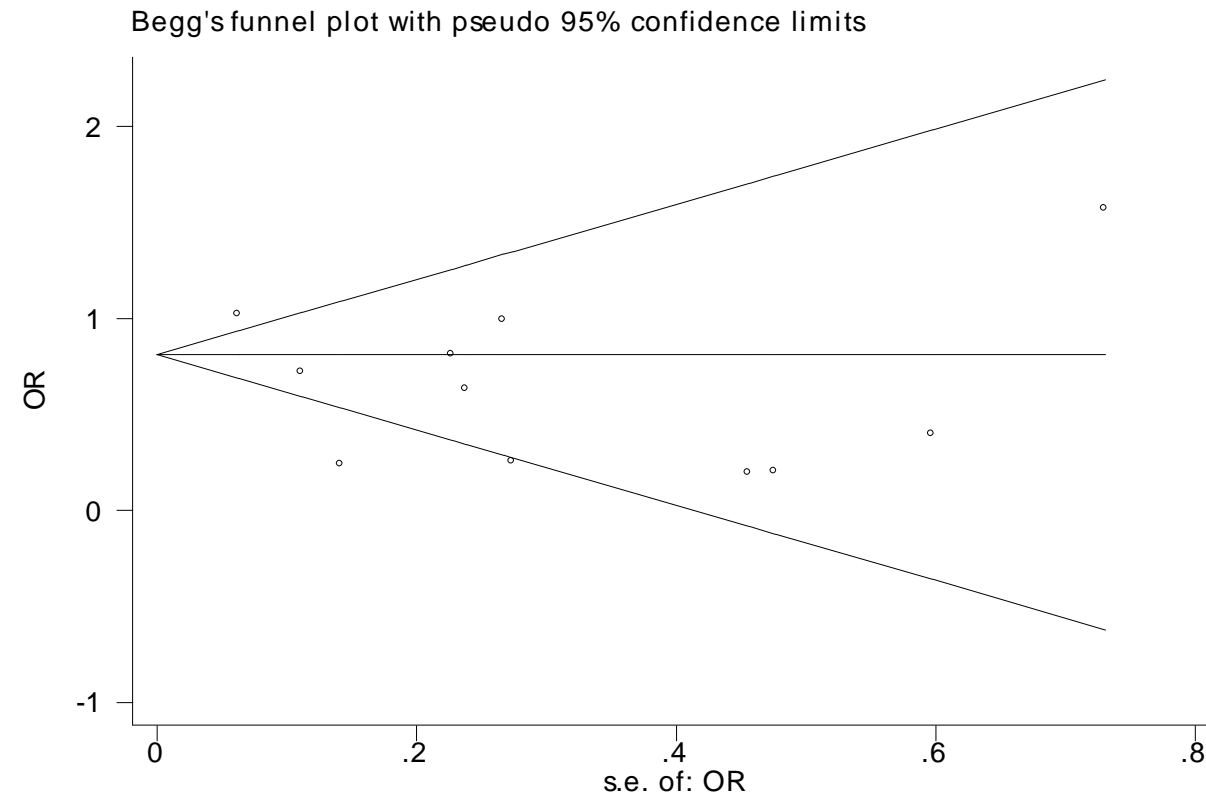
P = 0.125



Test **Begg'a Mazumdar'a** - korelacja rangowa Kendalla pomiędzy rangami wartości efektów badania a ich błędów standardowych

Begg's test for small-study effects:  
Rank correlation between standardized intervention effect and its standard error

```
adj. Kendall's Score (P-Q) =      3  
Std. Dev. of Score =    12.85  
Number of Studies =      11  
z =      0.23  
Pr > |z| =    0.815  
z =      0.16 (continuity corrected)  
Pr > |z| =    0.876 (continuity corrected)
```



# Meta – analiza

## Meta – analiza sieciowa

Etapy przygotowania

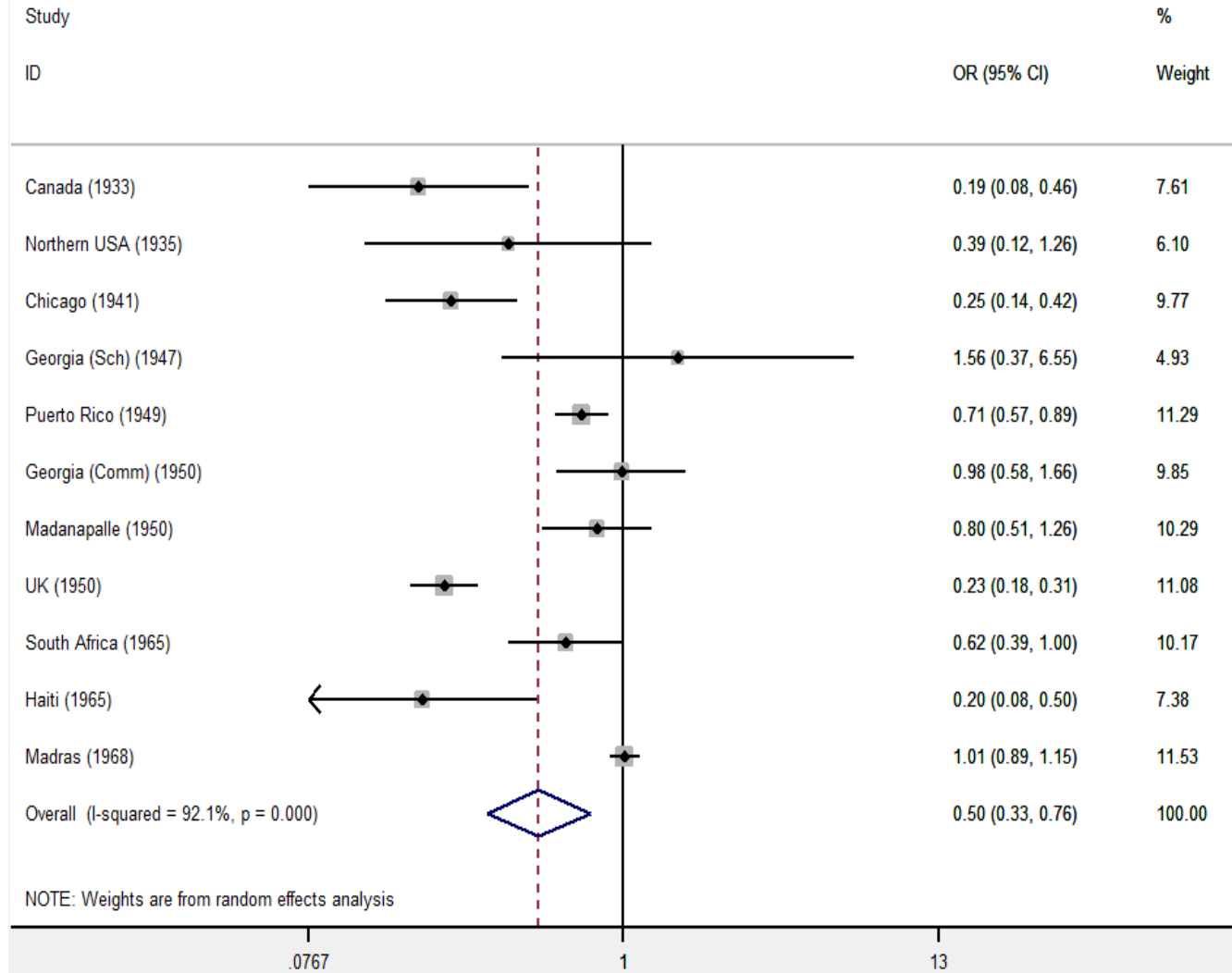
Model stały

Model losowy

Heretogeniczność

Obciążenie

Meta-regresja

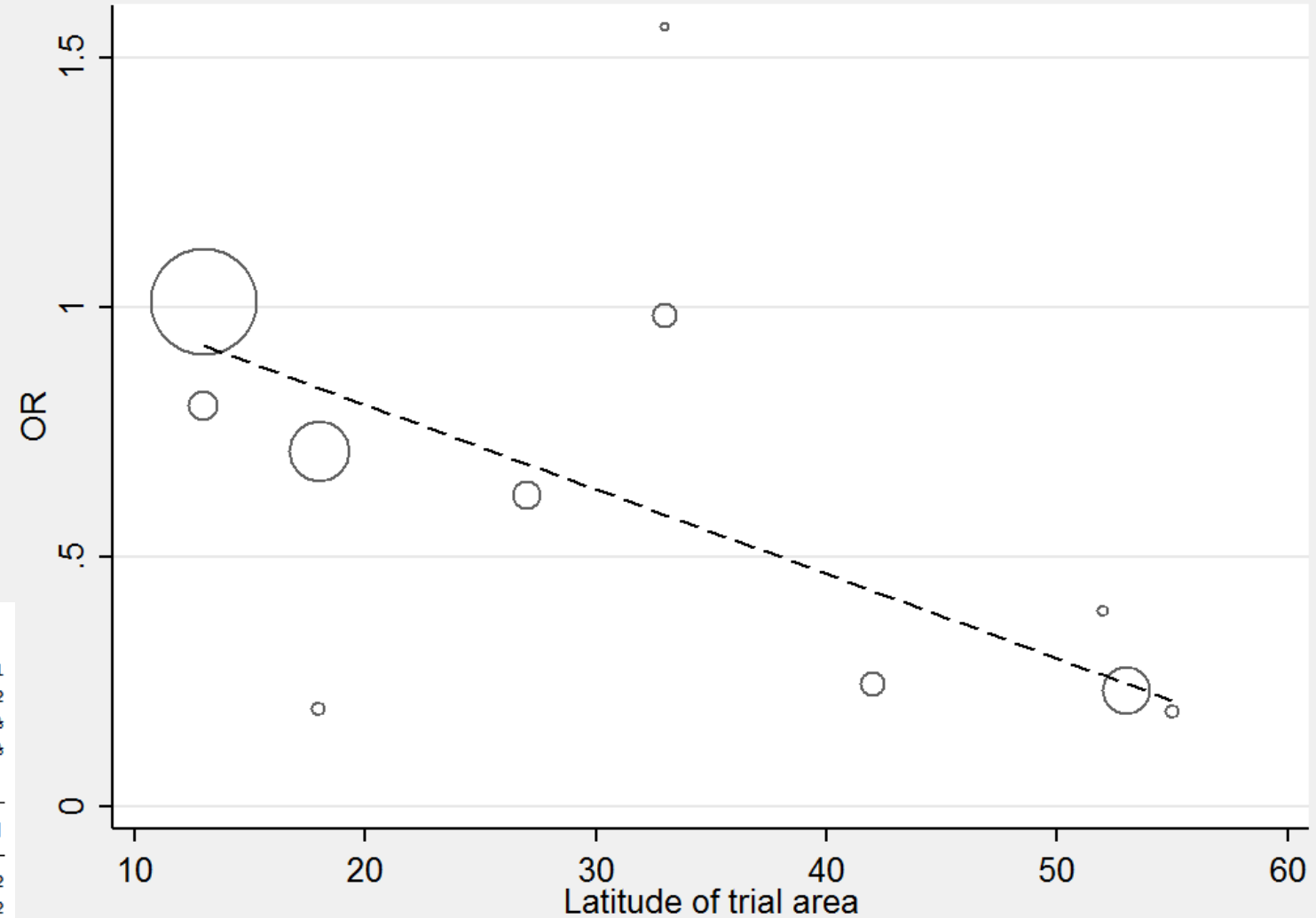


## Mata-regresja

```
. metareg _ES latitude, wsse(_selogES) bsest(reml) graph
```

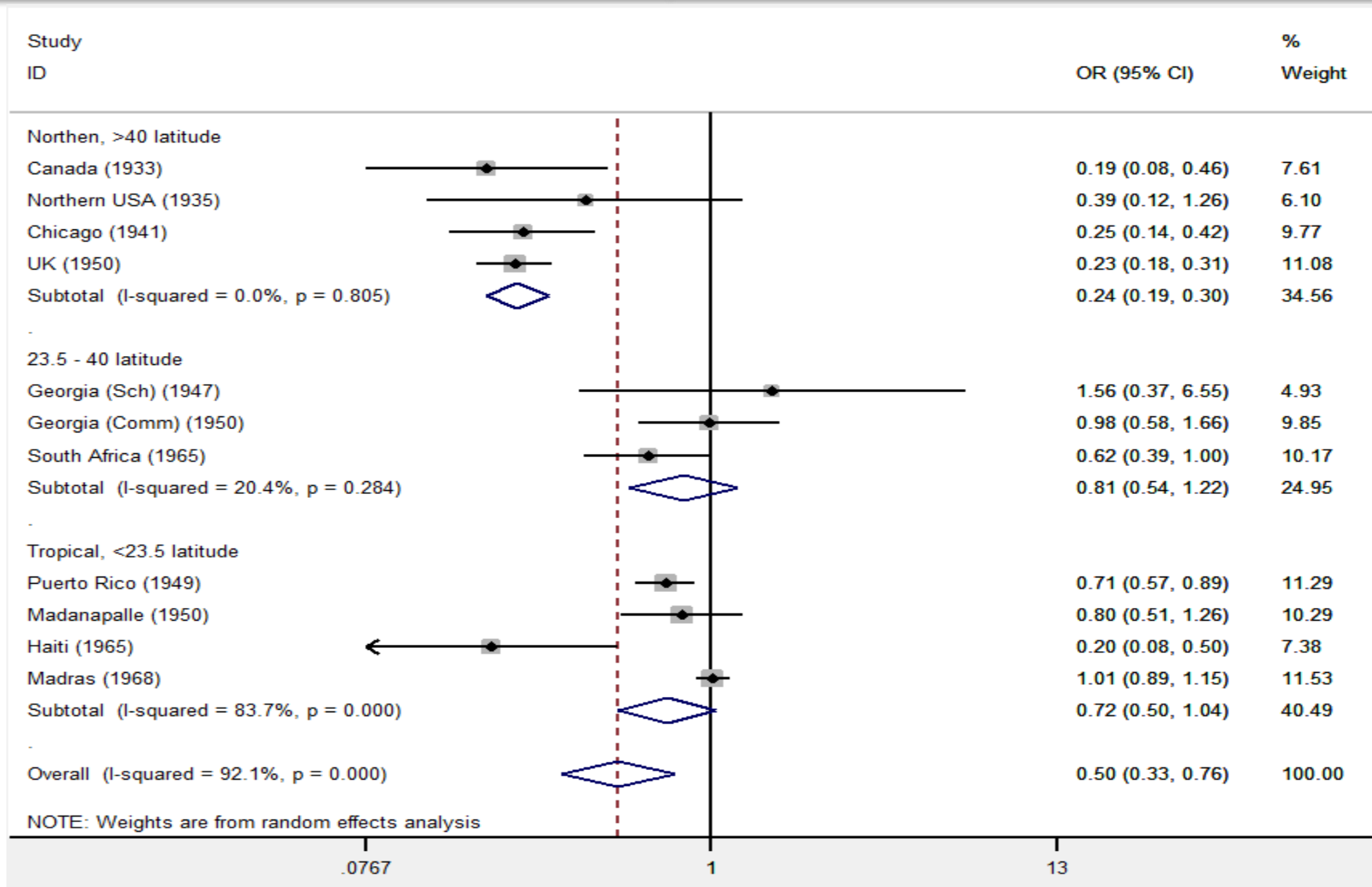
```
Meta-regression                Number of obs =    11
REML estimate of between-study variance   tau2 = .006942
% residual variation due to heterogeneity  I-squared_res =  6.26%
Proportion of between-study variance explained  Adj R-squared = 90.13%
With Knapp-Hartung modification
```

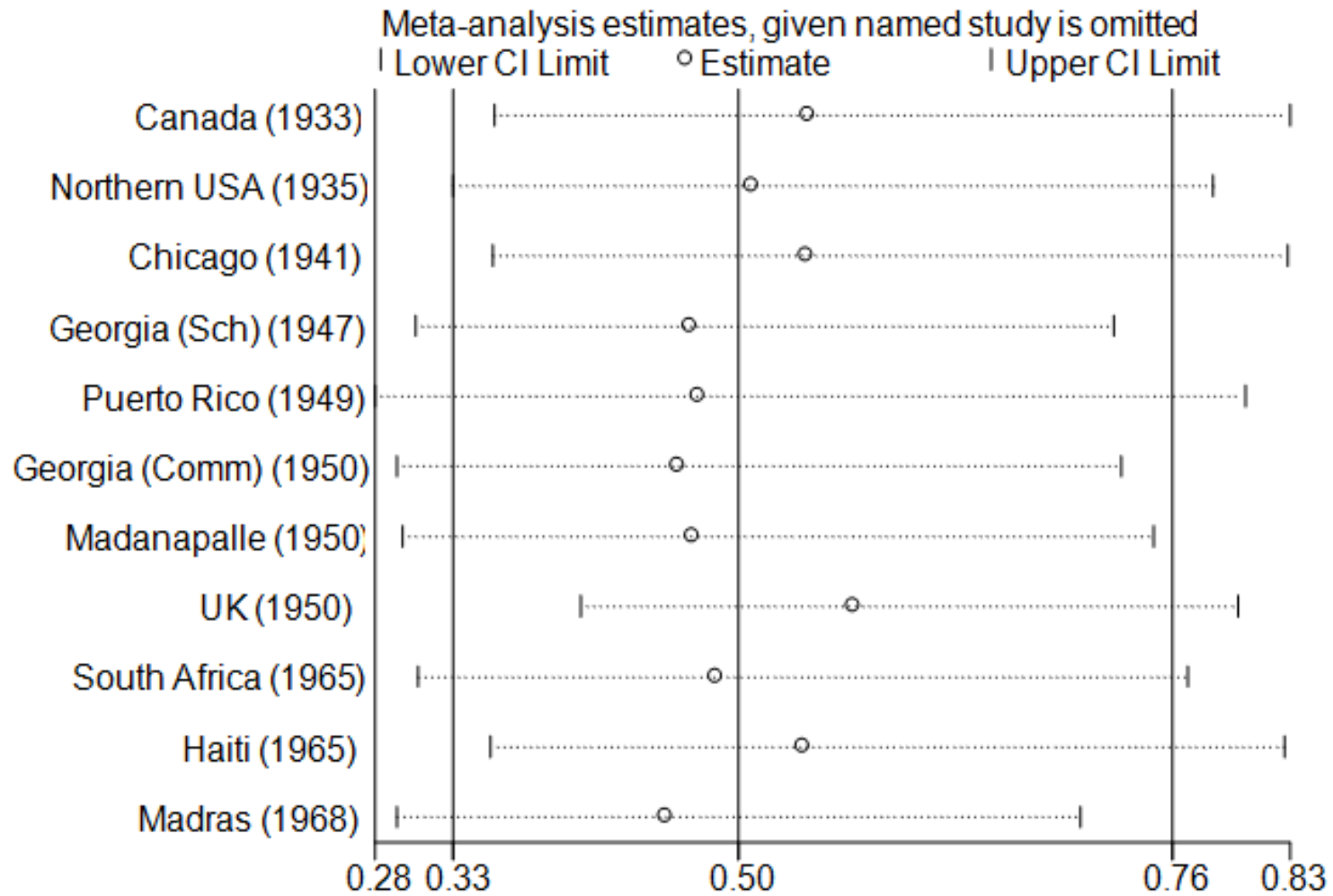
_ES	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
latitude	-.0169331	.0041615	-4.07	0.003	-.026347	-.0075192
_cons	1.144173	.1203932	9.50	0.000	.871825	1.416522



# Meta – analiza

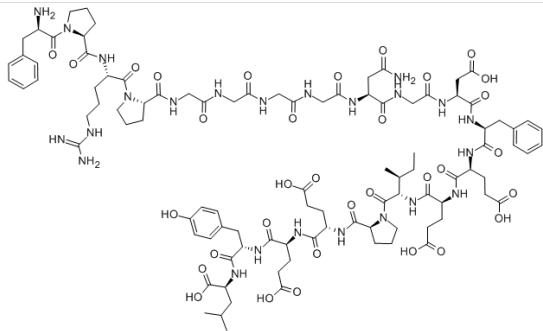
## Meta – analiza sieciowa





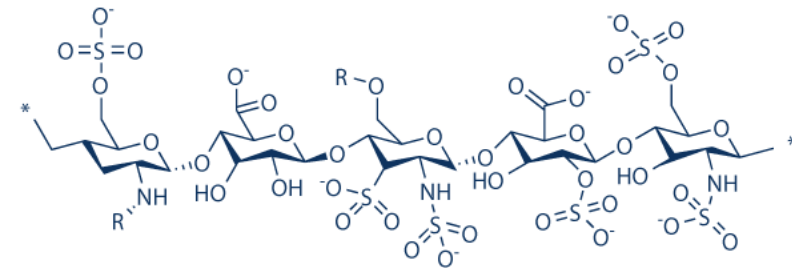
## Meta-analiza zrandomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania heparyny i biwalirudyny u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej (PCI).

**Biwalirudyna** (łac. *Bivalirudin*) – organiczny związek chemiczny, lek przeciwzakrzepowy z grupy bezpośrednich swoistych inhibitorów trombiny. W Europie została dopuszczona na rynek w większości krajów w 2005 roku w oparciu o wyniki badania klinicznego REPLACE-2. Preparat leku dostępny na rynku to Angiomax® (w Polsce Angiox®). Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 jest preferowanym lekiem I rzutu przed planową PCI zawału serca typu STEMI.

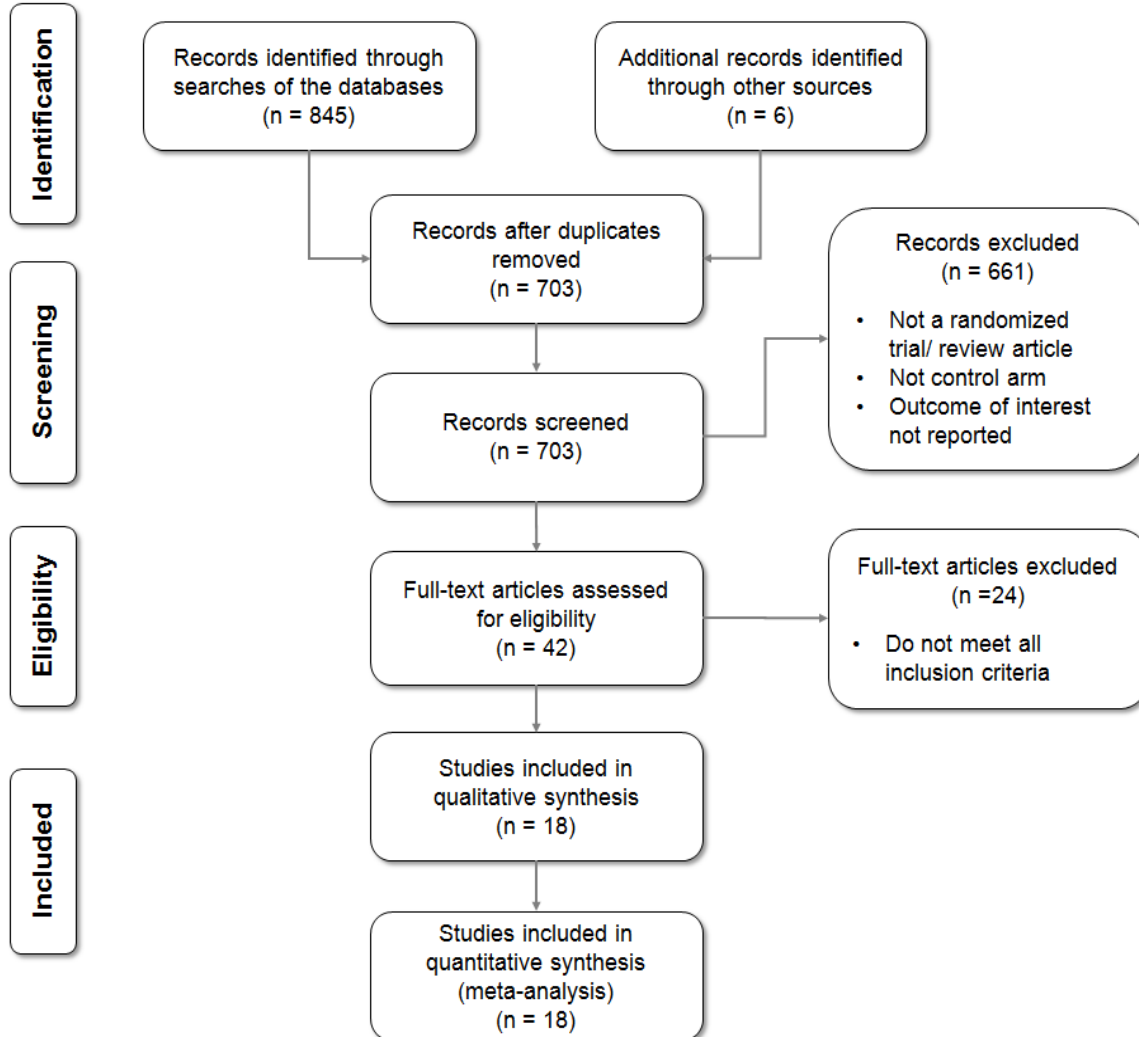


**GPI IIB/IIIa -Inhibitory receptora glikoproteinowego IIB/IIIa** – grupa leków przeciwplatek, działających na receptory powierzchniowe płytek GP IIB/IIIa, odgrywające istotną rolę w procesie agregacji płytek.

**Heparyna** (łac. *Heparinum*) – organiczny związek chemiczny, polisacharyd zbudowany z około 80 reszt monosacharydów, pochodnych glukozy (głównie N-siarczan-6-o-siarczan-D-glukozoaminy) i kwasu L-iduronowego, połączonych w nierozgałęziony łańcuch. Jest naturalnym czynnikiem zapobiegającym krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych, działając hamująco na wszystkie jego etapy, głównie na fazę przejścia protrombiny w trombinę i jej działanie na fibrynogen.







keywords:

- bivalirudin,
- heparin,
- glycoprotein IIb/IIIa inhibitor,
- randomized trial.

## Meta – analiza

## Meta – analiza sieciowa

## Przykład meta-analizy

Study	Biv (n)	Hep (n)	Population	ACS (%)	PCI (%)	Pretreatment with P2Y <sub>12</sub> inhibitors	Mean age (years)	GPI (%) Biv	GPI (%) Hep	Gender Biv (male)	Gender Hep (male)	Diabetes Biv	Diabetes Hep	Prior MI Biv	Prior MI Hep
CACHET (2002)	59	94	Elective PCI	0%	100%	N/A	63	31%	100%	44(73%)	73(77%)	N/A	N/A	N/A	N/A
REPLACE-2 (2003)	2994	3008	Elective or urgent PCI	22%	98%	Encouraged received)	63	7%	97%	2236 (75%)	2229 (74%)	840 (28%)	784 (26%)	1099 (37%)	1085 (37%)
REPLACE-1 (2004)	532	524	Elective or urgent PCI	17%	100%	Encouraged received)	64	71%	73%	368(69%)	370(71%)	167(31%)	151(29%)	205(39%)	233(45%)
PROTECT-TIMI 30 (2006)	284	573	NSTE-ACS	100%	100%	Permitted	60	3%	99%	194(68%)	378(66%)	105(37%)	252(44%)	62(22%)	114(20%)
ACUITY-PCI (Biv alone, 2007)	2619	2561	NSTE-ACS	100%	100%	69% received	63	9%	97%	1919 (73%)	1860 (73%)	721 (28%)	703 (28%)	798 (31%)	761 (30%)
ACUITY-PCI (Biv+GPI, 2007)	2609	2561	NSTE-ACS	100%	100%	68% received	63	97%	97%	1919 (74%)	1860 (73%)	713 (27%)	703 (28%)	760 (30%)	761 (30%)
Horizons AMI (2008)	1800	1802	STEMI	100%	93%	Mandated	60	8%	98%	1388 (77%)	1372 (76%)	281(16%)	312 (17%)	187 (10%)	205 (11%)
ISAR-REACT 3 (2008)	2289	2281	Elective or urgent PCI	18%	100%	Mandated	67	1%	1%	1744 (76%)	1751 (77%)	176 (8%)	191 (8%)	734 (32%)	689 (30%)
NAPLES (2009)	167	168	Elective or urgent PCI	15%	100%	Mandated	65	1%	100%	110 (66%)	108 (64%)	126 (75%)	116 (75%)	75 (45%)	75 (45%)
TENACITY (2011)	185	198	Elective or urgent PCI	74%	100%	Encouraged	63	100%	100%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ISAR-REACT 4 (2011)	860	861	NSTEMI	100%	98%	Mandated	68	0%	100%	661(77%)	661 (77%)	243 (28%)	257 (30%)	163 (19%)	188 (22%)
ARMYDA-7 BIVALVE (2012)	198	203	Elective or urgent PCI	29%	93%	Mandated	70	12%	14%	141 (71%)	148 (72%)	134 (67%)	120 (59%)	74 (37%)	69 (34%)
Deshpande et al. (2012)	49	52	Elective or urgent PCI	43%	100%	Mandated	56	100%	100%	44 (90%)	44 (85%)	18 (37%)	22 (42%)	12 (25%)	18 (35%)
EUROMAX (2013)	1089	1109	STEMI	100%	86%	Mandated	62	12%	69%	814 (75%)	861 (78%)	127 (12%)	169 (15%)	80 (7%)	113 (10%)
BRIGHT (hep +GPI, 2014)	729	724	AMI	100%	97%	Mandated	58	4%	100%	603 (83%)	592 (82%)	166 (23%)	139(19%)	32 (4%)	33 (5%)
BRIGHT (hep alone, 2014)	729	725	AMI	100%	97%	Mandated	58	4%	6%	603 (83%)	596 (82%)	166 (23%)	160 (22%)	32 (4%)	33 (5%)
HEAT-PPCI (2014)	905	907	STEMI	100%	82%	Mandated	63	13%	15%	662 (73%)	648 (71%)	114 (13%)	137 (15%)	122 (13%)	93 (10%)
NAPLES III (2014)	418	419	Elective or urgent PCI	23%	100%	Not reported	78	1%	1%	218 (52%)	233 (56%)	189 (45%)	181 (43%)	181 (42%)	158 (38%)
BRAVE 4 (2014)	275	269	STEMI	100%	100%	Mandated	61	3%	6%	205 (76%)	219 (79%)	45 (17%)	41 (15%)	22 (8%)	30 (11%)
MATRIX (2015)	3610	3603	STEMI/NSTEMI	100%	100%	Encouraged (83% received)	65	0,1%	0,2%	2731 (76%)	2764 (77%)	815 (23%)	786 (22%)	530 (15%)	500 (14%)

Biv=bivalirudin; Hep=heparin; ACS=acute coronary syndrome; AMI=acute myocardial infarction; GPI=glycoprotein IIb/IIIa inhibitor; n=number of patients; N/A=not available; NSTE=non-ST-elevation; NSTEMI=non-ST-elevation myocardial infarction; PCI=percutaneous coronary intervention; STEMI=ST-elevation myocardial infarction.



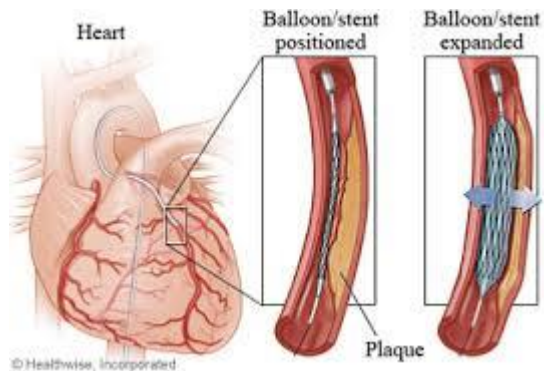
### Analizowane parametry

**NACE** (śmierć lub zawał lub ponowna rewaskularyzacja lub poważne krwawienie)

**MACE** (śmierć lub zawał lub udar)

8 indywidualnych zdarzeń niepożądanych:

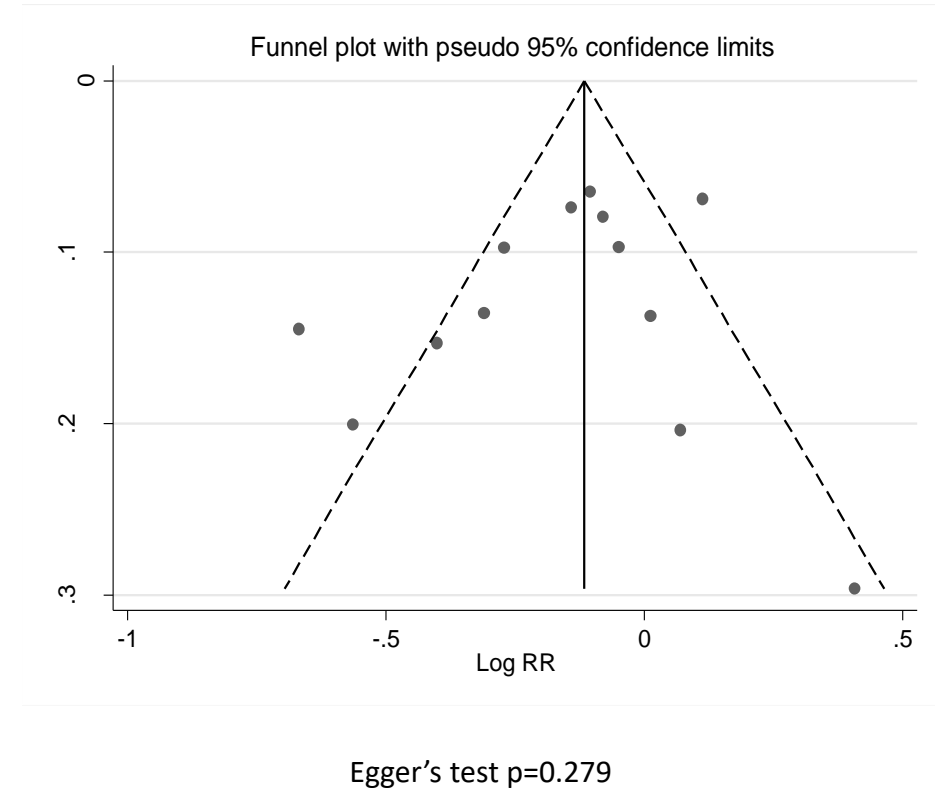
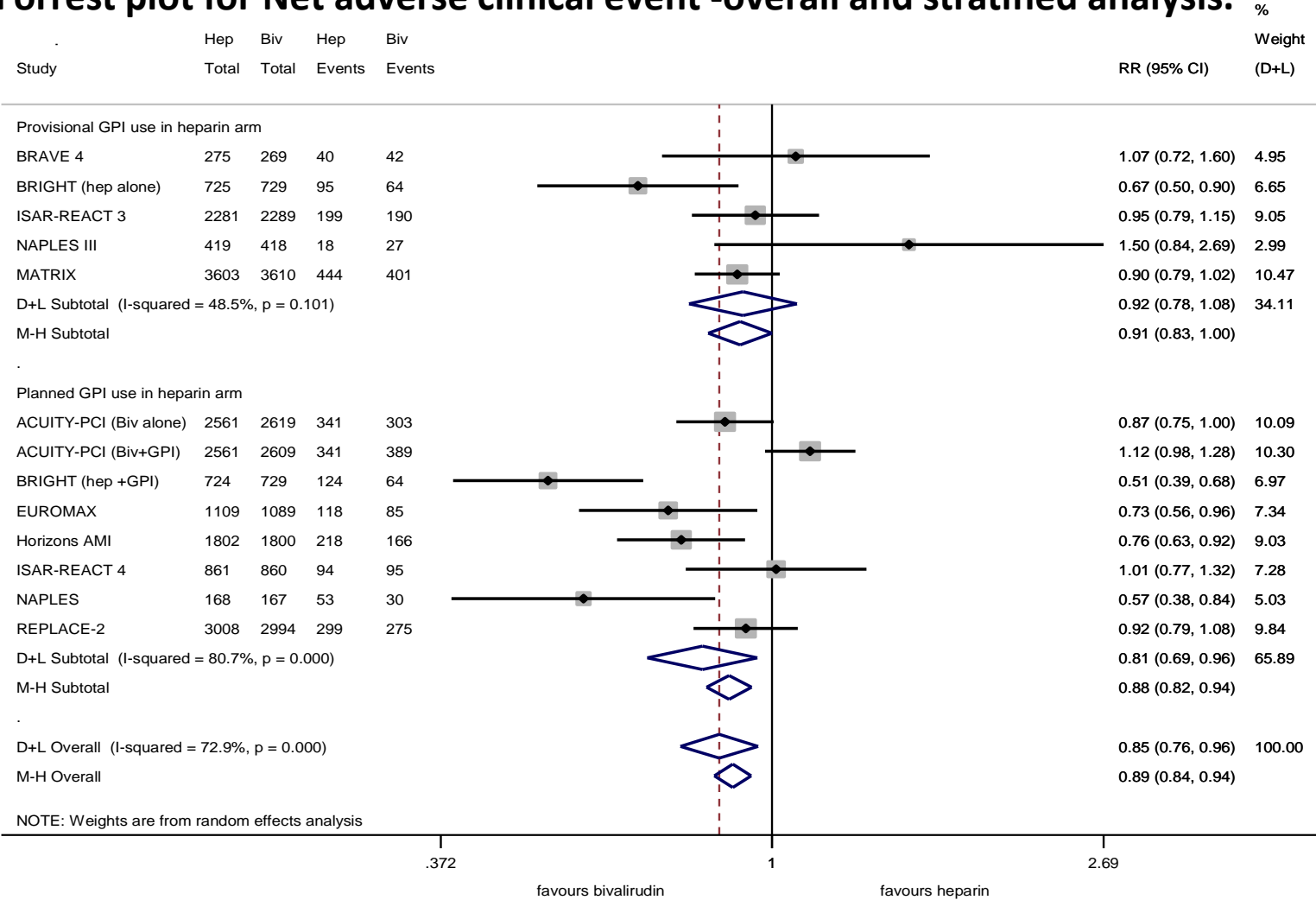
1. Śmierć
2. Zawał
3. Krwawienie wg Kryteriów TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction )
4. Krwawienie nie związane z CABG.
5. Rewaskularyzacja (TV/LR)
6. Zakrzepica stentu
7. Ostra zakrzepica stentu [  $\leq 24$  h od PCI]
8. Podostra zakrzepica stentu [ $>24$ h do 30 dni od PCI]



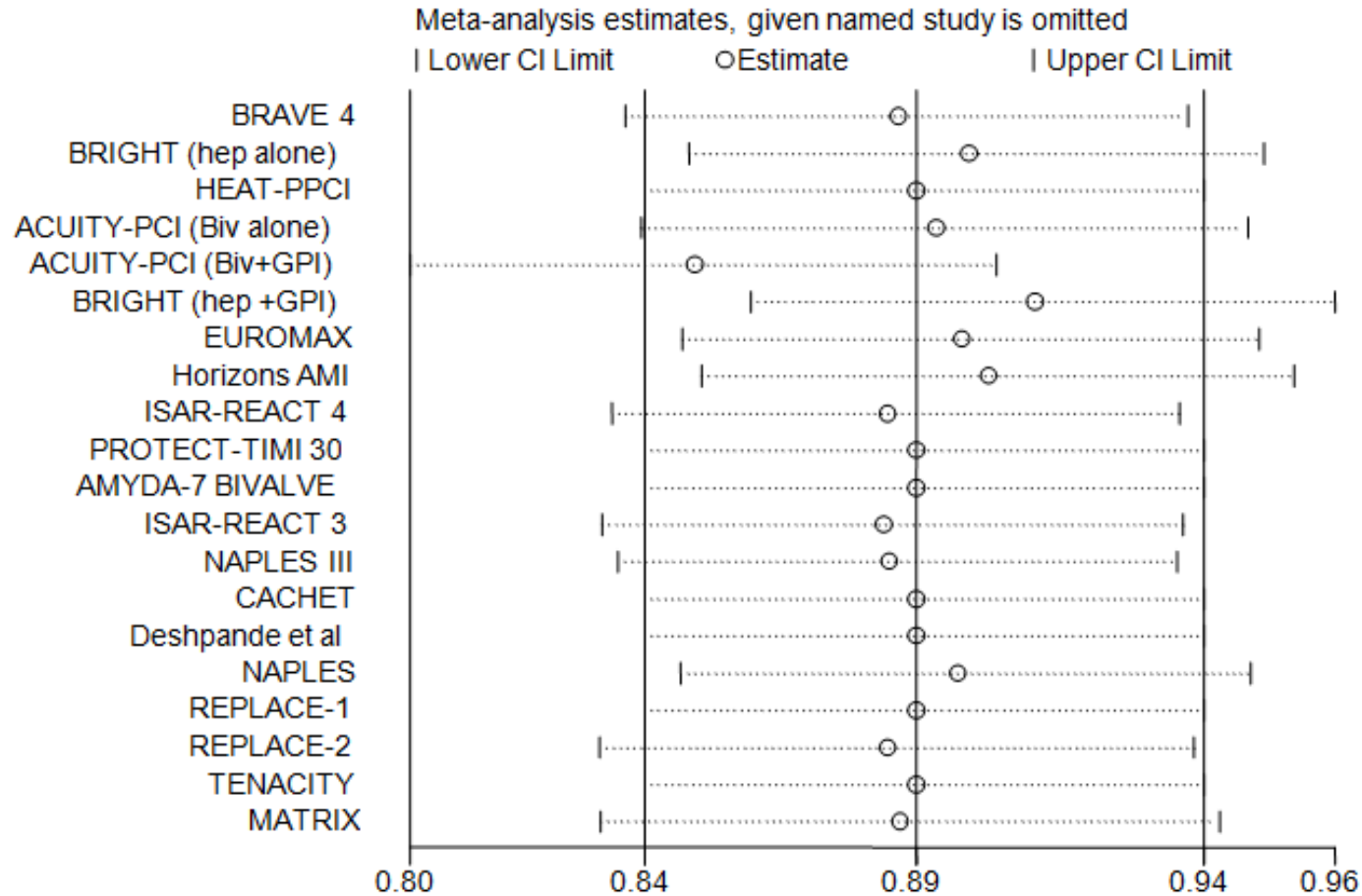
# Meta – analiza

## Meta – analiza sieciowa

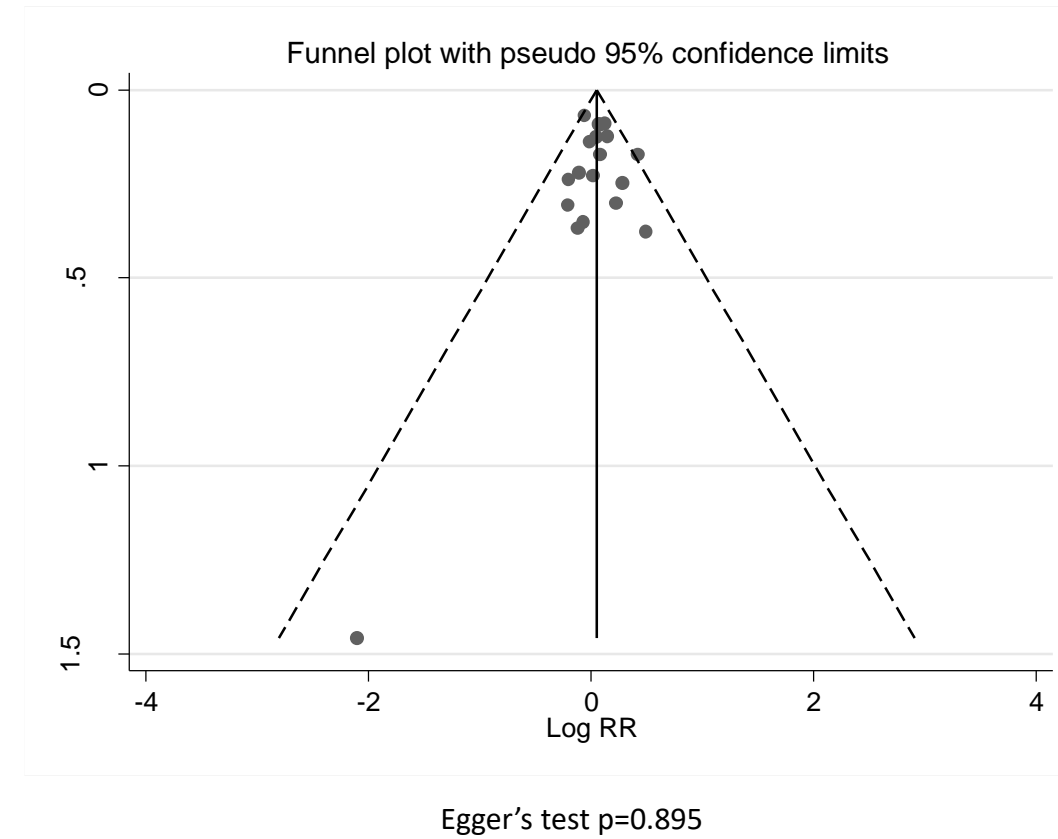
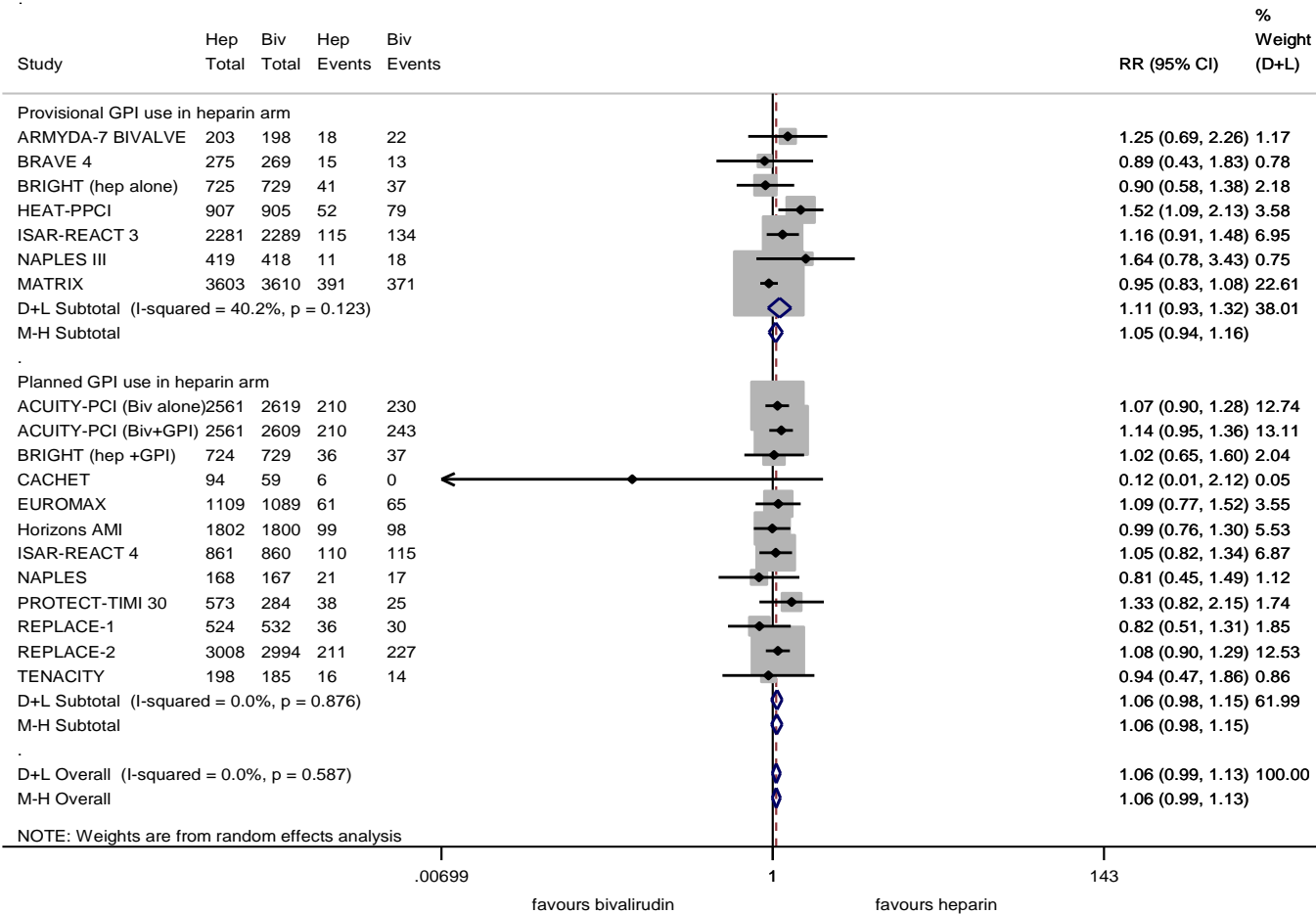
### Forrest plot for Net adverse clinical event -overall and stratified analysis.



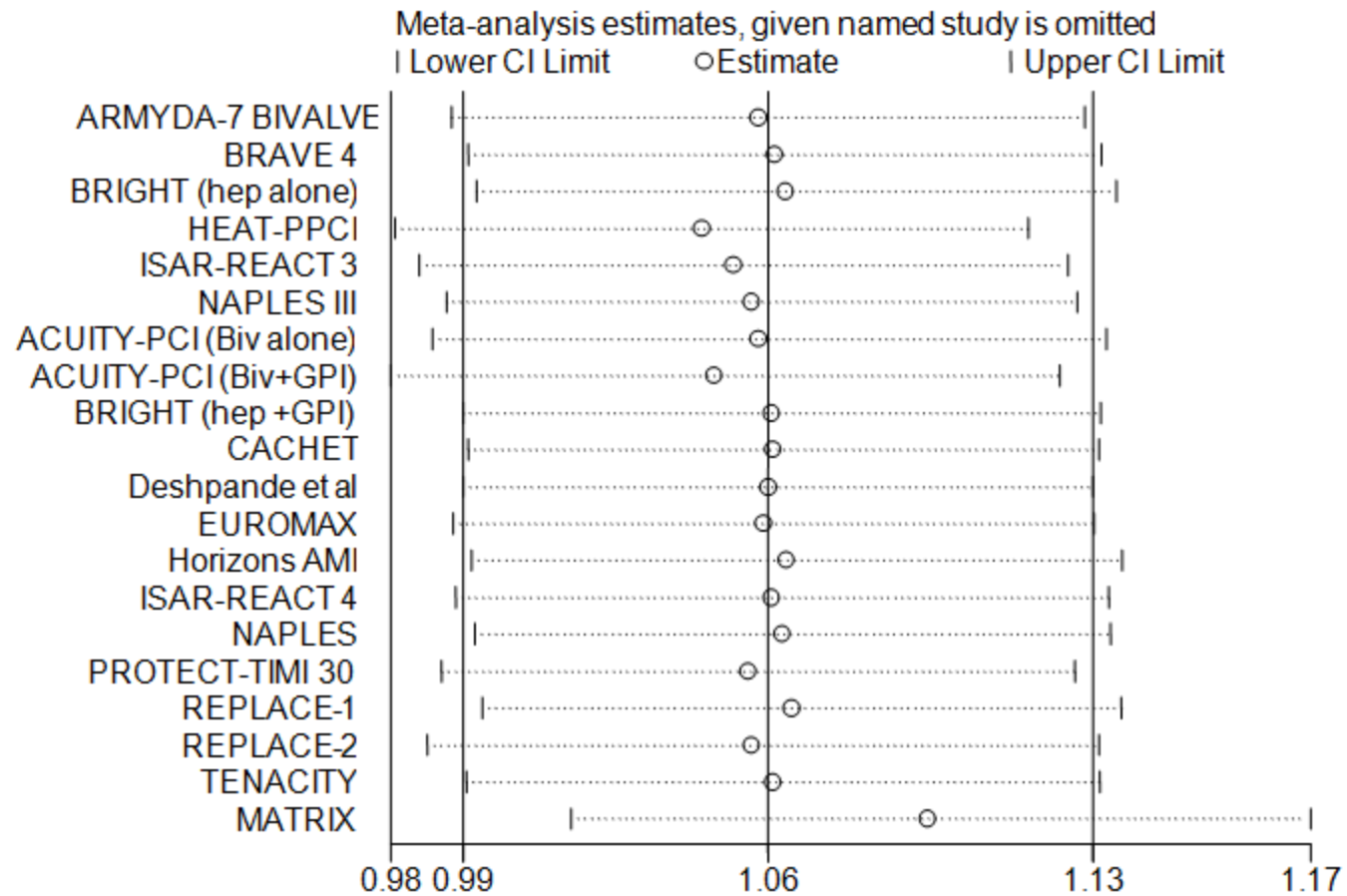
NACE – analiza wrażliwości



### Forrest plot for MACE -overall and stratified analysis.



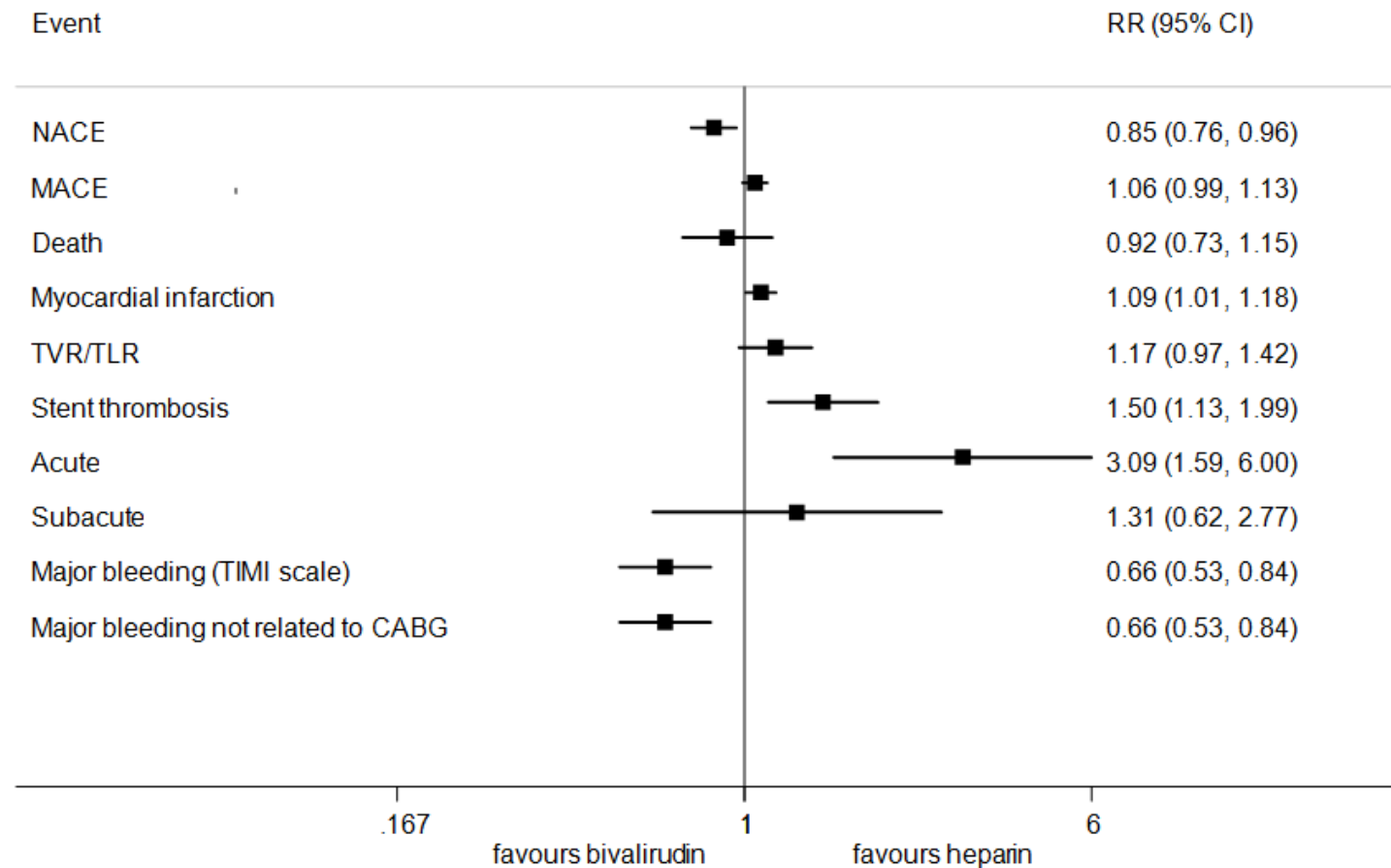
MACE – analiza wrażliwości



Badanie MATRIX  
istotnie wpływa na  
wyniki MACE.

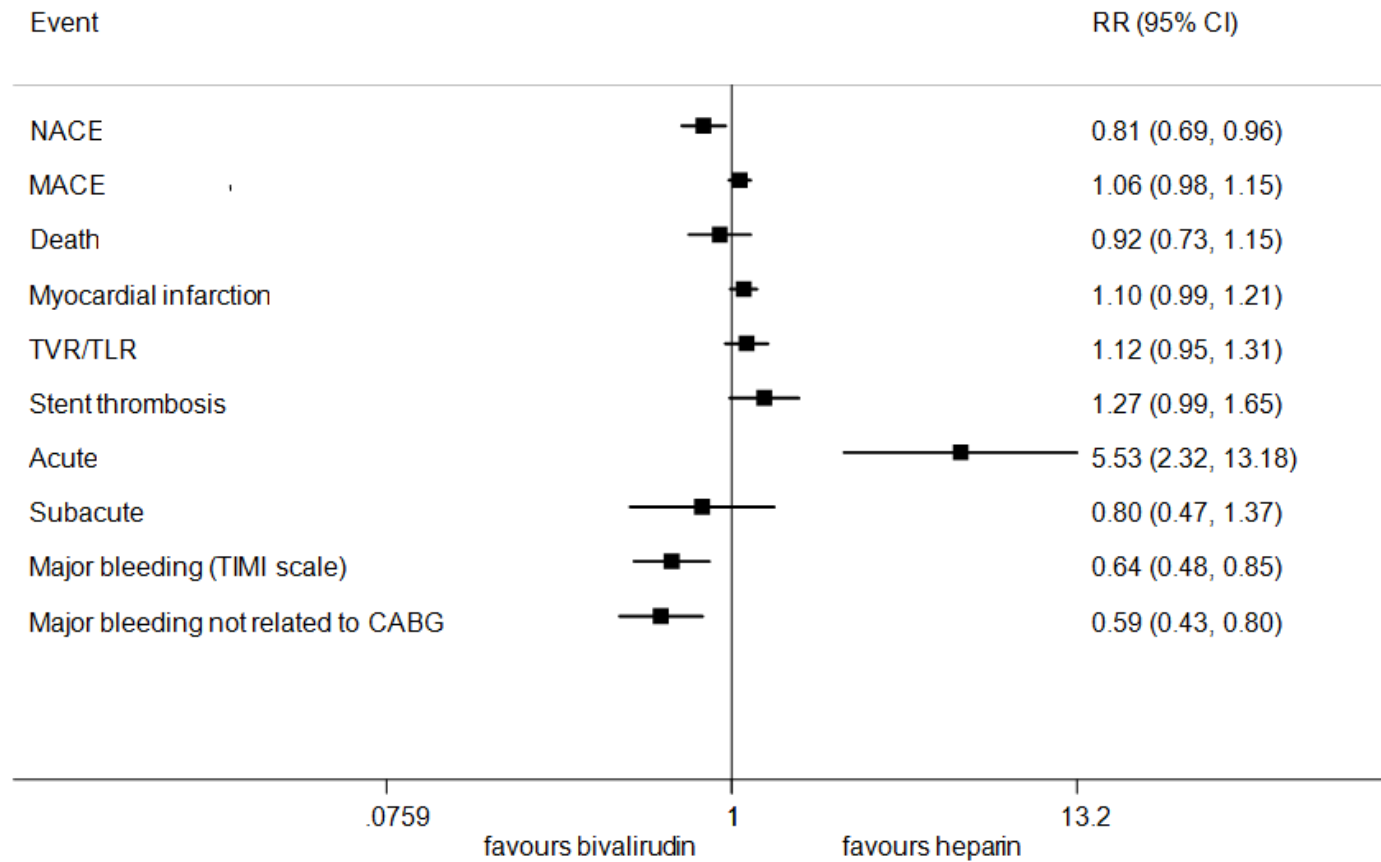


## NACE , MACE oraz indywidualne zdarzenia niepożądane – analiza całej grupy

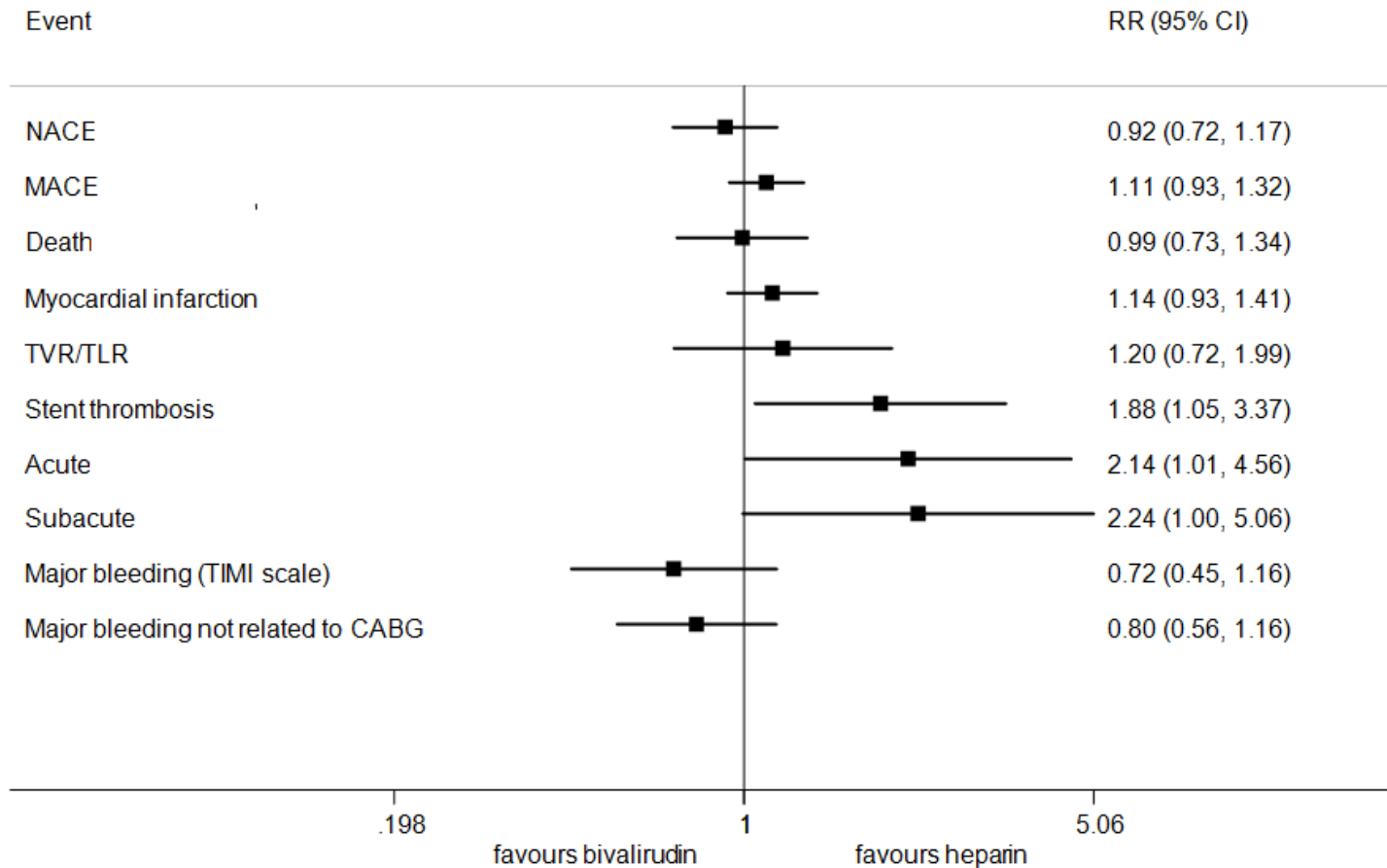




NACE , MACE oraz indywidualne zdarzenia niepożądane – analiza grup z planowanym podaniem GPI IIb/IIIa w grupie heparyna

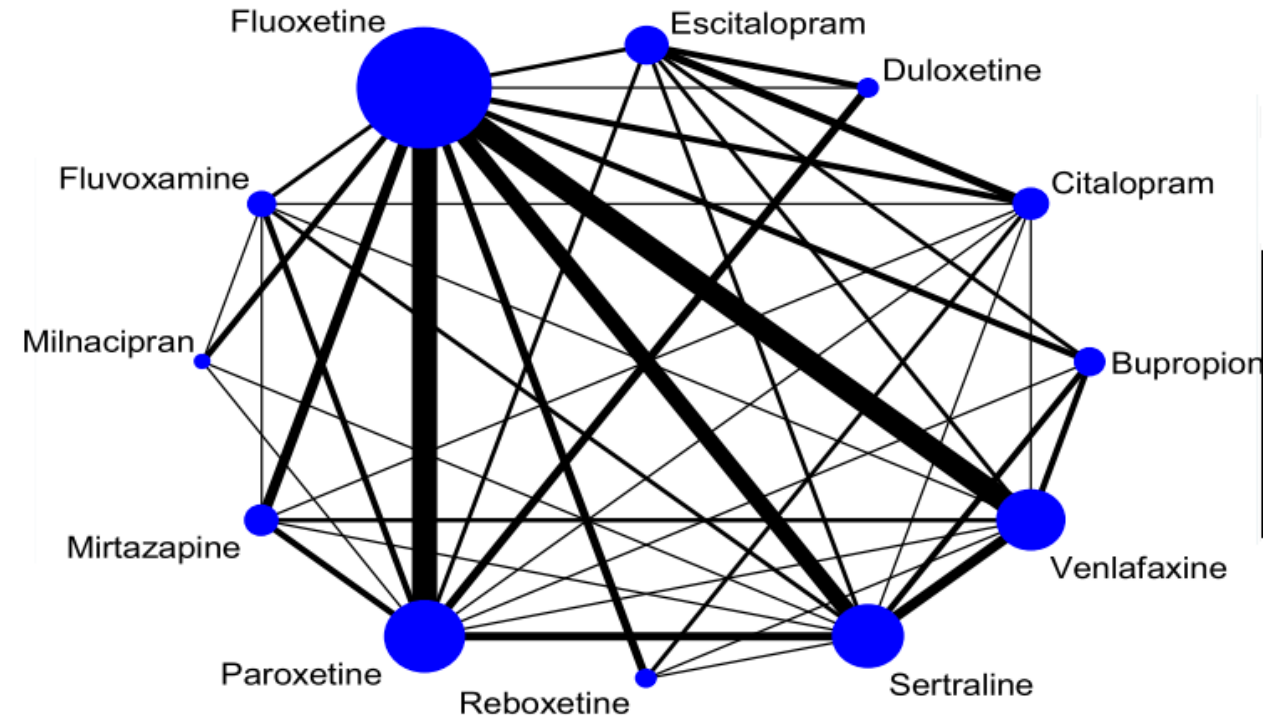


NACE , MACE oraz indywidualne zdarzenia niepożądane – analiza grup z nieplanowanym podaniem GPI IIb/IIIa w grupie heparyna



## Meta-analiza sieciowa

- ❖ metoda jest syntezą **bezpośrednich i pośrednich** efektów występujących w sieci badań porównujących wiele interwencji( typy zabiegów, leków )
- ❖ Ma potencjał do **rangowania** możliwych form leczenia pacjenta
- ❖ Często krytykowana za swoją złożoność i trudność w interpretacji dla osób bez przygotowania statystycznego



### Model meta-analizy sieciowej

$$y_{ki}^{AJ} = \delta^{AJ} + \beta_{ki}^{AJ} + \omega_k^{AJ} + \varepsilon_{ki}^{AJ}$$

Z matematycznego punktu widzenia meta-analiza sieciowa jest liniowym modelem mieszanym- mixed linear model

$y_{ki}^{AJ}$  Obserwowany kontrast między rodzajem leczenia A i J w i-tym badaniu i k-tym układzie badań

$\delta^{AJ}$  Wartość kontrastu między badaniami A i J – efekt stały

$\beta_{ki}^{AJ}$  Niejednorodność dla kontrastu J-A pomiędzy badaniami w i-tym badaniu i k-tym układzie badań – efekt losowy

$$\omega_k^{AJ}$$

Niespójność dla kontrastu J – A pomiędzy układami badań zwykle brany jako parametr stały choć traktowanie jako efekt losowy także jest możliwe

$$\varepsilon_{ki}^{AJ}$$

Błąd dla kontrastu między rodzajem leczenia A i J w i-tym badaniu i k-tym układzie badań

## Etapy meta-analizy sieciowej

- ❖ Przedstaw sposób wyszukiwania i ilość badań wziętych do meta-analizy ( [raport flow chart](#) )
- ❖ Przetwórz sieć badań [ [oszacuj wagi i wpływ poszczególnych badań bezpośrednich](#) ]
- ❖ Przeanalizuj niejednorodność (heterogeneity) [ [oszacuj wariancje niejednorodności , oblicz  \$I^2\$  , oszacuj przedziały predykcyjne , wykonaj meta regresję sieciową](#) ]
- ❖ Przeanalizuj niespójność (inconsistency) [ [wykonaj testy oparte na pętlach sieci, wybierz odpowiedni model meta analizy sieciowej](#) ]
- ❖ Wykonaj ranking form leczenia [ [oszacuj prawdopodobieństwa znajdowania się danej formy leczenia na określonym miejscu w rankingu, wykonaj SUCRA -Surface Under the Cumulative RAnking curve](#) ]
- ❖ Oszacuj obciążenie [ [funnel plot](#) ]

## Przedziały predykcyjne w meta-analizie

Szacując efekty meta-analizy nie tylko tworzymy tradycyjne przedziały ufności ale także przedziały predykcyjne, gdzie pod uwagę bierzemy także wielkość wariancji niejednorodności  $\tau^2$ .

$$\mu^{AJ} \pm t_{\alpha,df} \sqrt{\tau^2 + \sigma^{2AJ}}$$

Gdzie  $df = S - N - 1$

S – liczba wszystkich porównań (par badań)

N – liczba dostępnych bezpośrednich porównań

## Niespójność - inconsistency

Estymacja niespójności

$$IF = |\mu_{BC}^I - \mu_{BC}^D| = |\mu_{AC}^I - \mu_{AC}^D| = |\mu_{AB}^I - \mu_{AB}^D|$$

$$\text{var}(IF) = \text{var}(\mu_{BC}^I) + \text{var}(\mu_{BC}^D)$$

$$95\%CI : IF \pm 1.96 \sqrt{\text{var}(IF)}$$

IF – Inconsistency Factor współczynnik niespójności

Gdy 95% PU nie zawiera zera wtedy mamy statystycznie istotną niezgodność

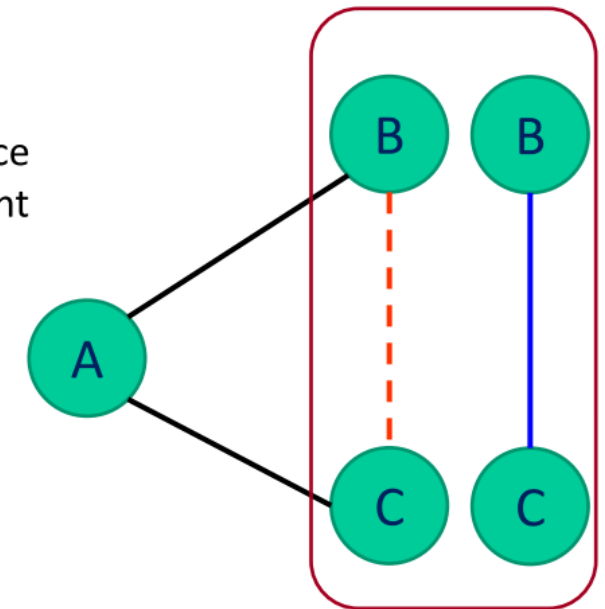
$$H_0: IF = 0$$

$$z = \frac{IF}{\sqrt{\text{var}(IF)}} \sim N(0, 1)$$

Metoda Buchera

## Consistency

Direct and indirect evidence are in agreement



$$\mu_{AC}^D - \mu_{AB}^D = \mu_{BC}^I = \mu_{BC}^D$$



### Uwagi:

- ❖ Niespójność jest bardziej prawdopodobna w pętlach z pojedynczymi badaniami
- ❖ Test sprawdzający niespójność jest niskiej mocy nie jest bezwzględny dowodem braku niespójności.
- ❖ Brak bezpośrednich porównań uniemożliwia analizę wszystkich możliwych pętli.
- ❖ Veriniki et al. (2013) – ryzyko wystąpienia niespójności w sieciach wynosi około 10%

### Co jeśli występuje niespójność ?

- Zignoruj niespójność
- Zrezygnuj z badania
- Zastosuj model meta-analizy sieciowej biorące pod uwagę niespójność
- Rozbij sieć na podgrupy i dokonaj analizy osobno (zastosuj meta-regresje)

## Ocena konkurencyjnych form leczenia

$p_{tr}$  Prawdopodobieństwo formy leczenia (leku)  $t$  znalezienia się na  $r$ -tej pozycji w rankingu

$p_{tr}^{cum}$  Skumulowane prawdopodobieństwo formy leczenia (leku)  $t$  znalezienia się na pierwszych  $r$  pozycjach w rankingu

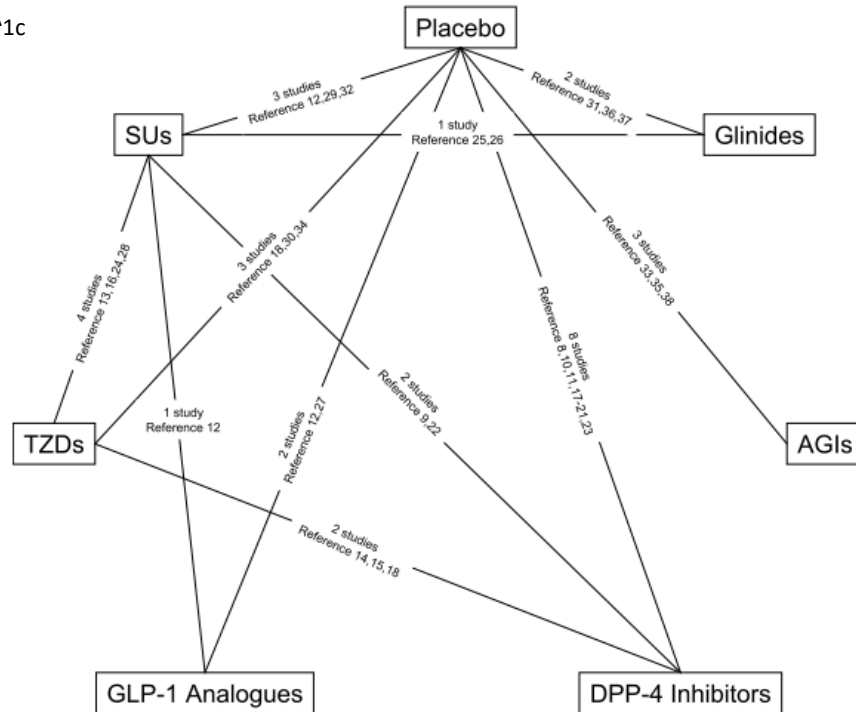
$$SUCRA = \frac{\sum_{r=1}^{T-1} p_{tr}^{cum}}{T - 1}$$

Surface Under the Cumulative RAnking curve

Wartości SUCRA wahają się między 0 a 1 , gdzie 1 oznacza , że dana forma leczenia jest najlepsza bez żadnej niepewności natomiast 0 oznacza, że dana forma leczenia jest najgorsza bez żadnej niepewności.

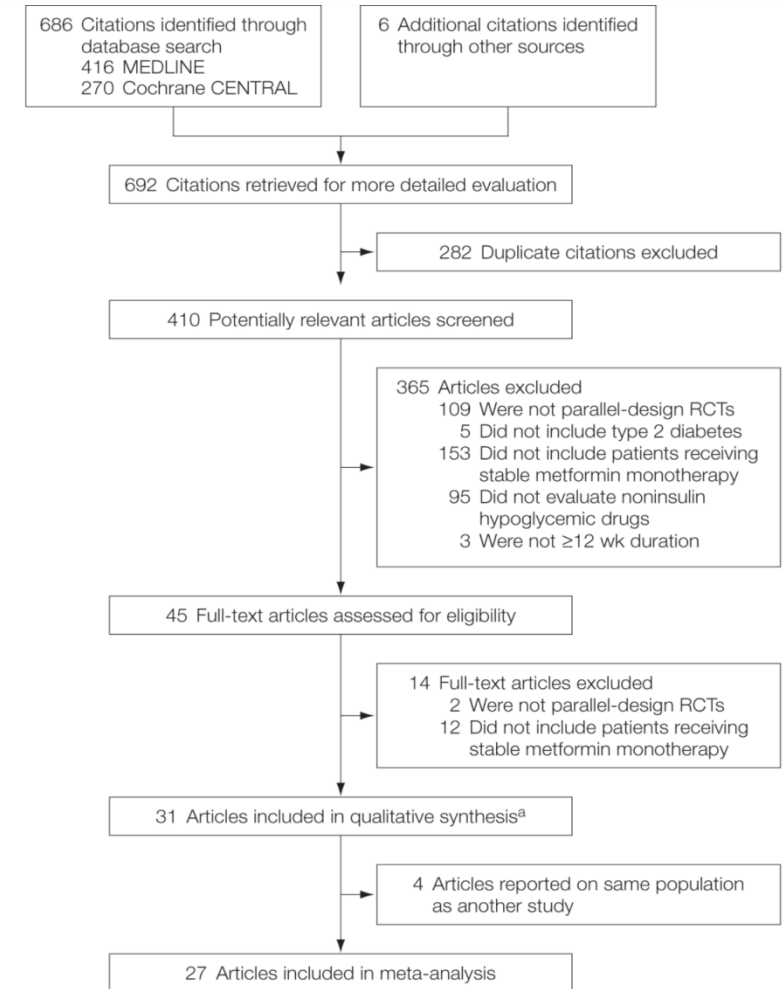
**Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes.** Olivia J. Phung, PharmD; Jennifer M. Scholle, PharmD; Mehak Talwar, BS; Craig I. Coleman, PharmD JAMA. 2010;303(14):1410-1418

Wpływ leków przeciw cukrzycowych dodanych do terapii opartej na metforminie na poziom HbA<sub>1c</sub>



**eFigure 1.** Overall Network Diagram of Randomized Controlled Trials Evaluating Noninsulin Antidiabetic Drugs in Addition to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus

All agents are in combination with metformin. Lines represent the presence of direct comparison trial(s).  
 Abbreviations: AGI=alpha-glucosidase inhibitor; DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1; SU=sulfonylurea; TZD=thiazolidinediones



Sieć zawiera 27 badań porównujące zmiany w poziomie hemoglobiny glikowanej [HbA1c]) 6 leków przeciwcukrzycowych i placebo (metformina).

Z 27 badań wyłoniono 42 ramiona badań.

Leki kodowano jako liczby:

1=Placebo,

2=Sulfonylurea,

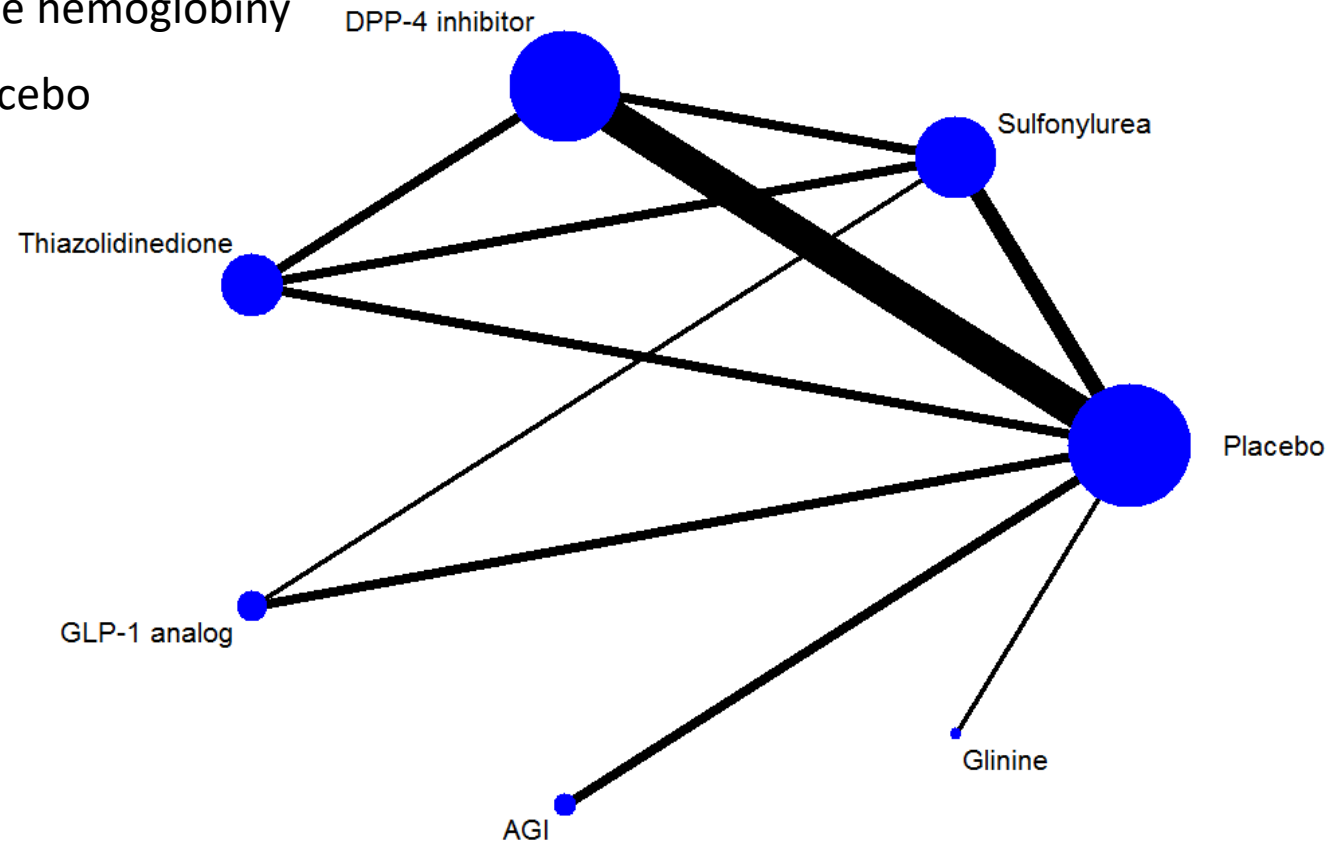
3= Dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] inhibitor,

4=Thiazolidinedione,

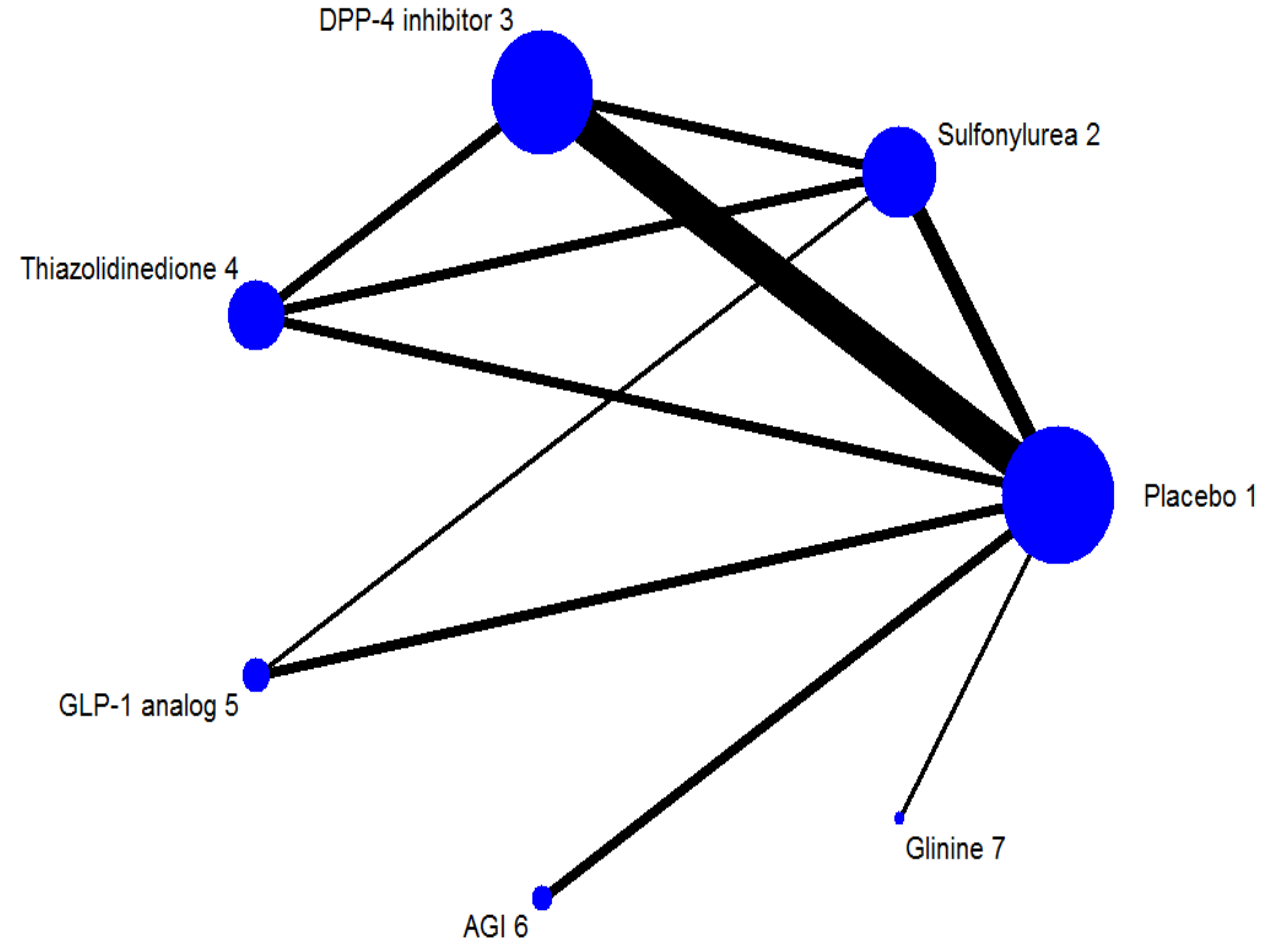
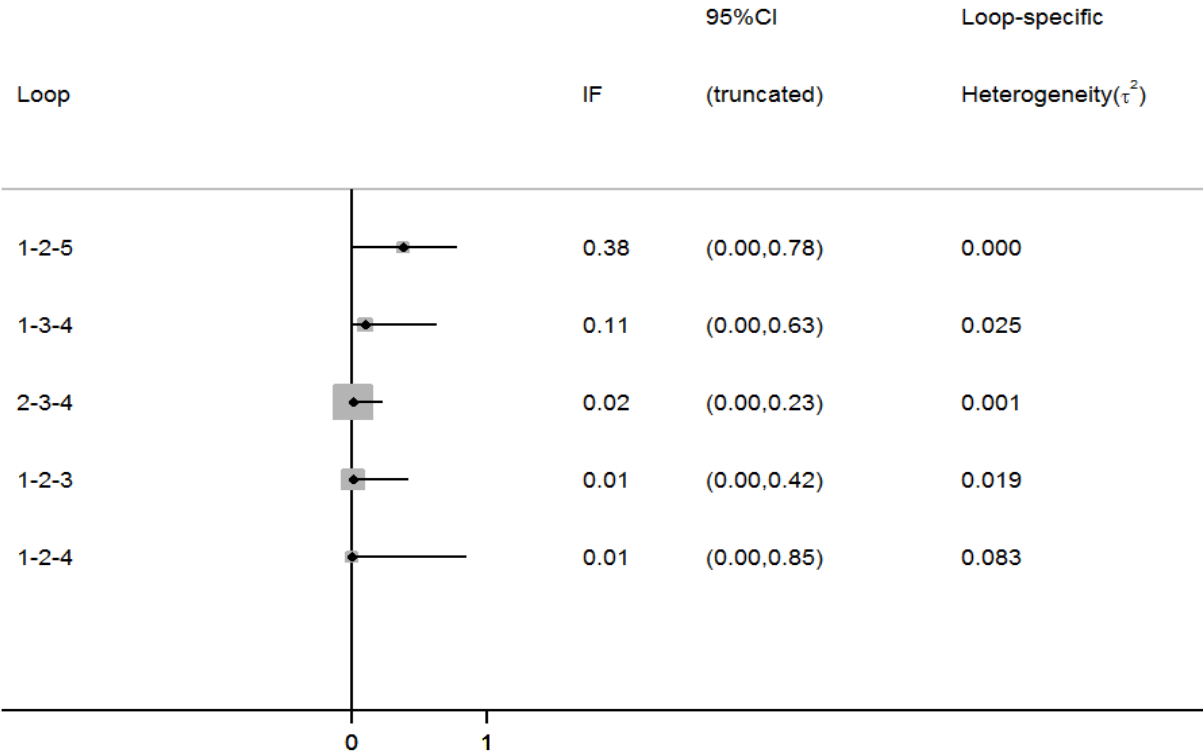
5= Glucagon-like peptide-1 [GLP-1] analog,

6= Alpha-glucosidase inhibitors [AGI],

7=Glinine.



		Direct comparisons in the network										
		1vs2	1vs3	1vs4	1vs5	1vs6	1vs7	2vs3	2vs4	2vs5	3vs4	
Network meta-analysis estimates	Mixed estimates											
	1vs2	7.4	25.8	1.1	8.9	.	.	35.0	1.9	8.9	0.8	
	1vs3	8.4	49.4	1.5	10.1	.	.	18.0	0.5	10.1	2.0	
	1vs4	5.7	31.8	1.7	6.8	.	.	2.8	9.6	6.8	34.7	
	1vs5	3.1	14.8	0.5	47.9	.	.	14.4	0.8	18.3	0.3	
	1vs6	.	.	.	.	100.0	.	.	.	.	.	
	1vs7	.	.	.	.	.	100.0	.	.	.	.	
	2vs3	1.7	3.6	.	2.0	.	.	82.7	4.0	2.0	4.0	
	2vs4	0.9	1.1	0.9	1.1	.	.	40.0	13.7	1.1	41.1	
	2vs5	4.6	22.1	0.7	27.4	.	.	21.6	1.2	21.9	.	
	3vs4	0.2	1.7	1.3	0.2	.	.	16.1	16.4	0.2	64.0	
	Indirect estimates	2vs6	4.9	23.4	0.7	5.8	34.8	.	22.8	1.3	5.8	0.5
		2vs7	4.9	23.4	0.7	5.8	.	34.8	22.8	1.3	5.8	0.5
		3vs5	3.5	23.2	0.7	27.4	.	.	22.6	0.9	20.0	1.6
		3vs6	5.0	29.2	0.9	6.0	41.0	.	10.6	0.3	6.0	1.2
		3vs7	5.0	29.2	0.9	6.0	.	41.0	10.6	0.3	6.0	1.2
		4vs5	2.7	16.6	1.1	20.4	.	.	9.9	7.8	15.0	26.5
		4vs6	3.9	21.8	1.2	4.7	31.5	.	1.9	6.6	4.7	23.7
		4vs7	3.9	21.8	1.2	4.7	.	31.5	1.9	6.6	4.7	23.7
		5vs6	1.8	8.9	0.3	28.8	39.8	.	8.7	0.5	11.0	0.2
5vs7		1.8	8.9	0.3	28.8	.	39.8	8.7	0.5	11.0	0.2	
6vs7		.	.	.	.	50.0	50.0	.	.	.	.	
Entire network	3.6	19.0	0.8	12.0	13.6	13.6	15.0	3.5	8.0	10.8		
Included studies	3	7	2	2	2	1	2	2	1	2		

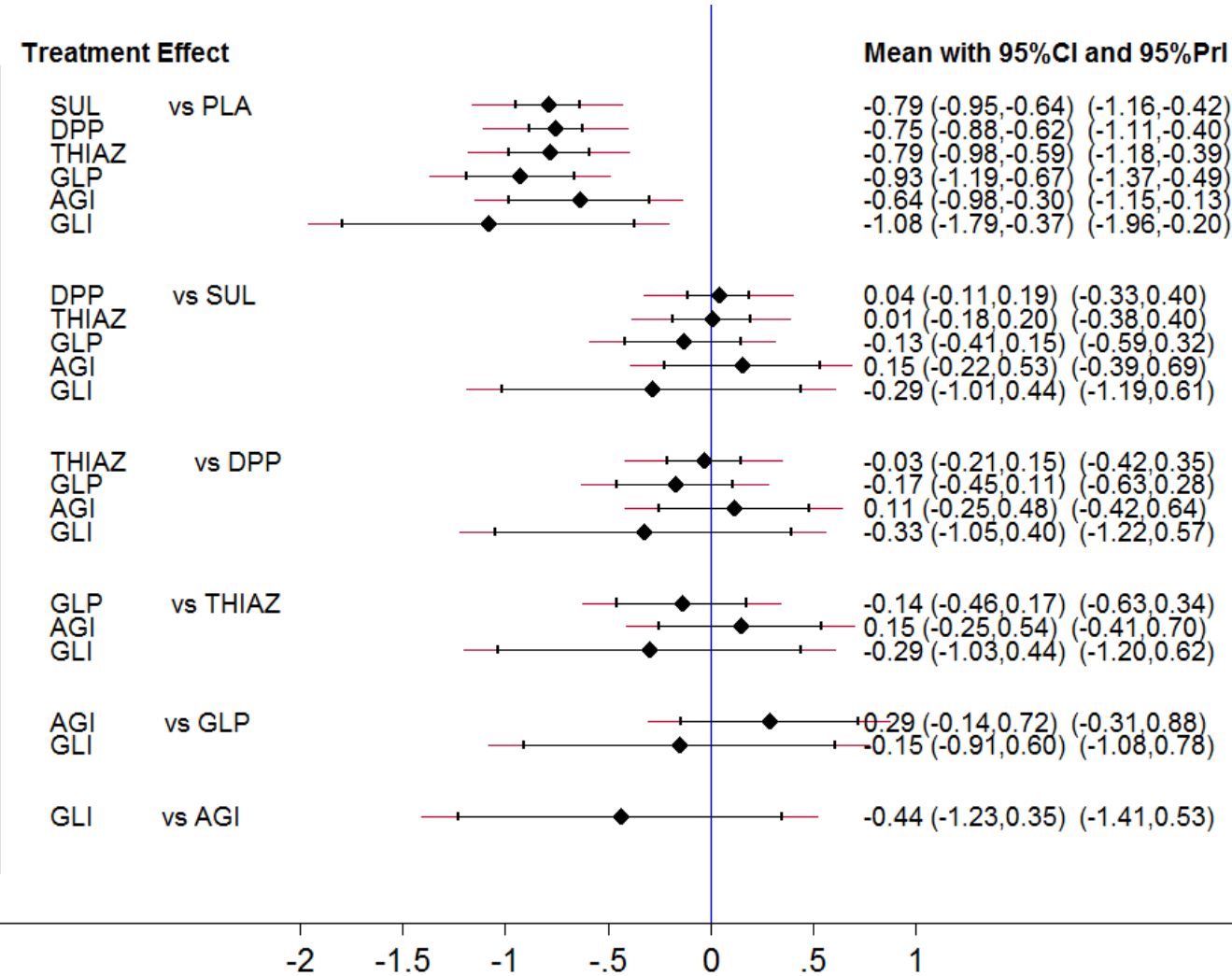


Loop	IF	seIF	z_value	p_value	CI_95	Loop_Heterog_tau2
1-2-5	0.382	0.203	1.877	0.061	(0.00, 0.78)	0.000
1-3-4	0.108	0.268	0.403	0.687	(0.00, 0.63)	0.025
2-3-4	0.016	0.111	0.143	0.886	(0.00, 0.23)	0.001
1-2-3	0.009	0.210	0.043	0.965	(0.00, 0.42)	0.019
1-2-4	0.005	0.430	0.013	0.990	(0.00, 0.85)	0.083

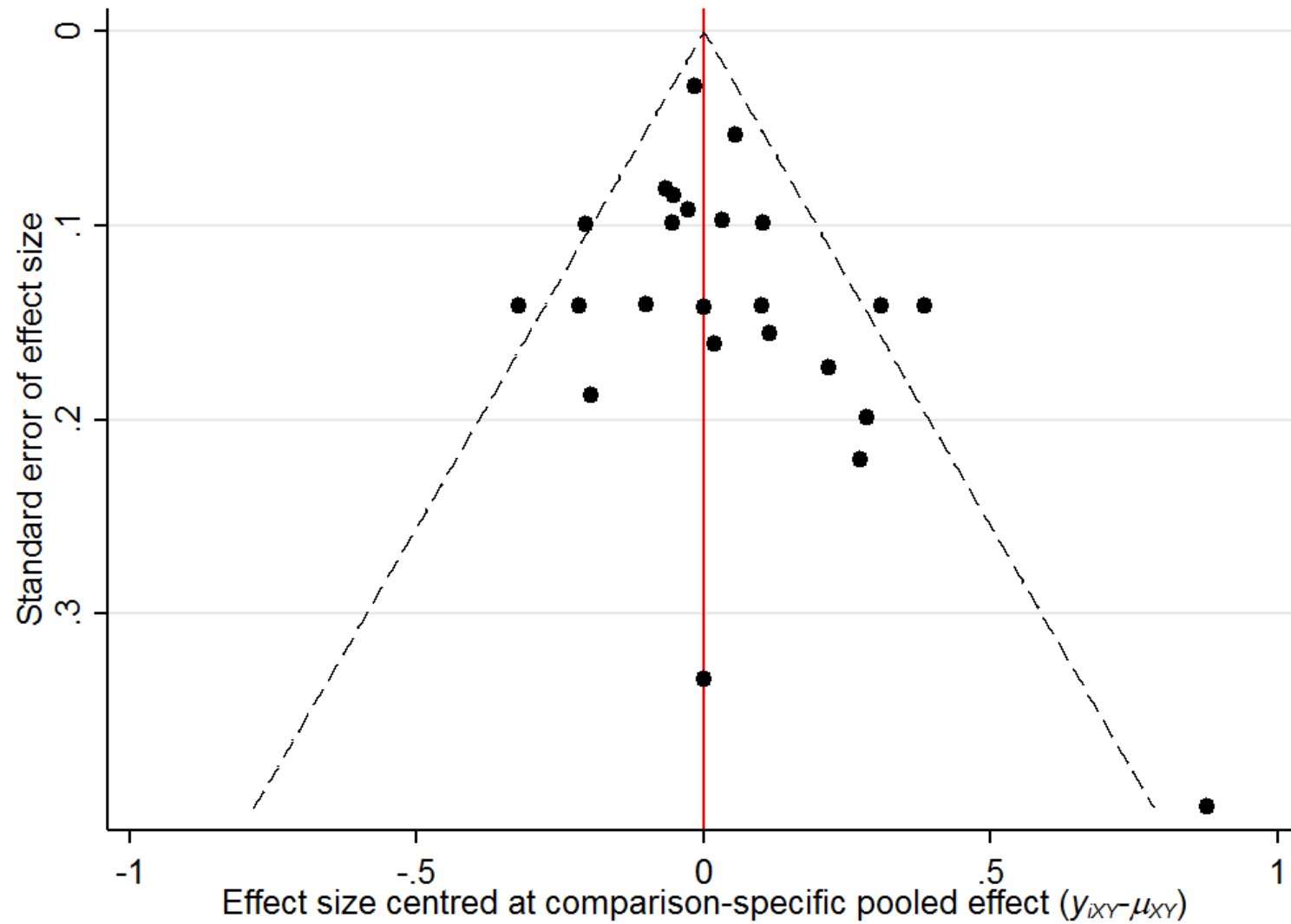
```
Multivariate meta-analysis
Variance-covariance matrix = proportional .5*I(6)+.5*J(6,6,1)
Method = reml                               Number of dimensions = 6
Restricted log likelihood = -29.617028       Number of observations = 20
```

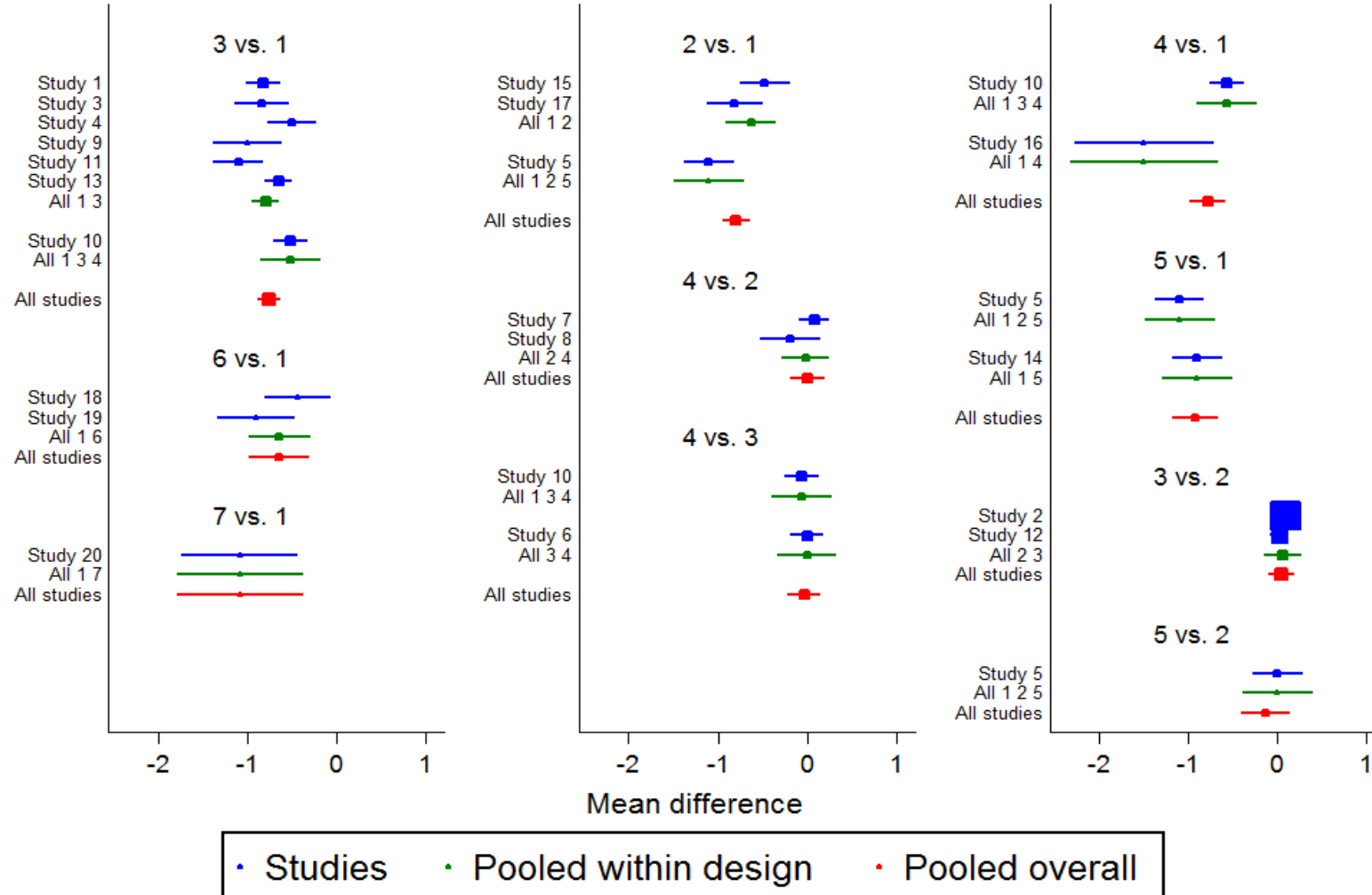
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
<u>y_2</u> _cons	-.7924972	.0798448	-9.93	0.000	-.9489901	-.6360043
<u>y_3</u> _cons	-.753534	.0655993	-11.49	0.000	-.8821063	-.6249617
<u>y_4</u> _cons	-.7853315	.1010283	-7.77	0.000	-.9833434	-.5873197
<u>y_5</u> _cons	-.9264918	.1331932	-6.96	0.000	-1.187546	-.665438
<u>y_6</u> _cons	-.6394164	.1751177	-3.65	0.000	-.9826408	-.296192
<u>y_7</u> _cons	-1.08	.3624748	-2.98	0.003	-1.790437	-.3695625

_Comparison	_Effect_Size	_Standard_Error	_LCI	_UCI	_LPrI	_UPrI
SUL vs PLA	-.7924972	.0798448	-.9489901	-.6360043	-1.161162	-.4238321
DPP vs PLA	-.753534	.0655993	-.8821063	-.6249617	-1.107527	-.3995407
THIAZ vs PLA	-.7853315	.1010283	-.9833434	-.5873197	-1.179693	-.3909697
GLP vs PLA	-.9264919	.1331932	-1.187546	-.665438	-1.36703	-.4859536
AGI vs PLA	-.6394164	.1751177	-.9826409	-.296192	-1.149534	-.1292989
GLI vs PLA	-1.08	.3624748	-1.790437	-.3695626	-1.960709	-.1992908
DPP vs SUL	.0389632	.0762521	-.1104881	.1884145	-.325789	.4037154
THIAZ vs SUL	.0071656	.0964758	-.1819235	.1962548	-.3813187	.39565
GLP vs SUL	-.1339947	.1431295	-.4145234	.1465341	-.5902011	.3222118
AGI vs SUL	.1530808	.1922663	-.2237542	.5299158	-.3877147	.6938762
GLI vs SUL	-.2875028	.3711646	-1.014972	.4399664	-1.186543	.6115371
THIAZ vs DPP	-.0317975	.0926666	-.2134207	.1498257	-.4155073	.3519122
GLP vs DPP	-.1729578	.1437345	-.4546723	.1087566	-.6301366	.2842209
AGI vs DPP	.1141176	.1865555	-.2515244	.4797596	-.4163435	.6445787
GLI vs DPP	-.326466	.3683629	-1.048444	.395512	-1.21959	.5666577
GLP vs THIAZ	-.1411603	.160865	-.4564499	.1741293	-.6266647	.3443441
AGI vs THIAZ	.1459152	.2013335	-.2486912	.5405215	-.4115099	.7033402
GLI vs THIAZ	-.2946685	.3762906	-1.032185	.4428477	-1.204548	.6152107
AGI vs GLP	.2870754	.2199672	-.1440524	.7182033	-.3052894	.8794403
GLI vs GLP	-.1535082	.3861714	-.9103903	.6033739	-1.084332	.7773156
GLI vs AGI	-.4405836	.4025595	-1.229586	.3484186	-1.406285	.5251175







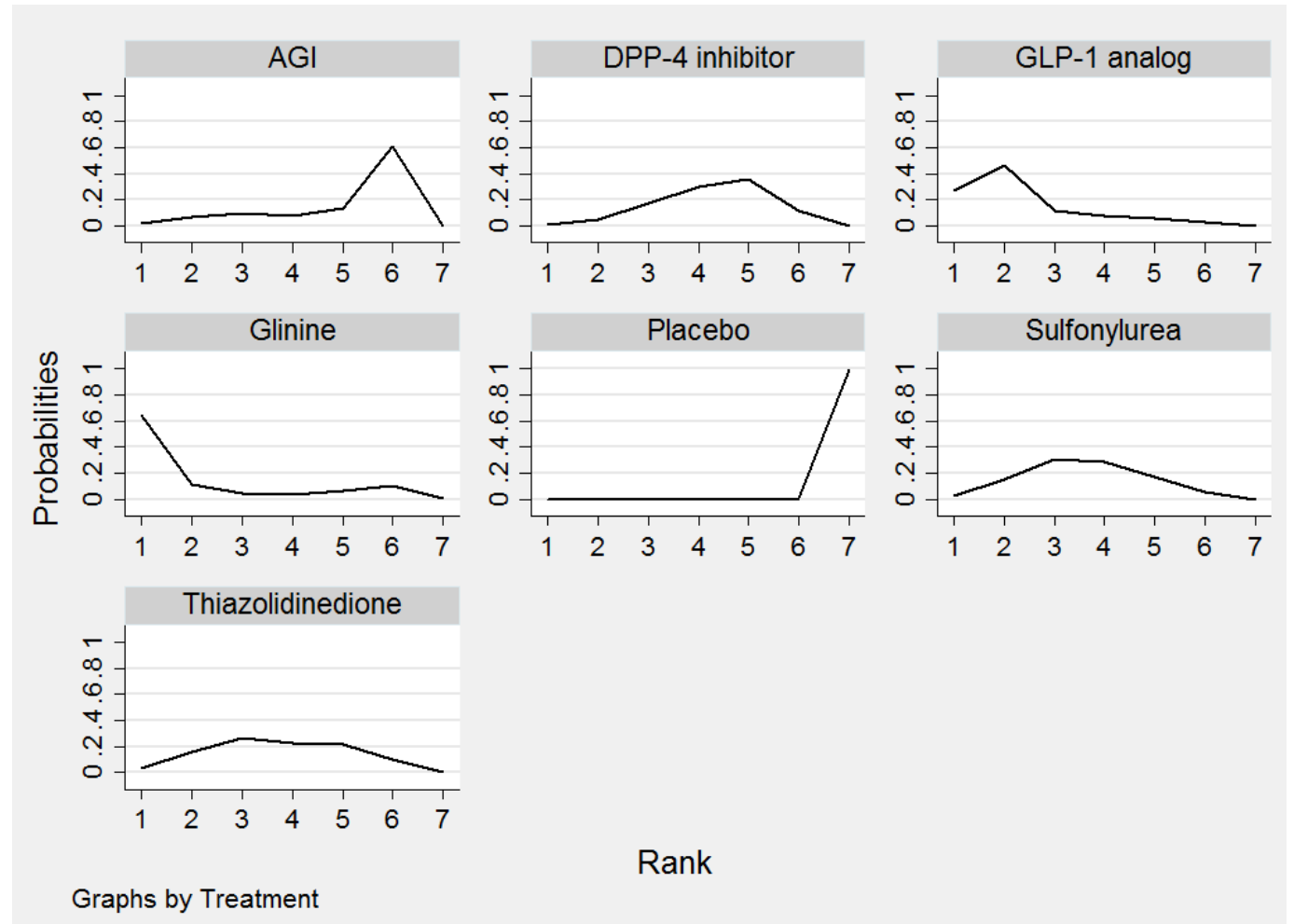


Test of consistency:  $\chi^2(7)=9.16, P=0.241$

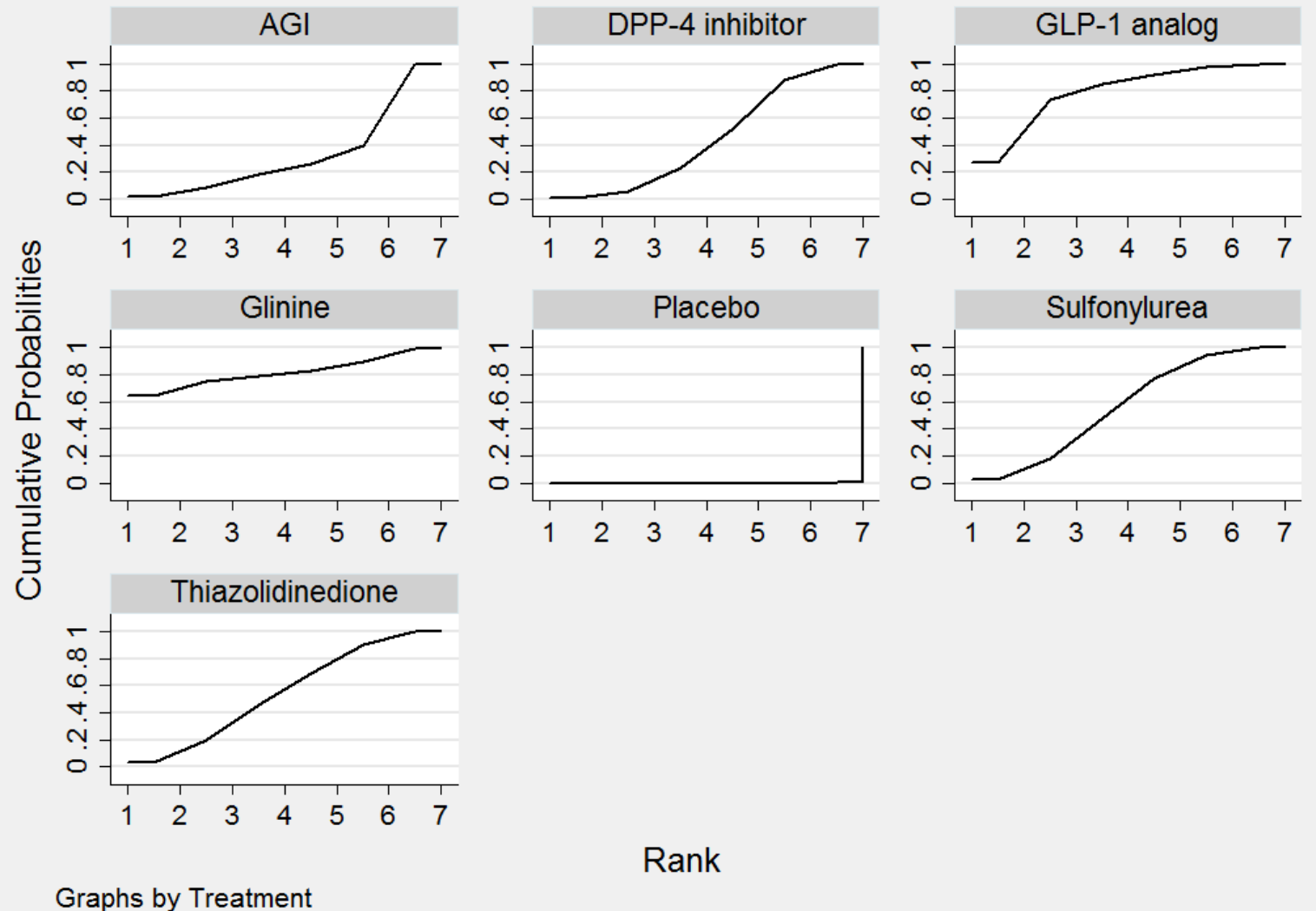
Estimated probabilities (%) of each treatment being the best (and other ranks)

- assuming the minimum parameter is the best
- using 5000 draws
- allowing for parameter uncertainty

id and Rank	Treatment						
	1	2	3	4	5	6	7
1							
Best	0.0	2.9	0.7	3.6	26.8	2.0	64.2
2nd	0.0	14.9	5.0	16.0	46.6	6.3	11.2
3rd	0.0	30.7	17.2	26.8	11.4	9.8	4.1
4th	0.0	29.0	29.6	22.8	7.1	7.8	3.7
5th	0.0	17.1	35.9	21.4	5.6	13.4	6.6
6th	0.3	5.4	11.7	9.5	2.4	60.6	10.0
Worst	99.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3



Treatment	SUCRA	PrBest	MeanRank
Placebo	0.0	0.0	7.0
Sulfonylurea	56.9	2.9	3.6
DPP-4 inhibitor	45.0	0.7	4.3
Thiazolidinedione	54.8	3.6	3.7
GLP-1 analog	79.1	26.8	2.3
AGI	32.3	2.0	5.1
Glinine	81.9	64.2	2.1



Dziękuję za uwagę