

Meta-analyysit

Jouko Miettunen, dosentti

Psykiatrian klinikka

Oulun yliopisto

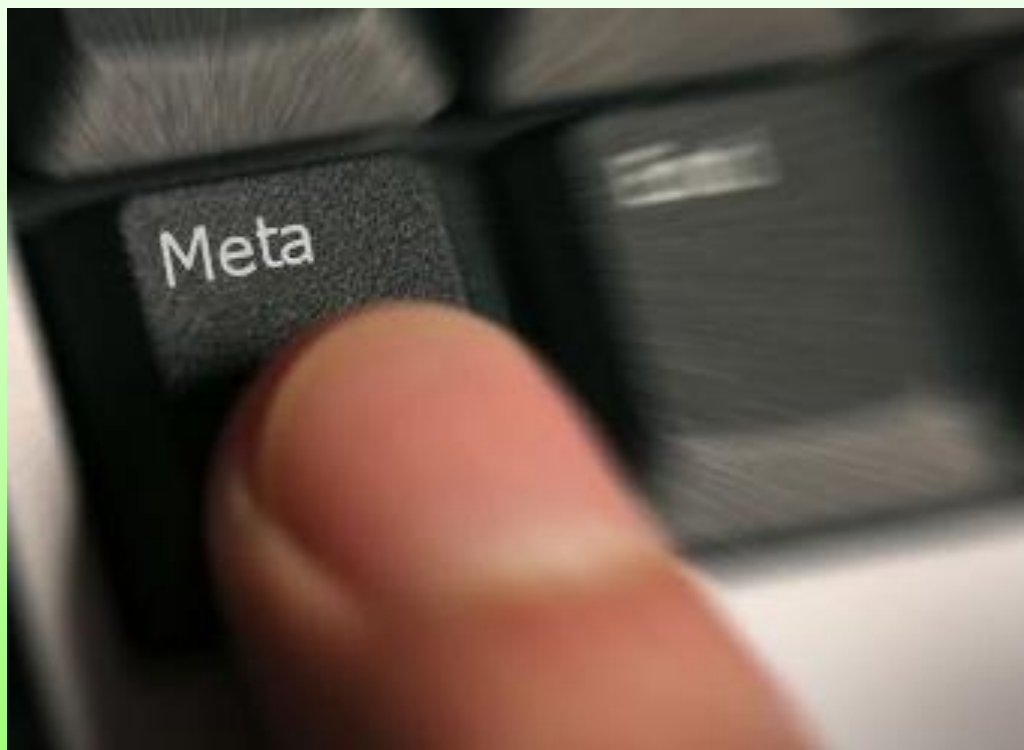
jouko.miettunen@oulu.fi

Oulu 17.10.2013

Esityksen sisältö

- Tausta
- Tiedonhaku
- Raportointi
- Kritiikkiä
- Tilastomenetelmät
- Kirjallisuutta
- Esimerkki

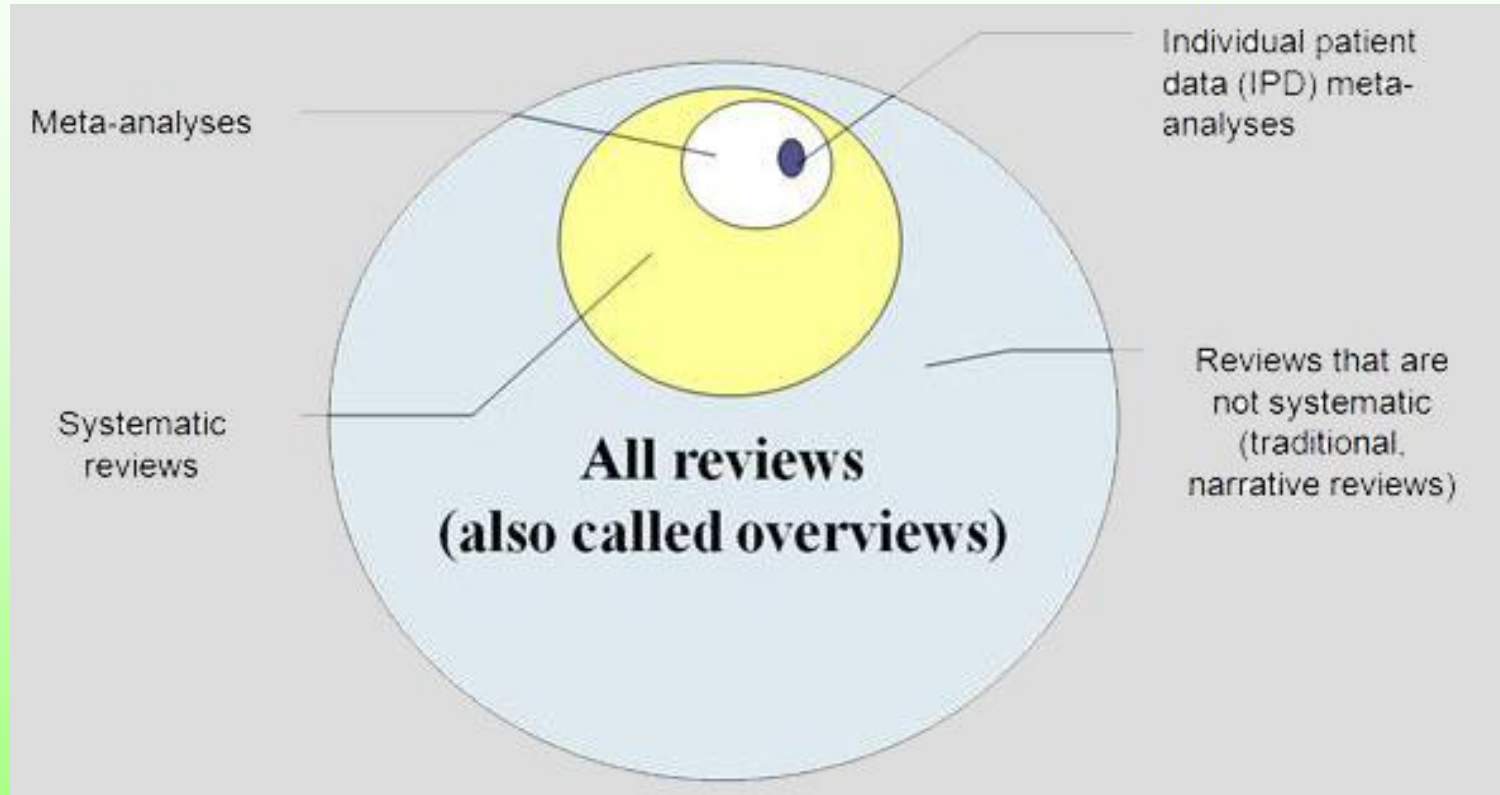
TAUSTA



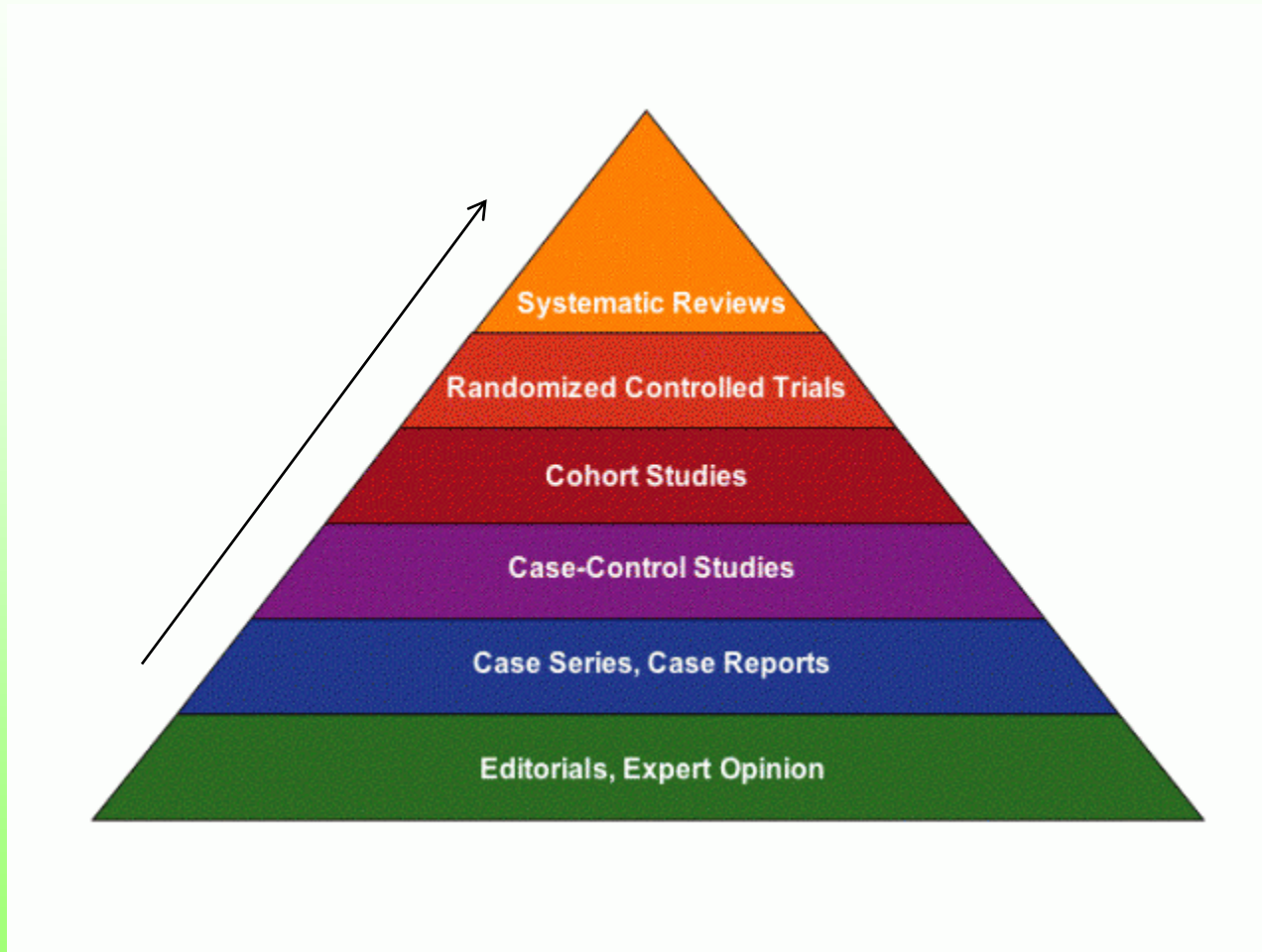
Katsaukset ja meta-analyysit

- Katsaus
- Systemaattinen katsaus
- Meta-analyysi
- Yhdistetty eli “pooled” analyysi

Katsaukset ja meta-analyysit



Tutkimusasetelmien laatu ja todistusarvo



Systemaattinen katsaus

- Etukäteen selkeästi määritelty tutkimuskysymys, haetaan kaikki aiheeseen liittyvä kriteerit täyttävä tutkimus
- Toistettavat metodit
- Systemaattinen haku, jolla todennäköisesti löydettävissä kaikki kriteerit täyttävät tutkimukset
- Arvioitava katsauksen luotettavuus, mahdolliset harhat
- Systemaattinen tulosten esitys
- Systemaattinen synteesi kriteerit täyttävien tutkimusten ominaisuuksista ja löydöksistä
- Voidaan aloittaa systemaattisena katsauksena, päättää myöhemmin tehdäänkö meta-analyysi

Meta-analyysit

- Alkuperäistutkimuksia ilmestyy jatkuvasti lisää (vuodessa noin 2 miljoonaa lääketieteen artikkelia) → mahdoton pysyä ajan tasalla, on tarve synteeseille
- Meta-analyysissa yhdistetään aiempien tutkimuksien tulokset
- Useimmiten käytetään kokeellisten tutkimusten (esim. lääke tai terapia) arviointiin

Ensimmäiset meta-analyysit

- Ensimmäiset tilastomenetelmät kehitti Pearson (1904)
- Davis (1975) tutki psykoosilääkkeitä relapsin estäjinä
- Eysenck esitti vuonna 1952 että ei ole todisteita psykoterapian toimivuudesta, tämä johti kiivaaseen keskusteluun → Smith & Glass yhdistivät vuonna 1977 aiemmat 375 psykoterapian vaikutusta tutkineet artikkelit ja yhteenvetona oli että psykoterapia todellakin toimii.

Pearson K (1904). Report on certain enteric fever inoculation statistics. British Medical Journal 3:1243-1246.
Smith & Glass. Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. Am Psychol 1977; 32: 752-60.
Davis. Overview: Maintenance therapy in psychiatry. I. Schizophrenia. Am J Psychiatry 1975; 132:1237-45

Kokeellisten tutkimusten meta-analyysit

- Ylivoimaisesti suurin osa meta-analyyseista on kokeellisista tutkimuksista
- Kliiniset lääkekokeet, interventiot, ym.
- Haku “meta-analysis” AND “trials” antoi Pubmedissa syyskuussa 2009 yli 18000 ja toukokuussa 2012 jo yli 22000 hakutulosta
- Usein hoitosuosittelujen taustalla
- Esim. Cochrane meta-analyysit
 - ◆ sovituin laatukriteerein suunnitellut ja toteutetut meta-analyysit

Kokeellisten tutkimusten meta-analyysit

Esimerkkejä

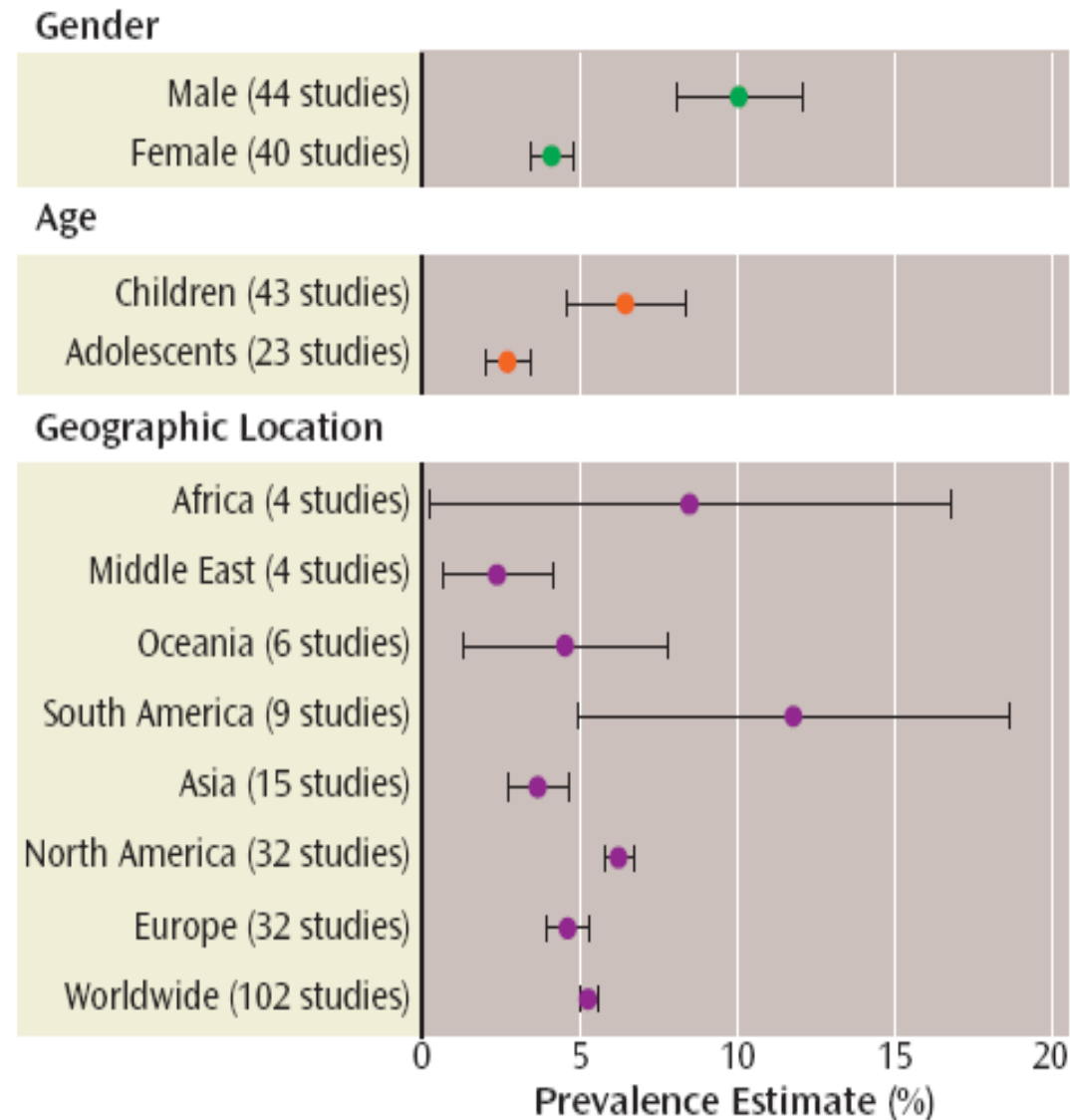
- Tamoxifen rintasyövän hoidossa
- Aspiriini sydän- ja verisuonitautien hoidossa
- Antibiootit lasten virtsatietulehdusten hoidossa

Bartolucci. Yonsei Med J 2007;48:157-63.

Havaintotutkimusten meta-analyysit

- Meta-analyyseissa havaintotutkimuksissa voidaan tutkia riskitekijöitä (esim. passiivisen tupakoinnin yhteyttä keuhkosyöpään), sairauden yleisyyttä, tms.
- Saha ym. (PLoS Medicine 2005; 2: e141) arvioivat skitsofrenian elinaikaiseksi prevalenssiksi 0.4-0.7%
- Polanczyk ym. (Am J Psychiatry 2007; 164: 942-8) arvioi ADHD:n prevalenssiksi 5.6 %

FIGURE 2. ADHD/HD Pooled Prevalence According to Demographic Characteristics and Geographic Location



TIEDONHAKU



Tutkimuskysymys?

- Epäselvä yhteys tai vaikutus ?
- Vaikutuksen suuruus epäselvä ?
- Alkuperäisten tutkimusten voima ei riitä ?
- Tutkimusten heterogeenisyys ja siihen vaikuttavat tekijät ?
- Selkeä ja rajattu kysymys tai kysymyksiä

Tutkimuskysymys?

PICO(TS)

- Population (participants)
- Intervention
- Comparator (controls/placebo)
- Outcome
- Time (duration)
- Study design (experimental / observational, N)

- Inkluisio/eksklusio kriteerit
 - ◆ otoskoko, diagnostiikka, trial...
 - ◆ mieluummin laajasti kuin suppeasti
 - ◆ helpompi myöhemmin rajata

Systemaattinen haku

- Useita tietokantoja
 - ◆ tuplien poisto
- Julkaisemattomat tutkimukset
 - ◆ kliinisten kokeiden tietokannat
 - ◆ konferenssiabstraktit
 - ◆ otetaan yhteyttä kirjoittajiin
- Manuaalinen haku
 - ◆ lähdeluettelot
 - ◆ kirjat

Systemaattinen haku

- Hakusanojen valinta
 - ◆ synonyymeja, mahdollisuus käyttää logistisia operaattoreita
 - ◆ esim. ((schizophrenia OR psychosis) AND (cognition OR brain)) NOT (trial OR intervention) ...
- Resurssien mukaan ?
- Aikakriteerit? Kieli ?
- Hakurajaus otsikko/abstrakti
- Hakukriteerit, tietokannat ja haun päivämäärä ilmoitettava
 - ◆ haku kannattaa päivittää tarvittaessa

Examples. *In text:* “We used the following search terms to search all trials registers and databases: immunoglobulin*; IVIG; sepsis; septic shock; septicaemia; and septicemia...” [68]

In appendix: “Search strategy: MEDLINE (OVID)

- 01. immunoglobulins/
- 02. immunoglobulin\$.tw.
- 03. ivig.tw.
- 04. 1 or 2 or 3
- 05. sepsis/
- 06. sepsis.tw.
- 07. septic shock/
- 08. septic shock.tw.
- 09. septicemia/
- 10. septicaemia.tw.
- 11. septicemia.tw.
- 12. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13. 4 and 12
- 14. randomized controlled trials/
- 15. randomized-controlled-trial.pt.

- 16. controlled-clinical-trial.pt.
- 17. random allocation/
- 18. double-blind method/
- 19. single-blind method/
- 20. 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
- 21. exp clinical trials/
- 22. clinical-trial.pt.
- 23. (clin\$ adj trial\$).ti,ab.
- 24. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$)).ti,ab.
- 25. placebos/
- 26. placebo\$.ti,ab.
- 27. random\$.ti,ab.
- 28. 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
- 29. research design/
- 30. comparative study/
- 31. exp evaluation studies/
- 32. follow-up studies/
- 33. prospective studies/
- 34. (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).ti,ab.
- 35. 30 or 31 or 32 or 33 or 34
- 36. 20 or 28 or 29 or 35
- 37. 13 and 36” [68]

TIETOKANTOJEN VALINTA ?

Table 1. Key medical bibliographic databases for literature search.

CINAHL (The Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature)	Elsevier ScienceDirect	EMBASE (Excerpta Medica)	LILACS (Latin American and Caribbean Literature on the Health Sciences)	Medline (Ovid) (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
- Bibliographic nursing and healthcare database of Ovid Technologies. - About 1.5 million references to articles, congress publications and academic dissertations since 1982. - About half of the references are found in the PubMed database (20).	- A database maintained by Elsevier B.V. containing bibliographic data and full texts. - About 6.75 million articles up to 1995 and 2.75 million articles from 1994 onwards. - Covers 25% of full texts and bibliographic data in science, technology and medicine in the world (21).	- A bibliographic biomedical and pharmacological database produced by Elsevier B.V. - Over 11 million records from 5,000 magazines from 1974 onwards. - More than 500,000 references and abstracts are added to the database each year (22).	- Open-access health science database of BIREME Systems in Spanish, Portuguese and English. - About 150,000 records, such as books, congress and conference publications, and articles from 670 well-known medical journals (23).	- Bibliographic database published by Ovid Technologies. - About 13 million references on medicine and related fields from 4,800 magazines since 1966. - An increasing number of references contain a link to freely available full text (24).

Löhönen ym. Int J Circumpolar Health 2009; 68: 394-404

PsycINFO	PSYINDEX	Pub Med	Scopus	Web of Science
- A bibliographic psychological database provided by EBSCO Publishing. - 2.3 million references and abstracts from year 1887. - References from sources such as articles, books and academic dissertations in all fields related to psychology (25).	- A bibliographic psychological database from the German-speaking countries. - All areas of psychology and related behavioural and social sciences from 1977, audiovisual media from 1932, and tests from 1945 (26).	- A free service of the U.S. National Library on Medicine through which also Medline is available. - About 16 million references from the 1950s onwards. - Includes e.g. new references that are not yet indexed in Medline. - Links to full text if the organization subscribes to the magazine in question (27)].	- Bibliographic database of Elsevier B.V. - About 27 million abstracts, 230 million references, 200 million scientific www-pages, over 12,850 journals, 535 of which are OA journals. - Covers the Medline (Ovid) database, including full text links when applicable. - Possibility to examine citedness (28).	- Bibliographic database of Thomson Reuters. - Databases accessible from 1986 on: Science Citation Index Expanded, Social Science Citation Index, Arts & Humanities Citation Index. - 850,000 references including links to full texts when applicable. - Possibility to examine citedness (29).

Löhönen ym. Int J Circumpolar Health 2009; 68: 394-404

Artikkelien arviointi

- Artikkelien arviointi
 - ◆ Otsikko
 - ◆ Abstrakti
 - ◆ Artikkeliteksti
- Kaksi arvioijaa arvioi kaikki artikkelit
 - ◆ Inklusioon liittyen
 - ◆ Tulosten poimintaan liittyen
 - ◆ Vaikeissa aiheissa arvioijien reliabiliteetti arvioitava
 - ◆ Resurssit ?

RAPPORTO INTI



- Hyvä raportointi auttaa arvioimaan ko. tutkimusta
 - ◆ läpinäkyvyys, toistettavuus
- Kliiniset kokeet laadukkaampia (tiukemmat säännöt)
 - ◆ Cochrane Risk of Bias –tool (Higgins & Altman, www.cochrane-handbook.org)
- Miksi tehdään
 - ◆ Peruste ?
 - ◆ Onko aiemmin tehty ?
 - ◆ Erot aiempiin ?

Ohjeita raportointiin

- Moher et al. 2009, Liberati et al. 2009 (PRISMA)
 - ◆ Kliinisille kokeille, voi joutua muokkaamaan havaintotutkimuksiin
- Stroup et al. 2000 (MOOSE)
 - ◆ havaintotutkimukset
- Shea et al. 2007 (AMSTAR)
 - ◆ työkalu laadun arviointiin

PRISMA checklist

Section/Topic	#	Checklist Item
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).

Moher et al. 2009, Liberati et al. 2009

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.
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 and (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., health care 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.

Moher et al. 2009, Liberati et al. 2009

Vaiheet

- Haku
- Arviointi
- Harhan lähteet
- Data
- Laadullinen synteesi
- Meta-analyysi

HAKU / ARVIOINTI

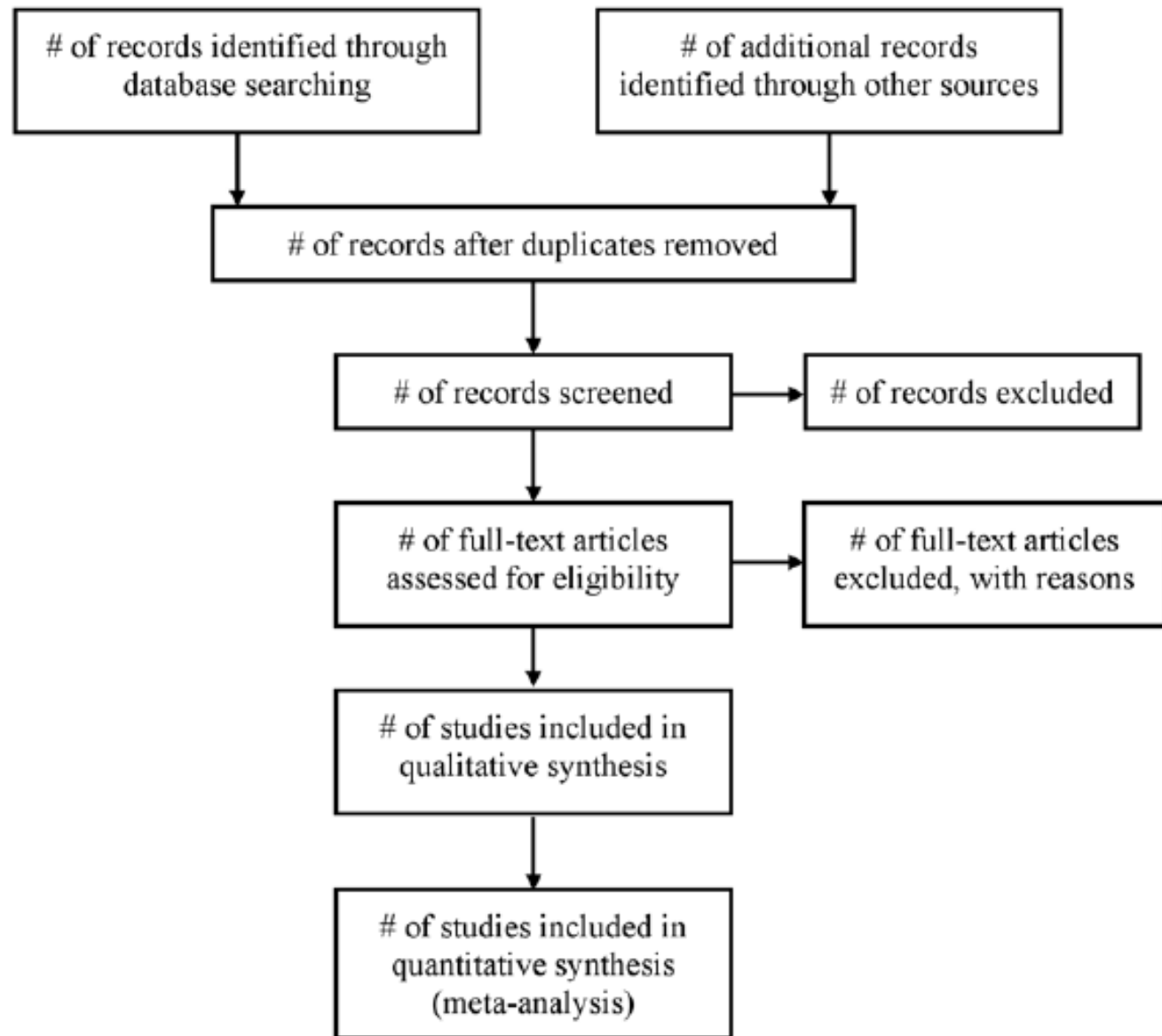
- Haun antamien tutkimusten lukumäärä
- Artikkelien arvioinnin jälkeinen kriteerit täyttävien tutkimusten lukumäärä
- Osin päällekkäisiä aineistoja jne.
 - ◆ Voi tarkistaa projektin nimen, kirjoittajat, maa, otoskoko, muuttujat, jne.
- Poisjätettyjä tutkimuksia voi raportoida (taulukko, syy poisjättöön)
- Vuokaavio

Identification

Screening

Eligibility

Included



LAADUN ARVIOINTILOMAKE

Online supplement Appendix 1. Quality Reporting Scale

Items	Quality score
Case Ascertainment (only one and highest score possible)	
Hospital inpatient OR outpatients OR case registers	2
Unspecified	0
Diagnosis (only one and highest score possible)	
Any diagnostic system reported (e.g., CATEGO, DSM, Feighner's, Schneider's, RDC, ICD, certain local guidelines (e.g. Scandinavian concept))	3
Own system described	1
Unspecified	0
Other (select from zero to six)	
Number of total sample and recovered cases unambiguously described	1
Drop out rate of schizophrenic psychoses described and rate at most 30%	1
Sample and methods clearly described (country, data collection period, follow-up period, age of the sample, diagnostics)	1
Recovery percentage presented separately for cases with schizophrenic psychoses or schizophrenia	1
Sample including outpatients OR sample including inpatients from multiple institutions	1
Results for reliability reported for diagnostics or outcomes assessments	1

KERÄTYT MUUTTUJAT

- Tiedonkeruun lomake, muuttujaluettelo

Online supplement Appendix 2. List of all variables for which data were sought.

Project name

Country

Data collection years

Mean follow-up time (since onset, since discharge)

Follow-up method (register, interview, other)

Diagnostic system

Patient types (age, diagnoses, outpatients vs. hospital patients, one center vs. multicenter, first episode vs. general intake)

Information on drop-outs (%; attrition analysis)

Sample size and male-female –ratio

Recovery criteria

Number and percentage of recovered subjects

Outcomes (social, clinical, combined, only course of illness)

Instruments for measuring outcomes

Analyzed predictors of outcomes

Strengths and limitations of the study

Comments

KIRJALLISUUSTAULUKKO

- systemaattisen haun tulokset
- oleelliset muuttujat

Table 1. Studies of Wisconsin Schizotypy Scales Included in the Meta analysis

Reference	Year	Scales	Location	Sample Size (Men/Women)	Population	Age of the Sample (y) Mean $\pm$ SD [range]
Atbasoglu et al ²⁸	2003	MIS	Turkey	332 (181/151)	Medical students	19.9 $\pm$ 1.3 [17-28]
Baier et al ²⁹	2004	SAS	Germany	83 (35/48)	Students and employees	33.5 $\pm$ 8.2
Balogh and Merritt ³⁰	1990	MIS	Indiana	3249 (1247/2002)	Undergraduate students	
Barnett and Corballis ³¹	2002	MIS	New Zealand	250 (70/180)	Undergraduate psychology students	23.8 [18-59]
Berry et al ³²	2006 ^a	SAS	United Kingdom	230 (58/158) ^b	Students	Med = 21 [17-67]
Carusa et al ³³	2005 ^a	MIS, PER, SAS	Indiana	54 (35/19)	College students	34.5 $\pm$ 12.1
Chapman et al ²⁶	1980	PAS, PER	Wisconsin	2576 (1209/1367)	College students	
Chapman and Chapman	Unpublished	MIS, SAS	Wisconsin	1615 (775/840)	College students	
Chen and Su ³⁴	2006 ^a	PER	Taiwan	905 (446/459)	Junior high school students	14.0 $\pm$ 0.9
Chen et al ³³	1997 ^a	PER	Taiwan	115 (52/63)	Junior high school students	14.0 $\pm$ 0.8
Chen et al ³³	1997 ^a	PER	Taiwan	345 (165/180)	Community	41.3 $\pm$ 12.9
Chumieleski et al ²⁴	1995	MIS, PAS, PER, SAS	Illinois	7691 (3648/4043)	College students	Med = 18
Diduca and Joseph ³⁶	1997	MIS	United Kingdom	201 (87/114)	45% University students, others employees	31.3 $\pm$ 12.3 [17-71]

HARHAN LÄHTEET

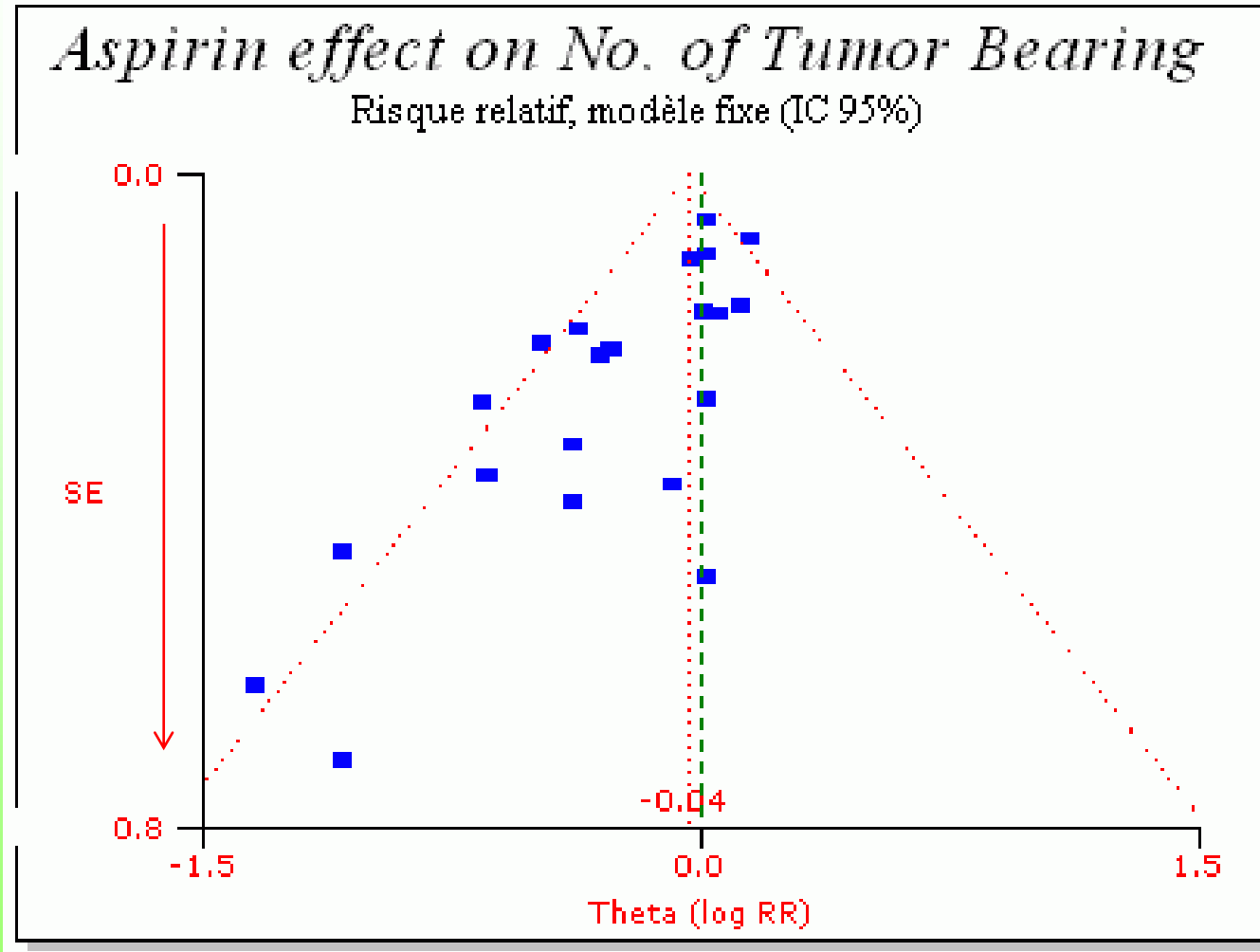
- Heikkoudet / limitations
 - ◆ Alkuperäiset jutut
 - ☞ Laatu
 - ◆ Tutkimusten yhdistäminen ja katsaus
 - ☞ Haku
 - ☞ Julkaisuharha (funnel plot)
 - ☞ Sensitiivisyysanalyysit ja alaryhmäanalyysit
- Voidaan arvioida saadun tuloksen vahvuus (GRADE, Guyatt 2008)
 - ◆ ”meta-review”

Guyatt, et al. (2008) GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 336: 924–926.

HARHAN LÄHTEET

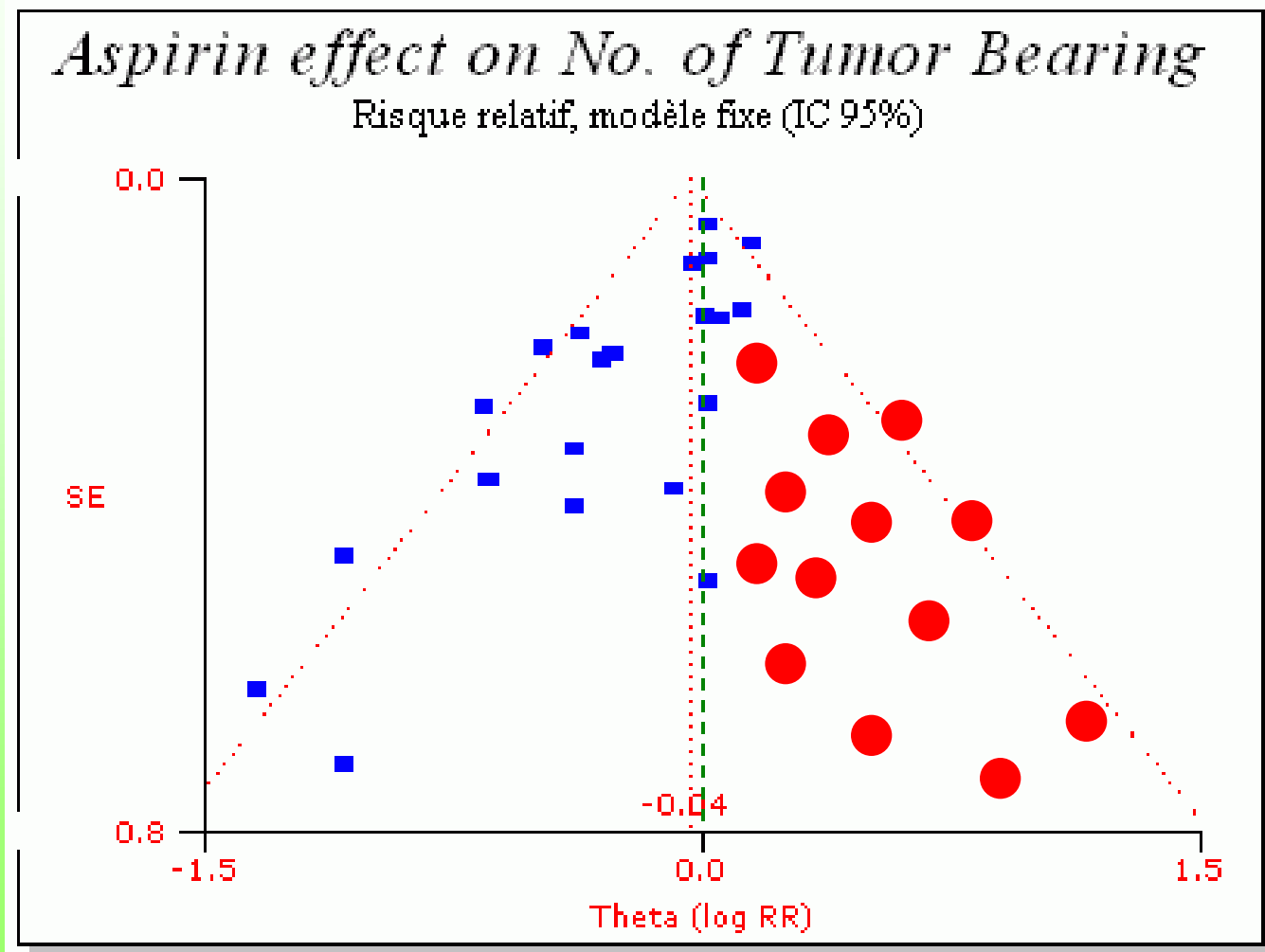
- Julkaisuharhaa arvioidaan funnel plotilla
 - ◆ Oletetaan että tarkimmat (suurimmat) tutkimukset saavat keskimääräisiä tuloksia, pienemmät tutkimukset keskiarvon molemmille puolille
- "Trim and fill", "Fail-safe" N

Funnel Plot



Trim and Fill

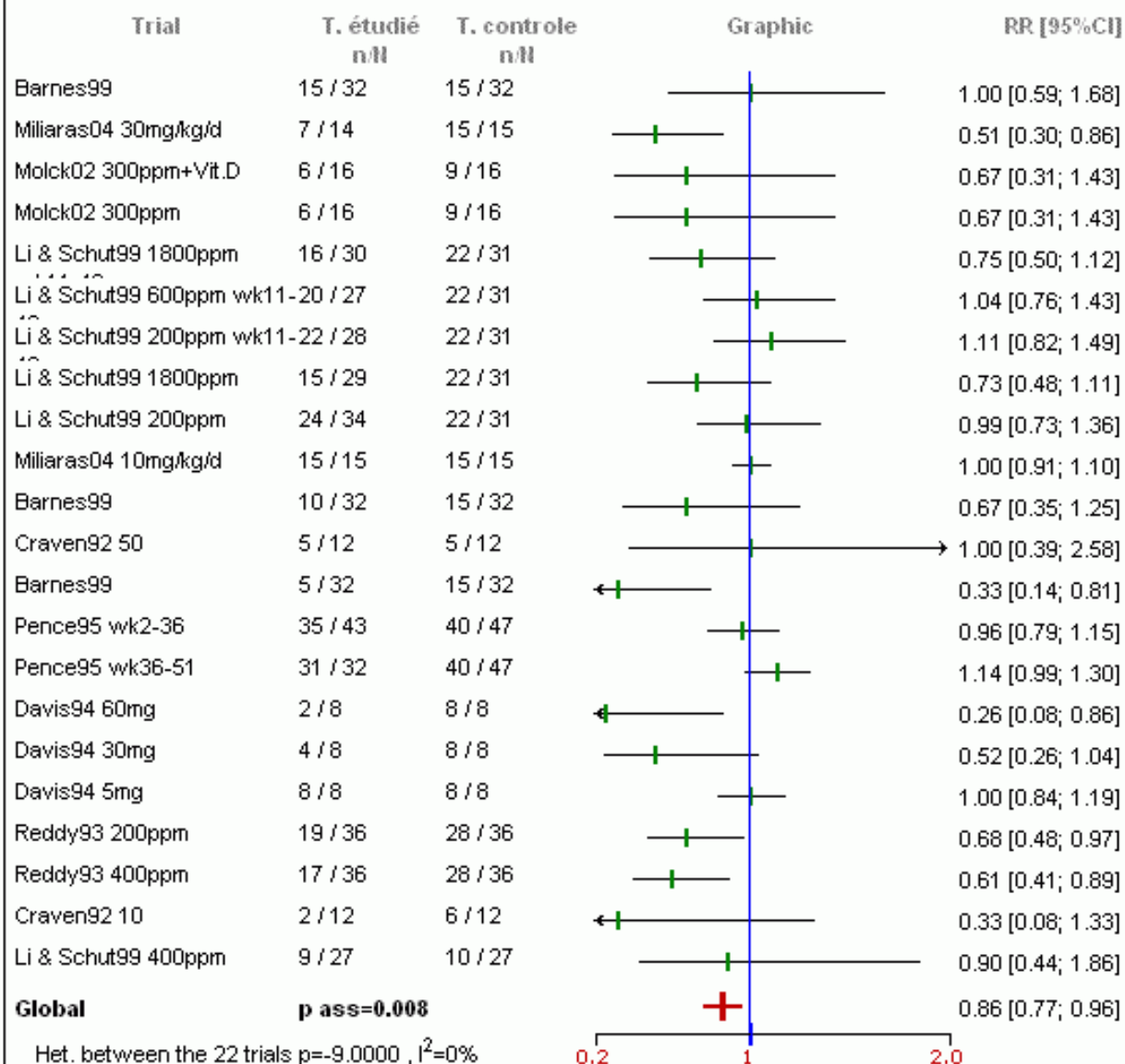
- Korjausmenetelmä julkaisuharhan tilanteessa



TULOKSET

- Yhdistetty vaikutus (95% luottamusväli)
- Forest plot ("metsikkökuvio")
- Kliiniset kokeet
 - ◆ Suhteellisen vs. absoluuttisen riskin väheneminen (Leucht ym 2009)

Aspirin effect on No. of Tumor Bearing Rats



JOHTOPÄÄTÖKSET

- Ei liian optimistinen
- Kriittinen
- Pohditaan kriteerien takia poisjätettyjen juttujen merkitystä

KRITIIKKIÄ



Heterogeenisyys

- Alkuperäiset tutkimukset eroavat huomattavasti toisistaan (heterogeenisia), joten yhdistäminen ongelmallista, esim.
 - ◆ Eroja arviointimenetelmien käytössä
 - ◆ Aineistot eri tavoin valikoituneet
 - ◆ Tulokset vakioimattomia tai eri tavoin vakioituja
 - ☞ Tieto vakioinnista esitettävä esim. kirjallisuustaulukossa
 - ◆ Metaregressio, mediaani vaikutuksista , ...
 - ◆ Alaryhmien tulokset

- Hankalasti avautuvat menetelmät
- Meta-analyysin tekijöiden valinnat?
 - ◆ Inkluisio, ekskluisio, risk/outcome
- Tutkimukset eivät ilmoita kaikkia tietoja mitä haluttaisiin käyttää
- Saatujen pienten riskiestimaattien epävarmuus ?

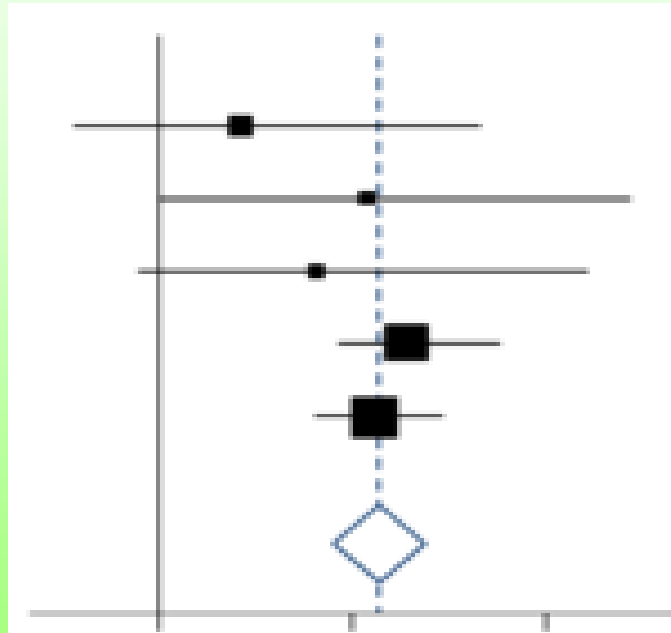
- Vaikka menetelmät ja tulokset hyvin tehty ja samankaltaisia
→ kirjoittajien tulkinnat voi erota
- Cochrane –katsaukset: amisulpridi (Mota et al. 2002) vs. olantsapiini (Duggan et al. 2005)
 - ◆ “Amisulpride is an effective 'atypical' antipsychotic drug for those with schizophrenia. Amisulpride may offer a good general profile, at least compared to high-potency 'typical' antipsychotics. It may also yield better results in some specific outcomes related to efficacy, such as improvement of global state and general negative symptoms. It might be more acceptable and more tolerable than high-potency conventional antipsychotics, especially regarding extrapyramidal side-effects.”
 - ◆ “The large proportion of participants leaving studies early in these trials makes it difficult to draw firm conclusions on olanzapine's clinical effects. For people with schizophrenia it may offer antipsychotic efficacy with fewer extrapyramidal adverse effects than typical drugs, but more weight gain.”

JULKAISUHARHA

- Julkaisuharha (*publication bias, file-drawer problem*)
 - ◆ Jos tutkimuksen tulokset eivät ole halutun mukaisia (esim. tilastollisesti merkitseviä), tulokset jätetään raportoimatta
 - ◆ Osaratkaisuja: julkaisemattoman tutkimuksen hakeminen, kliinisten kokeiden rekisterit
- Joko koko juttu jätetään tekemättä tai osa tuloksista julkaisematta (*outcome reporting bias*)
- Kieli voi vaikuttaa, jos positiivinen tulos niin julkaistaan englanniksi helpommin, muuten omalla kielellä

Luoto R. Julkaisuharha – Lääketieteellisen tiedon akilleenkantapää. Duodecim 2012; 128: 489-96.

TILASTOMENETELMÄT



Tutkimusten yhdistäminen

- Tärkeintä yhdistämisessä on vaikutuksen voimakkuus ja suunta (*effect size*), sekä vaikutuksen luottamusväli, ei tilastollinen merkitsevyys
- Onko aiempien tutkimusten tulokset samankaltaisia vai ei?
 - ◆ heterogeenisyys / homogeenisyys
- Tuloksen (outcomen) valinta jos päällekkäisiä tutkimuksia?
 - ◆ Otokoko, seuranta, tulosten keskiarvo ?

Tutkimusten yhdistäminen

- Arvioitava vaikutus (effect) jokaisesta tutkimuksesta
- Effect size –lukuja (luokitellut/jatkuvat muuttujat)
 - ◆ Odds Ratio, Relative Risk, ero prosenttiosuuksissa (absolute risk difference)
 - ◆ Korrelaatiokerroin (Pearson r ym.)
 - ◆ standardoitu keskiarvojen ero
- Vakioitu vai vakioimaton efekti ?
- Joskus vain todetaan että tutkittiin, mutta että ei ollut merkitsevä (N.S.) ?
 - ◆ Yksi mahdollisuus asettaa efektiksi nolllaksi

Kelley K & Preacher KJ. On Effect Size. Psychological Methods 2012; 17:137-52.

Cohenin d

- Standardoitu keskiarvojen ero
- (ryhmä A keskiarvo – ryhmän B keskiarvo) / aineiston keskihajonta s
- Muita vastaavia: Hedgesin g , Glassin Δ

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

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2}}$$

- Eri efektilukuja voi muuntaa vastaamaan toisiaan

•Rosenthal & Rubin.
Psychological Bulletin
1986;99: 400-6.

•Borenstein ym. Introduction
to Meta-Analysis. Wiley, 2009.

Statistic		d-value
1.	t	$\frac{2t}{\sqrt{df}}$
2.	z	$\frac{2z}{\sqrt{N}}$
3.	$F df_n = 1$	$2\sqrt{\frac{F}{df_d}}$
4.	$F df_n > 1$	$2\sqrt{\frac{df_n F}{df_d}}$
5.	$\chi^2 df = 1$	$2\sqrt{\frac{\chi^2}{N - \chi^2}}$
6.	$\chi^2 df > 1$	$2\sqrt{\frac{\chi^2}{N}}$
7.	r	$\sqrt{\frac{4r^2}{1 - r^2}}$
8.	d	d

Vaikutuksen suuruus

	Pieni (small)	Kohtalainen (moderate)	Suuri (large)	Erittäin suuri (very large)
Cohenin d	0.2	0.5	0.8	1.3
Pearson r	0.1	0.3	0.5	0.7
Odds Ratio	1.5	2.5	4	10
Prosenttiero*	7	18	30	45

* Ryhmien ero prosenttiyksiköissä, kun prosentiosuudet välillä 15-85%

Cohen. Psychol Bull 1992;112:155-9; Rosenthal. J Soc Serv Res 1996;21:37-59.

Tutkimusten painottaminen

- Fixed effects -metodi
 - ◆ Oletetaan että effect size on sama kaikissa aineistoissa eli sallitaan tutkimusten sisäinen vaihtelu mutta ei niiden välistä vaihtelua
 - ◆ Käytännössä painotus perustuu **otoskokoon**
 - ◆ Muissa kuin kliinisissä kokeissa käytännössä epätodennäköistä

$$y_j = \beta_0 + \beta_1 x_{1j} + \beta_2 x_{2j} + \dots + \eta_j$$

Tutkimusten painottaminen

- Random effects –metodi $y_j = \beta_0 + \beta_1 x_{1j} + \beta_2 x_{2j} + \dots + \eta + \varepsilon_j$
 - ◆ Oletetaan että effect size voi vaihdella tutkimusten välillä sallitaan tutkimusten sekä sisäinen että niiden välinen vaihtelu
 - ◆ Painotus perustuu osin otoskokoon mutta jos heterogeeniset tulokset, painojen erot pienempiä
 - ◆ Jos heterogeenisyys alhainen fixed effect $\approx$ random effect
- subjektiivisia menetelmiä ?
 - ◆ Laatuksiteereillä painottaminen
 - ◆ Bayesiläinen meta-analyysi

Heterogeenisyys

- Cochranin Q tunnusluku
 - ◆ Perustuu X^2 testiin
 - ◆ Riippuvainen tutkimusten lukumäärästä
- Muunnos $I^2 = (Q-df)/Q*100\%$
 - ◆ $df = \text{tutkimusten lkm} - 1$
 - ◆ 25% alhainen (low), 50% keskinkertainen (moderate) ja 75% korkea (high) heterogeenisyys
 - ◆ Tulkinta: kuinka suuri osuus kokonaisvaihtelusta tutkimusten välillä ei riipu sattumasta
- Kun tutkimuksia vähän, molemmat menetelmät ovat tehottomia

Cochran. Biometrics 1954;10:101-29; Higgins & Thompson. Stat Med 2002;21:1539-58; Ioannidis et al. BMJ 2007;335:914-6.

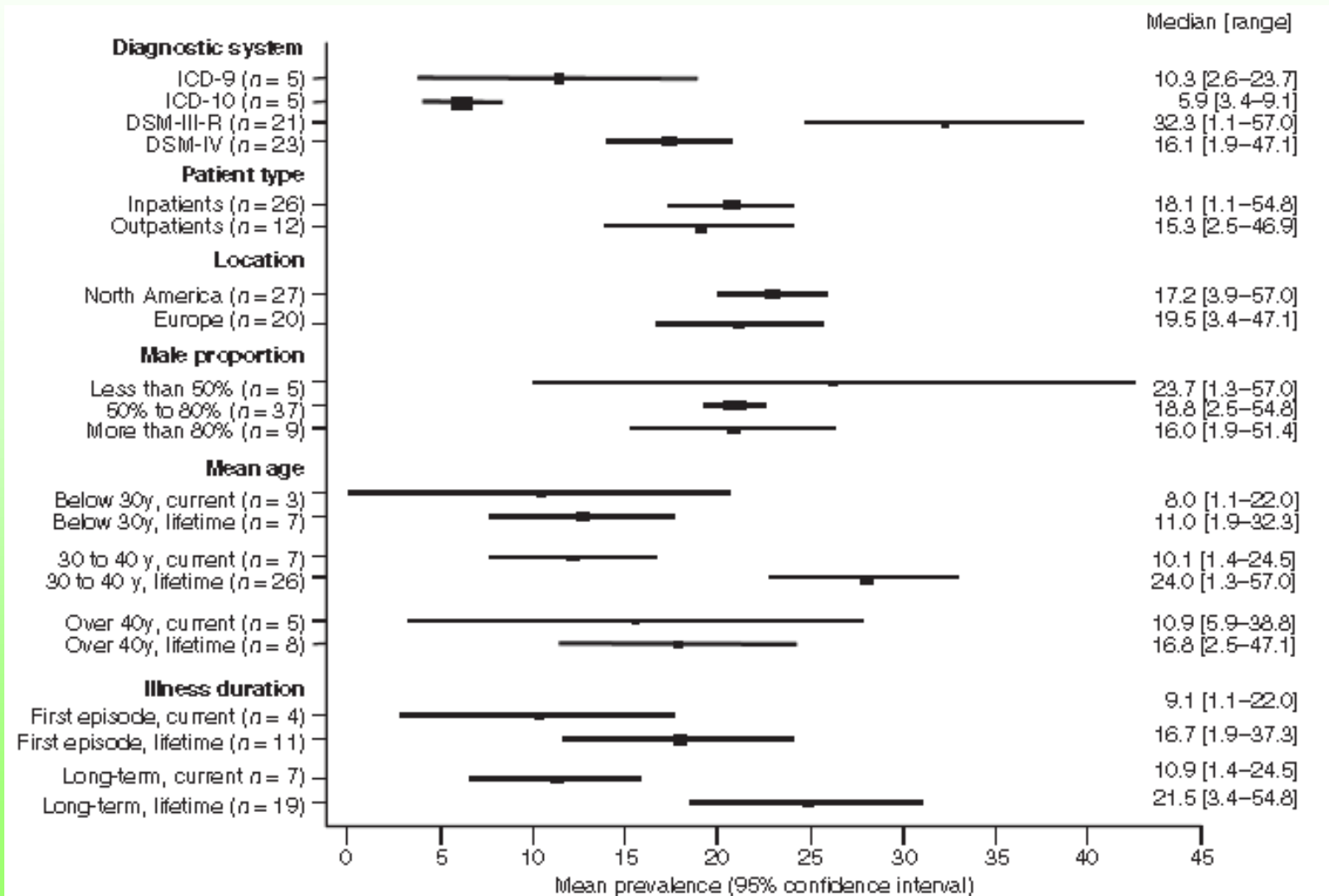
Meta-regressio

- Miten taustamuuttujat selittävät heterogeenisyyttä effect size –lukujen välillä
- Taustamuuttujat liittyvät tutkimukseen ei suoraan henkilöihin
- Jatkuvia tai luokiteltuja muuttujia
- Esimerkkejä
 - ◆ Miesten osuus prosentteina
 - ◆ Aineiston keski-ikä
 - ◆ Aineiston maa
 - ◆ Tutkimusmenetelmät (esim. mittarit)
 - ◆ Tutkimuksen laatu
 - ◆ Tutkimuksen keruu-aika (tai julkaisuvuosi)
 - ◆ Diagnoosiryhmät
 - ◆ Seurannan kesto

Meta-regressio

- Tilastollinen testi taustatekijän vaikutuksesta heterogeenisyyteen (t-tai z-testi)
- Ei adjustoi tulosta
- Vaihtoehtona meta-regressiolle on tutkia suoraan kovariaatin vaikutusta effektiin, jolloin tutkimuskysymys on eri ja data on erilaisessa muodossa (eli tallennetaan efektit esim. sukupuolittain)

Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia – a systematic review and meta-analysis.



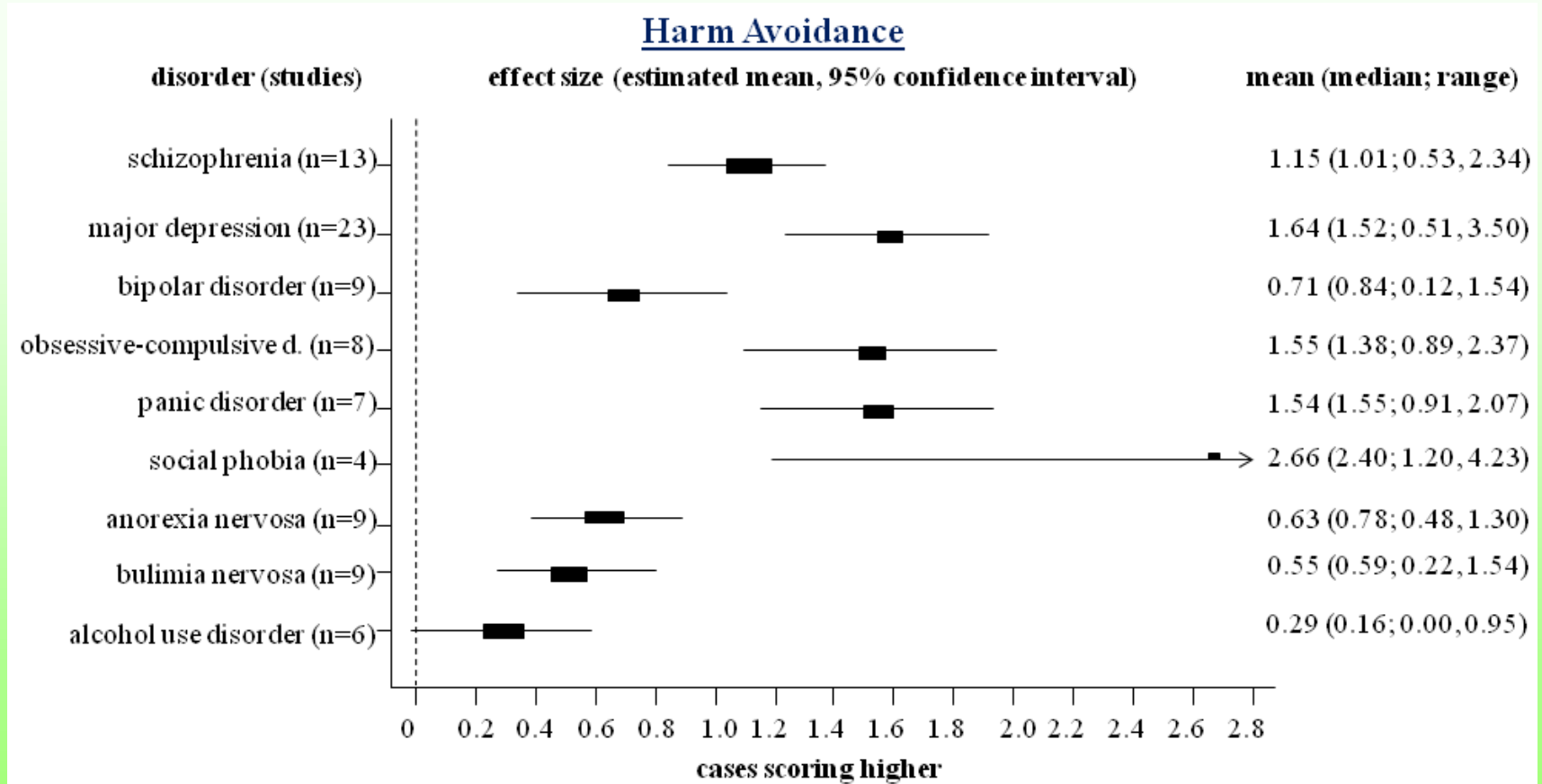
p<0.001

p=0.01
(lifetime)

”network meta-analyysi”

- Tutkitaan kysymystä mitä ei ole alkuperäisissä tutkimuksissa suoraan tehty
- Esim. yhdistetään tutkimukset joissa eri lääkkeitä verrattu lumelääkkeeseen niin että verrataankin lääkkeitä keskenään

Meta-analyysi temperamentti- ja persoonallisuustekijöistä tapaus-verroksi tutkimuksista psykiatrisissa sairauksissa



Tilasto-ohjelmat

- STATA

- ◆ <http://www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/systreviews/pdfs/chapter18.pdf> (Sterne ym. 2001)

- SPSS

- ◆ <http://www.spsstools.net/Syntax/MetaAnalysis/>
- ◆ <http://mason.gmu.edu/~dwilsonb/ma.html>

- SAS

- ◆ <http://mason.gmu.edu/~dwilsonb/ma.html>

- Excel, MIX

- ◆ <http://mix-for-meta-analysis.info>

- Metafor (R), Comprehensive Meta-Analysis (CMA), Metawin, RevMan

<http://www.meta-analysis.com/pages/comparisons.html>

KIRJALLISUUTTA



Meta-analyysit - kirjallisuutta

- Stroup ym. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal for reporting. JAMA 2000; 283:2008-12.
- Shea ym. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:10
- Moher ym. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6:e1000097
- Liberati ym. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med 2009;6:e1000100

Meta-analyysit - kirjallisuutta

- Guyatt GH, et al. (2008) GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924–926.
- Leucht S, et al. (2009). How to read and understand and use systematic reviews and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 119: 443–450
- Jadad A, et al. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17:1–12.
- Kelley K & Preacher KJ (2012) On effect size. *Psychol Meth*, in press.
- Cook ym. (1995) Methodological guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 48: 167-71.

Meta-analyysit - kirjallisuutta

- Blettner ym. Traditional reviews, meta-analyses, and pooled analyses in epidemiology. Int J Epidemiology 1999; 28: 1-9.
- Egger ym. Systematic reviews in health care. 2. painos. Lontoo: BMJ Publishing Group, 2001.
- Sauerland & Seiler. Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. W J Surgery 2005;29:582-7.
- Borenstein ym. Introduction to Meta-Analysis. Wiley, 2009.

Meta-analyysit - kirjallisuutta

- Gerber ym. Bibliographic study showed improving methodology of meta-analyses published in leading journals 1993-2002. J Clin Epidemiol 2007;60:773-80
- Sutton ym. Methods for Meta-analysis in Medical Research. London: John Wiley, 2000.
- Sterne JAC (toim.). Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal, 2009.
- Glass GV ym. (toim.). Meta-analysis in Social Research. Beverly Hills, CA: Sage, 1981.



jouko.miettunen@oulu.fi