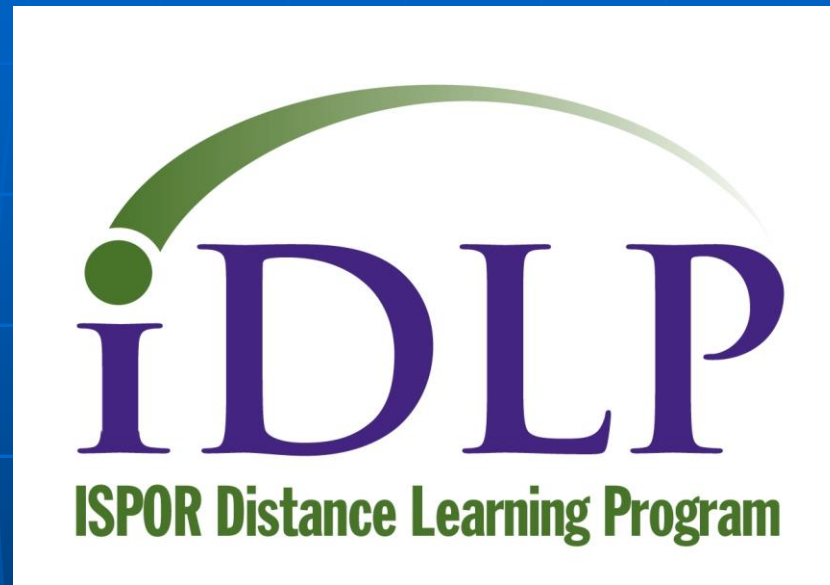


Вступ до Систематичних Оглядів та Мета-Аналізів



Сьюзан Д. Росс, MD, FRCPC
Бостон, США

Модуль адаптували:

- **Перекладач та диктор: Олена Мендрік**, магістр, здобувач Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів та Університету імені Еразмуса Роттердамського, Нідерланди
- **Рецензент: Настя Колосовська**, магістр, міжнародний політолог-перекладач. Школа «Братів Ізраїлю», Львів
- **Рецензент: Професор Ольга Заліська** доктор фармацевтичних наук, професор кафедри організації і економіки фармації та технології ліків факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Львів



Вступ до Систематичних Оглядів та Мета-Аналізів



Модуль 1 програми ISPOR із дистанційної освіти

Сьюзан Д. Росс MD, FRCPC

Бостон, США



Мета навчального модулю

Зрозуміти, як виконувати та критично оцінювати систематичні огляди та мета-аналізи



Чому систематичні огляди?

Доказова Медицина.....це *сумлінне та розумне використання сучасних найкращих доказів* клінічних досліджень для прийняття управлінських рішень щодо надання допомоги пацієнтам.

Інститут Медицини



Чому доказова медицина?

Інформаційний вибух

- ▶ 20,000 біомедичних журналів; збільшення на 7% на рік
- ▶ MEDLINE та EMBASE забезпечують доступ до менш ніж половини світових журналів (3700 кожен)
- ▶ Тільки половина РКД у MEDLINE (найкращі докази) було знайдено експертним пошуком
- ▶ Більшість книжок застарілі
- ▶ Редакційні статті та традиційні огляди часто упереджені та ненадійні
- ▶ Більшість опублікованих досліджень не мають статистичну силу та є упередженими до позитивних знахідок

Обмеженні (некорректні?) ресурси



Типи доказів (ієрархія)

1. Мета-аналізи на вихідних даних**
2. Рандомізовані контрольовані дослідження з мета-аналізами
3. Прості рандомізовані контрольовані дослідження
4. Дослідження з “історичними” контролями
5. Дослідження випадок-контроль
6. Аналіз комп'ютерних баз даних
7. Серії випадків із літературними контролями
8. Серії випадків без контролю
9. Звіти випадків

*** I. Olkin, D. Byar*

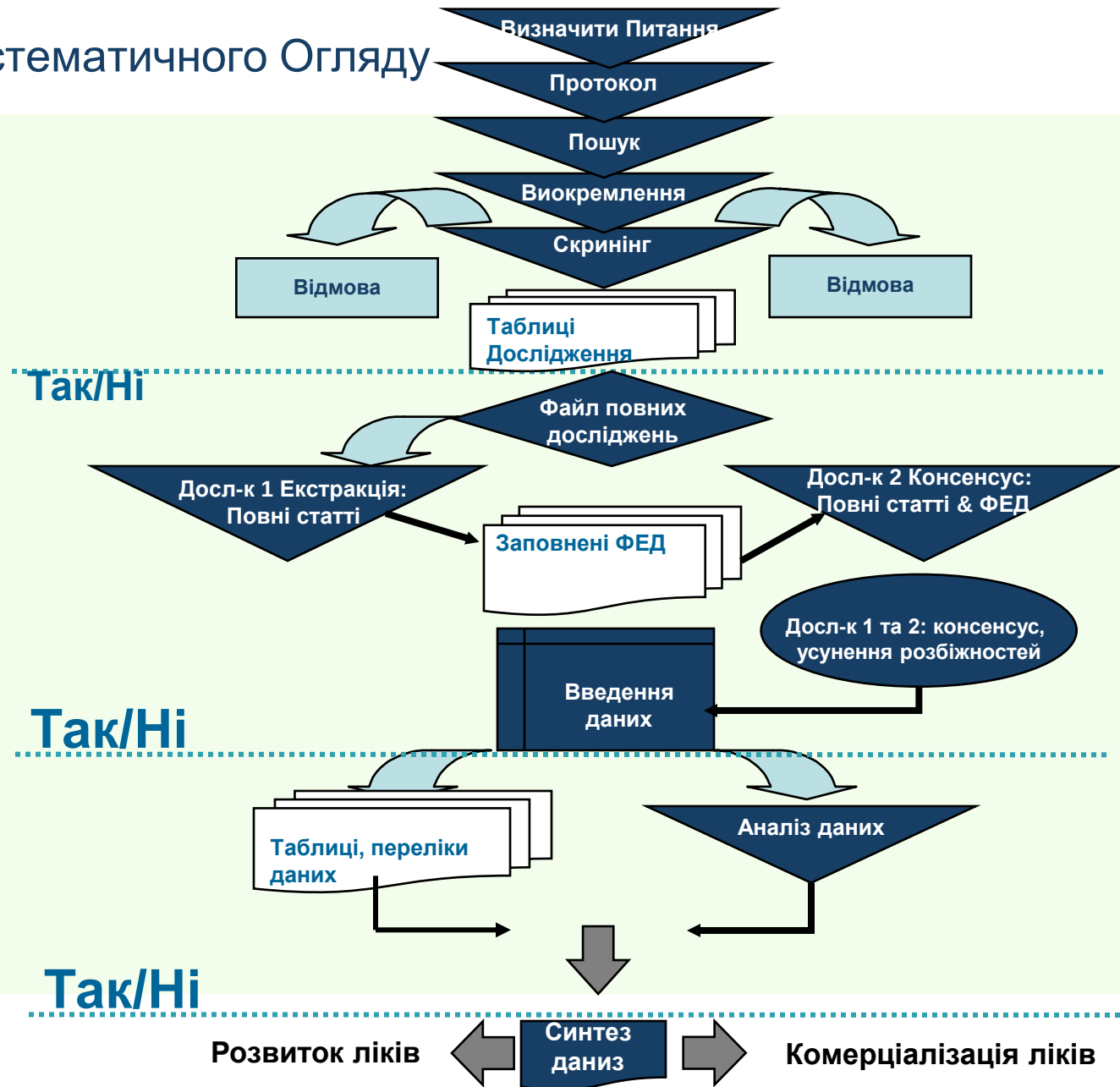


Інструменти доказової медицини

Систематичний огляд: критична оцінка наявних доказів, що (1) відповідає на визначене клінічне питання; (2) включає у себе комплексний літературний пошук для визначення існуючих доказів, (3) здійснює оцінку якості досліджень, та (4) подає результати у систематичній манері.

Мета-аналіз: Якщо дослідження звітують порівняльні кількісні данні, та дані мають низький рівень варіації у своїх знахідках, мета-аналіз може бути виконаний для того, щоб отримати підсумкову оцінку ефекту.

Процес Систематичного Огляду





Час для проведення систематичного огляду та мета-аналізу

	середня кількість годин (ст. відх.)
Пошук → бази даних	588 (337)
Аналіз статистики	144 (106)
Звіти & рукопис	206 (125)
Управління	201 (193)
ВЗАГАЛІ	1139 (діапазон 216 – 2518)

Allen IE, Olkin I. JAMA 1999; 282:634-635.

Питання

PICO (пацієнти, інтервенція, порівняння та результати - англ.) питання на www.cebm.net

	1	2	3	4
	Patient or Problem	Intervention (a cause, prognostic factor, treatment, etc)	Comparison Intervention (if necessary)	Outcomes
Tips for Building	Starting with your patient, ask "How would I describe a group of patients similar to mine?" Balance precision with brevity.	Ask "Which main intervention am I considering?" Be specific	Ask "What is the main alternative to compare with the intervention?" Again, be specific	Ask "What can I hope to accomplish?", or "What could this exposure really affect?" Again, be specific
Example	"In patients with heart failure from dilated cardiomyopathy who are in sinus rhythm..."	"...would adding anticoagulation with warfarin to standard heart failure therapy..."	"...when compared with standard therapy alone..."	"...lead to lower mortality or morbidity from thromboembolism. Is this enough to be worth the increased risk of bleeding?"



Питання

Приклад: **Пацієнти** → інтервенція → результати

Які аспекти фармакологічної експертизи демонструють приведення до оптимального результату у пацієнтів (т.б. максимальне зниження приступів епілепсії із мінімальними побічними ефектами) у дорослих, із тільки що встановленою епілепсією? (Фармакологічна експертиза = вибір оптимальних анти-епілептичних ЛЗ (АЕЛЗ), ґрунтуючись на діагностиці епілепсії та характеристиках пацієнтів; підбір ЛЗ та їх доз для зменшення приступів епілепсії; моніторинг та зменшення побічних реакцій ЛЗ та взаємодій; моніторинг толерантності пацієнтів та слідуванню режиму лікування; впізнання змін у характеристиках приступів; замовлення та інтерпретація необхідних лабораторних тестів, що базуються на знанні специфічних побічних ефектів, що асоціюються з певним ЛЗ.



Протокол

Протокол визначає:

- Цілі дослідження: первинні, вторинні
- Пошук літератури: часовий інтервал, бази даних, пошукову стратегію
- Критерії включення та виключення досліджень: дизайн досліджень, популяції пацієнтів, і т.д.
- Бажані елементи даних: змінні на рівні дослідження, групи чи лікування
- Цікавий результат: ефективність, безпечність, використання ресурсів, і т.д.
- План статистичного аналізу: описова статистика, сукупні чи порівняльні мета-аналізи, прямі чи непрямі порівняння, і т.д.
- Кінцеві результати: звіт, рукопис, резюме



Літературний Пошук

Пошук електронних джерел:

- MEDLINE
 - ▶ Стратегія пошуку визначена у протоколі
 - ▶ Пошук у PubMed за ключовими словами для визначення відповідних статей за останні 6 місяців, яких ще не проіндексовано
 - ▶ Сучасний зміст
 - ▶ Пошук по ключовим словам за останні 6 місяців
- Бібліотека Кохран
 - ▶ Систематичні огляди за останні 6 місяців

Ручний бібліографічний пошук:

- Всі прийняті дослідження
- Останні огляди



Виокремлення літературних джерел

- Всі посилання, що знаходяться пошуком загружаються та вносяться до каталогу
- Паперові копії резюме друкуються для скринінгу Рівня I
- Повні тексти публікацій отримуються для всіх досліджень, що були прийняті на скринінгу Рівня I та внесені до каталогу



Скринінг Літератури

Рівень I – скринінг резюме на звичайні критерії включення, визначені у протоколі

Критерії Включення:

- Тип Публікації (пр-д. огляди, листи, редакційні статті, звіти випадків)
- Рік публікації (пр-д., до 1990)
- Мова (пр-д., інша ніж Англійська)
- Дизайн Дослідження (пр-д., інші ніж РКД)

Рівень I: Скринінг Резюме (Взірець)

Reviewed by <u>DB</u>	DePuy Knee
Accept or Reject	Reject Reason
	☐ Animal/in vitro
	☒ Follow up < 2 yrs
	☐ Not primary TKR surgery
	☐ Letter, review, ed, comment, etc.
	☐ <10 pts
	☐ Other: _____

Study ID 854545

Author List Erickson B, Perkins M

Title Interdisciplinary team approach in the rehabilitation of hip and knee arthroplasties

Journal Am J Occup Ther 1994 48 5 439 45

Keywords Medline 5/9/05; Activities of Daily Living; Aged; Female; Hip Prosthesis/ rehabilitation; Humans; Knee Prosthesis/ rehabilitation; Length of Stay; Male; Managed Care Programs; Middle Aged; Occupational Therapy; Outcome and Process Assessment (Health Care); Patient Care Team; Patient Discharge; Physical Therapy Techniques

Abstract Use of an interdisciplinary case management team approach in the treatment of patients with hip or knee arthroplasty has resulted in a decrease in length of stay and achievement of functional outcomes at the authors' center. Case management was used to standardize patient care and to measure each patient's progress toward independence against established criteria of treatment outcomes. Outcomes established for physical therapy were ambulation distance, performance of a home exercise program, stair climbing, amount of active knee flexion (for knee arthroplasties), and incorporation of hip precautions. Outcomes for occupational therapy were bed mobility, chair transfers, toilet transfers, and activities of daily living with emphasis on lower extremity dressing. The case management team consists of an occupational therapist, an occupational therapy assistant, a physical therapist, and two nurses. The specific role of the occupational therapy personnel in this team approach is to maximize, by discharge, a patient's functional level of independence in activities of daily living. Data from a 6-month period indicated that occupational therapy goals were achieved for 79% of the 33 knee arthroplasty patients and 73% of the 37 hip arthroplasty patients.

Accept Characteristics

Technique:

☐ CAS

☐ Conventional Surgery

☐ Economic outcomes

☐ Retrieve to Categorize



Рівень II Скринінг: Повний Текст Публікацій

Рівень II – скринінг повного тексту публікацій на відповідність до всіх критеріїв включення, що зазначені у протоколі

Критерії Включення:

- Популяція пацієнтів, що представляє інтерес (CIA pts. Hb < 11 g/dL)
- Інтервенція, що представляє інтерес (протеїни, що стимулюють еритропоез - ESPs)
- Результат інтересу (напр., переливання)



Споріднені Дослідження

Чому їх потрібно ідентифікувати?

- Щоб уникнути подвійного врахування пацієнтів!

Як ідентифікувати? Шляхом.....

- Автора(ів)
- Назви дослідження
- Організації
- Географічного розташування
- Періоду включення пацієнтів
- Посилань, що наводяться в тексті
- Вдача!



Споріднені Дослідження

“Батько” – дослідження, що має найбільш повні данні для загальної популяції дослідження

- Зазвичай, найбільш останнє із найдовшим періодом спостереження (але не завжди)

“Дитя” – така ж сама популяція, як у “Батька” АЛЕ...

- Більш рання публікація
- Менша популяція
- Коротше період спостереження
- Підгрупа
- Звітуються специфічні результати (напр. якість життя)

Рівень II Скринінгу

Level II Screening	
Reviewed by _____ First Author _____	MetaHub Study ID _____ Year Published _____
Status: Accept Reject	
If REJECT, Specify Reason:	
☐ Abstract, review, comment, letter, news, editorial, case-report, meta-analysis	
☐ Animal/in vitro study	
☐ Pharmacokinetic/pharmacodynamic, dose-response study	
☐ Not RCT	
☐ Asthma population only	
☐ Treatment duration < 4 weeks	
☐ Language other than English	
☐ Studies of acute exacerbation treatment	
☐ Fewer than 10 patients per treatment arm	
☐ No treatment comparison of interest (only LABA vs. LABA, tio vs. ipra, LABA + tio vs. LABA + ipra)	
☐ Non-inhaled steroids allowed	
☐ Other _____	
If ACCEPT, then record:	
Geographic Location:	Trial Name: _____
☐ North America	
☐ Europe	
☐ Other _____	
Population:	☐ COPD
☐ Other: _____	☐ COPD and asthma
Number of patients enrolled: _____	Outcomes (weeks): _____
Study intervention:	Comparator group(s):
☐ tiotropium bromide (Spiriva)	☐ placebo
☐ salmeterol	☐ theophylline
☐ eformoterol	☐ fluticasone
☐ formoterol	☐ Other: _____
☐ biltoterol	
☐ combination _____	
Outcomes:	Efficacy – FEV1, FVC, PEFr, dyspnea , # of exacerbations (circle all that apply)
	QoL
	Safety – CV AEs, AEs by body system

Діаграма Виснаження Дослідження (Взірець)





Створення Бази Даних

Форма Вилучення Даних (ФВД):

- Розроблена спеціально для кожного проекту
- Для збору інформації, що представляє інтерес, як описано у протоколі :
 - ▶ Рівень дослідження (дослідження як таке)
 - ▶ Рівень групи (для кожної групи лікування)
 - ▶ Деталі лікування (для кожної групи лікування)
 - ▶ Результати: ефективність, безпечність (для кожної групи лікування)

ФЕД – Характеристики Досліджень

Study Characteristics			
Study ID: _____		First Author: _____	Publication Year: _____
Study Location: ☐ North America ☐ Europe ☐ Other _____		Trial Name _____	
Linked Studies: (study ID) _____ (author) _____		(study ID) _____ (author) _____	
(study ID) _____ (author) _____		(study ID) _____ (author) _____	
Industry sponsored: Yes _____ NR _____		Patients Randomized: _____	
Level of Evidence: I _____ II _____		Study duration or follow-up: _____ (months)	
Study Quality Score: randomization _____ blinding _____ withdrawals _____ Total _____			
Study Setting (circle one) : single OR multicenter Study Design: RCT _____ Double-blind _____ Single-blind _____ Open _____			
Treatment Regimens:			
Inclusion Criteria:			
FEV1 (% pred or L) _____		FVC (% pred or L) _____	FEV1 / FVC ratio (%) _____ Age (years) _____
History of smoking (pack years) _____		Other _____	
COPD severity definition: _____			
Exacerbation definition: _____			

ФЕД – Початкові Характеристики пацієнтів

Patient Characteristics		
	Group 1	Group 2
Group Name:		
# patients enrolled/randomized		
# patients analyzed for safety		
Age [mean,/median*] (range)	()	()
# of males / females	/	/
Smokers: # never / current / former	/ /	/ /
Pack years smoked (SD/SE)	()	()
COPD type:		
# of patients with emphysema		
# of patients with chronic bronchitis		
# of patients with mixed COPD		
# COPD Mild		
# COPD Moderate		
# COPD Severe		
# COPD NR		
Duration of COPD (years)		
# of patients with asthma		
Duration of asthma (years)		
Reversibility (# of patients)		
Prior treatment of COPD		
LABAs		
Anticholinergics		
Inhaled corticosteroids		
Oral corticosteroids		
Theophyllines		
Other _____		



Процес вилучення даних

Два дослідники:

- Один вилучає дані із оригінальних статей у ФЕД
- Другий проглядає акуратність переносу даних із оригінальних статей у ФЕД
- Розбіжності вирішуються шляхом консенсусу



Критичне судження (Варіація якості)

РКД: **Бал Якості Джадад** (бали змінюються від 0-5)

Рандомізація

- Чи було дослідження описане як рандомізоване (включаючи використання таких слів як випадково, випадковий (вибір), чи рандомізація)? (макс. бал 2)

Осліплення

- Чи було дослідження описане як подвійно-осліплене? – макс. бал 2

Врахування виключень із дослідження

- Чи були описані ті, що були виключені із дослідження, чи самі вибули із нього? – макс. бал 1

Jadad AR, et al. Control Clin Trials 1996; 17:1-12.



Критичне судження за дизайном

РКД = CONSORT (CONSolidated Standards Of Reporting Trials – Консолідовані Стандарти Клінічних Досліджень, що звітуються)

www.consort-statement.org

Спостереження = STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology – Підсилення Звітування Досліджень – спостережень у Епідеміології).

www.strobe-statement.org

Діагностика = STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy - Стандарти Звітування Діагностичної Акуратності)

www.consort-statement.org/stardstatement



Складення даних до купи

Рівні Доказів:

- I. Докази одержані із мета-аналізу багатьох добре спланованих контрольованих досліджень чи із рандомізованих контрольованих клінічних досліджень із високою силою.
- II. Докази одержані із хоча б одного добре спланованого експериментального дослідження чи рандомізованого контрольованого клінічного дослідження із низькою силою.
- III. Докази одержані із добре спланованих квазі-експериментальних досліджень, таких як нерандомізовані, контрольовані одногрупні, попередні, когортні, часові, чи ряд випадків із відповідними контролюями.
- IV. Докази одержані із добре спланованих не експериментальних досліджень, таких як порівняльні та кореляційні описові дослідження та дослідження випадків.
- V. Докази одержані із звітів випадків та клінічних прикладів.

Cook DL, et al: Chest 1992; 102(Suppl 4): 305S-311S.



Мета-Аналіз

Мета-аналіз – статистичний аналіз зібраних досліджень

Методи мета-аналізу фокусуються на порівнянні та протиставленні результатів різних досліджень в очікуванні виявлення відповідності моделі та джерел розбіжностей серед цих результатів

Основні цілі:

- Синтетична ціль (оцінка сумарного ефекту)
проти
- Аналітична ціль (оцінка різниці)



Типи Мета-аналізів

FEM (Модель Фіксованого Ефекту): інкорпорує варіацію в межах дослідження

REM (Модель Випадкового Ефекту): інкорпорує варіабельність як у межах дослідження, так і між різними дослідженнями

Байезіан: інкорпорує інше джерело варіабельності - ступінь невпевненості у попередню інформацію (т.б. середня чи дисперсія основного розподілу результатів попередніх досліджень дають свій власний базовий розподіл)



Типи інформації для мета-аналізу

В підсумку результатів та сприянні аналізу, ви маєте:

-Ключові змінні, що характеризують:

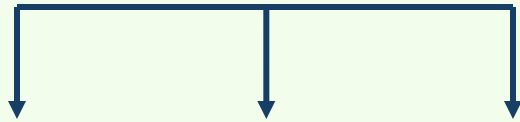
- Учасників
- Інтервенцію
- Виміряні Результати
- Внутрішню достовірність кожного дослідження.

-Результати в натуральних одиницях легко зрозуміти

-Стандартизуйте результати, якщо це можна зробити шляхом, що покращить порівняння між дослідженнями без введення в оману.

Вимір ефекту у мета-аналізі

Дискретна (подія)



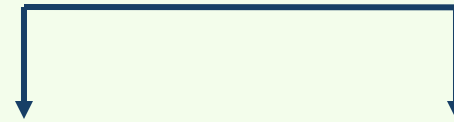
Від-я Шансів (OR)	Від-й Ризик (RR)	Різниця Ризиків (RD)
-------------------------	------------------------	----------------------------

(Основні
дані)



Загальна оцінка

Неперервна (міра)



Середня Різниця (MD)	Станд-на Середня різниця (SMD)
----------------------------	--------------------------------------

(Основні дані)



Загальна оцінка

Вимір ефекту: Дискретні данні

$P1$ = частота події в експериментальній групі

$P2$ = частота події в групі контролю

OR = Співвідношення шансів = $P1/(1-P1)/[P2/(1-P2)]$

RR = Відносний Ризик = $P1/P2$

RD = Різниця Ризиків = $P2 - P1$

NNT = Кількість, яку необхідно пролікувати = $1 / (P2-P1)$

Чому NNT є популярним виміром – врахуйте відношення шансів у Статинів у порівнянні до Плацебо

Результати	K	OR (95% CI)	NNT
Смертність	14	0.76 (0.67, 0.86)	67
Фатальний Інфаркт	14	0.61 (0.48, 0.78)	166
Фатальний Інсульт	10	0.77 (0.57, 1.04)	500
Не-фатальний Інфаркт	13	0.66 (0.57, 0.77)	43
Не-фатальний Інсульт	7	0.69 (0.54, 0.88)	143
Ангіна	12	0.70 (0.65, 0.76)	24

K = кількість досліджень

Ross SD, et al. Arch Intern Med. 1999;159:1793-1802



Коли використовувати співвідношення шансів, ризиків, різницю ризиків

OR (співвідношення шансів) проти RR(співвідношення ризиків)

OR $\approx$ RR якщо події трапляються не часто

OR > RR якщо події трапляються часто

RD (різниця ризиків) проти RR (відносного ризику)

Коли інтерпретація в умовах абсолютної різниці є кращою ніж в умовних показниках (наприклад, відсоток абсолютного зменшення побічних ефектів)

Вимір ефекту: Неперервні данні

	Кількість	Середнє	Ст. відхилення
Експеримент	n_e	$\bar{X}_e$	s_e
Контроль	n_c	$\bar{X}_c$	s_c

Середня різниця (Mean difference - MD): $\bar{x}_e - \bar{x}_c$



Коли використовувати середню різницю чи стандартизовану середню різницю

Середня Різниця

- Коли дослідження мають порівняльні виміри результатів (т.б., ті самі шкали, можливо, той самий час спостереження)
- Мета-аналіз, що використовує середню різницю відомий як зважена середня різниця (weighted mean difference - WMD)

Стандартизована Середня Різниця

- Коли дослідження використовують різні виміри, що мають мету оцінити той самий клінічний результат (т.б., різні шкали)
- Перетворює шкали до загальної: кількість стандартизованих відхилень



Гетерогенність у мета-аналізі

Розбіжність розбіжностей

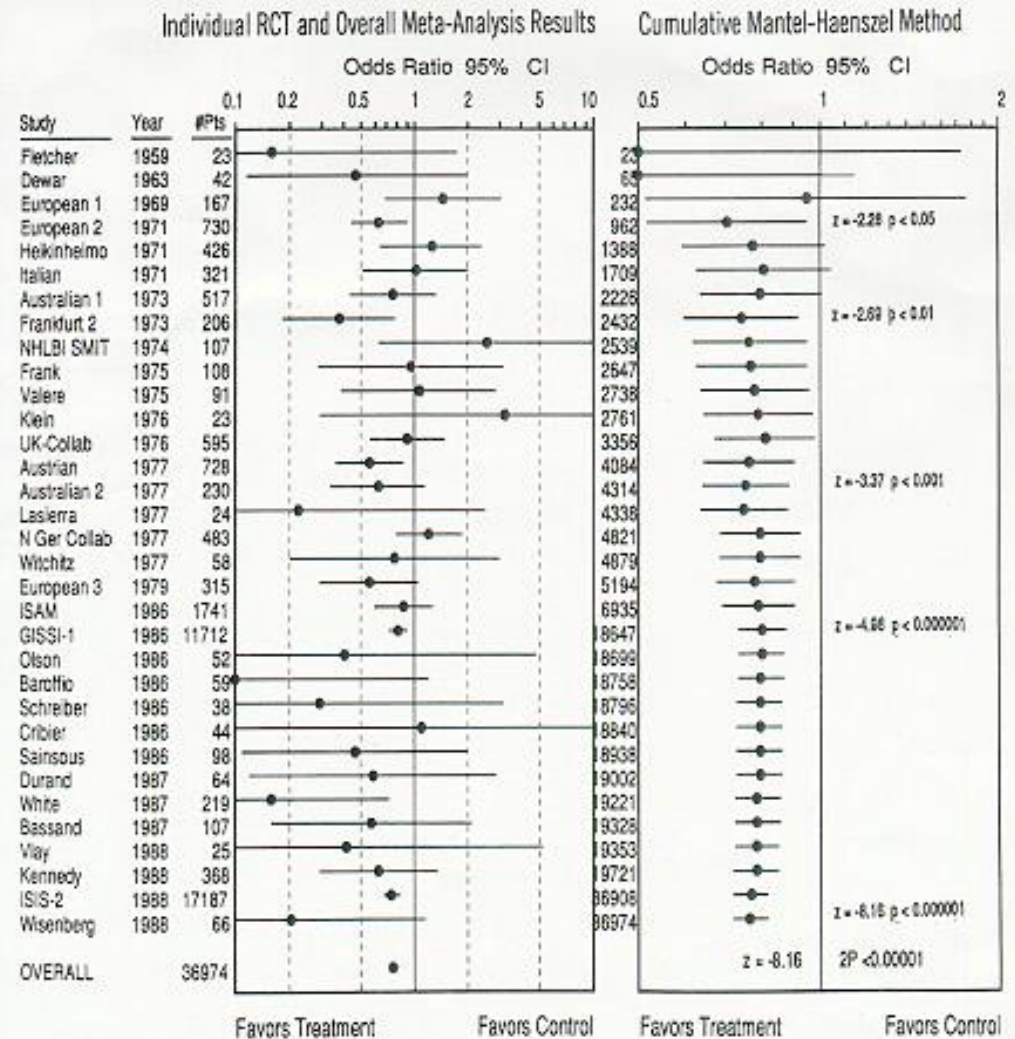
- Клінічна різноманітність
- Методологічна різноманітність
- Статистична різноманітність

Виявлена гетерогенність

Внутрішньовенна
стрептокіназа у гострому
інфаркті міокарду

Джерело:

Lau, Chalmers et al. The
New England Journal of
Medicine 1992; 327:250





Клінічна Різноманітність

- Розміщення та умови дослідження
- Вік, стать, діагноз, та тяжкість захворювання у учасників
- Лікування, що одержували учасники на початку дослідження
- Доза чи інтенсивність втручання
- Визначення результату



Методологічна Різноманітність

- Помилка вибірки може відрізнятись у дослідженнях (розмір вибірки)
- Якість дослідження (наскільки досліджувана інтервенція була скритою, чи результати було оцінено із “осліпленням”)
- Аналіз (використання цільового аналізу у порівнянні із додатковим)



Статистична Гетерогенність

- Індивідуальна оцінка ефекту лікування може відрізнитись випадково у зв'язку із рандомізацією
- Ми маємо знати де є більша варіація даних ніж ми очікуємо мати випадково



Гетерогенність: Як її ідентифікувати

Звичайний Сенс

- Чи ці пацієнти, інтервенція, та результати кожного із включених досліджень виглядають достатньо подібно?
- “Очний” тест

Статистичні Тести

- статистика Q Кохрана (Cochran's Q statistic)
- статистика Бреслоу-Дей (Breslow-Day)
- I^2 статистика



“Гетерогенність – це твій друг!” *(Jesse Berlin)*

- Використовуйте різні (більш консервативні) статистичні моделі для поєднання досліджень, що називаються мета-аналіз випадкового ефекту (random effects meta-analysis - REM)
- Досліджуйте гетерогенність аналізуючи підгрупи подібних досліджень та/чи подібних пацієнтів (в ідеалі попередньо визначених)
- Досліджуйте гетерогенність використовуючи мета-регресію (зв'язує розмір ефекту лікування до характеристик досліджень)



Мета-аналіз – Підсумок Методів

Модель фіксованого ефекту та Модель випадкового Ефекту – Коли сумніваєтесь, робіть обидві!

Гетерогенність – Можливо, ключовий аналіз!

Аналіз чутливості – Підгрупи та мета-регресія!

Що наступне?

- Модель Ієрархій (Налаштування під характеристики дослідження та пацієнтів в той же час)
- Байєз & Кумулятивний Аналіз (інкорпоре попередні знання різних типів)
- Прямі та змішані порівняння (коли ви маєте А проти В, та А проти С, ви можете також (непрямо) порівняти В проти С; ефективність А, В, та С всі порівняти один із іншим, у “**аналізі мережі**”).

Програмне забезпечення є доступним як для Частотного (SAS, Comprehensive Meta-analysis, R, Stata) так і для Байєзіан (WinBUGS) підходів.



Критичне оцінювання систематичних оглядів та мета-аналізів інших?

QUOROM

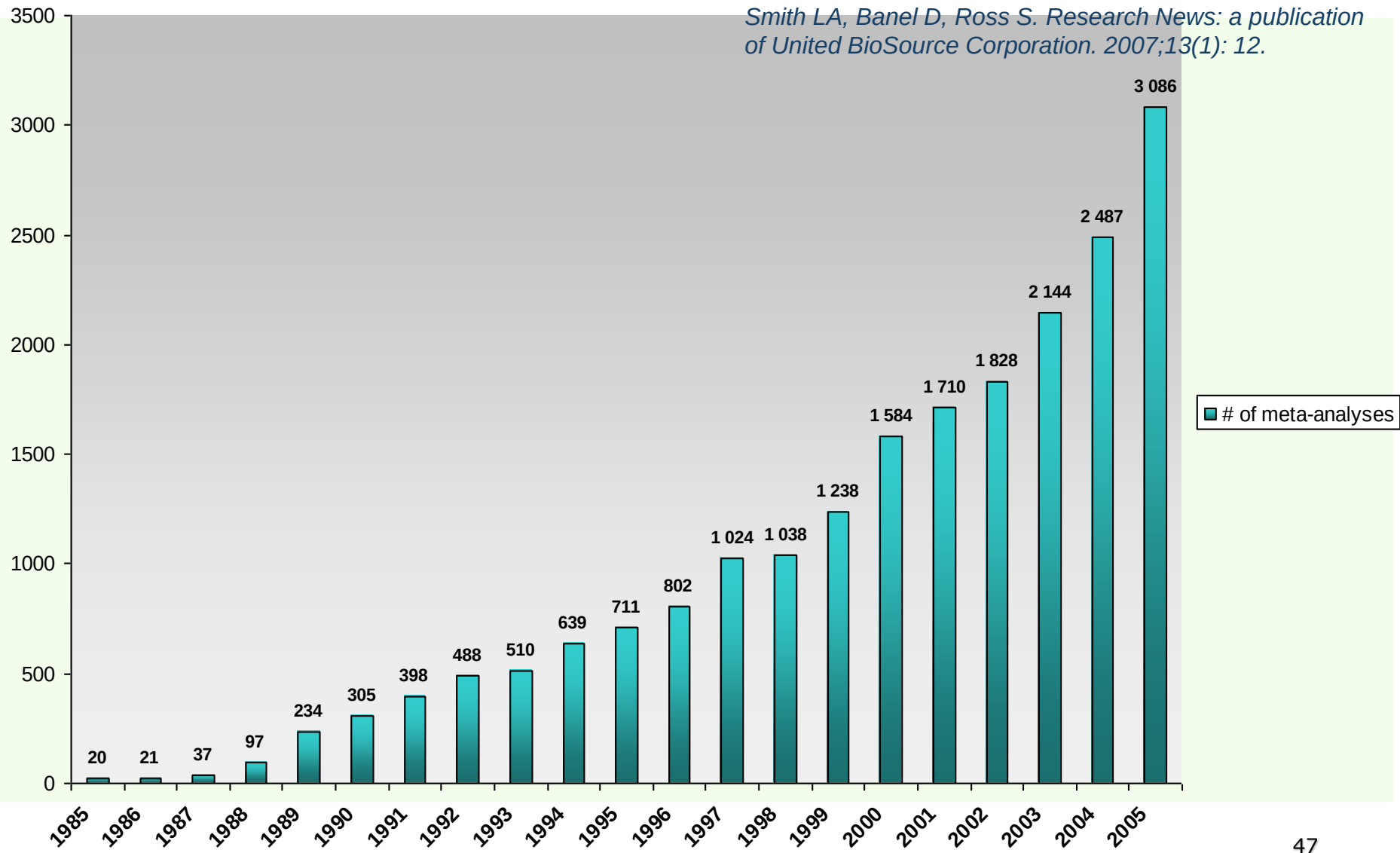
(Якість Звітів Мета-аналізів рандомізованих Контрольованих Досліджень - QUality Of Reports of Meta-analyses of randomised controlled trials)

www.consort-statement.org/QUOROM.pdf

MOOSE (Мета-аналізи досліджень – спостережень у епідеміології - Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology)

www.consort-statement.org/Initiatives/MOOSE/moose.pdf

Мета-аналізи будуть використовуватись





Вступ до Систематичного Огляду та Мета-аналізу

Дякую!

»Надсилайте питання та коментарії до: sdross720@gmail.com

Додаткові читання

Окремі дослідження:

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; 268: 240-248.

Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. N Eng J Med 1992; 327: 248-254.

Tunis S, Sheinhait IA, Schmid C, Bishop DJ, Ross SD. The efficacy of lansoprazole compared to histamine-2 receptor antagonists in healing gastric ulcers: a meta-analysis. Clinical Therapeutics 19: 743-757, 1997

Загальна інформація із теми:

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med 1997;126:376-380

<http://pubs.ama-assn.org/misc/usersguides.dtl> (accessed January 30, 2008) Users guide to the medical literature.

<http://www.cebm.net> (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK)

<http://www.cochrane.org/resources/handbook/>

Cappelleri JC, Ioannidis, JPA, Lau, J. "Meta-Analysis of Therapeutic Trials." In: Chow S-C (editor), Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. 2nd edition, Revised and Expanded. NY: Marcel Dekker, Inc.; 2003: 586-598

Cooper H, Hedges LV (editors). The Handbook of Research Synthesis. NY: Russell Sage Foundation, 1994.

Додаткові читання

Загальна інформація із теми :

Lipsey MW, Wilson DB. *Practical Meta-Analysis*. CA: Sage Publications, 2001.

Petitti DB. *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*. Second Edition. NY: Oxford University Press, 2000. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.

Whitehead A. *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. NY: John Willey & Sons, Ltd, 2002.

Великі дослідження проти Мета-аналізів досліджень меншого обсягу:

Cappelleri JC, Ioannidis JPA, Schmid CH, de Ferranti SD, Aubert M, Chalmers TC, Lau J. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: How do their results compare? *Journal of the American Medical Association*. 1996; 276:1332-1338.

Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Issues in comparisons between meta-analyses and large trials. *Journal of the American Medical Association*. 1998; 279:1089-1093.

LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized controlled trials. *New England Journal of Medicine* 1997; 337:536–542.

Moses LE, Mosteller F, Buehler JH. Comparing the results of large clinical trials to those of meta-analyses. *Statistics in Medicine* 2002;21:793-800.

Villar J, Carroli G, Belizan JM. Predictive ability of meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1995; 345:772–776.



Additional reading

Індивідуальні проти сукупних даних у мета-аналізі:

Steinberg K, Smith S, Stroup D, Olkin I, Lee N, Williamson G, and Thacker S. Comparison of effect estimates from a meta-analysis of summary data from published studies and from a meta-analysis using individual patient data for ovarian cancer studies. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 917–925.

Stewart LA, Parmar MB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: Is there a difference? *Lancet* 1993; 341:418-422.

Гетерогенність:

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-560.

Байезіан мета-аналіз:

Berger JO. Bayesian Analysis: A Look at Today and Thoughts of Tomorrow. *J Am Stat Assoc.* 2000; 95: 1269-1276.

Berry D. Bayesian Statistics. *Medical Decision Making* 2006; 26: 429-430.

Raudenbush, SW & Bryk, AS. Empirical Bayes Meta-Analysis. *J Edu Stat*1985; 10: 78-98.

Spiegelhalter, DJ, Myles, JP, Jones, DR, & Abrams, KR. An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. *BMJ* 1999; 319: 508-512.

Schmid CH. Using Bayesian inference to perform meta-analysis. *Eval Health Prof* 2001; 24: 165-189.



Additional reading

Непряме порівняння та мережевий мета-аналіз:

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50:683-691.

McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying Clinical Trial Results; B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. *JAMA* 1999; 282: 1371-1377.

Caldwell DM et al. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331: 897-900.

Ross S, Klawansky S, Allen IE. Indirect comparisons of drugs using meta-analysis: validation of results. *Value in Health* 2001; 4: 55.

Eliot W, Mayer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-207.

Psaty, BM, Lumley T, Furberg CD. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:2534-2544.

Lu G & Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stats Med* 2004; 23: 3105-3114.

Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stats Med* 2002; 21: 2313-2324.

Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-148.



Additional reading

Статистичне забезпечення:

Several including SAS, SPSS, STATA, S-PLUS, EXCEL.

Wang MC, Bushman BJ. Integrating Results through Meta-Analytic Review using SAS® Software. Cary, NC: SAS Institute, 1999 .

Comprehensive Meta-Analysis -- <http://www.MetaAnalysis.com>

Review Manager -- <http://www.cc-ims.net/RevMan>

WINBUGS -- <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>