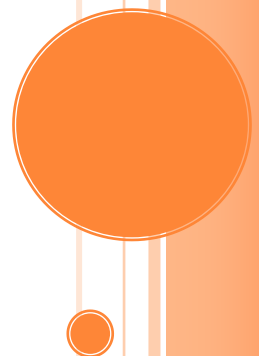


# META-ANALÝZA Z POHLEDU STATISTIKA

Medicína založená na důkazu - Modul 3B



# OBSAH:

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Úvodní definice .....                                              | 2  |
| Ověření homogenity pomocí Q statistiky .....                       | 3  |
| Testování homogenity studií pomocí $I^2$ indexu .....              | 6  |
| Výpočet poměru šancí („odds ratio“ OR) .....                       | 7  |
| Výpočet relativního rizika („relative risk“ RR) .....              | 8  |
| Počet nutný k léčbě („number needed to treat“ NNT).....            | 9  |
| Intervaly spolehlivosti („confidence intervals“ CI) .....          | 11 |
| Příklad a jeho řešení: Výpočet OR, RR a NNTv klinické studii ..... | 12 |
| Zadání.....                                                        | 12 |
| Řešení: .....                                                      | 12 |
| Výpočet odds ratio: .....                                          | 12 |
| Výpočet relativního rizika:.....                                   | 13 |
| Výpočet NNT: .....                                                 | 13 |
| Literatura .....                                                   | 14 |

## ÚVODNÍ DEFINICE

Metaanalýza je typ vědeckého článku používaný především v biomedicině, který je založen na statistické kombinaci výsledků dříve provedených studií. Kvalitně provedená metaanalýza má mnohem vyšší stupeň věrohodnosti než jednotlivé studie, protože spojuje vhodným způsobem data z velkého množství pokusných subjektů. Metaanalýza je považována za jeden z nejsilnějších důkazů v hierarchii věrohodnosti důkazů v moderní medicíně.

Vlastnímu analyzování předchází nejprve sběr dat, tedy vyhledávání co největšího počtu studií na dané téma. Při důkladném hledání se obvykle neopomíjí ani výsledky publikované v národních jazycích způsobem, který by jinak vzbuzoval jisté pochyby o věrohodnosti, výsledky publikované v disertačních a magisterských tezích a ani vlastní knižní publikace. Z další analýzy se obvykle vyloučí nerandomizované a nekontrolované klinické studie, hlášení jednotlivých případů a publikované řady případů, protože tyto výsledky mají jen spornou hodnotu a z důvodu chybějící kontroly by vesměs ani nebyla možná statistická analýza, respektive by se v analýze dále propagovala značná nejistota a výsledek by byl znehodnocen. Dalším krokem je stanovení kritérií kvality, tedy minimálních požadavků zejména provedení a rozsah, které musí mít příslušná studie, aby byla zahrnuta do metaanalýzy. Příliš malý rozsah nebo příliš velké riziko špatné kontroly podmínek totiž představují faktor, kterým se do výsledku také propaguje nejistota, která může vlastní výsledek znehodnotit.

Metaanalýzu je možné definovat jako statistickou metodu, která kombinuje závěry primárních, stejným problémem se zabývajících a na sobě nezávislých studií (z hlediska designu velice si podobných) do jednoho souhrnného výsledku. Takový závěr má potom větší váhu než výsledky jednotlivých studií, protože zahrnuje mnohem více dat (jedinců, pacientů).

Klíčovým předpokladem pro kvalitně provedenou metaanalýzu vycházející z původních dat či závěrů dílčích studií je **homogenita** jednotlivých studií.

Mezi klíčové kroky metaanalýzy patří:

- vyhledání všech (publikovaných i nepublikovaných) studií vztahujících se ke studovanému tématu,
- výběr studií vyhovujících přesně definovaným objektivním kritériím pro zařazení do meta-analýzy,
- extrakce všech potřebných údajů,
- posouzení homogenity zdrojových údajů,
- vlastní analýza a výpočet ukazatelů ze sdružených dat.

## OVĚŘENÍ HOMOGENITY POMOCÍ Q STATISTIKY

Pro ověření homogenity studií se používá několik sobě podobných metod, které jsou založeny na chí-kvadrát statistice nebo  $F$  statistice. Mějme skutečnou velikost účinku  $i$ -té studie  $T_i$  a celkový účinek  $\bar{T}$  (průměrný efekt – účinek všech studií). Studie považujeme za homogenní, jestliže platí  $T_1 = T_2 = \dots = T_k = \bar{T}$ ,  $k$  – počet v metaanalýze zahrnutých studií. Tedy velikosti účinků v jednotlivých studiích jsou a navíc se rovnají skutečnému celkovému účinku, který je v metaanalýze odhadován. Účinky studií počítáme pomocí OR (odds ratio) u kategoriálních veličin, u spojitých veličin pomocí průměrů a směrodatných odchylek.

Nejčastěji používanou metodou je tzv. Cochranův ( $Q$ ) test. Ten předpokládá nulovou hypotézu

$H_0: T_1 = T_2 = \dots = T_k = \bar{T}$ , tedy velikosti účinků v jednotlivých studiích jsou a navíc se rovnají skutečnému celkovému účinku. Proti ní je postavena alternativní hypotéza  $H_1$ : Alespoň jeden účinek  $T_i$  se liší od ostatních.

$Q$  statistika je počítána jako součet čtverců odchylek odhadů účinků jednotlivých studií od celkového odhadu účinku:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (T_i - \bar{T})^2 \quad w_i \text{ - je váha } i\text{-té studie.}$$

$Q$  statistika má za platnosti nulové hypotézy chí-kvadrát rozdělení pravděpodobnosti s  $k-1$  stupni volnosti, kde  $k$  je počet studií.

Pokud je výsledná hodnota testové statistiky  $Q$  vyšší než kritická hodnota daného rozdělení pravděpodobnosti určené na hladině významnosti  $\alpha$  pro  $(k-1)$  stupňů volnosti, zamítáme nulovou hypotézu o homogenitě studií.

Tabulka 1:

Tabulka kvantilů chí-kvadrát rozdělení pro některé počty stupňů volnosti a pro hladiny statistické významnosti alfa.

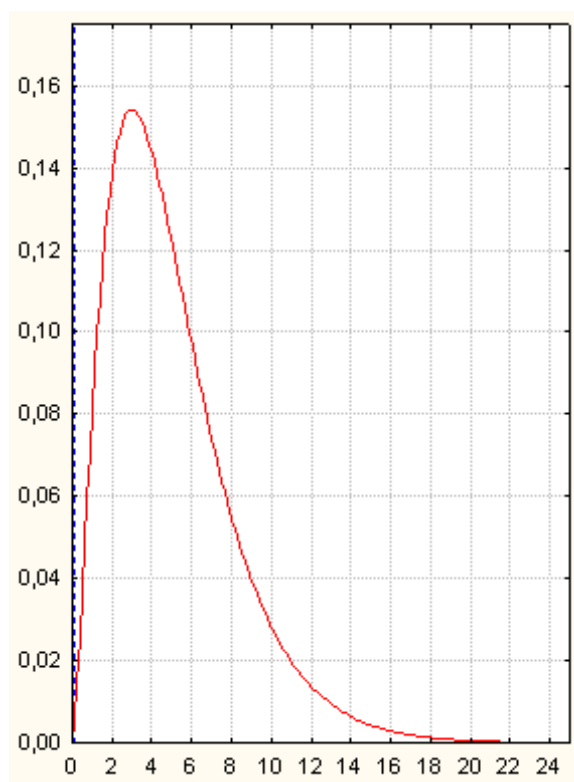
| $\chi^2_{1-\alpha}(df)$ | $\alpha$ |        |        |
|-------------------------|----------|--------|--------|
| $df$                    | 0,05     | 0,01   | 0,001  |
| 21                      | 32,67    | 38,93  | 46,80  |
| 22                      | 33,92    | 40,29  | 48,27  |
| 23                      | 35,17    | 41,64  | 49,73  |
| 24                      | 36,42    | 42,98  | 51,18  |
| 25                      | 37,65    | 44,31  | 52,62  |
| 30                      | 43,77    | 50,89  | 59,70  |
| 35                      | 49,80    | 57,34  | 66,62  |
| 40                      | 55,76    | 63,69  | 73,40  |
| 45                      | 61,66    | 69,96  | 80,08  |
| 50                      | 67,50    | 76,15  | 86,66  |
| 60                      | 79,08    | 88,38  | 99,61  |
| 70                      | 90,53    | 100,43 | 112,32 |
| 80                      | 101,88   | 112,33 | 124,84 |
| 90                      | 113,15   | 124,12 | 137,21 |
| 100                     | 124,34   | 135,81 | 149,45 |

| $\chi^2_{1-\alpha}(df)$ | $\alpha$ |       |       |
|-------------------------|----------|-------|-------|
| $df$                    | 0,05     | 0,01  | 0,001 |
| 1                       | 3,84     | 6,63  | 10,83 |
| 2                       | 5,99     | 9,21  | 13,82 |
| 3                       | 7,81     | 11,34 | 16,27 |
| 4                       | 9,49     | 13,28 | 18,47 |
| 5                       | 11,07    | 15,09 | 20,51 |
| 6                       | 12,59    | 16,81 | 22,46 |
| 7                       | 14,07    | 18,48 | 24,32 |
| 8                       | 15,51    | 20,09 | 26,12 |
| 9                       | 16,92    | 21,67 | 27,88 |
| 10                      | 18,31    | 23,21 | 29,59 |
| 11                      | 19,68    | 24,73 | 31,26 |
| 12                      | 21,03    | 26,22 | 32,91 |
| 13                      | 22,36    | 27,69 | 34,53 |
| 14                      | 23,68    | 29,14 | 36,12 |
| 15                      | 25,00    | 30,58 | 37,70 |
| 16                      | 26,30    | 32,00 | 39,25 |
| 17                      | 27,59    | 33,41 | 40,79 |
| 18                      | 28,87    | 34,81 | 42,31 |
| 19                      | 30,14    | 36,19 | 43,82 |
| 20                      | 31,41    | 37,57 | 45,31 |

V prvním sloupci je udán počet stupňů volnosti ( $df$  – degrees of freedom). Ve druhém sloupci jsou kvantily (kritické hodnoty) chí-kvadrát rozdělení pro příslušný stupeň volnosti a pro hladinu statistické významnosti  $\alpha = 0,05$ .

Ve třetím a čtvrtém sloupci jsou kvantily chí-kvadrát rozdělení pro příslušný stupeň volnosti a pro hladiny statistické významnosti  $\alpha = 0,01$  a  $\alpha = 0,001$ .

*Graf 1: Graf ukazuje průběh hustoty chí-kvadrát rozdělení pro 5 stupňů volnosti.*



## TESTOVÁNÍ HOMOGENITY STUDIÍ POMOCÍ $I^2$ INDEXU

Q test, který je v metaanalýzách velmi často používán, nás informuje pouze o tom, zda homogenita je nebo není přítomna, ale neříká nic o její míře či stupni. Proto se také často společně s Q testem používá výpočet  $I^2$  indexu, který udává stupeň heterogenity studií v metaanalýze. I když  $I^2$  index je velmi prospěšným a vhodným doplněním samotného Q testu, stejně jako on je ovlivněn velikostí vzorku, tedy má při malém množství dat malou sílu.

Výpočet míry heterogenity je dán vzorcem:

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{Q} \cdot 100 & , Q > (k - 1) \\ 0 & , Q < (k - 1). \end{cases}$$

**Index  $I^2$  odpovídá** části celkové variability vysvětlitelné variabilitou mezi studiemi.

Pokud  $I^2 = 0$ , všechna variabilita velikosti efektu je způsobena výběrovou chybou.

Pokud  $I^2 = 50$ , 50 % celkové variability je způsobeno heterogenitou mezi studiemi.

Higgins a Thompson navrhli klasifikaci hodnoty  $I^2$ :

$I^2 = 25$  % nízká heterogenita

$I^2 = 50$  % střední heterogenita

$I^2 = 75$  % vysoká heterogenita.

## VÝPOČET POMĚRU ŠANCÍ („ODDS RATIO“ OR)

Odds ratio (OR) je česky obvykle překládáno jako poměr šancí, i když se většinou jedná o šance na negativní událost, např. rozvoj nemoci nebo smrt.

Tato a další metody jsou zde zmíněny proto, že se s nimi často počítá v metaanalýzách.

OR lze v medicíně chápat jako podíl šance výskytu určitého jevu u nemocných a šance výskytu daného jevu u zdravých jedinců. Přičemž šance jevu (např. vzniku určitého onemocnění) je v teorii pravděpodobnosti definována jako podíl pravděpodobnosti, že jev nastane ku pravděpodobnosti, že jev nenastane.

Výpočet OR můžeme nejlépe znázornit pomocí kontingenční tabulky:

*Tabulka 2 : Kontingenční tabulka*

|                                     | Jev<br>ANO | Jev<br>NE | Celkem        |
|-------------------------------------|------------|-----------|---------------|
| Exponovaná – experimentální skupina | a          | b         | a + b         |
| Neexponovaná - kontrolní skupina    | c          | d         | c + d         |
| Celkem                              | a + c      | b + d     | a + b + c + d |

V řádcích jsou pacienti rozděleni do dvou skupin, skupina v prvním řádku je vystavena určitému potenciálně rizikovému či protektivnímu faktoru, je tedy exponovaná či experimentální, např. může to být skupina užívající nové zkoumané léčivo. V druhém řádku jsou zaznamenána data pacientů, kteří tomuto faktoru vystaveni nejsou, např. místo nového léku užívají placebo. Tato skupina se nazývá neexponovaná či kontrolní.

V sloupcích tabulky je potom zaznamenáno u kolika pacientů z experimentální a kontrolní skupiny se sledovaný jev (např. určité onemocnění) vyskytl a u kolika se tento jev nevyskytl.

Výpočet OR je dán vzorcem:

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}$$

Pokud  $OR = 1$ , pak šance, že se jev vyskytne v exponované skupině, je stejná jako šance, že se jev vyskytne v neexponované kontrolní skupině.

Pokud  $OR > 1$ , pak šance, že se jev vyskytne v exponované skupině, je větší než šance, že se jev vyskytne v neexponované kontrolní skupině. (Expozice danému faktoru zvyšuje šanci na výskyt sledovaného jevu, tento faktor můžeme nazývat rizikový.)

Pokud  $OR < 1$ , pak šance, že se jev vyskytne v exponované skupině je menší než šance, že se jev vyskytne v neexponované kontrolní skupině. (Expozice danému faktoru snižuje šanci na výskyt sledovaného jevu, tento faktor můžeme nazývat protektivní.)



## VÝPOČET RELATIVNÍHO RIZIKA („RELATIVE RISK“ RR)

Podobnou mírou jako odds ratio (OR) je relativní riziko (RR). Relativní riziko je také ukazatel vystihující vztah mezi expozicí rizikovému či protektivnímu faktoru a zdravotním následkem.

Relativní riziko je dáno poměrem rizika výskytu daného jevu u exponované – experimentální skupiny, ku riziku výskytu daného jevu u neexponované – kontrolní skupiny.

Výpočet RR opět vychází z kontingenční tabulky.

*Tabulka 2: Kontingenční tabulka*

|                                     | Jev<br>ANO | Jev<br>NE | Celkem        |
|-------------------------------------|------------|-----------|---------------|
| Exponovaná – experimentální skupina | a          | b         | a + b         |
| Neexponovaní - kontrolní skupina    | c          | d         | c + d         |
| Celkem                              | a + c      | b + d     | a + b + c + d |

Hodnotu RR vypočítáme dle vzorce:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Pokud  $RR = 1$ , pak expozice nemá žádný vliv na výskyt jevu.

Pokud  $RR > 1$ , pak expozice zvyšuje výskyt jevu (expozice je rizikovým faktorem).

Pokud  $RR < 1$ , pak expozice snižuje výskyt jevu (expozice je protektivním faktorem).

## POČET NUTNÝ K LÉČBĚ

### („NUMBER NEEDED TO TREAT“ NNT)

Znalost rizika výskytu daného jevu u exponované skupiny a rizika výskytu daného jevu u neexponované – kontrolní skupiny nemusí vést pouze k výpočtu relativního rizika. Na základě těchto statistik je možné odvodit výpočet tzv. NNT čili „number needed to treat“ do češtiny překládaného jako „počet nutný k léčbě“.

Připomeňme opět kontingenční tabulku.

*Tabulka 2: Kontingenční tabulka*

|                                     | Jev<br>ANO | Jev<br>NE | Celkem        |
|-------------------------------------|------------|-----------|---------------|
| Exponovaná – experimentální skupina | a          | b         | a + b         |
| Neexponovaní - kontrolní skupina    | c          | d         | c + d         |
| Celkem                              | a + c      | b + d     | a + b + c + d |

Relativní riziko je počítáno jako:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{\text{rizikovýskytunemociu zkoumanéskupiny}}{\text{rizikovýskytunemociu placebo skupiny}}$$

Pokud spočítáme rozdíl mezi riziky v čitateli a jmenovateli zlomku dostáváme statistiku, která se nazývá redukce absolutního rizika (absolute risk reduction ARR). Převrácená hodnota redukce absolutního rizika je NNT.

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

NNT je číslo, které označuje, kolik pacientů je třeba léčit jednou terapií oproti druhé, než uvidíme rozdílný výsledek, tzn. kolik pacientů musí dostat nový lék, abychom získali jednoho zlepšeného pacienta navíc. Pokud NNT je 2, pak to znamená, že rozdílný výsledek bychom zaznamenali u každého druhého pacienta, který dostane sledovaný lék. To je velmi vysoká velikost účinku. Obecně platí, že jednociferné hodnoty NNT (méně než 10) představují rozdíl, který je patrný v každodenní klinické praxi, a tudíž významný. NNT 50 nebo 100 a více označují rozdíly, které jsou většinou bezvýznamné. Avšak i při posuzování, zda NNT je významný či nikoliv, je třeba použít klinický úsudek. NNT pro nežádoucí účinky se jinak označuje jako „počet nutný k poškození“ (Number Needed to Harm, NNH).

Výpočet NNT ze statisticky nesignifikantních výsledků může být zavádějící – nemůžeme s uspokojivou mírou jistoty říci, zda nový lék je skutečně lepší než původní léčba. Spolu s NNT by měly být udávány také intervaly spolehlivosti (*confidence intervals*, CI).

## INTERVALY SPOLEHLIVOSTI („CONFIDENCE INTERVALS“ CI)

Bodové odhady statistických ukazatelů (např. OR, RR, NNT) vyšetřované populace závisí na náhodném výběru uskutečněném ve vyšetřované populaci. Proto se při zkoumání neznámých parametrů populace využívají intervalové odhady. Konstrukce intervalu spolehlivosti spočívá ve výpočtu dvou statistik – horní a dolní meze, určených tak, aby interval mezi nimi s vysokou pravděpodobností (většinou 0,95 nebo 95%, resp. 0,99 nebo 99 %) pokrýval neznámý populační parametr. Intervaly spolehlivosti je možné určit k různým statistikám, např. k průměru, směrodatné odchylce ale i k odds ratio, relativnímu riziku či NNT.

## PŘÍKLAD A JEHO ŘEŠENÍ: VÝPOČET OR, RR A NNTV KLINICKÉ STUDII

**Rovers MM et al.**

**Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data.**  
**Lancet. 2006;368(9545):1429-1435**

### Zadání

Vypočítejme relativní riziko (RR), odds ratio (OR) a počet nutný k léčbě (NNT) v situaci, kdy porovnáváme skupinu dětí se zánětem středního ucha, kterým byla aplikována antibiotika s kontrolní skupinou dětí se zánětem středního ucha, které dostávaly placebo. U dětí byl sledován výskyt bolesti, horečky nebo obojího ve třech až sedmi dnech nemoci (sledovaný jev).

Dětí, kterým byla aplikována antibiotika, bylo 270, bolest, horečka nebo obojí se ve třech až sedmi dnech nemoci vyskytovalo u 90 dětí.

V kontrolní skupině bylo 290 dětí, bolest, horečka nebo obojí se ve třech až sedmi dnech nemoci vyskytovalo u 140 dětí.

### Řešení:

Nejdříve uspořádejme data do kontingenční tabulky:-

*Tabulka. 3: Kontingenční tabulka sestavená z dat klinické studie*

|                              | Výskyt bolesti, horečky<br>nebo obojí ve 3 – 7 dnech |                   | Celkem     |
|------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|------------|
|                              | ANO                                                  | NE                |            |
| <b>Skupina s antibiotiky</b> | <b>90 (33 %)</b>                                     | <b>180 (66 %)</b> | <b>270</b> |
| <b>Kontrolní skupina</b>     | <b>140 (48 %)</b>                                    | <b>150 (52 %)</b> | <b>290</b> |
| <b>Celkem</b>                | <b>230</b>                                           | <b>330</b>        | <b>560</b> |

Výpočet odds ratio:

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{\frac{90}{180}}{\frac{140}{150}} = \frac{0,5}{0,93} = 0,53$$

Hodnota OR = 0,53 udává, že šance, že se výskyt bolesti, horečky nebo obojího ve třech až sedmi dnech nemoci vyskytne ve skupině s ATB je 0,53x menší než šance, že se tento jev vyskytne v kontrolní skupině.

OR < 1, užívání antibiotik snižuje šanci na výskyt sledovaného jevu, tento faktor je tedy protektivní.

Výpočet relativního rizika:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{\frac{90}{270}}{\frac{140}{290}} = \frac{0,33}{0,48} = 0,69$$

Hodnota RR = 0,69 < 1, můžeme tedy konstatovat, že užívání antibiotik sníží riziko výskytu bolesti, horečky nebo obojího ve třech až sedmi dnech nemoci užívání antibiotik 0,69x.

Výpočet NNT:

Riziko výskytu bolesti, horečky nebo obojího ve třech až sedmi dnech nemoci ve skupině s antibiotiky je 0,33, v kontrolní skupině je toto riziko vyšší, je rovno 0,48.

Spočítáme-li rozdíl mezi riziky 0,48 – 0,33 = 0,15, dostáváme hodnotu, která se nazývá redukce absolutního rizika (absolute risk reduction). NNT odpovídá převrácené hodnotě redukce absolutního rizika (**NNT = 1/redukce absolutního rizika**).

$$NNT = 1/0,15 = 6,7 \text{ zaokrouhleno } 7$$

V našem případě je NNT rovno 7 a můžeme toto číslo interpretovat jako počet pacientů, který musí dostat nový lék, abychom prokázali zlepšení u jednoho pacienta.

## LITERATURA

- Huedo-Medina, Tania B.; Sanchez-Meca, Julio; Marin-Martinez, Fulgencio; Botella Juan. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychological Methods. Juni 2006, vol. 11, n. 2, p. 193 – 206.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784338>
- Bencko V, Hrach K., Malý M., Statistické metody v epidemiologii, Karolinum, Praha 2003. K vypůjčení: Knihovna UP v Olomouci  
<http://library.upol.cz/i2/i2.search.cls?ictx=upol&iset=1>
- Metaanalýza. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Metaanal%C3%BDza>
- Projekt EUROMISE: učebnice.  
<http://ucebnice.euromise.cz/index.php?conn=0&section=epidem&node=node139>