



Meta-analysis of controlled clinical trials

Μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (Whitehead 2002 Wiley)

Ζιντζαράς Ηλίας, M.Sc., Ph.D.

*Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας
Εργαστήριο Βιομαθηματικών
Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

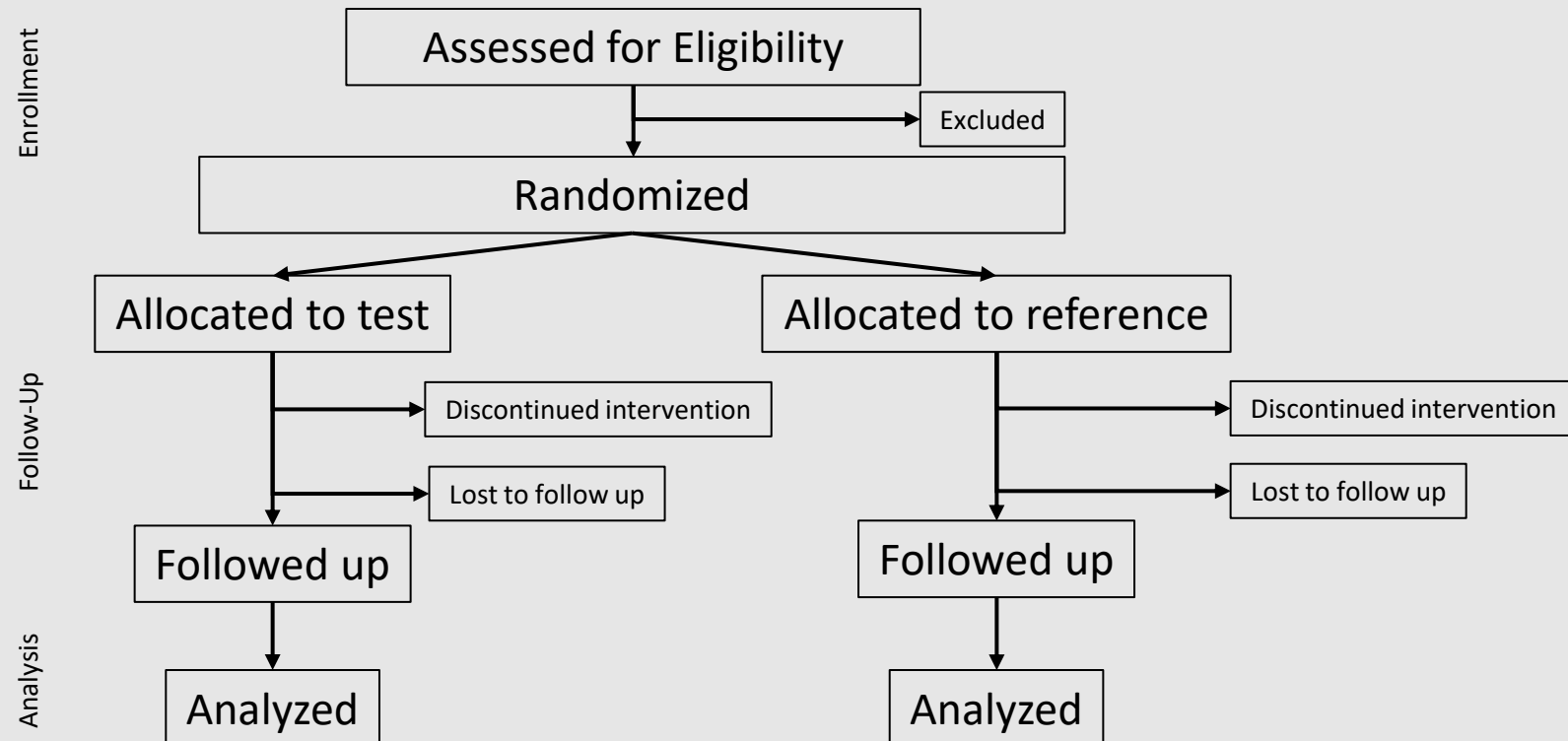
*Institute for Clinical Research and Health Policy Studies
Tufts University School of Medicine
Boston, MA, USA*

*Θεόδωρος Μπρότσης, MSc, PhD
Εντεταλμένος Διδάσκων
(<http://biomath.med.uth.gr>)
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Email: tmprotsis@uth.gr*



Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

Μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) συγκρίνει μία ομάδα θεραπείας με μία ομάδα ελέγχου, σε ένα σχεδιασμό παράλληλων ομάδων





Ανάλυση RCT με ποιοτική έκβαση

Διεξήχθη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (RCT) για τη διερεύνηση της επίδρασης της ενδοφλέβιας στρεπτοκινάση (Θεραπεία) στη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα έναντι του εικονικού φαρμάκου (Έλεγχος). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (primary outcome) της κλινικής δοκιμής είναι η εμφάνιση του θανάτου. Οπότε, η εμφάνιση του θανάτου θεωρείται ως «επιτυχία». Τα στοιχεία της δοκιμής έχουν ως εξής:

Έκβαση	Θεραπείας (T)	Ελέγχου (C)	Σύνολο
Επιτυχής (θάνατος)	$s_T = 69$ (26.3%)	$s_C = 94$ (26.3%)	$s = 163$
Ανεπιτυχής (όχι θάνατος)	$f_T = 304$	$f_C = 263$	$f = 567$
Σύνολο	$n_T = 373$	$n_C = 357$	$n = 730$

Μας ενδιαφέρει να εξετάσουμε τη διαφορά στα ποσοστά θνητότητας (% των θανάτων) μεταξύ των δύο θεραπειών.



Ανάλυση RCT με ποιοτική έκβαση

Έκβαση	Θεραπείας (T)	Ελέγχου (C)	Σύνολο
Επιτυχής (θάνατος)	$s_T = 69$ (26.3%)	$s_C = 94$ (26.3%)	$s = 163$
Ανεπιτυχής (όχι θάνατος)	$f_T = 304$	$f_C = 263$	$f = 567$
Σύνολο	$n_T = 373$	$n_C = 357$	$n = 730$

Η αποτελεσματικότητα της στρεπτοκινάσης (δηλαδή η συσχέτιση μεταξύ θεραπείας και αποτελέσματος ή η διαφορά στα ποσοστά θνησιμότητας) θα εξεταστεί χρησιμοποιώντας την χ^2 δοκιμή (chi-square test):

$$\chi^2 = \frac{(69 \cdot 263 - 94 \cdot 304)^2 \cdot 730}{163 \cdot 567 \cdot 373 \cdot 357} = 6.45$$

http://biomath.med.uth.gr/statistics/chi_square.html

	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6	Col 7	Col 8	Col 9	Col 10	Total
Row 1	69	94									163
Row 2	304	263									567
Row 3											
Row 4											
Row 5											
Row 6											
Row 7											
Row 8											
Row 9											
Row 10											
Total	373	357									730

Calculate

Reset all

Chi square:

6.451

Degrees of freedom:

1

P-value:

0.01108899

Yates' chi-square:

6.008

Yates' P-value:

0.01424116

Edwards' chi-square:

5.58

Edwards' P-value:

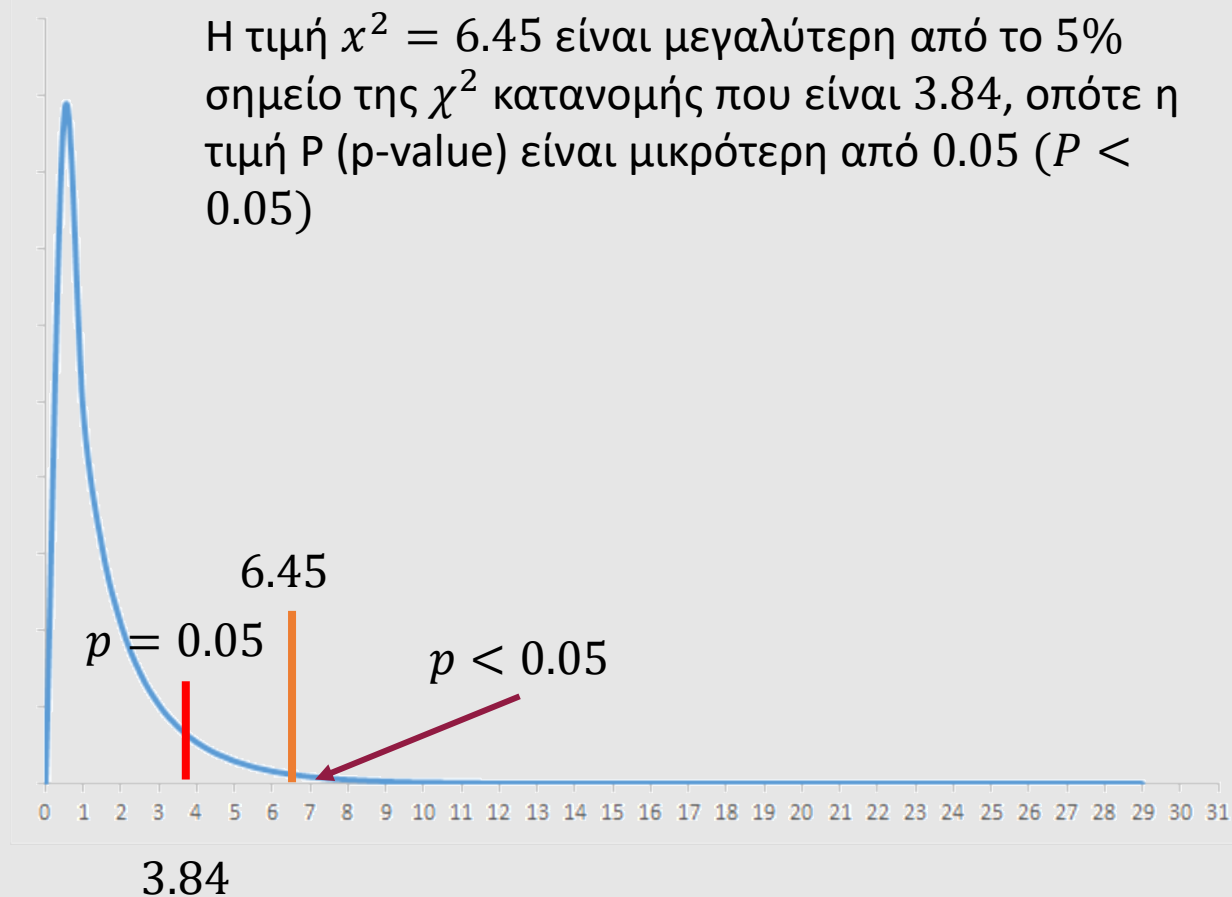
0.01816672



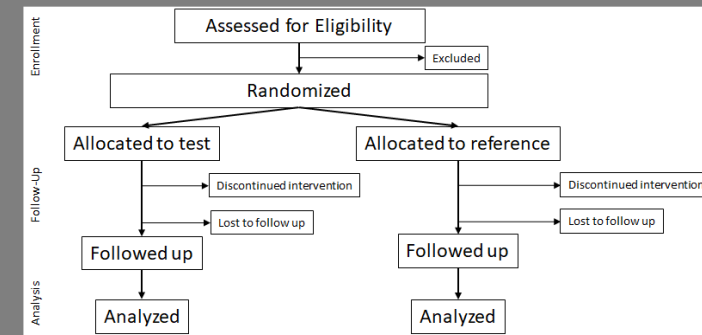
Ανάλυση RCT με ποιοτική έκβαση

$$\chi^2 = \frac{(69 \cdot 263 - 94 \cdot 304)^2 \cdot 730}{163 \cdot 567 \cdot 373 \cdot 357} = 6.45$$

Οπότε υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας και του αποτελέσματος ή, εναλλακτικά, η διαφορά στα ποσοστά θνητότητας είναι σημαντική με μία πιθανότητα λάθους μικρότερη από 5% ($P < 0.05$)



Πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές





Πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

- Συχνά για συγκεκριμένη σύγκριση μεταξύ **δύο θεραπειών διεξάγονται πολλαπλές κλινικές δοκιμές για το ίδιο αποτέλεσμα (έκβαση)**
- Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι ποτέ πλήρως **ομοιογενή** και είναι **δύσκολο** να βγουν **συμπεράσματα** σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπευτικών αγωγών

Διεξήχθησαν οκτώ RCTs για την διερεύνηση της επίδρασης ενδοφλέβιας στρεπτοκινάσης (Θεραπεία) στη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) έναντι εικονικού φαρμάκου (Ελέγχου). Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής (η τιμή P της δοκιμής chi-square μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τη διεύθυνση URL http://biomath.med.uth.gr/statistics/chi_square.html):

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	Θνητότητα Θεραπείας	Θνητότητα Ελέγχου	P-value χ ² δοκιμή	Σημαντικότητα (<i>P</i> < 0.05)
1	20	83	15	84	24.1	17.9	0.32	Not
2	69	373	94	357	18.5	26.3	0.02	Yes
3	22	219	17	207	10.0	8.2	0.47	Not
4	19	164	18	157	11.6	11.5	0.99	Not
5	13	102	29	104	12.7	27.9	0.01	Yes
6	21	264	23	253	8.0	9.1	0.66	Not
7	43	302	44	293	14.2	15.0	0.73	Not
8	18	156	30	159	11.5	18.9	0.09	Not

	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6	Col 7	Col 8	Col 9	Col 10	Total
Row 1	20	15									35
Row 2	63	69									132
Row 3											
Row 4											
Row 5											
Row 6											
Row 7											
Row 8											
Row 9											
Row 10											
Total	83	84									167

Calculate

Reset all

Chi square:

0.981

Degrees of freedom:

1

P-value:

0.32195205

Yates' chi-square:

0.641

Yates' P-value:

0.42334891

Edwards' chi-square:

0.372

Edwards' P-value:

0.54191611

Trial	Θεραπεία		Ελέγχου		Θνητότητα Θεραπείας	Θνητότητα Ελέγχου	P-value χ^2 test	Σημαντικότητα ($P < 0.05$)
	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο				
1	20	83	15	84	24.1	17.9	0.32	Not
2	69	373	94	357	18.5	26.3	0.02	Yes
3	22	219	17	207	10.0	8.2	0.47	Not
4	19	164	18	157	11.6	11.5	0.99	Not
5	13	102	29	104	12.7	27.9	0.01	Yes
6	21	264	23	253	8.0	9.1	0.66	Not
7	43	302	44	293	14.2	15.0	0.73	Not
8	18	156	30	159	11.5	18.9	0.09	Not

Οι κλινικές δοκιμές έχουν διαφορετικά αποτελέσματα:

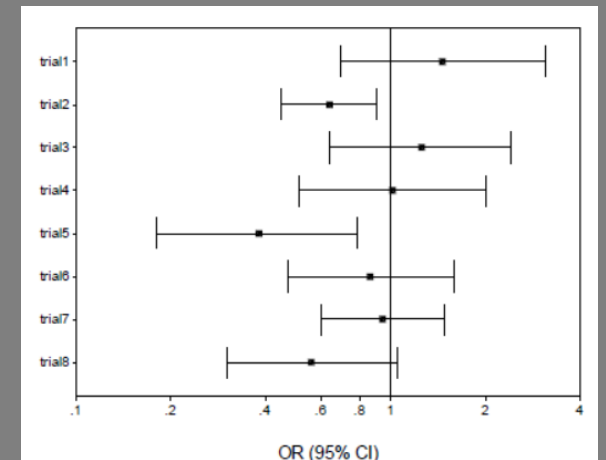
- Σε τρείς δοκιμές η στρεπτοκινάση εμφανίζει μεγαλύτερη θνητότητα
- Σε πέντε δοκιμές εμφανίζει μικρότερη, και από αυτές
- Δύο κλινικές δοκιμές παράγουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα



Ερμηνεία αποτελεσμάτων

- Έτσι, με βάση τα **τρέχοντα στοιχεία** είναι δύσκολο να βγει ένα ασφαλές **συμπέρασμα** σχετικά με την αποτελεσματικότητα της στρεπτοκινάσης
- Πρέπει να παρέχουμε μια **συνολική εκτίμηση (overall estimate)** που να δείχνει το μέγεθος της αποτελεσματικότητας
- Σε αυτή την περίπτωση μια **μετα-ανάλυση** μπορεί να παίξει ρόλο

Μετα-Ανάλυση





Η πρώτη μετα-ανάλυση

- 1952: Ο Hans. J Eysenck συμπέρανε ότι η ψυχοθεραπεία δεν έχει θετικό αποτέλεσμα, ξεκινώντας μια έντονη αντιπαράθεση
- 20 χρόνια μελετών δεν κατάφεραν να επιλύσουν την αντιπαράθεση αυτή
- 1976: Ο Gene V. Glass χρησιμοποίησε στατιστικές μεθόδους για να συνοψίσει τα αποτελέσματα 375 μελετών που είχαν ως κύριο ερώτημα την αποτελεσματικότητα της ψυχοθεραπείας – Συμπέρανε ότι όντως η ψυχοθεραπεία έχει αποτέλεσμα
- Ο Glass ονόμασε την μέθοδο “meta-analysis”



Μετα-ανάλυση

Η μετα-ανάλυση είναι μια τεχνική που μας επιτρέπει

- να εκτιμηθεί η **συγκεντρωτική (pooled) διαφορά** μεταξύ δύο θεραπειών για μία **συγκεκριμένη έκβαση** μετά τη **σύνθεση** των αποτελεσμάτων από **πολλαπλές κλινικές δοκιμές**
- να διερευνήσει τις πηγές της **ετερογένειας** (ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων και υπολογισμός διαφορών) σε όλες τις μελέτες και
- να διερευνηθεί η ύπαρξη του **σφάλματος δημοσίευσης (publication bias)**

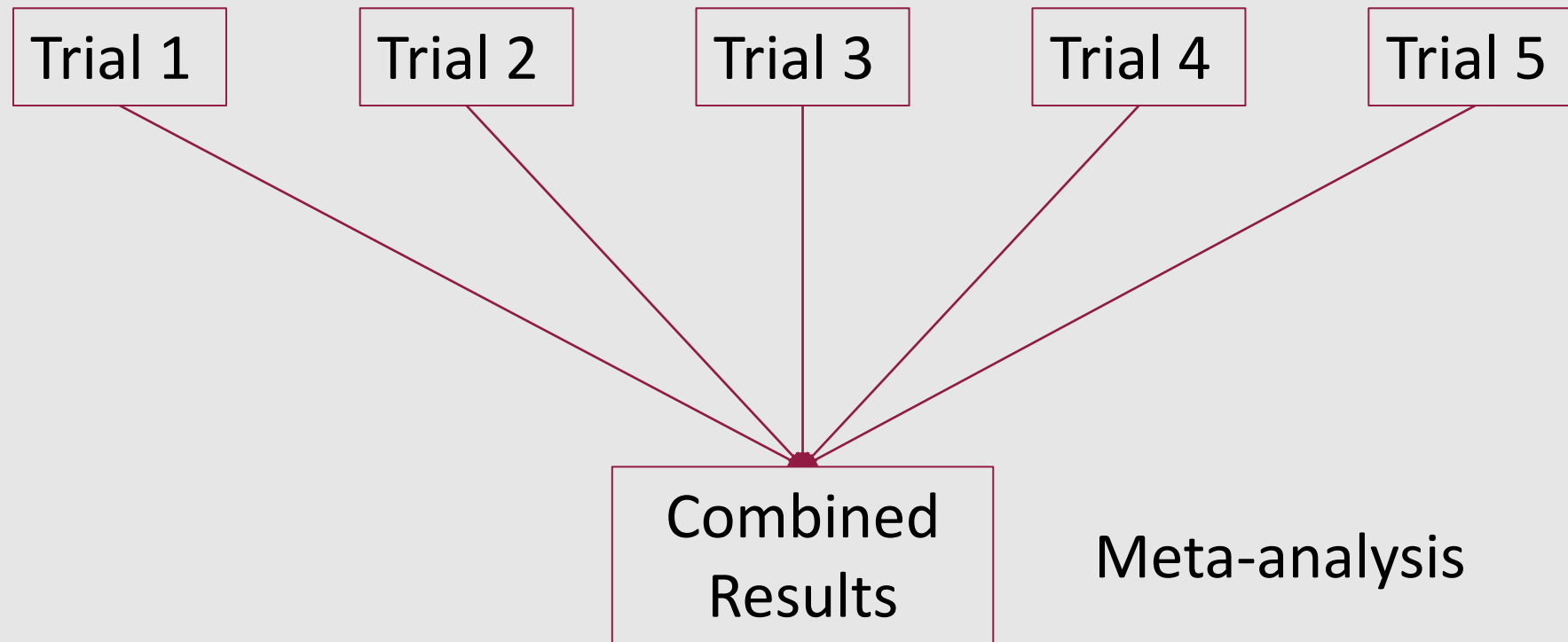


Σφάλμα δημοσίευσης

- Συστηματική επιλογή μελετών προς δημοσίευση ανάλογα με το αποτέλεσμα
- Συνήθως δημοσιεύονται οι μελέτες με “θετικά” αποτελέσματα
- Μικρές “αρνητικές” μελέτες δεν δημοσιεύονται
- Η ανίχνευση του σφάλματος δημοσίευσης γίνεται με το διάγραμμα ανεστραμμένου χωνιού (funnel plot)



Μετα-ανάλυση



“The analysis of analyses”



Μετα-ανάλυση

- Ωστόσο, η **σύνθεση** των αποτελεσμάτων (διαφορές μεταξύ θεραπειών) δεν είναι το απλό άθροισμα των δεδομένων που λαμβάνονται από όλες τις δοκιμές
- Είναι μια διαδικασία που εκτιμά τη **βαρύτητα (weight)** των αποτελεσμάτων της μελέτης σύμφωνα με την **ακρίβειά της (precision)** (η οποία εκφράζεται ως διακύμανση)



Μετα-ανάλυση

- Πριν από τη σύνθεση των αποτελεσμάτων από μεμονωμένες δοκιμές, θα πρέπει να **προσδιοριστεί το μέτρο** της διαφοράς μεταξύ των θεραπειών
- Στη συνέχεια, για **κάθε δοκιμή**, υπολογίζεται η εκτίμηση αυτής της διαφοράς



Μετα-ανάλυση

Η διαφορά μεταξύ των θεραπειών μπορεί να εκφραστεί με τις ακόλουθες μετρήσεις:

- δυαδικό αποτέλεσμα (binary outcome)
 - την διαφορά κινδύνου (risk difference)
 - τον λόγο αναλογιών (**odds ratio**) και
 - τον σχετικό κίνδυνο (relative risk, risk ratio, RR)
- Συνεχές αποτέλεσμα (continues outcome)
 - την **διαφορά μεταξύ των μέσων**
 - την τυποποιημένη διαφορά μεταξύ των μέσων (standardized mean difference)· όταν οι μελέτες έχουν την ίδια έκβαση σε διαφορετικές μονάδες μέτρησης

Στην διάλεξη αυτή θα επικεντρωθούμε στην αναλογία πιθανοτήτων (**odds ratio**) για δυαδικό αποτέλεσμα



Δυαδικό αποτέλεσμα

Μια δυαδική μεταβλητή παίρνει μία από τις δύο πιθανές τιμές, που συνήθως αναφέρεται ως «επιτυχία» (success) και «αποτυχία» (failure)

Το δυαδικό αποτέλεσμα καταγράφεται για κάθε ασθενή και τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή πίνακα 2×2 :

Έκβαση	Θεραπείας (T)	Ελέγχου (C)	Σύνολο
Επιτυχία	s_T	s_C	s
Αποτυχία	f_T	f_C	f
Σύνολο	n_T	n_C	n



Odds ratio, OR

Έκβαση	Θεραπείας (T)	Ελέγχου (C)	Σύνολο
Επιτυχής (θάνατος)	$s_T = 69$ (26.3%)	$s_C = 94$ (26.3%)	$s = 163$
Ανεπιτυχής (όχι θάνατος)	$f_T = 304$	$f_C = 263$	$f = 567$
Σύνολο	$n_T = 373$	$n_C = 357$	$n = 730$

Η **διαφορά μεταξύ των θεραπειών θ** στα ποσοστά θνητότητας μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας τον λογάριθμο (**ln**) του λόγου αναλογιών, $\ln(OR)$, δηλ. $\theta = \ln(OR)$. Ο λόγος για τη χρήση του $\ln(OR)$ είναι ότι δεν μπορεί να εκτιμηθεί η **διακύμανση** του **OR** αλλά μόνο, η **διακύμανση** του $\ln(OR)$



Odds ratio, OR

Έκβαση	Θεραπείας (T)	Ελέγχου (C)	Σύνολο
Επιτυχής (θάνατος)	$s_T = 69$ (26.3%)	$s_C = 94$ (26.3%)	$s = 163$
Ανεπιτυχής (όχι θάνατος)	$f_T = 304$	$f_C = 263$	$f = 567$
Σύνολο	$n_T = 373$	$n_C = 357$	$n = 730$

Το **Odds ratio** από θάνατο με θεραπεία με στρεπτοκινάση σε σχέση με τη θεραπεία με placebo (control) έχει ως εξής:

$$\text{OR} = \frac{\text{πιθανότητα θανάτου με T}}{\text{πιθανότητα θανάτου με C}} = \frac{\frac{s_T}{f_T}}{\frac{s_C}{f_C}} = \frac{s_T \cdot f_C}{s_C \cdot f_T} = \frac{69 \cdot 263}{94 \cdot 304} = \frac{18147}{28576} = 0.64$$



Odds ratio, OR

Ένα $OR = 0.64$ σημαίνει ότι υπάρχει 36% λιγότερη πιθανότητα θανάτου όταν γίνεται θεραπεία με στρεπτοκινάση αντί με το εικονικό φάρμακο



θ

Το $\theta = \ln(OR)$ είναι

$$\theta = \ln(OR) = \ln(0.64) = -0.45$$



Διακύμανση $\theta = \ln(OR)$ και τυπικό σφάλμα $SE(\theta)$

Έκβαση	Θεραπείας (T)	Ελέγχου (C)	Σύνολο
Επιτυχής (θάνατος)	$s_T = 69$ (26.3%)	$s_C = 94$ (26.3%)	$s = 163$
Ανεπιτυχής (όχι θάνατος)	$f_T = 304$	$f_C = 263$	$f = 567$
Σύνολο	$n_T = 373$	$n_C = 357$	$n = 730$

Η διακύμανση του $\theta = \ln(OR)$ είναι:

$$var(\theta) = \frac{1}{s_T} + \frac{1}{s_C} + \frac{1}{f_T} + \frac{1}{f_C} = \frac{1}{69} + \frac{1}{94} + \frac{1}{304} + \frac{1}{263} = 0.032$$

και το τυπικό σφάλμα του $\theta = \ln(OR)$ είναι:

$$SE(\theta) = \sqrt{var(\theta)} = \sqrt{0.032} = 0.18$$



95% CI γενικά

- Τα μέτρα σχέσης δεν αντιπροσωπεύουν το πραγματικό αποτέλεσμα
- Τα αποτελέσματα κάθε δοκιμής αντιπροσωπεύουν μόνο μία εκτίμηση των πραγματικών αποτελεσμάτων
- Το πραγματικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι μεγαλύτερο ή μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε
- Το **διάστημα εμπιστοσύνης** μας λέει πόσο μεγαλύτερο ή μικρότερο μπορεί να είναι το πραγματικό αποτέλεσμα



95% CI του $\theta = \ln(OR)$

Οπότε το 95% CI του $\theta = \ln(OR)$ είναι:

$$(\theta - 1.96 \cdot SE(\theta), \theta + 1.96 \cdot SE(\theta))$$

$$(-0.45 - 1.96 \cdot 0.18, -0.45 + 1.96 \cdot 0.18)$$

$$(-0.80, -0.10)$$



95% CI του OR

Για να εκτιμήσουμε τώρα το 95% CI του OR θα πρέπει να υπολογίσουμε τον αντι-λογάριθμο των ορίων του 95% CI του $\theta = \ln(OR)$, δηλαδή να υπολογιστεί ο εκθέτης του κάτω και πάνω ορίου (σημείωση: $e^{\ln(x)} = x$)

$$(e^{\theta - 1.96 \cdot SE(\theta)}, e^{\theta + 1.96 \cdot SE(\theta)})$$

$$(e^{-0.80}, e^{-0.10})$$

$$(0.45, 0.90)$$



95% CI του OR

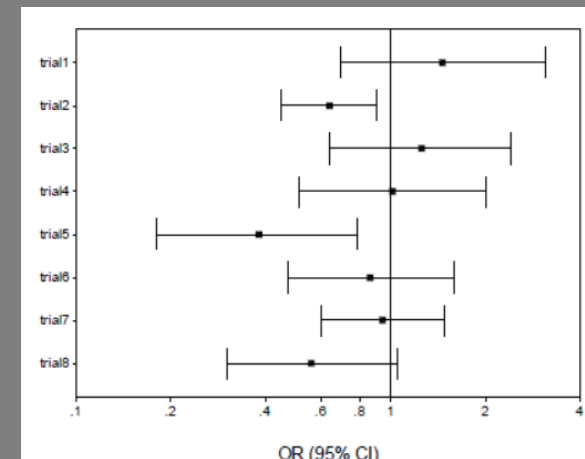
Το 95% CI του OR είναι

$$(e^{-0.80}, e^{-0.10}) = (0.45, 0.90)$$

Έτσι με εμπιστοσύνη 95% συμπεραίνουμε πως το OR βρίσκεται μεταξύ των ορίων 0.45 και 0.90, δηλαδή υπάρχει 10% μέχρι 55% μικρότερη πιθανότητα θανάτου όταν γίνεται θεραπεία με στρεπτοκινάση αντί με placebo.

Το 95% CI του OR δεν περιέχει το 1 οπότε είναι και στατιστικά σημαντικό σε $P < 0.05$.

Γραφική αναπαράσταση των δεδομένων



Διεξήχθησαν οκτώ RCTs για την διερεύνηση της επίδρασης ενδοφλέβιας στρεπτοκινάσης (Θεραπεία) στη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) έναντι εικονικού φαρμάκου (Ελέγχου). Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

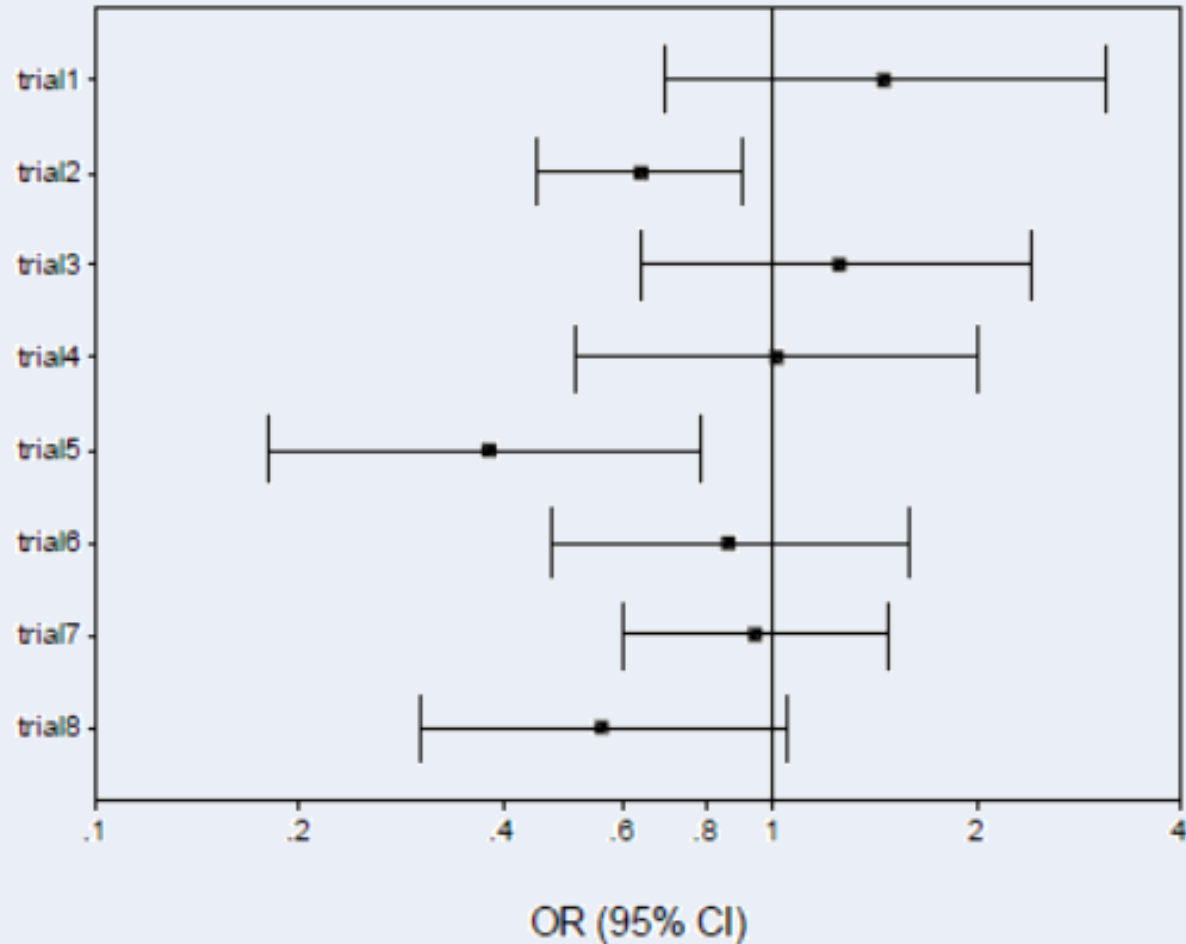
	Θεραπεία		Ελέγχου				
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	95% <i>CI</i>	Σημαντικότητα (<i>P</i> < 0.05)
1	20	83	15	84	1.46	(0.68, 3.10)	Not
2	69	373	94	357	0.64	(0.45, 0.90)	Yes
3	22	219	17	207	1.25	(0.64, 2.42)	Not
4	19	164	18	157	1.01	(0.50, 2.00)	Not
5	13	102	29	104	0.38	(0.18, 0.77)	Yes
6	21	264	23	253	0.86	(0.46, 1.60)	Not
7	43	302	44	293	0.94	(0.59, 1.48)	Not
8	18	156	30	159	0.56	(0.29, 1.05)	Not



Γραφική αναπαράσταση

- Στη μετα-ανάλυση τα δεδομένα παρουσιάζονται γραφικά με την χρήση του **δενδρογράμματος (forest plot)**
- Το διάγραμμα αυτό παρουσιάζει το **μέγεθος της εκτίμησης της διαφοράς των θεραπειών** για κάθε κλινική δοκιμή
- Αν έχει υπολογιστεί η **συνολική εκτίμηση (overall estimate)** τότε αυτή συμπεριλαμβάνεται στο διάγραμμα

Στον κάθετο άξονα (y) έχουμε τις κλινικές δοκιμές και στον οριζόντιο (x) τα ORs με το 95% CI. Ο οριζόντιος άξονας παρουσιάζεται πάντα σε λογαριθμική κλίμακα καθιστώντας πιο εύκολη την οπτική παρουσίαση



meta_or.xls [Compatibility Mode] - Excel

File Home Insert Page Layout Formulas Data Review View Help Tell me what you want to do

Clipboard Font Alignment Number Styles Cells Editing

A12

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	
1	n=	8																								
2	a	Study	Treatment	Control			RESULTS	OUTPUT to be used for Meta-regression and Publication bias																		
3			Successes	Total	Successes	Total	Covariate (age)	OR	95%LL	95%UL	$\theta=\ln(OR)$	v	$w=1/v$	$SE=\sqrt{v}$	$1/SE$	$x=\sqrt{w}$	$y=\theta/\sqrt{w}$	w^2	$\ln OR^* w$	$\ln OR_p$	se	$Q = w(\ln OR - \ln OR_p)^2$	n	PQ	I2	
4	1	study1	20	83	15	84	60	1.46	0.69	3.10	0.38	0.147	6.80	0.383	2.608	2.608	0.987	46.26	2.58				2.67			
5	2	study2	69	373	94	357	75	0.64	0.45	0.90	-0.45	0.032	31.03	0.180	5.571	5.571	-2.529	963.10	-14.09				1.32			
6	3	study3	22	219	17	207	58	1.25	0.64	2.42	0.22	0.115	8.72	0.339	2.954	2.954	0.655	76.12	1.93				1.92			
7	4	study4	19	164	18	157	55	1.01	0.51	2.01	0.01	0.122	8.18	0.350	2.860	2.860	0.034	66.88	0.10				0.55			
8	5	study5	13	102	29	104	72	0.38	0.18	0.78	-0.97	0.136	7.35	0.369	2.712	2.712	-2.640	54.09	-7.16				3.88			
9	6	study6	21	264	23	253	62	0.86	0.47	1.60	-0.15	0.100	10.04	0.316	3.169	3.169	-0.463	100.89	-1.47				0.10			
10	7	study7	43	302	44	293	66	0.94	0.60	1.48	-0.06	0.054	18.57	0.232	4.309	4.309	-0.269	344.72	-1.16				0.64			
11	8	study8	18	156	30	159	69	0.56	0.30	1.05	-0.58	0.104	9.63	0.322	3.103	3.103	-1.794	92.66	-5.57				1.05			
12													100.33					1744.71	-24.84	-0.248	0.100		12.13	8	0.096	42.29
13							FE OR	0.78	0.64	0.95																
14							RE OR	0.80	0.61	1.05																
15																										
16																										
17																										
18																										
19	FE OR	0.781																								
20	95% LL	0.642																								
21	95% UL	0.949																								
22																										
23	RE OR	0.802																								
24	95% LL	0.612																								
25	95% UL	1.052																								
26																										
27	P-value for Q	0.096																								
28																										
29	P-value for b	0.015																								
30																										
31																										

Δεδομένα προς ανάλυση στο SPSS (μπλε και πράσινο χρώμα)

Graphs->Legacy dialogs->High-Low

IBM SPSS Statistics Data Editor

File Edit View Data Transform Analyze Graphs Utilities Extensions Window Help

	study	oddsratio	ll	ul
1	study1	1.46	.69	3.10
2	study2	.64	.45	.90
3	study3	1.25	.64	2.42
4	study4	1.01	.51	2.01
5	study5	.38	.18	.78
6	study6	.86	.47	1.60
7	study7	.56	.35	.90
8	study8	.56		
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				

Define Simple High-Low-Close: Summaries of Separate Variables

Bars Represent

High: MEAN([ul])

Low: MEAN([ll])

Close: MEAN([oddsratio])

Change Statistic...

Category Axis: study

Panel by

Rows:

Columns:

Nest variables (no empty rows)

Nest variables (no empty columns)

High-Low Charts

Simple high-low-close

Simple range bar

Clustered high-low-close

Clustered range bar

Difference Area

Data in Chart Are

Summaries for groups of cases

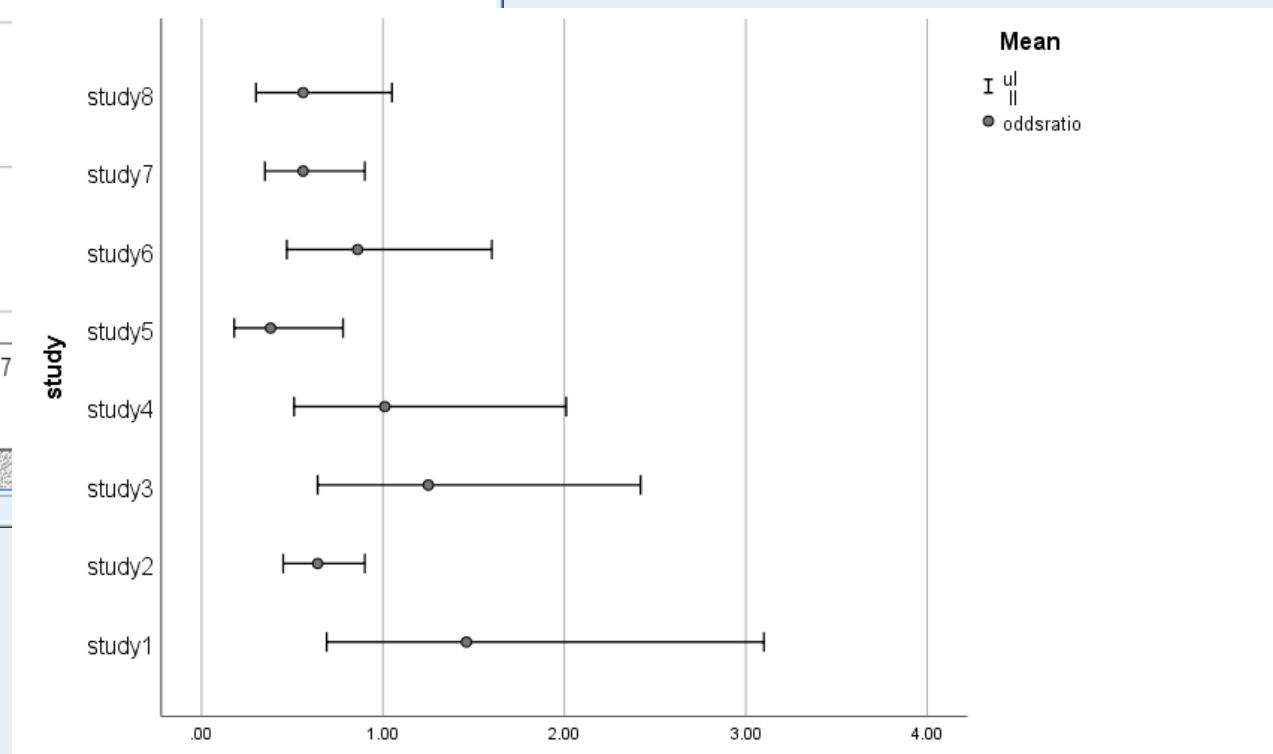
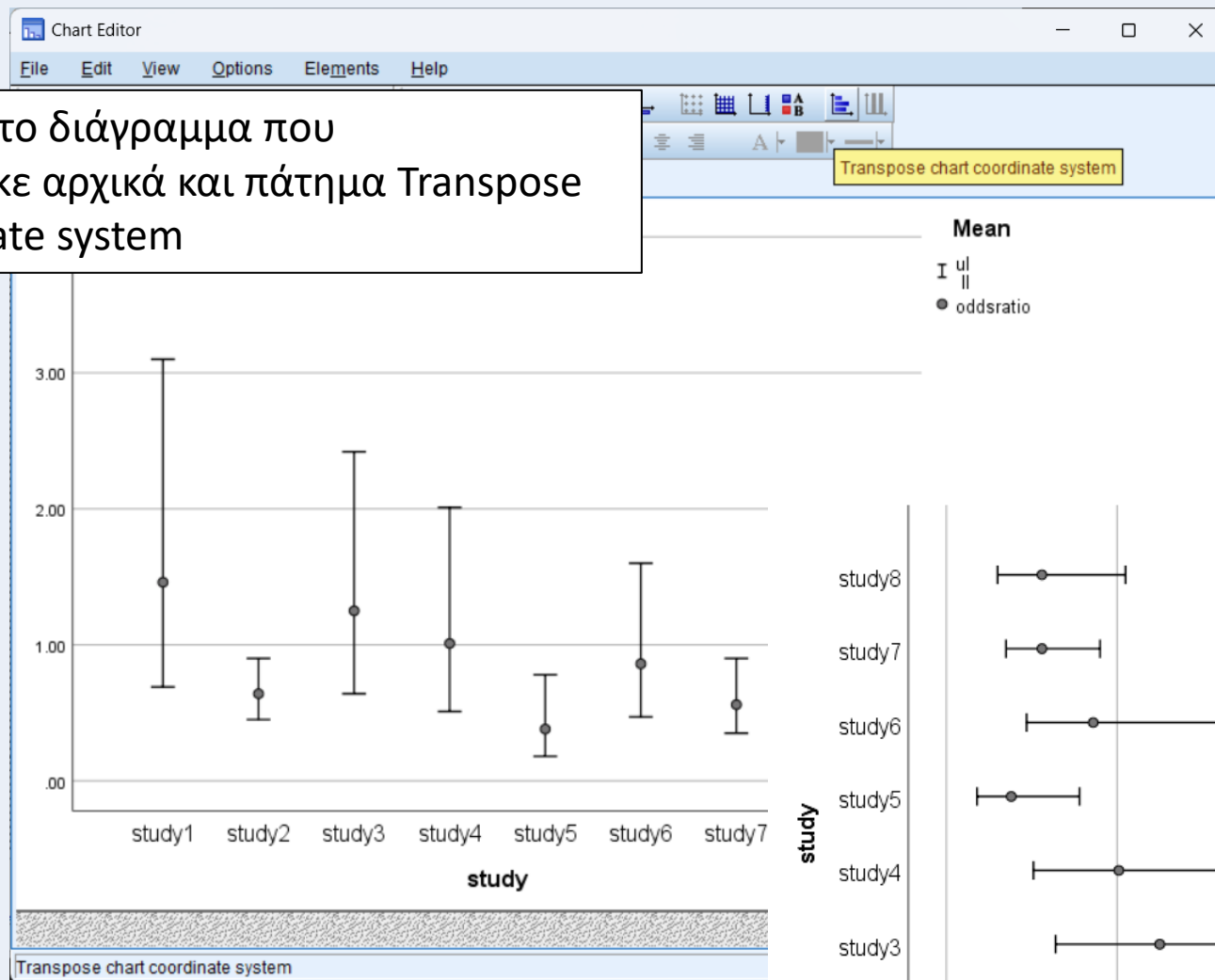
Summaries of separate variables

Values of individual cases

Define Cancel Help

OK Paste Reset Cancel Help

2 κλικ πάνω στο διάγραμμα που δημιουργήθηκε αρχικά και πάτημα Transpose chart coordinate system





Σύνθεση αποτελεσμάτων / Ανάλυση δεδομένων

Στην σύνθεση των αποτελεσμάτων από πολλές κλινικές μελέτες, η συγκεντρωτική εκτίμηση (**pooled estimated**) για την διαφορά των θεραπειών μπορεί να εκτιμηθεί από τα εξής μοντέλα:

- Το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (**Fixed effects model / FE**)
- Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (**Random effects model / RE**)



Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

- Τα αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών διαφέρουν μεταξύ τους μόνο από τύχη
- Ισχύει αν δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια
- Η **συγκεντρωτική εκτίμηση** (pooled estimate) για τις διαφορές στις θεραπείες δίνεται από τον **σταθμισμένο μέσο όρο (weighted average)** για τις **διαφορές στις θεραπείες** των δοκιμών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση
- Η **βαρύτητα** (weight) είναι η **ακρίβεια** (precision) της κλινικής δοκιμής (δηλ. η διακύμανση)



Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων

- Τα αποτελέσματα δεν είναι ομοιογενή αλλά προέρχονται με τυχαίο τρόπο από ένα μεγαλύτερο πληθυσμό
- Συνυπολογίζει στις εκτιμήσεις την ετερογένεια τ^2 (Μέθοδος κατά **DerSimonian & Laird**)



Μοντέλο σταθερών έναντι μοντέλου τυχαίων επιδράσεων

Ως εκ τούτου, όταν υπάρχει **σημαντική ετερογένεια** μεταξύ των δοκιμών, η **συγκεντρωτική εκτίμηση (pooled estimate)** για τις διαφορές στις θεραπείες υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το **μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (RE)**



Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

Ας εξετάσουμε την διαφορά στις θεραπείες για την δοκιμή i , $\theta_i = \ln(OR_i)$.

Η συγκεντρωτική εκτίμηση (pooled estimate) για τις διαφορές στις θεραπείες $\theta_p = \ln(OR_p)$ (δηλαδή το συνολικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης) είναι ο σταθμισμένος μέσος όρος των θ_i :

$$\theta_p = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \theta_i}{\sum_{i=1}^n w_i} = \frac{w_1 \theta_1 + \dots + w_n \theta_n}{w_1 + \dots + w_n}$$

Όπου n είναι ο αριθμός των κλινικών δοκιμών που έχουν συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση και w_i είναι το βάρος της δοκιμής i .



Μοντέλο σταθερών επιδράσεων

$$\theta_p = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \theta_i}{\sum_{i=1}^n w_i} = \frac{w_1 \theta_1 + \dots + w_n \theta_n}{w_1 + \dots + w_n}$$

Το βάρος της κάθε κλινικής δοκιμής δίνεται από τον αντίστροφο της διακύμανσης του θ_i

$$w_i = \frac{1}{v_i}$$

όπου v_i είναι η διακύμανση του θ_i για την δοκιμή i

$$\text{var}(\theta_i) = v_i$$

Διεξήχθησαν οκτώ RCTs για την διερεύνηση της επίδρασης ενδοφλέβιας στρεπτοκινάσης (Θεραπεία) στη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) έναντι εικονικού φαρμάκου (Ελέγχου). Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Η δοκιμή 1 είναι η μικρότερη, επομένως έχει τη μεγαλύτερη διακύμανση (v), δηλαδή έχει τη μικρότερη ακρίβεια (w) και επομένως, έχει το μικρότερο βάρος (w).

Η δοκιμή 2 είναι η μεγαλύτερη άρα έχει τη μικρότερη διακύμανση (v), δηλαδή έχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια (w) και έτσι έχει το μεγαλύτερο βάρος (w).

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Η συγκεντρωτική εκτίμηση (pooled estimate) για τις διαφορές στις θεραπείες $\theta_p = \ln(OR_p)$ είναι

$$\theta_p = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \theta_i}{\sum_{i=1}^n w_i} = \frac{w_1 \theta_1 + \dots + w_n \theta_n}{w_1 + \dots + w_n} = \frac{6.80 \cdot 0.38 + \dots + 9.63 \cdot (-0.58)}{6.80 + \dots + 9.63} = -0.248$$

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	v_i	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Το SE του $\theta_p = \ln(OR_p)$ είναι

$$se(\theta_p) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^8 w_i}} = \sqrt{\frac{1}{w_1 + \dots w_8}} = \sqrt{\frac{1}{6.80 + \dots 9.63}} = 0.10$$



95% CI του $\theta_p = \ln(OR_p)$

$$se(\theta_p) = 0.10$$

Το 95% CI του $\theta_p = \ln(OR_p)$ είναι

$$(\theta_p - 1.96 \cdot se(\theta_p), \theta_p + 1.96 \cdot se(\theta_p))$$

$$(-0.248 - 1.96 \cdot 0.10, -0.248 + 1.96 \cdot 0.10)$$

$$(-0.444, -0.052)$$



FE pooled OR_p

Για να εκτιμήσουμε τώρα το συγκεντρικό FE 95% CI του OR_p θα πρέπει να υπολογίσουμε τον αντι-λογάριθμο του $\theta_p = \ln(OR_p)$, δηλαδή να υπολογίσουμε την εκθετική του $\theta_p = \ln(OR_p)$ (σημείωση: $e^{\ln(x)} = x$)

$$OR_p = e^{\theta_p} = e^{\ln(OR_p)} = e^{-0.248} = 0.78$$



95% CI του FE OR_p

Το 95% CI του FE OR_p θα υπολογιστεί με τον αντι-λογάριθμο των ορίων του 95% CI , δηλαδή θα υπολογιστεί η εκθετική του κάτω και πάνω ορίου (σημείωση: $e^{\ln(x)} = x$)

$$\left(e^{\theta_p - 1.96 \cdot SE(\theta_p)}, e^{\theta_p + 1.96 \cdot SE(\theta_p)} \right)$$

$$(e^{-0.444}, e^{-0.052})$$

$$(0.64, 0.95)$$

Το 95% CI του FE OR_p δεν περιέχει το 1 οπότε είναι και στατιστικά σημαντικό σε $P < 0.05$.

meta_or.xls [Compatibility Mode] - Excel

FileHomeInsertPage LayoutFormulasDataReviewViewHelp

Tell me what you want to do

CutCopyFormat Painter

Clipboard

Times New Roman11

B*I*U

Font

Wrap TextMerge & Center

Alignment

General

Number

Conditional FormattingTable

Styles

Normal_IndirectNormal_Sheet1

NormalBadGood

InsertDeleteFormat

Cells

AutoSumFillClear

Editing

Sort & Find & FilterSelect

A12

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
1	n=	8																							
2																									
3	a	Study																							
4	1	study1																							
5	2	study2																							
6	3	study3																							
7	4	study4																							
8	5	study5																							
9	6	study6																							
10	7	study7																							
11	8	study8																							
12																									
13																									
14																									
15																									
16																									
17																									
18																									
19	FE OR	0.781																							
20	95% LL	0.642																							
21	95% UL	0.949																							
22																									
23	RE OR	0.802																							
24	95% LL	0.612																							
25	95% UL	1.052																							
26																									
27	P-value for Q	0.096																							
28																									
29	P-value for b	0.015																							
30																									
31																									

Sheet1Sheet2

Ready

90%



Έλεγχος ετερογένειας

- Το **FE** δεν λαμβάνει υπόψη τη **μεταβλητότητα** μεταξύ των μελετών και υποθέτει ότι οι μελέτες είναι **ομοιογενείς** ως προς το θ_i
- Έτσι για να χρησιμοποιηθεί το **FE μοντέλο**, θα πρέπει πρώτα να **ελέγξουμε** αν υπάρχει **ετερογένεια** μεταξύ των μελετών
- Αν **δεν** υπάρχει ετερογένεια, τότε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το **FE μοντέλο**· διαφορετικά θα χρησιμοποιήσουμε το **RE μοντέλο**



Έλεγχος ετερογένειας

- Ο έλεγχος της ετερογένειας βασίζεται στον παρακάτω τύπο (Cochran's Q-Statistic)

$$Q = \sum_{i=1}^n w_i (\theta_i - \theta_p)^2 = w_1 (\theta_1 - \theta_p)^2 + w_2 (\theta_2 - \theta_p)^2 + \dots + w_n (\theta_n - \theta_p)^2$$

- Η δοκιμασία Q είναι το σταθμισμένο άθροισμα τετραγώνων των αποκλίσεων της διαφοράς της κάθε δοκιμής θ_i από τη συγκεντρωτική εκτίμηση θ_p



Έλεγχος ετερογένειας

$$Q = \sum_{i=1}^n w_i (\theta_i - \theta_p)^2 = w_1 (\theta_1 - \theta_p)^2 + w_2 (\theta_2 - \theta_p)^2 + \dots + w_n (\theta_n - \theta_p)^2$$

Αν η τιμή **Q** είναι μικρότερη από το **10% σημείο** της **χ^2 -κατανομής** με **$n - 1$ βαθμούς ελευθερίας**, τότε **δεν** υπάρχει στατιστικά σημαντική **ετερογένεια** μεταξύ των μελετών

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Η συγκεντρωτική εκτίμηση (pooled estimate) για τις διαφορές στις θεραπείες είναι $\theta_p = \ln(OR_p) = -0.248$

Η τιμή ετερογένειας Q είναι:

$$\begin{aligned}
 Q &= \sum_{i=1}^n w_i (\theta_i - \theta_p)^2 = w_1 (\theta_1 - \theta_p)^2 + w_2 (\theta_2 - \theta_p)^2 + \dots + w_n (\theta_n - \theta_p)^2 \\
 &= 6.80 (0.38 - (-0.248))^2 + \dots + 9.63 (-0.58 - (-0.248))^2 = 12.13
 \end{aligned}$$



Έλεγχος ετερογένειας

$$Q = \sum_{i=1}^n w_i (\theta_i - \theta_p)^2 = 12.13$$

df	Percentage points of the chi-square distribution				
	p-value				
	0.1	0.05	0.025	0.01	0.001
1	2.71	3.84	5.02	6.63	10.83
2	4.61	5.99	7.38	9.21	13.82
3	6.25	7.81	9.35	11.34	16.27
4	7.78	9.49	11.14	13.28	18.47
5	9.24	11.07	12.83	15.09	20.52
6	10.64	12.59	14.45	16.81	22.46
7	12.02	14.07	16.01	18.48	24.32
8	13.36	15.51	17.53	20.09	26.12

Το **10%** σημείο της χ^2 -κατανομής με **8 – 1 = 7 βαθμούς** ελευθερίας είναι 12.02. Η τιμή $Q = 12.13$ είναι μεγαλύτερη από 12.02, οπότε υπάρχει στατιστικά σημαντική **ετερογένεια** μεταξύ των μελετών ($P < 0.10$).



Έλεγχος ετερογένειας

Καθώς υπάρχει **στατιστικά σημαντική ετερογένεια** μεταξύ των μελετών θα γίνει χρήση του **RE μοντέλο** για εκτίμηση του **συγκεντρωτικού OR** για να εξαχθούν συμπεράσματα



Έλεγχος ετερογένειας

- Εκτός από την δοκιμασία Cochran Q η ετερογένεια μπορεί εκτιμηθεί και από τον δείκτη ασυνέπειας I^2
- Ο δείκτης I^2 παίρνει τιμές από 0 μέχρι 100. Έτσι όταν
 - $I^2 = 25\%$ έχουμε μικρή ετερογένεια
 - $I^2 = 50\%$ έχουμε μέτρια ετερογένεια
 - $I^2 = 75\%$ έχουμε μεγάλη ετερογένεια
- Τα αποτελέσματα των δύο μοντέλων συμπίπτουν όταν δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια



Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (RE Model)

Η συγκεντρωτική εκτίμηση RE για την διαφορά των θεραπειών είναι και πάλι ένας σταθμισμένος μέρος όρος από θ_i :

$$\theta_p^* = \frac{\sum_{i=1}^n w_i^* \theta_i}{\sum_{i=1}^n w_i^*} = \frac{w_1^* \theta_1 + \dots + w_n^* \theta_n}{w_1^* + \dots + w_n^*}$$

όπου w_i^* είναι το βάρος της μελέτης i που ισούται με το αντίστροφο της διακύμανσης (ακρίβειας) του θ_i

$$w_i^* = \frac{1}{\text{var}(\theta_i)}$$



Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (RE Model)

Η συγκεντρωτική εκτίμηση RE για την διαφορά των θεραπειών είναι και πάλι ένας σταθμισμένος μέρος όρος από θ_i :

$$\theta_p^* = \frac{\sum_{i=1}^n w_i^* \theta_i}{\sum_{i=1}^n w_i^*} = \frac{w_1^* \theta_1 + \dots + w_n^* \theta_n}{w_1^* + \dots + w_n^*}$$

όπου w_i^* είναι το βάρος της μελέτης i που ισούται με το αντίστροφο της διακύμανσης (ακρίβειας) του θ_i

$$w_i^* = \frac{1}{\text{var}(\theta_i)}$$



Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (RE Model)

Η διακύμανση του θ_i είναι:

$$var(\theta_i) = \left(\frac{1}{w_i} + \tau^2 \right)$$

όπου τ^2 είναι η **μεταξύ των μελετών διακύμανση**.

Το τ^2 δίνεται από την ακόλουθη σχέση (DerSimonian και Laird):

$$\tau^2 = \frac{Q - (n - 1)}{\sum_{i=1}^n w_i - \frac{\sum_{i=1}^n w_i^2}{\sum_{i=1}^n w_i}}$$



Μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (RE Model)

Έτσι έχουμε:

$$w_i^* = \frac{1}{\text{var}(\theta_i)} = \frac{1}{\left(\frac{1}{w_i} + \tau^2\right)}$$

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Η τιμή ετερογένειας Q είναι 12.13 και $n = 8$

$$\tau^2 = \frac{Q - (n - 1)}{\sum_{i=1}^n w_i - \frac{\sum_{i=1}^n w_i^2}{\sum_{i=1}^n w_i}} = \frac{Q - (n - 1)}{w_i + \dots + w_8 - \frac{w_1^2 + \dots + w_8^2}{w_i + \dots + w_8}} = \frac{12.13 - (8 - 1)}{6.80 + \dots + 9.63 - \frac{6.80^2 + \dots + 9.63^2}{6.80 + \dots + 9.63}} = 0.062$$

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Το βάρος της δοκιμής 1 που ενσωματώνει τη μεταβλητότητα μεταξύ της μελετών είναι:

$$w_1^* = \frac{1}{\left(\frac{1}{w_1} + \tau^2\right)} = \frac{1}{\left(\frac{1}{6.80} + 0.062\right)} = 4.79$$

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	0.136	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	0.100	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	0.054	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	0.104	9.63

Το βάρος της δοκιμής 8 που ενσωματώνει τη μεταβλητότητα μεταξύ της μελετών είναι:

$$w_8^* = \frac{1}{\left(\frac{1}{w_8} + \tau^2\right)} = \frac{1}{\left(\frac{1}{9.63} + 0.062\right)} = 6.03$$

	Θεραπεία		Ελέγχου						
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$	w_i^*
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80	4.79
2	69	373	94	357	0.64	−0.45	0.032	31.03	10.63
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72	5.67
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18	5.43
5	13	102	29	104	0.38	−0.97	0.136	7.35	5.05
6	21	264	23	253	0.86	−0.15	0.100	10.04	6.20
7	43	302	44	293	0.94	−0.06	0.054	18.57	8.64
8	18	156	30	159	0.56	−0.58	0.104	9.63	6.03

	Θεραπεία		Ελέγχου						
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$	w_i^*
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80	4.79
2	69	373	94	357	0.64	−0.45	0.032	31.03	10.63
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72	5.67
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18	5.43
5	13	102	29	104	0.38	−0.97	0.136	7.35	5.05
6	21	264	23	253	0.86	−0.15	0.100	10.04	6.20
7	43	302	44	293	0.94	−0.06	0.054	18.57	8.64
8	18	156	30	159	0.56	−0.58	0.104	9.63	6.03

Η συγκεντρωτική RE εκτίμηση (pooled estimate) για τις διαφορές στις θεραπείες είναι $\theta_p^* = \ln(OR_p^*)$ είναι:

$$\theta_p^* = \frac{\sum_{i=1}^8 w_i^* \theta_i}{\sum_{i=1}^8 w_i^*} = \frac{w_1^* \theta_1 + \dots + w_8^* \theta_n}{w_1^* + \dots + w_8^*} = \frac{4.79(0.38) + \dots + 6.03(-0.58)}{4.79 + \dots + 6.03} = -0.220$$



RE pooled OR_p^*

Για να εκτιμήσουμε τώρα το συγκεντρικό RE 95% *CI* του OR_p^* θα πρέπει να υπολογίσουμε τον αντι-λογάριθμο του $\theta_p^* = \ln(OR_p^*)$, δηλαδή να υπολογίσουμε την εκθετική του $\theta_p^* = \ln(OR_p^*)$ (σημείωση: $e^{\ln(x)} = x$)

$$OR_p^* = e^{\theta_p^*} = e^{\ln(OR_p^*)} = e^{-0.220} = 0.80$$

	Θεραπεία		Ελέγχου						
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$v_i = var(\theta_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$	w_i^*
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	6.80	4.79
2	69	373	94	357	0.64	−0.45	0.032	31.03	10.63
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	8.72	5.67
4	19	164	18	157	1.01	0.01	0.122	8.18	5.43
5	13	102	29	104	0.38	−0.97	0.136	7.35	5.05
6	21	264	23	253	0.86	−0.15	0.100	10.04	6.20
7	43	302	44	293	0.94	−0.06	0.054	18.57	8.64
8	18	156	30	159	0.56	−0.58	0.104	9.63	6.03

Το τυπικό σφάλμα του $\theta_p^* = \ln(OR_p^*)$ δίνεται από την σχέση:

$$se(\theta_p^*) = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^8 w_i^*}} = \sqrt{\frac{1}{w_1^* + \dots + w_8^*}} = \sqrt{\frac{1}{4.79 + \dots + 6.03}} = 0.138$$



95% CI του RE $\theta_p^* = \ln(OR_p^*)$

Το 95% CI του $\theta_p^* = \ln(OR_p^*)$ είναι:

$$\left(\theta_p^* - 1.96 \cdot SE(\theta_p), \theta_p^* + 1.96 \cdot SE(\theta_p) \right)$$

$$(-0.220 - 1.96 \cdot 0.138, -0.220 + 1.96 \cdot 0.138)$$

$$(-0.490, 0.050)$$



95% CI του RE OR_p^*

Το 95% CI του OR_p^* θα υπολογιστεί με τον αντι-λογάριθμο των ορίων του 95% CI , δηλαδή θα υπολογιστεί η εκθετική του κάτω και πάνω ορίου (σημείωση: $e^{\ln(x)} = x$)

$$\left(e^{\theta_p^* - 1.96 \cdot SE(\theta_p)}, e^{\theta_p^* + 1.96 \cdot SE(\theta_p)} \right)$$

$$(e^{-0.490}, e^{-0.050})$$

$$(0.61, 1.05)$$

Το 95% CI του RE OR_p^* **περιέχει** το **1** οπότε δεν είναι και στατιστικά σημαντικό σε $P < 0.05$.



95% CI του FE OR , 95% CI του RE OR

Το 95% CI του FE OR (0.64, 0.95), $P < 0.05$

Το 95% CI του RE OR (0.61, 1.05), $P \geq 0.05$

Το 95% CI του RE OR_p είναι πάντα **πιο ευρύ** από το 95% CI του
FE OR_p

meta_or.xls [Compatibility Mode] - Excel

FileHomeInsertPage LayoutFormulasDataReviewViewHelp

CutCopyFormat Painter

Clipboard

Times New Roman11

B*I*U

Font

Wrap TextMerge & Center

Alignment

General

Number

Conditional Formatting

Format as Table

Normal_IndirectNormal_Sheet1

NormalBadGood

Styles

InsertDeleteFormat

Cells

AutoSumFillClear

Sort & Find & Filter & Select

Editing

A12

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y
1	n=	8																							
2																									
3	a	Study																							
4	1	study1																							
5	2	study2																							
6	3	study3																							
7	4	study4																							
8	5	study5																							
9	6	study6																							
10	7	study7																							
11	8	study8																							
12																									
13																									
14																									
15																									
16																									
17																									
18																									
19	FE OR	0.781																							
20	95% LL	0.642																							
21	95% UL	0.949																							
22																									
23	RE OR	0.802																							
24	95% LL	0.612																							
25	95% UL	1.052																							
26																									
27	P-value for Q	0.096																							
28																									
29	P-value for b	0.015																							
30																									
31																									

Sheet1Sheet2

Ready

90%

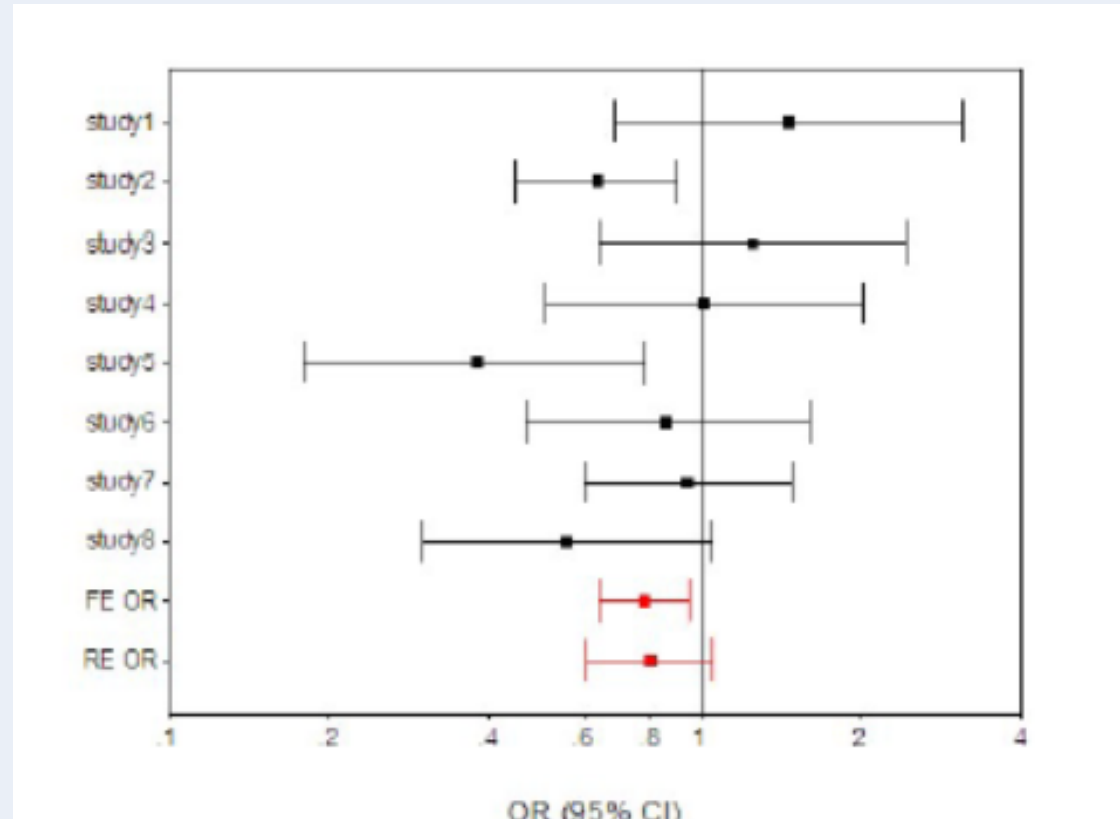


Γραφική αναπαράσταση

- Στη μετα-ανάλυση τα δεδομένα παρουσιάζονται γραφικά με την χρήση του **δενδρογράμματος (forest plot)**
- Το διάγραμμα αυτό παρουσιάζει το **μέγεθος της εκτίμησης της διαφοράς των θεραπειών** για κάθε κλινική δοκιμή
- Αν έχει υπολογιστεί η **συνολική εκτίμηση (overall estimate)** τότε αυτή συμπεριλαμβάνεται στο διάγραμμα

Στην γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων, ο άξονας y απεικονίζει τις δοκιμές και ο άξονας x το ORs με το αντίστοιχο 95% CI. Ο άξονας x εμφανίζεται πάντα σε λογαριθμική κλίμακα για να διευκολύνεται η οπτική παρουσίαση.

Εμφανίζονται επίσης οι συγκεντρωτικές εκτιμήσεις FE και RE.



Διερεύνηση της ετερογένειας / Ανάλυση υπο-ομάδων

$$\theta_i = a + bx_i$$



Διερεύνηση της ετερογένειας / Ανάλυση υπο-ομάδων

- Η ετερογένεια μπορεί να αποδοθεί σε διάφορα χαρακτηριστικά (συμμεταβλητές/covariates) των μεμονωμένων δοκιμών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση (όπως η ηλικία, η σοβαρότητα της νόσου, η περίοδος παρακολούθησης, κ.λπ.)
- Η επίδραση των χαρακτηριστικών των δοκιμών στη διαφορά θεραπείας μπορεί να διερευνηθεί μέσω **μετα-παλινδρόμησης (meta-regression)**



Διερεύνηση της ετερογένειας / Ανάλυση υπο-ομάδων

- Η μετα-παλίνδρομη είναι μια παλινδρόμηση στην οποία η διαφορά στη θεραπεία είναι η μεταβλητή ανταπόκρισης (ή η εξαρτημένη μεταβλητή) ($y = \theta_i$) και η επεξηγηματική μεταβλητή (ή ανεξάρτητη μεταβλητή) (x) είναι η συμμεταβλητή (π.χ. ηλικία) που ορίζεται για καθεμία δοκιμή
- Το μοντέλο της μετα-παλινδρόμησης ορίζεται ως εξής
$$\theta_i = a + bx_i, \text{ για } n - 1 \text{ κλινικές δοκιμές}$$
- Οι εκτιμήσεις των συντελεστών της παλινδρόμησης a και b υπολογίζονται εκτελώντας τη μέθοδος των σταθμισμένων ελάχιστων τετραγώνων, χρησιμοποιώντας ως βάρη w_i την αντίστροφη διακύμανση του θ_i

$$w_i = \frac{1}{v_i}$$



Διερεύνηση της ετερογένειας / Ανάλυση υπο-ομάδων

$$\theta_i = a + bx_i$$

Ένας στατιστικά σημαντικός εκτιμητής b ($P < 0.05$) δείχνει ότι η συμμεταβλητή x (π.χ. ηλικία) επηρεάζει την ανταπόκριση (διαφορά θεραπείας) και επομένως, η x συμβάλλει σημαντικά στην ετερογένεια της δοκιμής

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$	Age
1	20	83	15	84	1.46	0.38	6.80	60
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	31.03	75
3	22	219	17	207	1.25	0.22	8.72	58
4	19	164	18	157	1.01	0.01	8.18	55
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	7.35	72
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	10.04	62
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	18.57	66
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	9.63	69

Το μοντέλο της μετα-παλινδρόμησης ορίζεται ως εξής

$$\theta_i = a + b(Age_i), \text{ για } n - 1 = 8 - 1 = 7 \text{ κλινικές δοκιμές}$$

Μετά την εκτέλεση της παλινδρόμησης στο SPSS έχουμε $\theta_i = 3.025 - 0.050(\text{Age}_i)$

*Untitled1 [DataSet0] - IBM SPSS Statistics Data Editor

	theta	age
1	.38	60.00
2	-.45	75.00
3	.22	58.00
4	.01	55.00
5	-.97	72.00
6	-.15	62.00
7	-.06	66.00
8	-.58	69.00

Linear Regression

Dependent: theta

Block 1 of 1

Independent(s): age

Method: Enter

Selection Variable:

Case Labels:

WLS Weight:

OK Paste Reset Cancel Help

Statistics... Plots... Save... Options... Style... Bootstrap...

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		t	Sig.
		B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	3.025	1.018			2.972	.025
	age	-.050	.016	-.793		-3.185	.019

a. Dependent Variable: theta



Διερεύνηση της ετερογένειας / Ανάλυση υπο-ομάδων

- Ο συντελεστής της ηλικίας είναι στατιστικά σημαντικός σε $P < 0.05$
- $t = \frac{b}{SE} = \frac{0.050}{0.016} = 3.19$
- Η τιμή t είναι μεγαλύτερη από το 5% σημείο της t - κατανομής για $n - 2 = 8 - 2 = 6$ βαθμούς ελευθερίας που είναι 2.45
- Συμπέρασμα: η ηλικία επηρεάζει το συγκεντρωτικό OR και συμβάλει στη μεταβλητότητα της δοκιμής (ετερογένεια)

Coefficients ^a					
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients Beta	t	Sig.
	B	Std. Error			
1	(Constant)	3.025	1.018	2.972	.025
	age	-.050	.016	-3.185	.019

a. Dependent Variable: theta

degrees of freedom	t distribution		
	Percentage points of the t distribution		
	p-value		
	0.05	0.01	0.001
	two tails	two tails	two tails
1	12.71	63.66	636.62
2	4.30	9.92	31.60
3	3.18	5.84	12.92
4	2.78	4.60	8.61
5	2.57	4.03	6.87
6	2.45	3.71	5.96
7	2.36	3.50	5.41
8	2.31	3.36	5.04



Διερεύνηση της ετερογένειας / Ανάλυση υπο-ομάδων

Μία εναλλακτική της μετα-παλινδρόμησης είναι η **ανάλυση υπο-ομάδων (subgroup analysis)** για κάθε συμμεταβλητή για τον έλεγχο συμβολής στην ετερογένεια της δοκιμής

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$	$Age (> 65 old)$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	6.80	<i>young</i>
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	31.03	<i>old</i>
3	22	219	17	207	1.25	0.22	8.72	<i>young</i>
4	19	164	18	157	1.01	0.01	8.18	<i>young</i>
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	7.35	<i>old</i>
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	10.04	<i>young</i>
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	18.57	<i>old</i>
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	9.63	<i>old</i>

Ανάλυση υπο-ομάδων για νέους:

- Για νέους ασθενείς το συγκεντρικό OR είναι

$$FE OR_p = 1.10 \text{ με } 95\% CI (0.78, 1.54), P_Q = 0.72 (P_Q > 0.10)$$

Καθώς δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($P_Q > 0.10$) θα αξιολογηθεί μόνο του FE

Σημειώστε πως το $RE OR$ συμπίπτει με το FE

	Θεραπεία		Ελέγχου					
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$	$Age (> 65\ old)$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	6.80	<i>young</i>
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	31.03	<i>old</i>
3	22	219	17	207	1.25	0.22	8.72	<i>young</i>
4	19	164	18	157	1.01	0.01	8.18	<i>young</i>
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	7.35	<i>old</i>
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	10.04	<i>young</i>
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	18.57	<i>old</i>
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	9.63	<i>old</i>

Ανάλυση υπο-ομάδων σε γηραιούς ασθενείς:

- Για γηραιούς ασθενείς το συγκεντρικό OR είναι

$$FE\ OR_p = 0.66\ \mu\epsilon\ 95\%\ CI\ (0.52, 0.84), P_Q = 0.18\ (P_Q > 0.10)$$

Καθώς δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($P_Q > 0.10$) θα αξιολογηθεί μόνο του FE

Για νέους ασθενείς το συγκεντρικό OR είναι

$$FE\ OR_p = 1.10\ \mu\epsilon\ 95\%\ CI\ (0.78, 1.54)$$

$$P_Q = 0.72\ (P_Q > 0.10)$$

Για γηραιούς ασθενείς το συγκεντρικό OR είναι

$$FE\ OR_p = 0.66\ \mu\epsilon\ 95\%\ CI\ (0.52, 0.84)$$

$$P_Q = 0.18\ (P_Q > 0.10)$$

Συμπεράσματα

- Η ανάλυση υποομάδας για νέους ασθενείς παρήγαγε εντελώς διαφορετικά αποτελέσματα από τους γηραιούς ασθενείς
- Αυτή η διαφορά στα αποτελέσματα των αναλύσεων υπο-ομάδας υποδηλώνει ότι η ηλικία έχει επίδραση στη συνολική μετα-ανάλυση και συμβάλλει στην ετερογένεια μεταξύ των μελετών

Ανάλυση ευαισθησίας

$$\theta_i = a + bx_i$$



Ανάλυση ευαισθησίας

- Η ανάλυση ευαισθησίας εξετάζει την επίδραση αποκλείοντας συγκεκριμένες μελέτες από τη μετα-ανάλυση
- Εξετάζει επίσης τον αντίκτυπο του αποκλεισμού αυτών των μελετών στη συγκεντρωτική εκτίμηση της διαφοράς θεραπείας και στην ετερογένεια μεταξύ των δοκιμών

	Θεραπεία		Ελέγχου				
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	$w_i = \frac{1}{v_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	6.80
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	31.03
3	22	219	17	207	1.25	0.22	8.72
4	19	164	18	157	1.01	0.01	8.18
5	13	102	29	104	0.38	-0.97	7.35
6	21	264	23	253	0.86	-0.15	10.04
7	43	302	44	293	0.94	-0.06	18.57
8	18	156	30	159	0.56	-0.58	9.63

- Αν μας ενδιαφέρει να εξετάσουμε τον αντίκτυπο της μεγαλύτερης μελέτης (π.χ. μελέτη 2) στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, τότε εκτελούμε μια ανάλυση ευαισθησίας
- Αυτή η μελέτη αποκλείεται από τη μετα-ανάλυση και υπολογίζεται εκ νέου η συγκεντρωτική εκτίμηση της διαφοράς της θεραπείας και της ετερογένειας

Ανάλυση ευαισθησίας

$FE OR_p = 0.86$ με 95% CI (0.68, 1.08)

$RE OR_p = 0.85$ με 95% CI (0.63, 1.15)

$P_Q = 0.12$ ($P > 0.10$), μη στατιστικά
σημαντική ετερογένεια

Πλήρη μετα-ανάλυση

$FE OR_p = 0.78$ με 95% CI (0.64, 0.95)

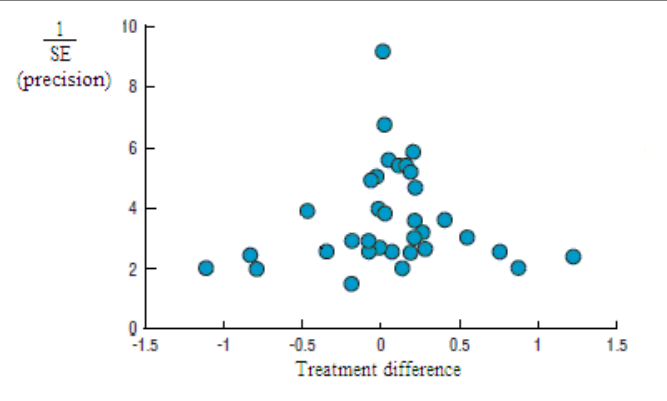
$RE OR_p = 0.80$ με 95% CI (0.61, 1.05)

$P_Q = 0.096$ ($P < 0.10$), στατιστικά
σημαντική ετερογένεια

Συμπεράσματα

- Η εξαίρεση της κλινικής μελέτης 2 αλλάζει το πρότυπο των αποτελεσμάτων στην εκτίμηση της συγκεντρωτικής εκτίμησης της διαφοράς θεραπείας και στην ετερογένεια

Σφάλμα επιλογής/δημοσίευσης





Σφάλμα επιλογής/δημοσίευσης

- Η **συγκεντρωτική** εκτίμηση της **διαφοράς της θεραπείας** μπορεί να **επηρεαστεί** συστηματικά από την **επιλογή των μελετών** που θα συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση
- Στη συνέχεια, στη μετα-ανάλυση, η **προκατάληψη** μπορεί να εισαχθεί με δύο διαφορετικούς τρόπους:



Σφάλμα επιλογής/δημοσίευσης

1. με τη συμπερίληψη **μελετών** που **παρήγαγαν μεροληπτικές εκτιμήσεις** στη διαφορά της θεραπείας

Αυτή η μεροληψία μπορεί να οφείλεται σε **σφάλματα μεθοδολογίας**, όπως η ακατάλληλη **κατανομή** των ασθενών σε ομάδες θεραπείας

2. **εξαιρώντας μελέτες** επειδή τα σχετικά **δεδομένα** δεν είναι **διαθέσιμα**

Αυτή την **μεροληψία δημοσίευσης** την έχουμε όταν στην μετα-ανάλυση εισάγονται δεδομένα μόνο από **μελέτες που έχουν δημοσιευτεί**



Σφάλμα δημοσίευσης

1. Συχνά, η **απόφαση** υποβολής ή **αποδοχής** εργασίας με τα αποτελέσματα της δοκιμής για δημοσίευση σε ένα περιοδικό επηρεάζεται από τη **σημαντικότητα** των αποτελεσμάτων:

μια **μεγάλη δοκιμή** με **στατιστικά σημαντική** διαφορά στις θεραπείες είναι πιο πιθανό να **δημοσιευτεί** από ότι μια μικρή δοκιμή με μη στατιστικά σημαντική διαφορά

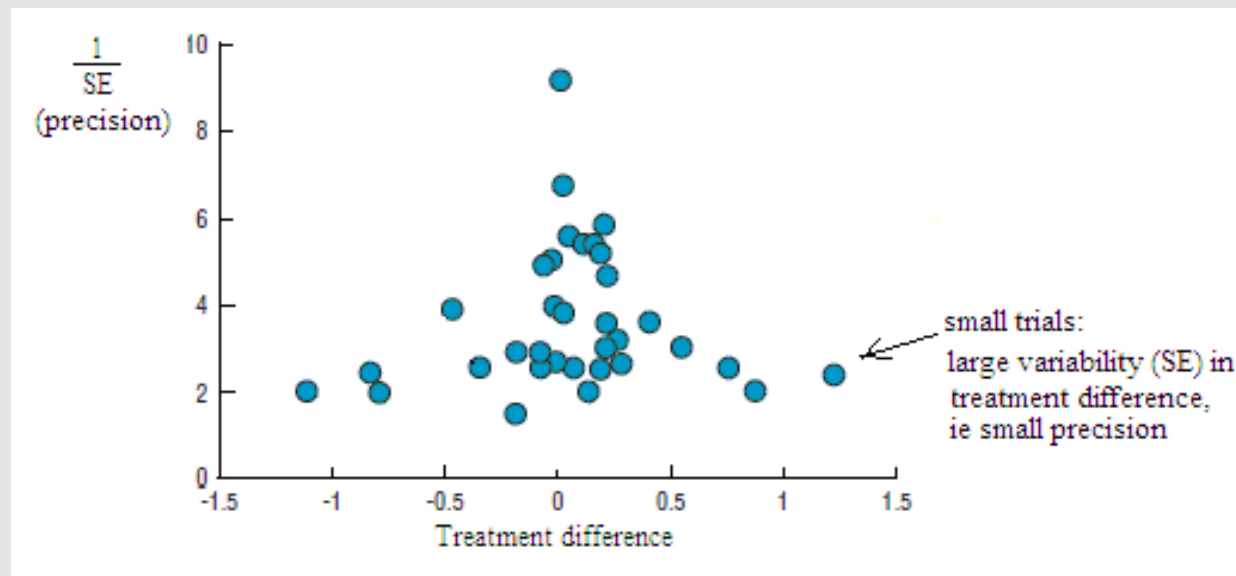
2. Επίσης, δοκιμές που υποδεικνύουν ότι μια **νέα θεραπεία** είναι **καλύτερη** από μια **τυπική θεραπεία/θεραπεία ελέγχου** είναι πιο πιθανό να δημοσιευθούν

Στη συνέχεια, η μεροληψία της δημοσίευσης θα οδηγήσει σε **υπερεκτίμηση** της ωφελιμότητας της νέας θεραπείας



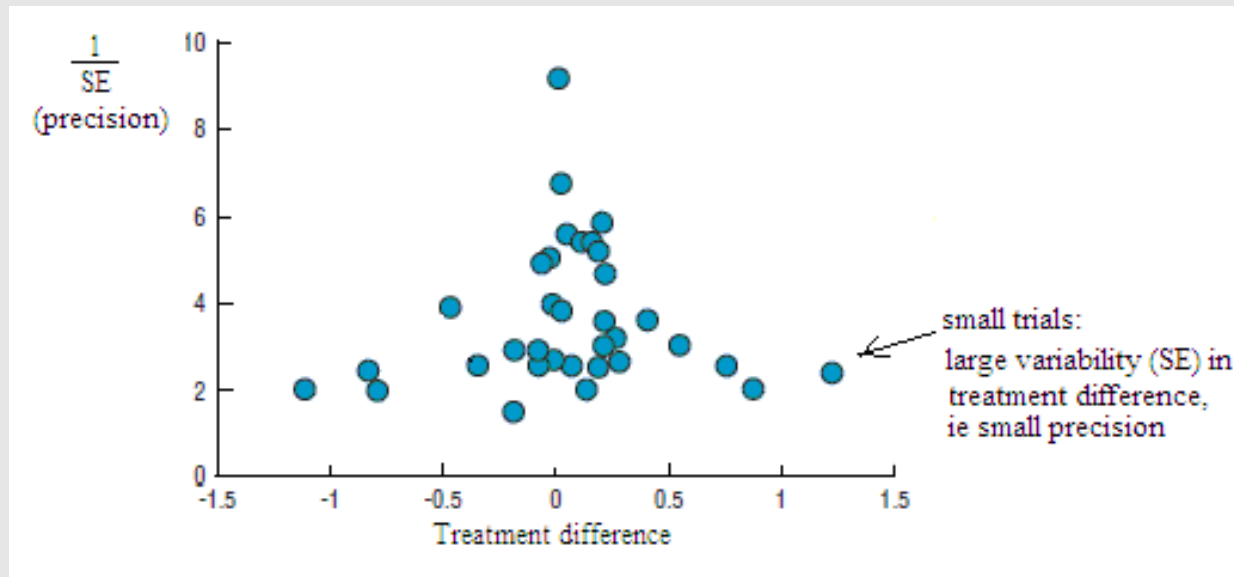
Funnel plot

- Η απλούστερη και πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση το σφάλματος δημοσίευσης είναι η εξέταση ενός **funnel plot**
- Ένα **διάγραμμα χοάνης** παρουσιάζει το μέγεθος του αποτελέσματος της κάθε δοκιμής (π.χ. διαφορά θεραπείας θ_i) έναντι της ακρίβειας (εκφρασμένη ως $1/SE_i$)





Funnel plot



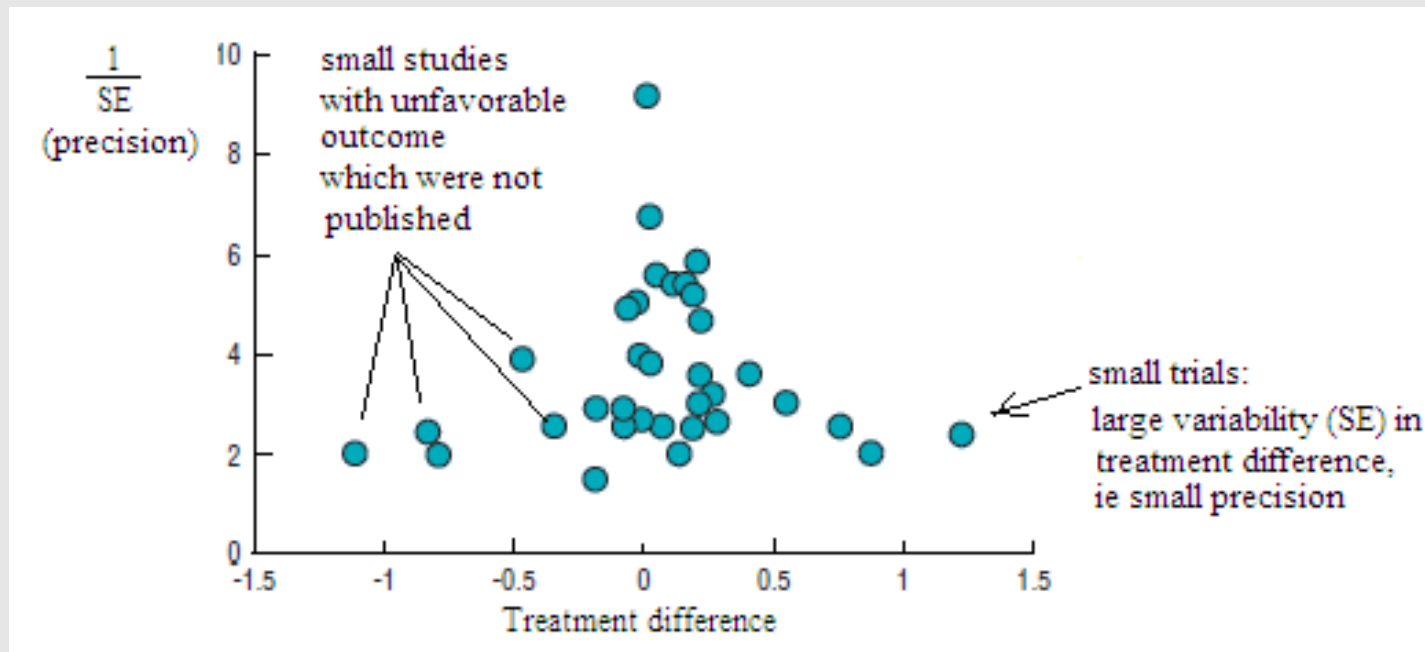
Αυτό το διάγραμμα χοάνης είναι αναμενόμενο επειδή οι δοκιμές μικρότερου μεγέθους (οι οποίες είναι πιο πολλές) έχουν ολοένα και μεγαλύτερη διακύμανση (δηλαδή μικρή ακρίβεια) στις εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων.

Σημειώστε ότι $se = \frac{s}{\sqrt{n}}$, δηλαδή μια μικρή δοκιμή έχει μεγάλο τυπικό σφάλμα se και μικρή ακρίβεια αφού $precision = \frac{1}{se}$



Funnel plot

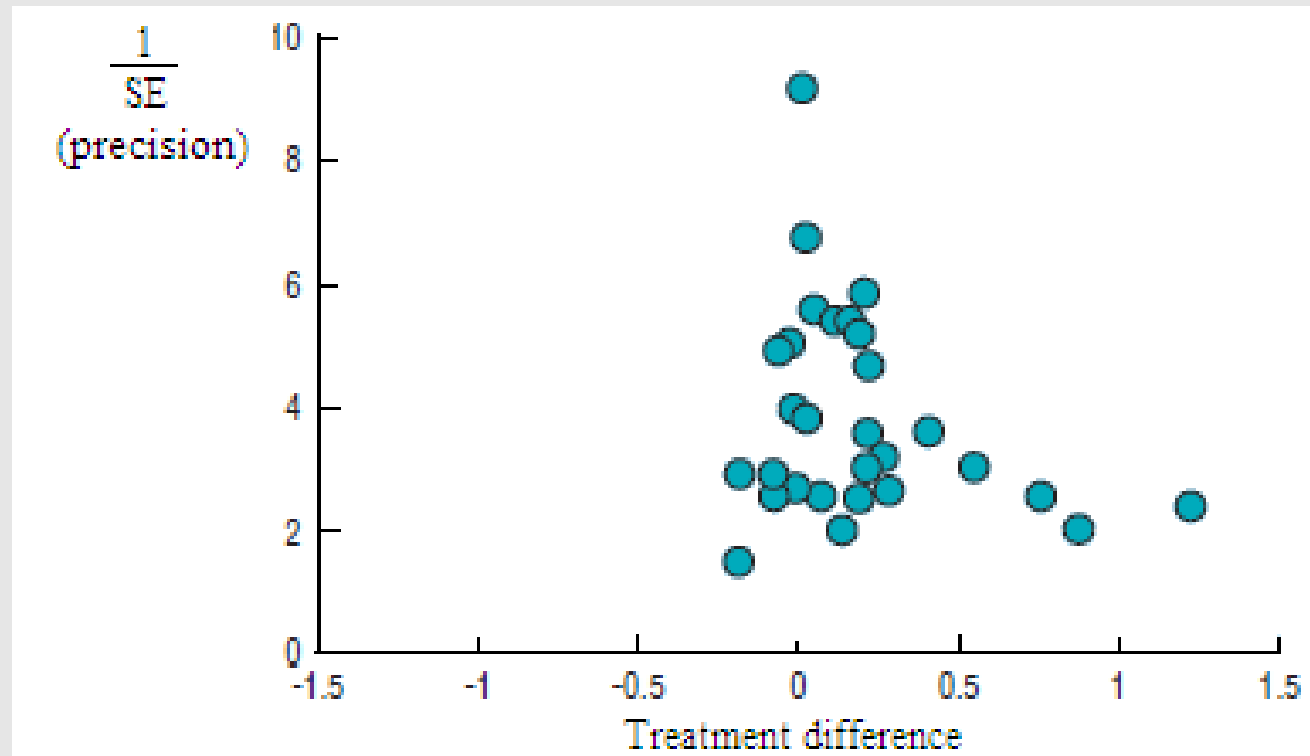
- Μικρότερες ή μη σημαντικές μελέτες είναι λιγότερο πιθανό να δημοσιευτούν
- Μελέτες στην κάτω αριστερή γωνία του διαγράμματος συχνά παραλείπονται, δημιουργώντας έναν βαθμό ασυμμετρίας στο διάγραμμα χοάνης





Funnel plot

Μία ασυμμετρία στο διάγραμμα χοάνης υποδεικνύει την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης





	theta	precision
1	.38	2.61
2	-.45	5.57
3	.22	2.95
4	.01	2.86
5	-.97	2.71
6	-.15	3.17
7	-.06	4.31
8	-.58	3.10

	Θεραπεία		Ελέγχου						
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	v_i	$SE_i = \sqrt{v_i}$	$1/SE_i$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	0.383	2.608
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	0.180	5.571
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	0.339	2.954
4	18	157	104	104	1.01	0.01	0.122	0.350	2.860
5	29	104	253	253	0.38	-0.97	0.136	0.369	2.712
6	23	253	0.86	293	0.94	-0.15	0.100	0.316	3.169
7	44	293	0.94	30	0.56	-0.06	0.544	0.232	4.309
8	30	159	0.56			-0.58	0.104	0.322	3.103

Simple Scatterplot

Y Axis:
precision

X Axis:
theta

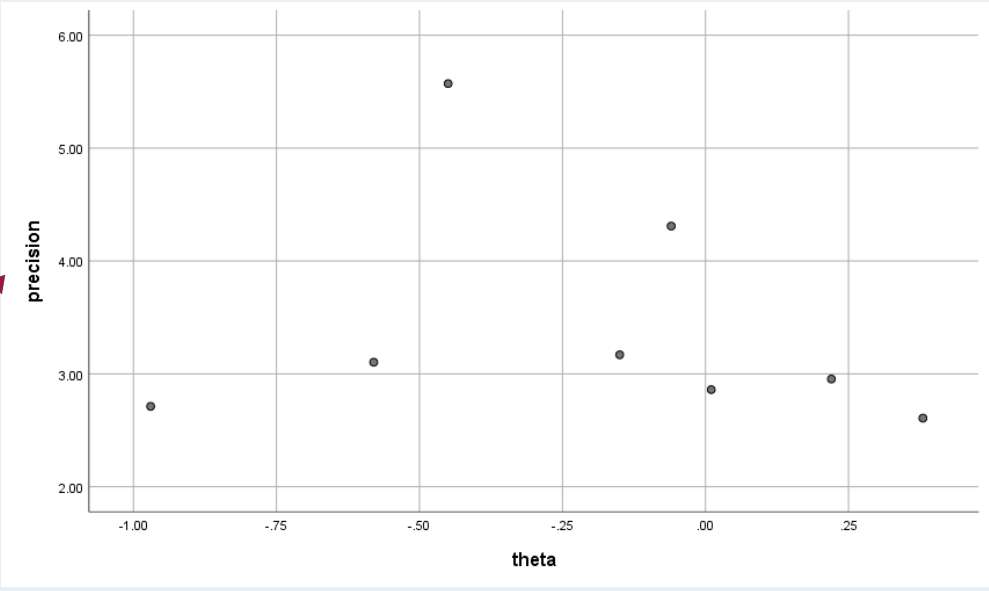
Set Markers by:

Label Cases by:

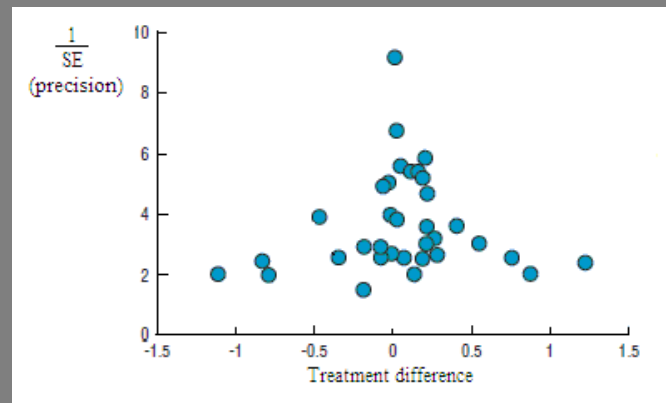
Panel by
Rows:
Columns:
Nest variables (no empty rows)
Nest variables (no empty columns)

Template
☐ Use chart specifications from:
File...

OK Paste Reset Cancel Help



Δοκιμή του Egger (Egger's test)





Δοκιμή του Egger

Η δοκιμή σφάλματος δημοσίευσης βασίζεται στην ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (**δοκιμή Egger**).

Συγκεκριμένα, προσαρμόζεται η ακόλουθη γραμμή παλινδρόμησης:

$y_i = a + bx_i$, για $i = 1, \dots, n$ κλινικές δοκιμές, όπου

y_i , η τυποποιημένη εκτίμηση του θ_i : $y_i = \theta_i \sqrt{w_i}$

x_i , η ακρίβεια: $x_i = \sqrt{w_i}$



Δοκιμή του Egger

$$y_i = a + bx_i$$

- Ο έλεγχος του σφάλματος δημοσίευσης εξετάζει τη μηδενική υπόθεση ότι το σημείο τομής με τον κατακόρυφο άξονα (intercept), a , είναι μηδέν.
- Η τομή a και η κλίση b μπορούν να υπολογιστούν με την μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων των $y_i = \theta_i \sqrt{w_i}$ και $x_i = \sqrt{w_i}$ (με χρήση του SPSS)
- Για τον έλεγχο αν η τομή a είναι 0 συγκρίνεται η τιμή $t = \frac{a}{SE(a)}$ με το 5% σημείο της t – κατανομής με $n - 2$ βαθμούς ελευθερίας
- Αν η τιμή t είναι μικρότερη από το 5% σημείο της t – κατανομής με $n - 2$ βαθμούς ελευθερίας δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης



	y	x
1	.99	2.61
2	-2.53	5.57
3	.66	2.95
4	.03	2.86
5	-2.64	2.71
6	-.46	3.17
7	-.27	4.31
8	-1.79	3.10

Linear Regression

Dependent: y

Block 1 of 1

Independent(s): x

Method: Enter

Selection Variable:

Case Labels:

WLS Weight:

OK Paste Reset Cancel Help

	Θεραπεία		Ελέγχου						
Trial	Θάνατοι	Σύνολο	Θάνατοι	Σύνολο	OR	$\theta_i = \ln(OR_i)$	v_i	$y_i = \theta_i \sqrt{w_i}$	$x_i = \sqrt{w_i}$
1	20	83	15	84	1.46	0.38	0.147	0.987	2.608
2	69	373	94	357	0.64	-0.45	0.032	-2.529	5.571
3	22	219	17	207	1.25	0.22	0.115	0.655	2.954
157					1.01	0.01	0.122	0.034	2.860
104					0.38	-0.97	0.136	-2.640	2.712
253					0.86	-0.15	0.100	-0.463	3.169
293					0.94	-0.06	0.544	-0.269	4.309
159					0.56	-0.58	0.104	-1.794	3.103

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sig.	
1	(Constant)	1.268	1.794		.707	.506
	x	-.592	.507	-.431	-1.169	.287

a. Dependent Variable: y

Επειδή το P-value της τομής είναι $0.506 > 0.05$ συμπεραίνουμε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης στη μετα-ανάλυση