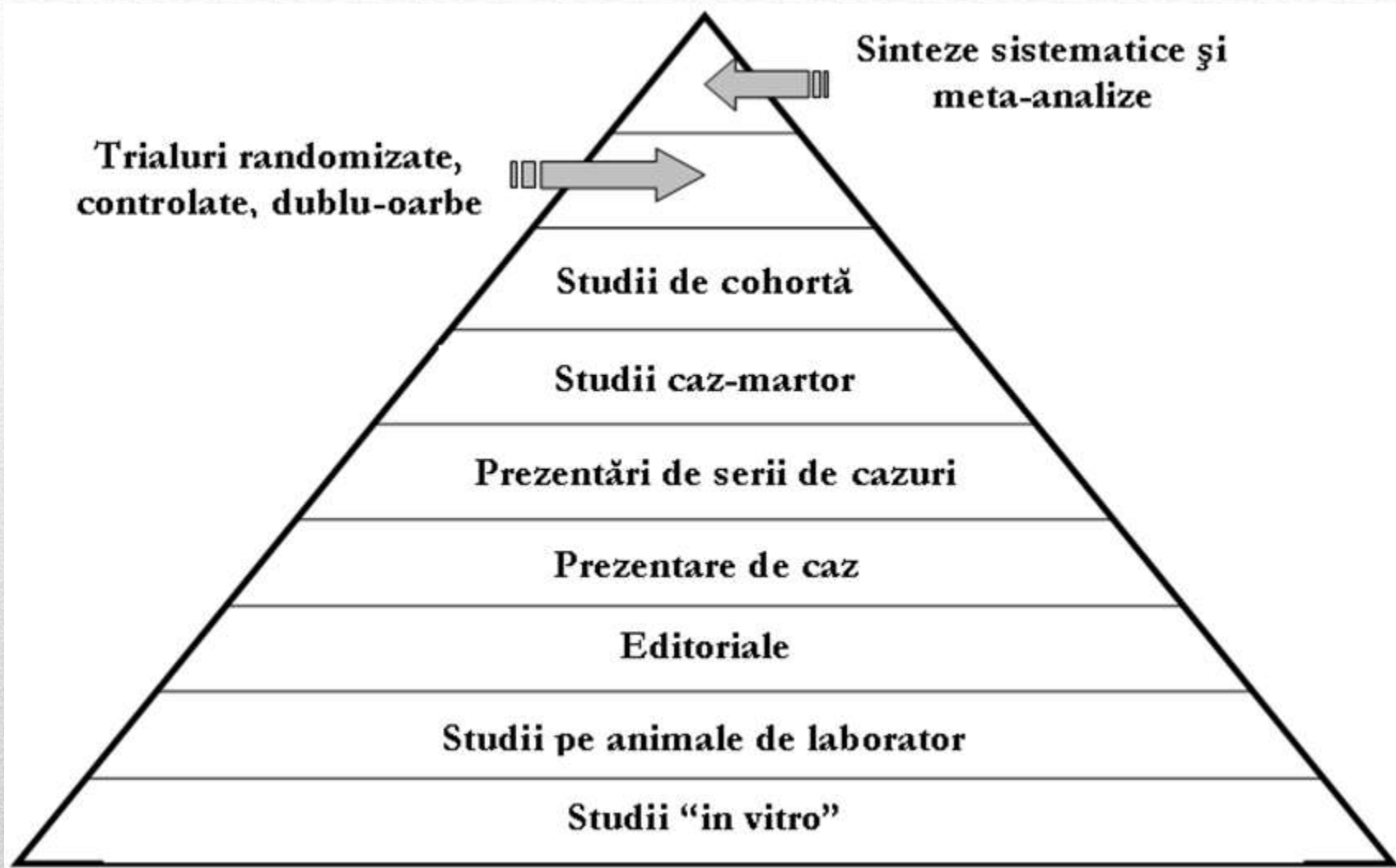




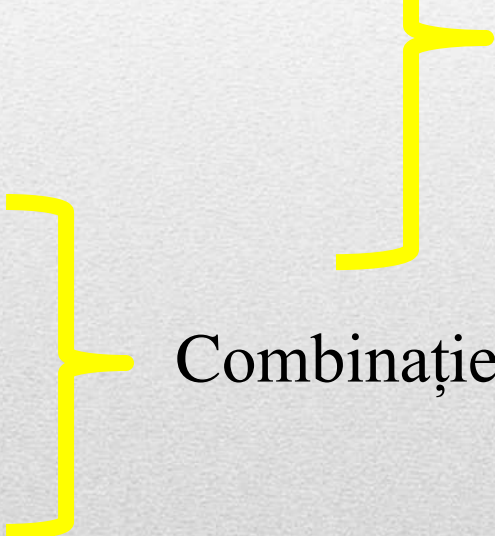
Sintezele sistematice și meta-analiza



Sintezele sistematice



Tipuri de sinteze

- Sinteza
 - Sinteza sistematică
 - Meta-analiza
- 
- =Sinteza narativă
- Combinație
-

Tipuri de sinteze ale literaturii

- Sinteza = sinteza literaturii de specialitate = sinteza narativă
 - Reflectă abordarea proprie specialistului care o efectuează asupra problemei - subiectivă
 - Specialistul își alege singur literatura relevantă
 - Afectată ușor de erori sistematice
-

Sinteza

- Utilă pentru:
 - Aducerea la zi a unor cunoștințe
 - Eventual aprecierea unor dezvoltări posibile ulterioare
 - Introducerea unui articol
 - Dezavantaj => Erori = părere proprie
 - Transmite de fapt mesajul (argumentat) dorit de specialist
-

Sinteza sistematică

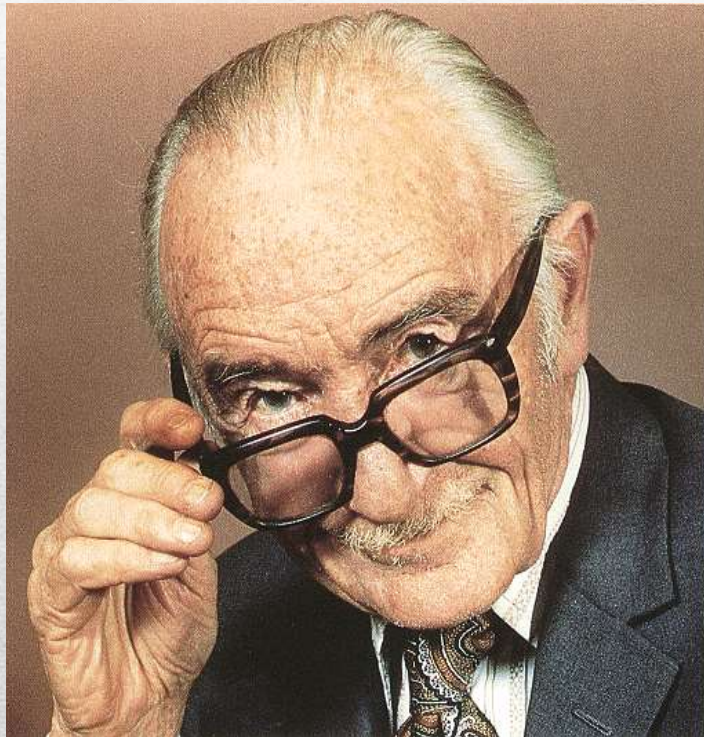
- O singura întrebare – încearcă sa sintetizeze cunoașterea într-un domeniu îngust
 - In general narativă – rezultate calitative
 - Poate include o meta-analiză
 - Sursa cea mai « bună » = Cochrane library
-



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

Rețea internațională de specialiști care realizează, întrețin și asigură diseminarea sintezelor sistematice din domeniul medical

Archie Cochrane (1979)



“It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by speciality and subspeciality, adapted periodically, of all relevant randomised trials”

The Cochrane Collaboration

- www.cochrane.org
 - 670 000 trialuri clinice
 - 5000 sinteze sistematice
 - 500 sinteze sistematice noi în fiecare an
 - 500 sinteze sistematice aduse la zi în fiecare an
 - JIF 6.2
-



Meta-analiza

Definiție

- *Prelucrarea combinată a datelor din studii multiple în vederea producerii unei estimări unice*
 - Numeroase studii urmărind același fenomen (studii observaționale, studii epidemiologice, trialuri clinice) sunt realizate de colective diferite, uneori în țări diferite.
 - Fiecare din aceste studii comunică un rezultat asupra unui anumit efect, valabil pentru o anumită populație.
 - Ideea măsurării rezultatelor unui set de studii convergente a apărut inițial sub forma articolelor de revistă, în care personalități în domeniul studiat comentau convergențele sau divergențele studiilor care urmăresc un același fenomen.
-

Definiție

- Metanaliza, reprezintă o treaptă deasupra articolelor de sinteză prin utilizarea procedurilor statistice pentru combinarea rezultatelor diverselor studii care și-au propus cercetarea aceleiași probleme dau au ajuns poate la concluzii diferite.
 - Scopul metanalizei este de a combina rezultatele diverselor studii pentru realizarea unei estimări concludente printr-o analiză multifactorială în care
 - factorul de risc sau tratamentul este o variabilă de predicție
 - iar studiul este a doua variabilă - fixă.
-

Ce aduce în plus meta-analiza

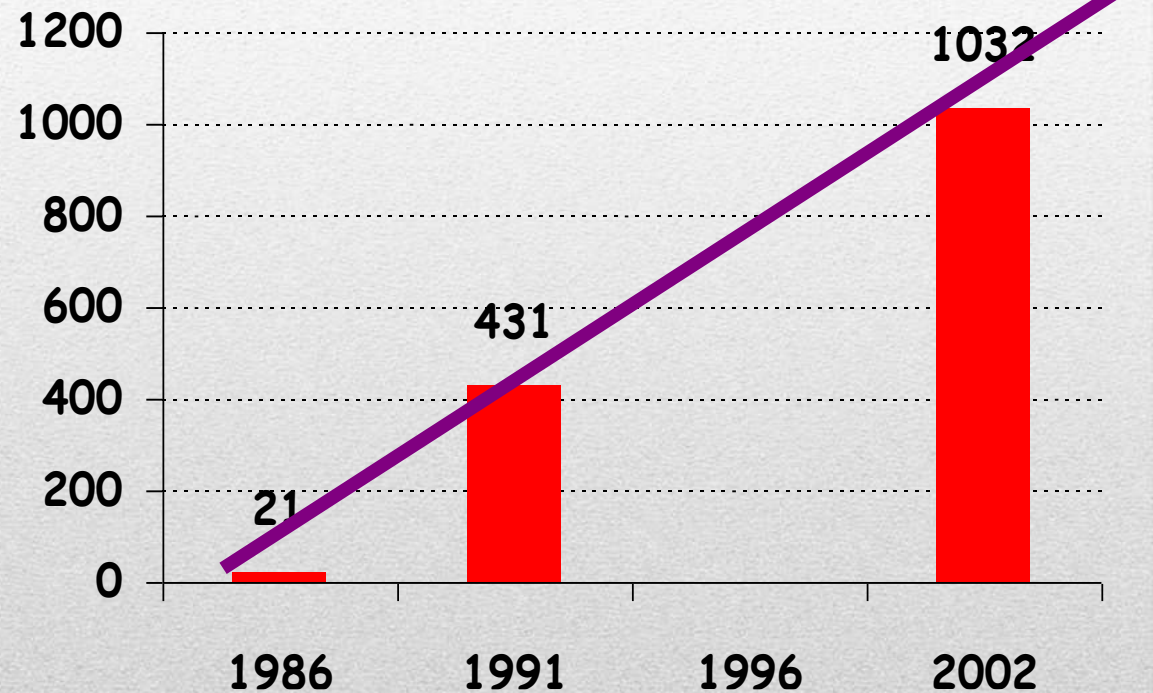
- Exhaustivă (cel puțin în partea de căutare a informațiilor)
 - Selectarea studiilor în favoarea și în defavoarea ipotezei de studiu
 - Riguroasă și reproductibilă
 - Metodologie predefinită
 - Bazată pe rezultate ce nu au bias
 - Cuantificabilă
 - Luarea în calcul a problemelor statistice
 - Dă o mai bună estimare a efectului
-

Istoric

- Prima meta-analiza modernă a fost făcută de Gene Glass în 1976 pentru a dovedi ca afirmația făcută de Eysenck în anii 50 privind ineficacitatea psihoterapiei este greșită
 - El a analizat rezultatele a 375 de studii care investigau efectul psihoterapiei pentru a putea dovedi eficacitatea acestei metode de tratament
 - Exista studii anterioare similare începând cu 1904 (Pearson), apoi în anii '50 privind combinarea valorilor p (Cochrane)
-

Istoric

- Conceptualizare matematica veche
 - 1932 - Fisher
 - 1954 - Cochrane (combinarea valorilor p)
 - 1959 - Mantel et Haenszel
- Medline
 - 21 meta-analize in 1986
 - 431 meta-analize in 1991
 - 1 032 meta-analize in 2002



Principiile meta-analizei

- Marea dificultate a metanalizei se situează în etapa de dinaintea analizei datelor
 - constă în definirea clară a problematicii pentru includerea în metanaliză a unui studiu dedicat domeniului conturat
 - selecția și calitatea studiilor incluse va avea un efect hotărâtor asupra rezultatelor
-

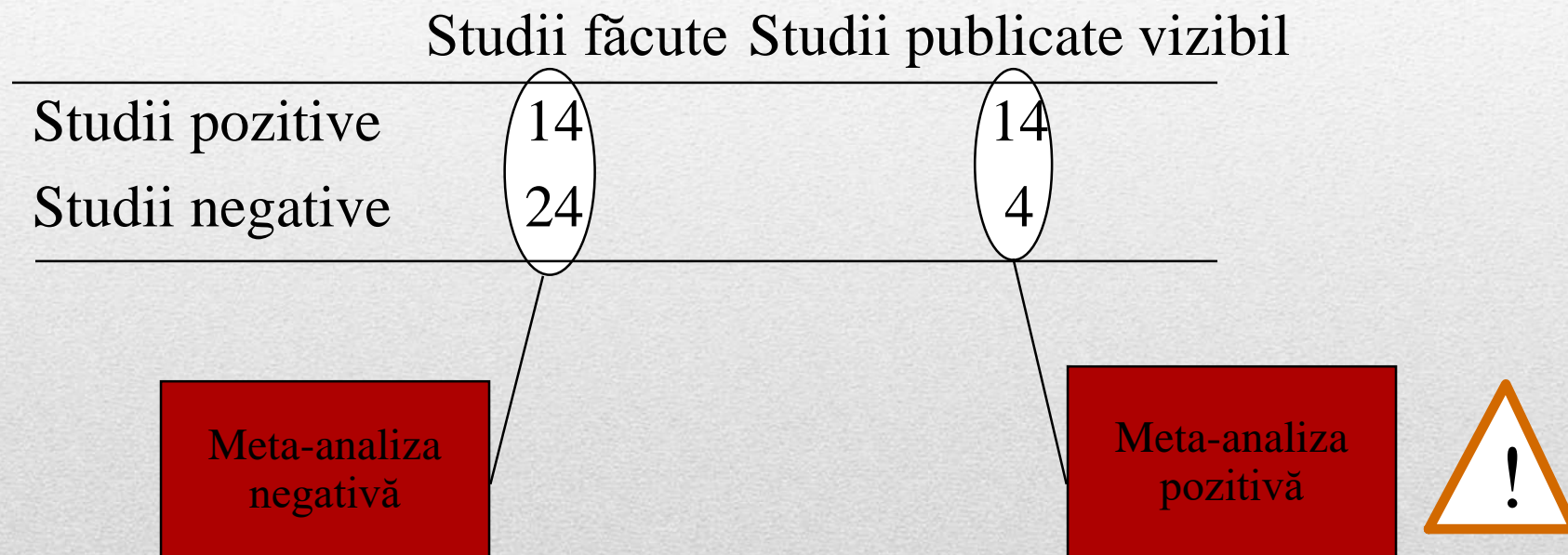
Principiile meta-analizei

- Simpla cercetare a literaturii nu este suficientă; nu toate studiile întreprinse sunt publicate; publicarea rezultatelor nefavorabile poate fi descurajată de sponsorii cercetării.
 - Uneori în cadrul studiului, rezultatele semnificative pot fi exagerate iar cele ce nu identifică diferențe semnificative pot fi neglijate, fiind considerate de cercetători neinteresante (eroare sistematică de publicare)
 - Cercetătorii care nu sunt vorbitori nativi de limba engleză, consideră adeseori publicațiile în această limbă pretențioase și își publică lucrările cu rezultate negative în reviste naționale mai puțin accesibile.
-

Principiile meta-analizei

- Studiile « semnificative » adică pozitive nu pun probleme
 - Trebuie studiată reprezentativitatea eșantionului
 - Date ușor de "recoltat" (ușor de publicat , des citate)
 - 40 citări/ an S+ / 7 pe an S-
 - Studiile « non semnificative » pun mai multe probleme
 - Pot corespunde realității = nu există efect/legătură
 - Poate fi vorba de lipsă de putere statistică
 - Eșantion prea mic
 - Sunt mai dificil de publicat
-

Bias-ul de publicare



- Este necesar sa căutam TOATE studiile realizate
- Studiile mari sunt mai frecvent publicate
- Studiile publicate in « limba locală » sunt mai frecvent negative

Paradoxul lui Simpson

Corelația sau tendința întâlnită în diferite grupuri este inversată la combinarea acestora

Modele matematice

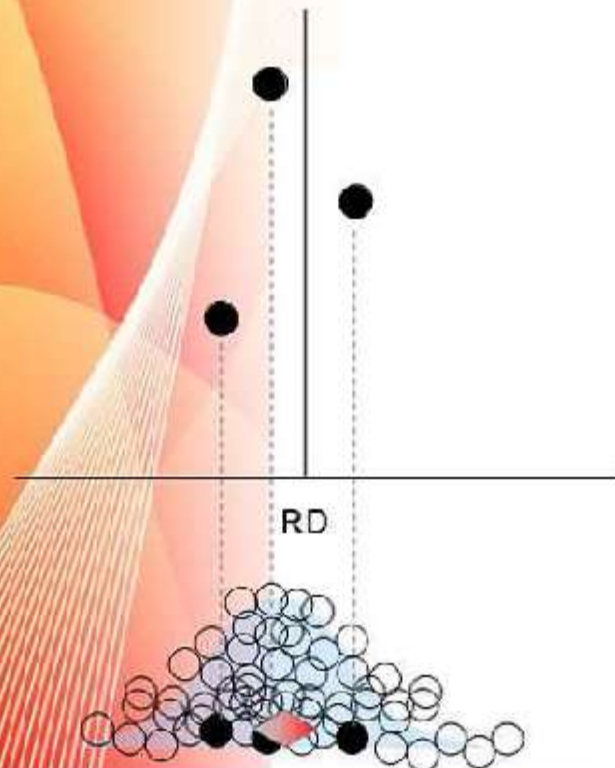
- **Fixed effect model** – toate studiile provin din aceeași distribuție statistică (adică diferențele dintre ele sunt datorate hazardului – intervalul de încredere mai îngust
- **Random effect model** – studiile provind din distribuții statistice diferite – interval de încredere mai larg

Cum estimam efectul unei interventii ?

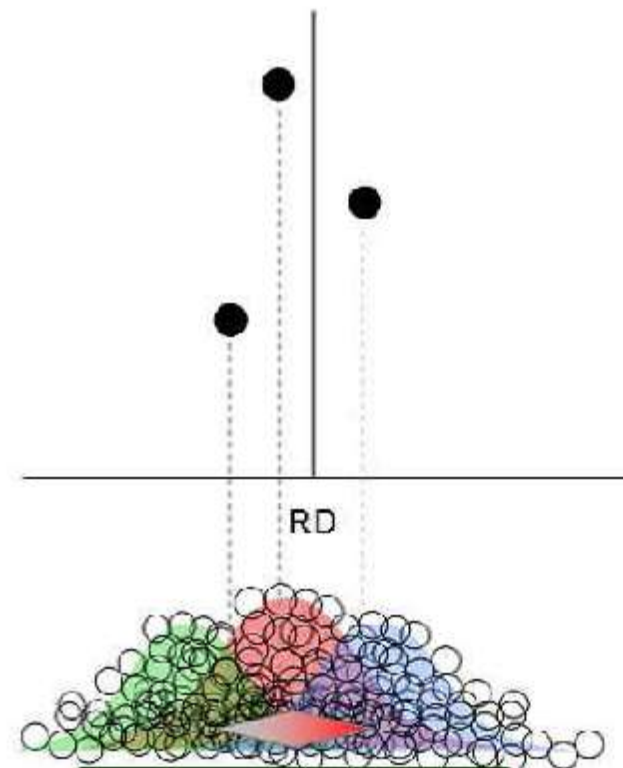
$$\text{Efectul estimat prin MA} = \text{Efect real al interventiei} + \text{Eroare aleatorie} + \text{Bias}$$

- Eroare aleatorie: redusă prin numărul de studii
 - Bias, eroare sistematică
 - depinde de calitatea studiilor
 - redus prin rigoarea metodologica a MA
-

Fixed and random effects models



Single, homogeneous source population

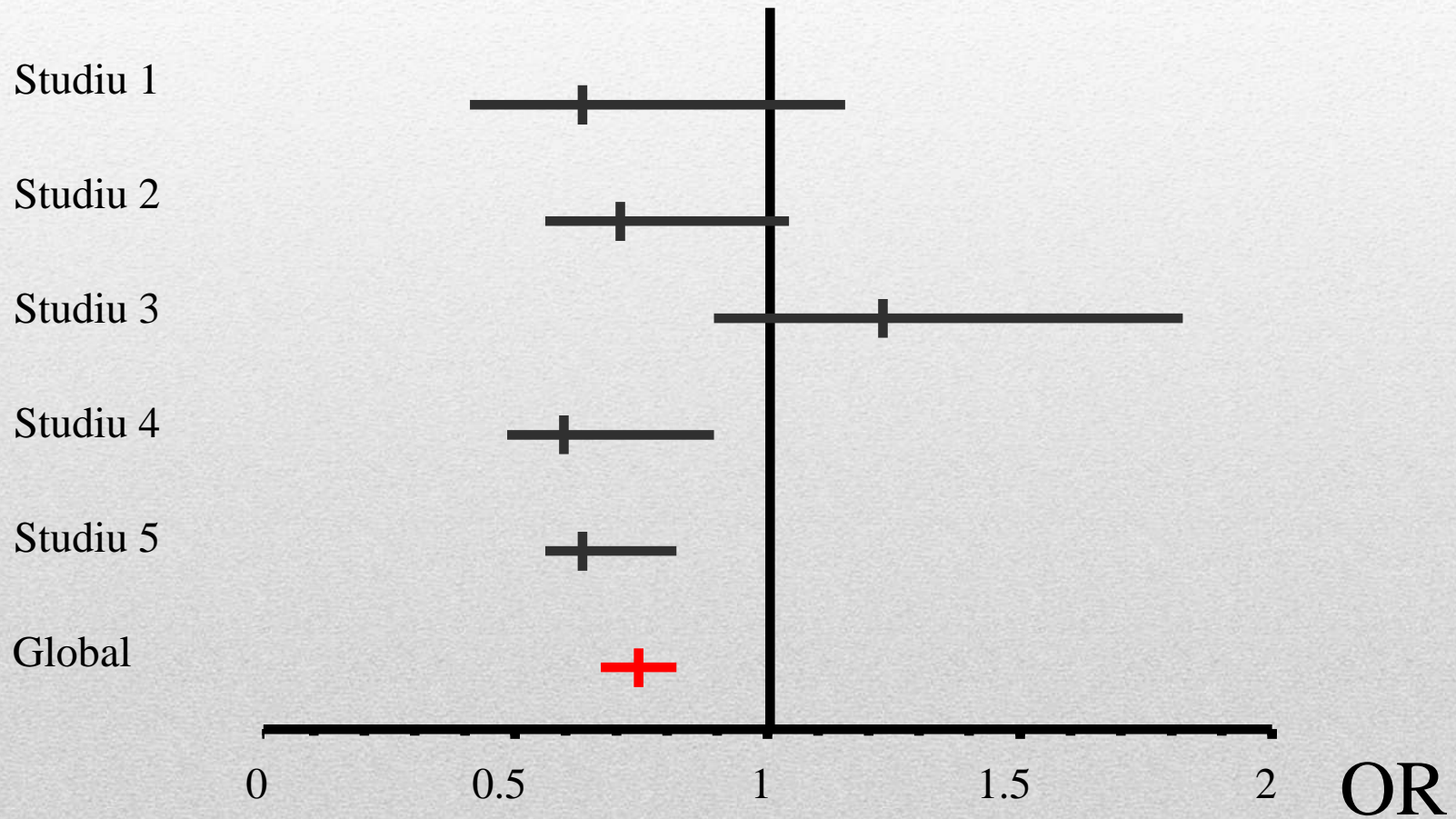


Multiple source populations

Rezultatele statistice

- Efectul comun al tratamentului
 - **Media ponderată de inversul varianței**
 - Cu cât un studiu este mai precis cu atât contribuția lui este mai mare
 - Calculul intervalului de încredere
 - Dacă un studiu este preponderent (ca efect) el poate masca celelalte studii = testarea « sensibilității »
 - Testarea omogeneității (test de heterogeneitate)
-

Prezentarea rezultatelor - Forest plot



Omogenitate – Heterogenitate

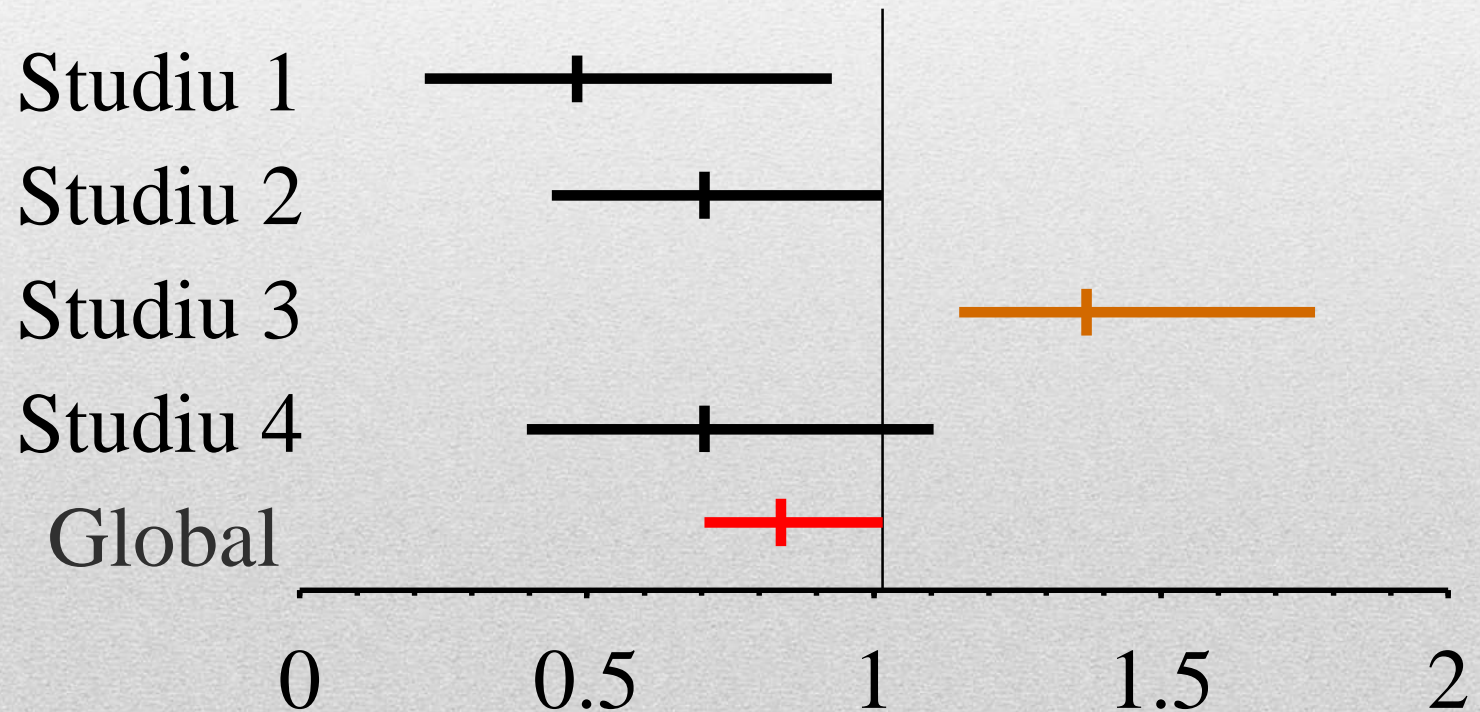
- Omogenitate
 - Exista o parte fixă comuna
 - Heterogenitate
 - Cel puțin un studiu nu are o parte fixă comună cu celelalte studii
-

Heterogenitate – omogenitate reprezentare grafica



Heterogenitate – omogenitate

reprezentare grafica



Tipuri de meta-analize

In privința tipului de studiu

- Analiza efectului unei intervenții (« tratament »)
- Studiul unui factor de risc
- Meta-analize diagnostice

In funcție de datele utilizate

- Meta-analize ce includ rezultatele de la studiile individuale
 - Meta-analiza ce folosește datele originale de la fiecare pacient
 - Ambele tipuri de date (« meta-analize ierarhice »)
 - Meta-analize prospective
-



Cum se realizeaza o metaanaliza

Cei 4 pași ai meta-analizei

- **Identificarea studiilor**
 - **Determinare eligibilității acestora**
 - **Includere**
 - **Excludere**
 - **Abstractizarea datelor din studii**
 - **Analiza statistică a datelor din studii**
-

Identificarea studiilor

- Planificare
 - Baze de date
 - Pubmed/Medline
 - Embase
 - Cochrane Review/Trials Register
 - Alte posibilitați
 - Bibliotecă
 - Referințe personale, emailuri
 - web, eg. Google (<http://scholar.google.com>)
-

Exemplu

*Poate fi utilizată **streptokinaza** ca mijloc de protecție împotriva decesului în **infarctul miocardic acut** ?*

Căutarea

- “streptokinase”[text word] **OR** “acute myocardial infarction”[text word]
 - Returnează **TOATE** articolele care conțin **FIE** streptokinase **FIE** acute myocardial infarction oriunde în text
 - MULTE
 - streptokinase [text word] **AND** “acute myocardial infarction” [text word]
 - Returnează doar articolele care conțin **AMBII** **TERMENI** streptokinase **ȘI** acute myocardial infarction oriunde în text
 - PUȚINE
-

Entrez PubMed - Mozilla

File Edit View Go Bookmarks Tools Window Help

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed Search

Home Bookmarks Google Personal MEPIS Media News Other

Entrez PubMed

NCBI PubMed National Library of Medicine NLM My NCBI Welcome arin2005. [Sign Out]

Entrez PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Field: **MeSH Terms**, Limits: **Publication Date from 2003 to 2004, Meta-Analysis, Humans**

- Enter one or more search terms, or click Preview/Index for advanced searching.
- Enter author names as smith jc. Initials are optional.
- Enter journal titles in full or as MEDLINE abbreviations. Use the Journals Database to find journal titles.

Baza de date

PubMed, a service of the National Library of Medicine, includes over 15 million citations for biomedical articles back to the 1950's. These citations are from MEDLINE and additional life science journals. PubMed includes links to many sites providing full text articles and other related resources.

Bookshelf Additions

Molecular Biology of the Cell, 4th Ed. and The Genetic Landscape of Diabetes are now available for interactive searching on the Bookshelf.

My NCBI

My NCBI has replaced the Cubby. It includes automatic e-mailing of search updates and filtering search results.

A tab format is now used for features, e.g., Limits, and search results include an All tab and two default filter tabs indicating the

Utilizați atât **PUBMED** cât și **MESH** pentru termenii căutării. Alegeți **PUBMED** pentru legatura la articole gratuite!

OpenOffice The GIMP Entrez Pub untitled.png 4:05 02/04/05

Abstractizarea datelor

- Spreadsheet (Excel, OpenOffice Calc)
 - Pentru fiecare studiu:
 - Nume
 - Autori, an
 - Participanți care au intrat în grupul experimental
 - Participanți în grupul de control
 - Participanți cu efectul pozitiv în grupul de control
 - Participanți cu efectul pozitiv în grupul experimental
-

Spreadsheet – 22 de studii

Microsoft Excel - strep1

File Edit View Insert Format Tools Data Window Help

D28 =

	A	B	C	D	E	F	G
1	trial	trialnam	year	pop1	deaths1	pop0	deaths0
2	1	Fletcher	1959	12	1	11	4
3	2	Dewar	1963	21	4	21	7
4	3	1st Europe	1969	83	20	84	15
5	4	Heikinheim	1971	219	22	207	17
6	5	Italian	1971	164	19	157	18
7	6	2nd Europe	1971	373	69	357	94
8	7	2nd Frankf	1973	102	13	104	29
9	8	1st Austra	1973	264	26	253	32
10	9	NHLBI SM	1974	53	7	54	3
11	10	Valere	1975	49	11	42	9
12	11	Frank	1975	55	6	53	6
13	12	UK Collab	1976	302	48	293	52
14	13	Klein	1976	14	4	9	1
15	14	Austrian	1977	352	37	376	65
16	15	Lasierra	1977	13	1	11	3
17	16	N German	1977	249	63	234	51
18	17	Witchitz	1977	32	5	26	5
19	18	2nd Austra	1977	112	25	118	31
20	19	3rd Europe	1977	156	25	159	50
21	20	ISAM	1986	859	54	882	63
22	21	GISSI-1	1986	5860	628	5852	758
23	22	ISIS-2	1988	8592	791	8595	1029

Nume autori

an

Participanți care au intrat în grupul experimental

Participanți cu efectul căutat în grupul de control

Participanți în grupul de control

Participanți cu efectul cautat în grupul experimental

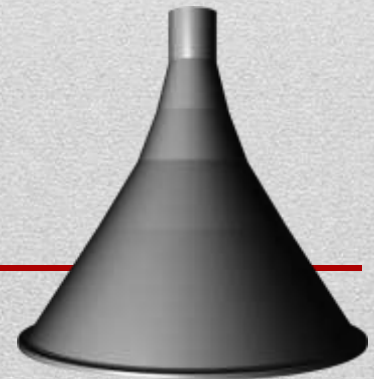
Analiza statistică

- 3 calcule principale
 - Effect Size – Dimensiunea efectului (Odds Ratio)
 - Varianța cu un IC de 95%
 - Testarea heterogenității
 - Verificarea heterogenității dacă există
- Două grafice

- Forest Plot – Pădure



-
- Funnel Plot - Pâlnie

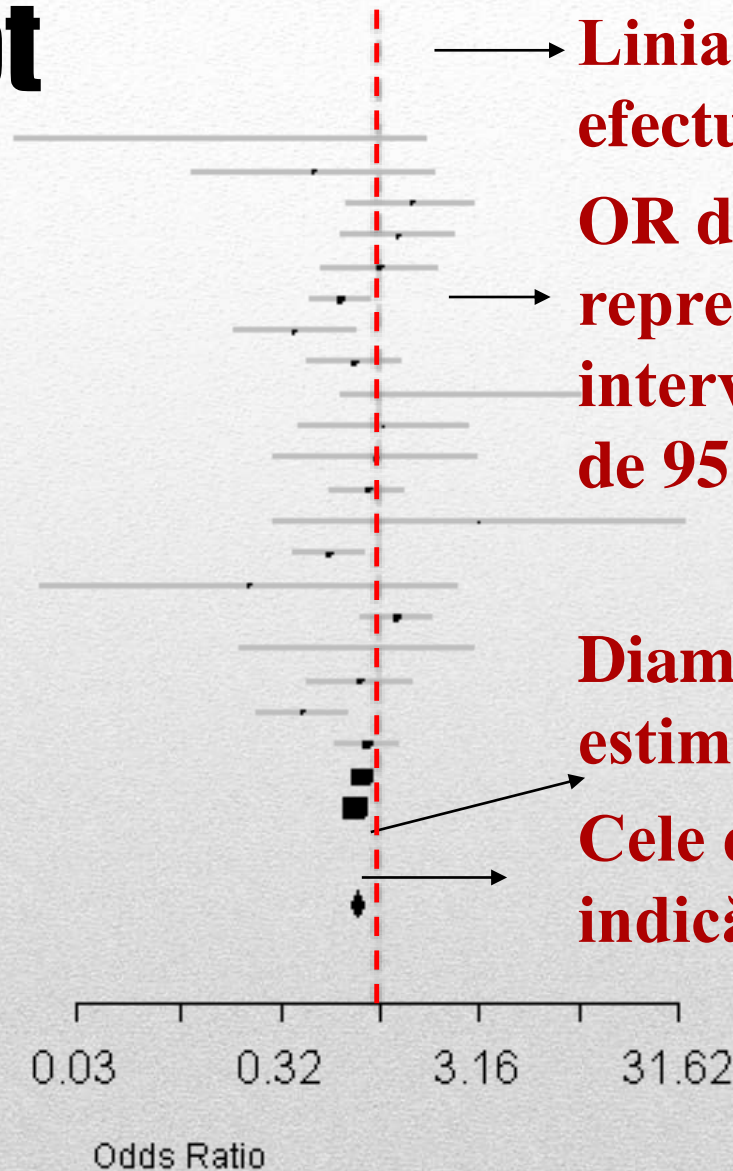


Forest Plot

Study Reference

Eletcher
Dewar
1st European
Heikinheimo
Italian
2nd European
2nd Frankfurt
1st Australian
NHLBI SMT
Valere
Frank
UK Collab
Klein
Austrian
Casierra
N German
Witchitz
2nd Australian
3rd European
ISAM
GISSI-1
ISIS-2

Summary



Linia punctată indică efectul nul

OR din fiecare studiu este reprezentat împreună cu intervalul de confidență de 95%

Diamantul de jos estimează efectul cumulat
Cele două vârfuri laterale indică IC de 95%

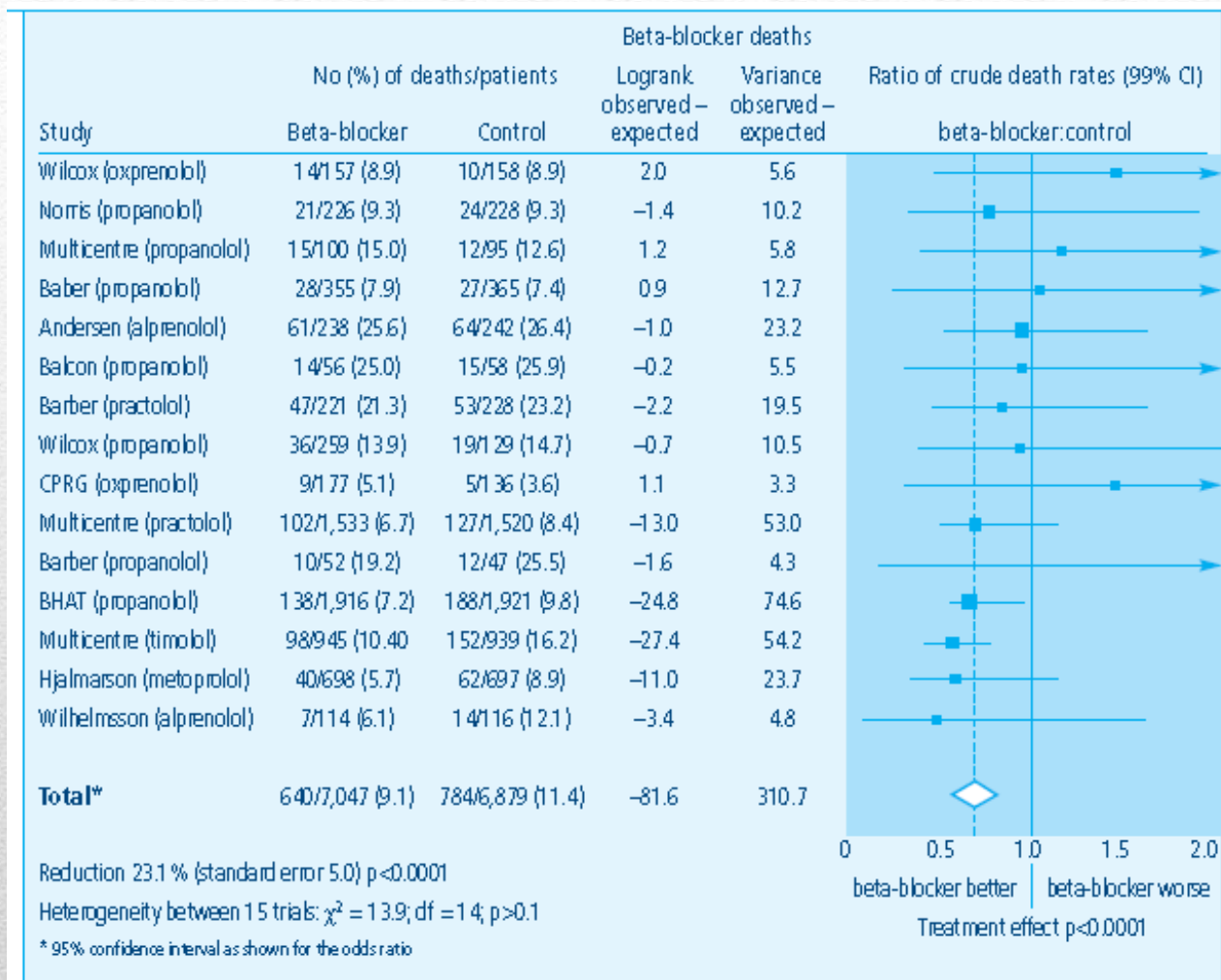
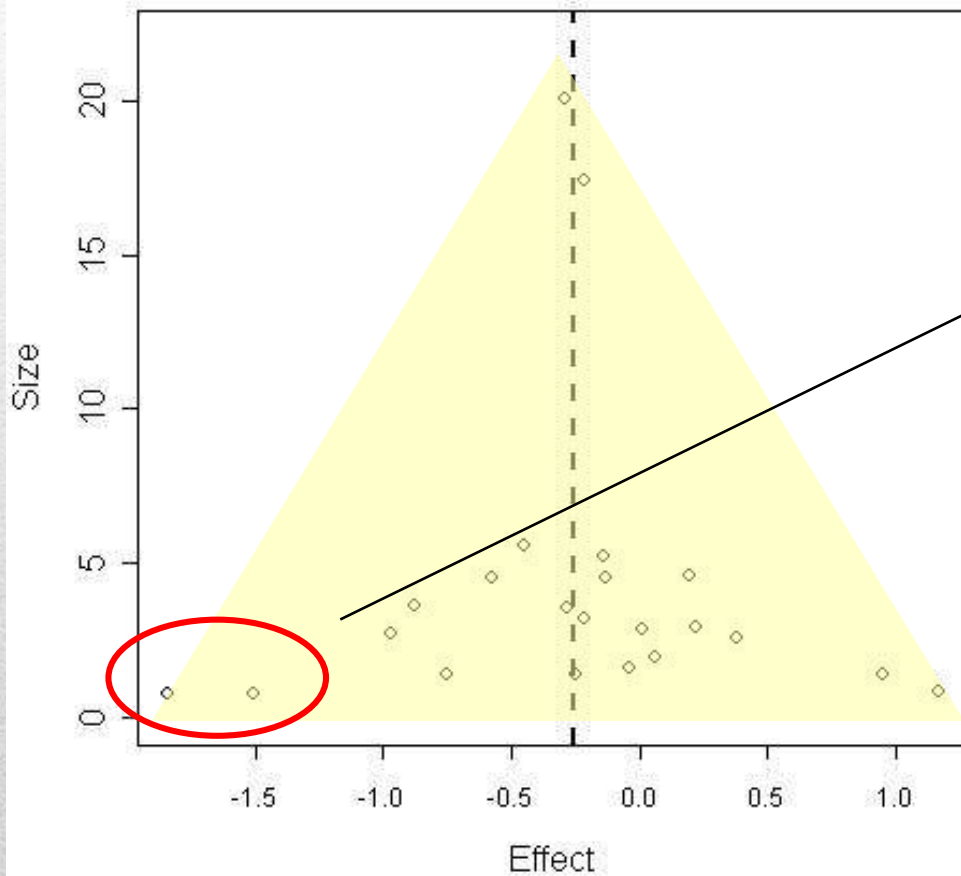


Figure 8.2.10. Summary of the results of the 15 trials

Funnel Plot: ce și cum să citești

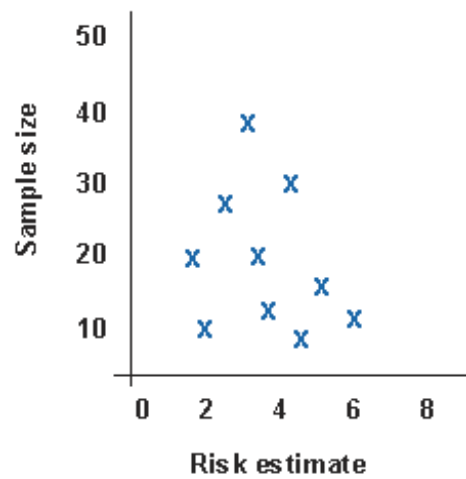


Reprezintă dimensiunea
efectului relativ la
dimensiunea eșantionului
folosit de fiecare studiu

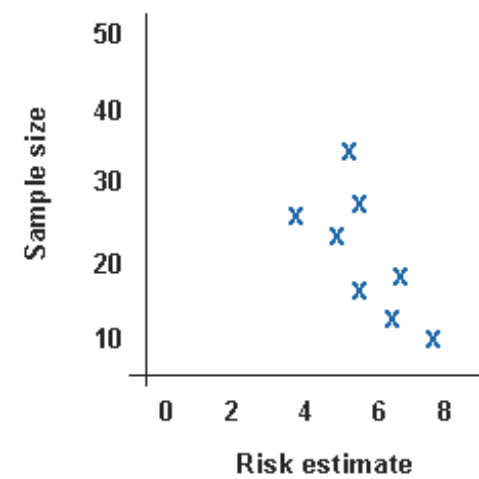
Prima privire o aruncăm în
COLȚURILE DE JOS

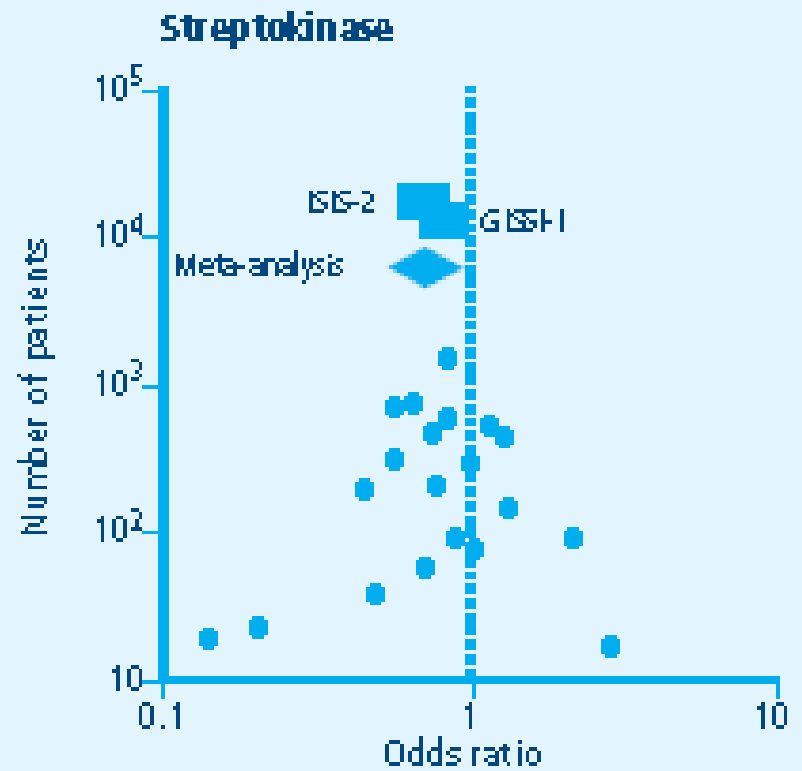
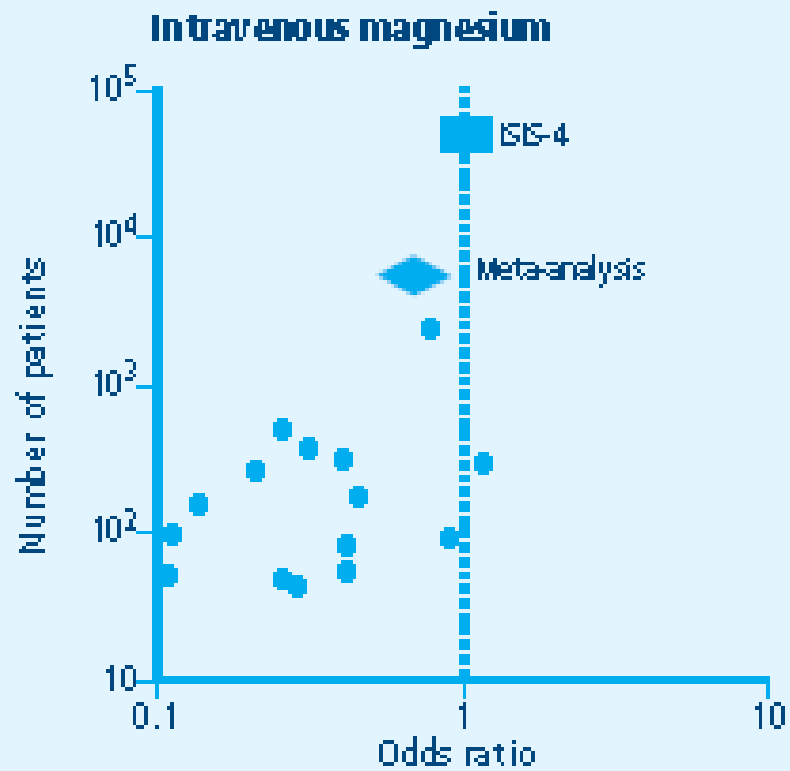
Dacă unul este **LIBER**,
aceasta indică un “**BIAS DE
PUBLICARE**”

A



B





Software statistic pentru meta-analiză

- **Software gratuit:**
 - **EpiMeta:** din Epi Info
 - **Revman:** de la Cochrane Collaboration
 - **R**
 - **Cu plată**
 - **meta module din STATA**
-

Avantajele metaanalizei

- Sintetizarea unei mase importante de informație
 - Testare statistică privind factorii «perturbatori» și mărimea efectului în diverse studii
 - Generalizare mai « bună »
 - O mai bună estimare a efectului real al intervenției
 - Mai aproape de efectul în practica de zi cu zi
 - Posibilitatea de a evalua și explica diferența între studii
 - Realizarea unor analize de subgrup
 - Putere statistică mai ridicată (permite uneori generarea unei concluzii acolo unde studiile individuale nu au putut transa)
-

Avantajele metaanalizei

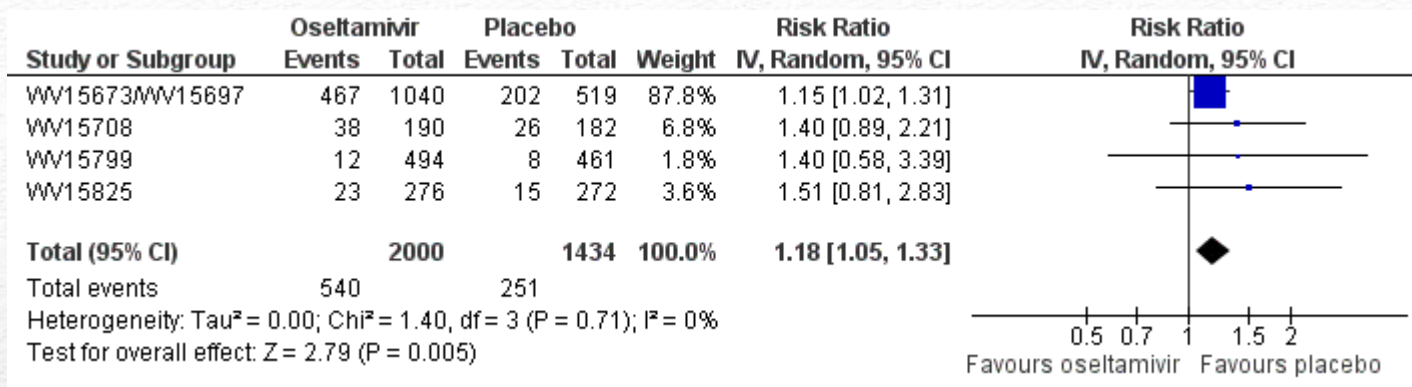
- Reconcilierea rezultatelor discordante
 - Evaluarea comparativă a unui studiu față de celelalte (heterogeneitate /analiza sensibilității)
 - Constatarea lipsei de date fiabile și a modului în care studiile ulterioare ar trebui să abordeze subiectul
 - Poate uneori răspunde la întrebări care nu au fost adresate în studiile individuale
 - Găsirea unor elemente care să explice heterogenitatea între studii
 - Foarte puțin util pentru efectele secundare (cele rare) !!!!
 - Stabilirea premiselor studiilor de confirmare
-

Meta analiza: de reținut în 5 idei

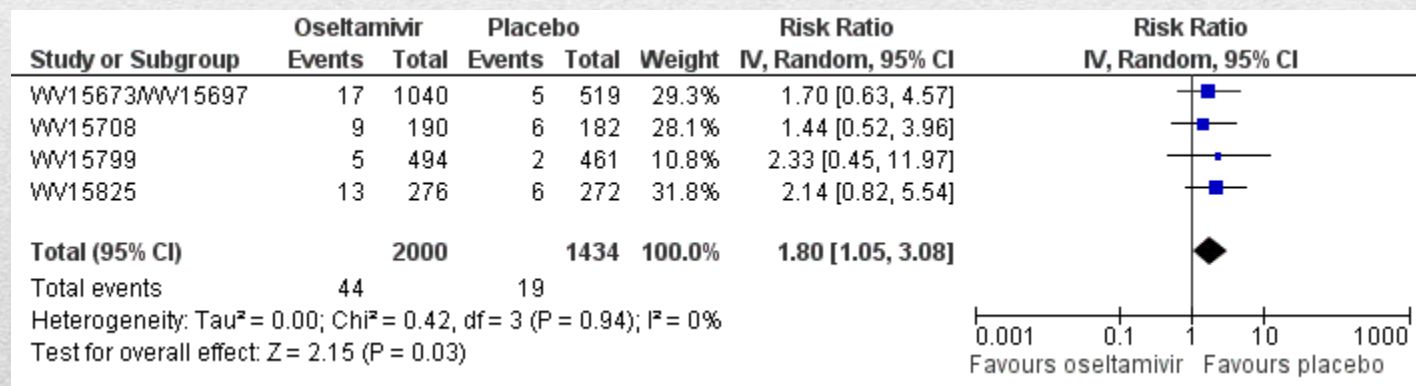
- Este o metodă statistică de combinare a rezultatelor mai multor studii care se adresează unei probleme similare.
 - Rezultatele obținute constituie o estimare mai bună a efectului real decât cele care rezultă din studii unice.
 - În timp ce studiile «clasice» se concentrează asupra gradului de semnificație a rezultatelor (semnificativ/non-semnificativ) meta-analiza este orientată mai degrabă spre a vedea care este direcția și magnitudinea efectului
 - Validitatea ei depinde de calitatea sintezei sistematice pe care se realizează
 - O metaanaliză bună ține seama de:
 - Regăsirea tuturor studiilor relevante
 - Verificarea heterogenității
 - Analiza de sensibilitate
-

The Tamiflu scandal

- How on earth, you might reasonably ask, has a drug of such startlingly limited use managed to get to this position?
 - The answer is depressingly simple: Roche and GlaxoSmithKline didn't release their data. The Cochrane Library has, after years of trying, got hold of 20 Roche studies into Tamiflu and 24 GSK studies into Relenza. Fiona Godlee, the BMJ's editor, says that "This review is the result of many years of struggles to access and use trial data, which was previously unpublished and even hidden from view." But the data had already existed, and was simply sitting in Roche and GSK's vaults. None of the information used to create this review is, in itself, new. It's all been around for years. The only thing that's new is that people outside the companies that make the drugs have access to it. And it's taken the Cochrane Library years of arguing with Roche to get it; the company, at first, insisted on confidentiality agreements, and then only gave snippets of data. Credit to them, I suppose, for releasing it at last.
-

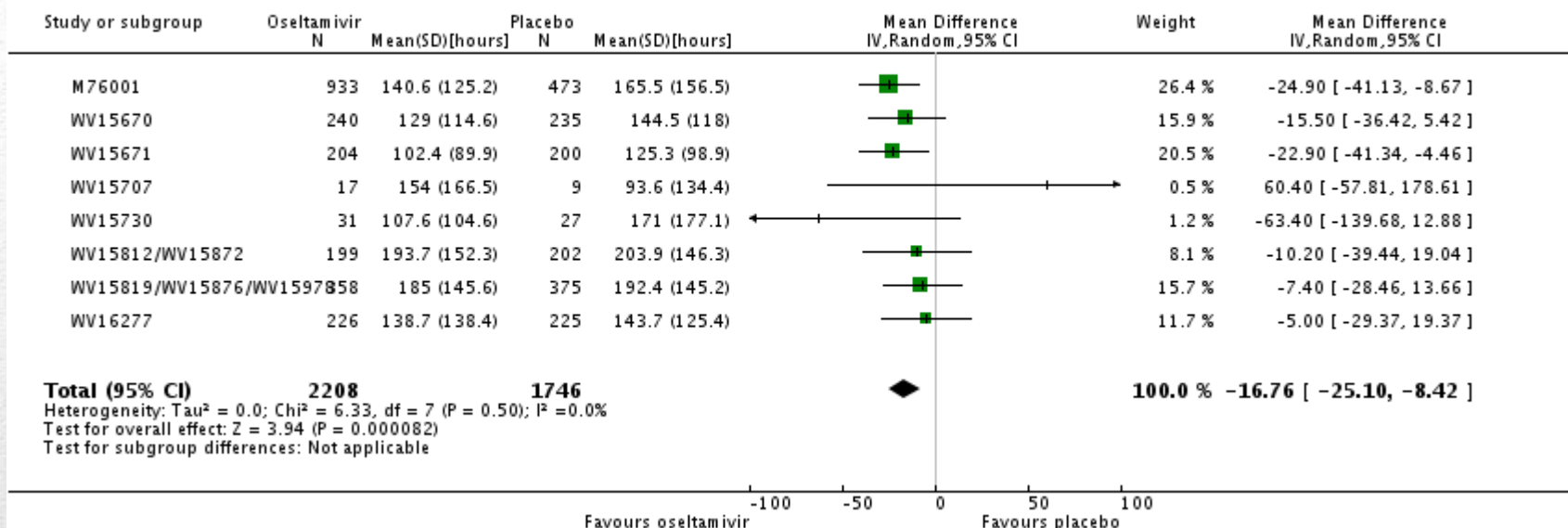


Forest plot of comparison: 2 Oseltamivir versus placebo for prophylaxis, outcome: 2.19
Adverse events: headache in adult prophylaxis (on-treatment)



Forest plot of comparison: 2 Oseltamivir versus placebo for prophylaxis, outcome: 2.54 Adverse events: psychiatric body system in adult prophylaxis (on- and off-treatment).

Review: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children
 Comparison: 1 Oseltamivir versus placebo for treatment
 Outcome: 1 Time to first alleviation of symptoms in adult treatment (ITT population)



Comparison 1 Oseltamivir versus placebo for treatment, Outcome 1 Time to first alleviation of symptoms in adult treatment (ITT population).

-16,76 ore!!!!!!



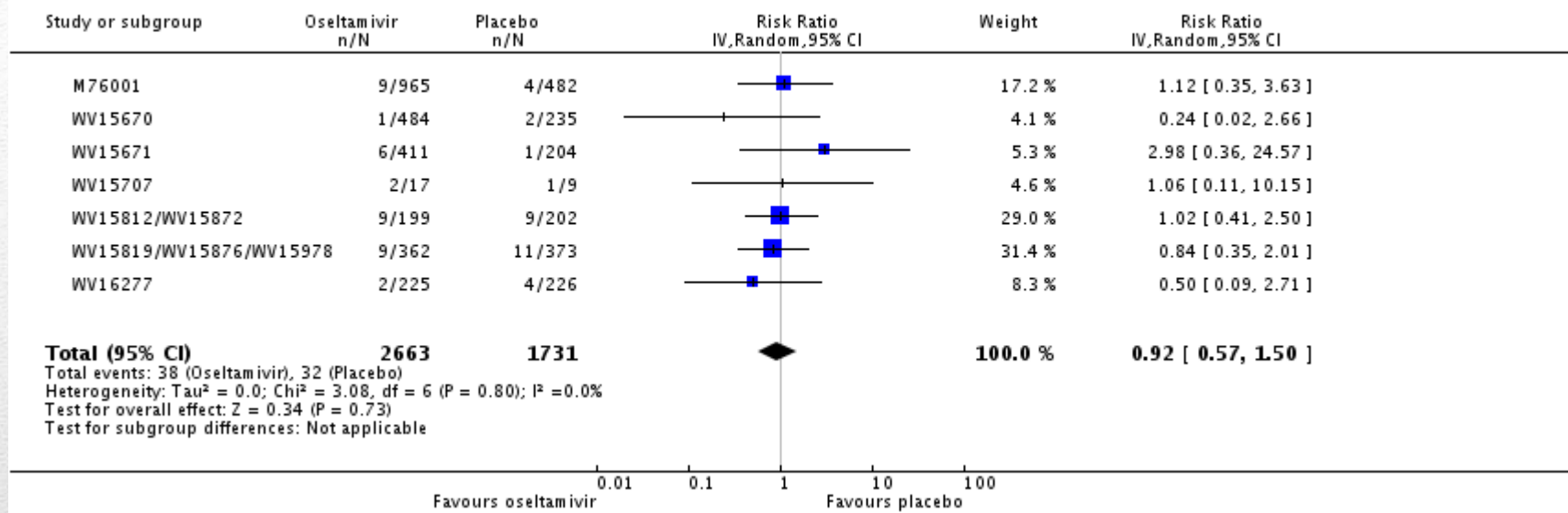
TamiFlu 75 mg ★

75,17 RON

Mod de Prezentare Ce este Tamiflu? Tamiflu este un medicament antiviral care este utilizat pentru tratamentul gripei.

Este disponibil sub formă de capsule (g)

Review: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children
 Comparison: 1 Oseltamivir versus placebo for treatment
 Outcome: 2 Hospital admission in adult treatment (safety population)



Analysis 1.2. Comparison 1 Oseltamivir versus placebo for treatment, Outcome 2 Hospital admission in adult treatment



Paracetamol 500 mg 20 tablete ★

5,25 RON

1. Ce este Paracetamol 500 mg și pentru ce se utilizează Paracetamol? Paracetamol este un medicament cunoscut sub denumirea de analgezice-antipiretice. Paracetamol este utilizat pentru a trata durerea și febra.

< Previous Article

Volume 385, No. 9979, p1729–1737, 2 May 2015

Next Article >

Access this article on [ScienceDirect](#)



Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

Joanna Dobson, MSc, Prof Richard J Whitley, MD, Prof Stuart Pocock, PhD, Prof Arnold S Monto, MD

Published Online: 29 January 2015



519

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1) | CrossMark

Article Info

Summary Full Text Tables and Figures References Supplementary Material

Summary

Background

Despite widespread use, questions remain about the efficacy of oseltamivir in the treatment of influenza. We aimed to do an individual patient data meta-analysis for all clinical trials comparing oseltamivir with placebo for treatment of seasonal influenza in adults regarding symptom alleviation, complications, and safety.

Methods

We included all published and unpublished Roche-sponsored randomised placebo-controlled, double-blind trials of 75 mg twice a day oseltamivir in adults. Trials of oseltamivir for treatment of naturally occurring influenza-like illness in adults reporting at least one of the study outcomes were

Article Options

- PDF (655 KB)
- Download Images(.ppt)
- Email Article
- Add to My Reading List
- Export Citation
- Create Citation Alert
- Cited by in Scopus (35)
- Request Permissions

Linked Articles

COMMENT
[Influenza: the rational use of oseltamivir](#)

DEPARTMENT OF ERROR
[Department of Error](#)

DEPARTMENT OF ERROR
[Department of Error](#)

CORRESPONDENCE
[Oseltamivir for influenza](#)

CORRESPONDENCE
[Oseltamivir for influenza](#)

CORRESPONDENCE

Figure 2

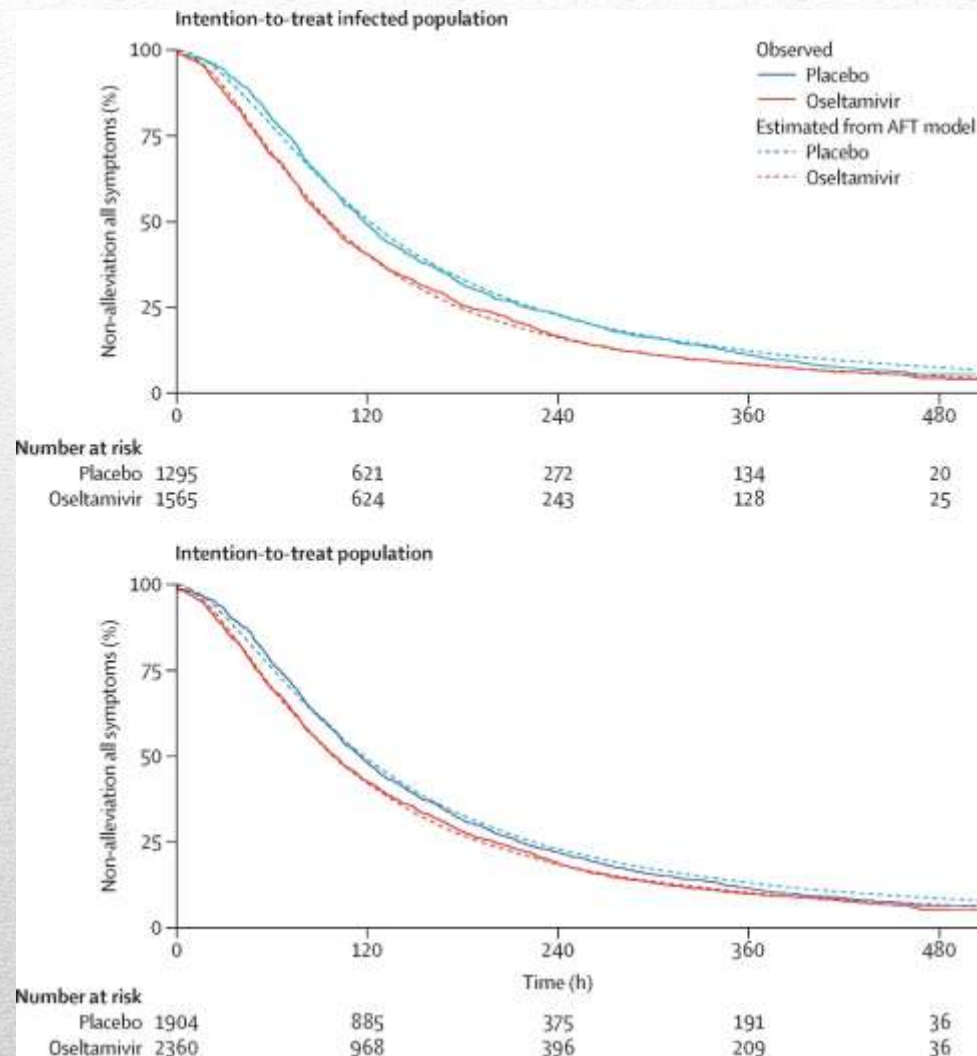


Figure 5

