

# Metaanalýza

**Metaanalýza** je vědecká metoda, která souhrnně **kvantitativně analyzuje data z více nezávislých studií**. Cílem je identifikace a kvantifikace převažujících trendů nebo zjištění příčin rozdílných závěrů prací. Souvisejícím pojmem je systematický přehled, což je kvalitativní analýza a syntéza více nezávislých studií, které zkoumají danou oblast.

Zjednodušený postup při zpracování metaanalýzy lze shrnout do následujících kroků:

1. definice zkoumané otázky,
2. vyhledání všech (i nepublikovaných) prací,
3. z nich výběr všech vyhovujících studií,
4. extrakce dat,
5. posouzení homogenity dat, snaha o její zvýšení,
6. vlastní analýza.

Tento článek se věnuje aplikaci metaanalýz v medicíně, kde jsou **součástí EBM**. Je ale vhodné zmínit, že metaanalýzy jsou hojně využívány i mimo lékařské obory.

## Význam metaanalýz

Pokud je metaanalýza provedena správně, **poskytne mnohem přesnější a objektivnější údaje než jednotlivé analyzované studie**, sníží výskyt falešně negativních výsledků, zjistí příčiny rozdílných závěrů některých prací a umožní testování hypotéz. Nevýhodou metaanalýz je velká časová náročnost jejich vypracování. <sup>[1][2]</sup>

## Postup tvorby metaanalýzy

 *Podrobnější informace naleznete na stránce [Systematický přehled](#).*

Metaanalýza je kvantitativní součástí systematického přehledu.

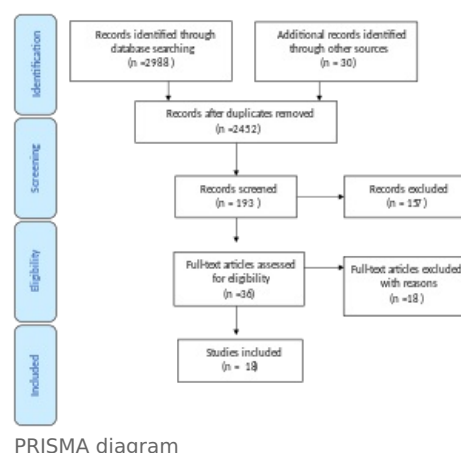
## Definice problematiky

V každé metaanalýze musí být zřetelně popsáno, jaký problém je analyzován, jací účastníci studií byli vybráni, jaký je finální výsledek atd. Pro ujasnění těchto klinických otázek se s výhodou využívá metodika známá jako **PICO systém**. <sup>[3]</sup>

## Vyhledávání literatury

Pro vyhledání odpovídajících studií jsou primárně využívány knihovní databáze, které umožňují identifikaci oficiálně publikovaných studií. Mezi nejznámější patří Pubmed (MEDLINE) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) a ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>).

Nicméně studie dostupné na těchto portálech tvoří pouze zlomek vědeckého materiálu k danému tématu – mnoho dat je zveřejněno např. v rámci knižních titulů, popř. některé práce nejsou oficiálně zveřejněné vůbec. Zvláště v případech, kdy prokazovaná hypotéza nebyla prací potvrzena. Tvorba metaanalýzy přepokládá **získání co největšího spektra relevantních dat**, se kterými je následovně možné pracovat. Proto je nutné pečlivě vyhledávat i ve zdrojích mimo zmíněné hlavní databáze. <sup>[4]</sup>



PRISMA diagram

Aby bylo možné jednotlivé kroky identifikace relevantních studií zpětně dohledat (a upřesnit nebo zkontrolovat), je důležité vyhledávání literatury náležitě zaznamenat. Nejčastěji se pro tento účel využívá volně dostupný **PRISMA** (<http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>) **diagram**, do kterého autor metaanalýzy číselně a slovně popíše detaily vyhledávání. <sup>[5]</sup>

## Výběr vhodných studií

Po identifikaci jednotlivých studií je nutné si stanovit **kritéria** (např. minimální počet účastníků studie, jejich věk či design studie atd.), dle kterých je nastaveno vyselektování pouze těch nejvhodnějších citací pro danou metaanalýzu. V anglické literatuře se pro označení těchto kritérií používá velmi známý termín *eligibility criteria*.

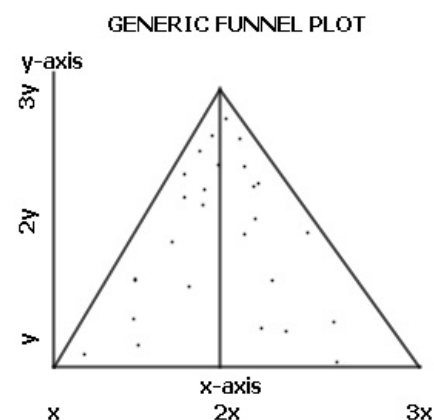
## Metodická zkreslení

Nebezpečím, které může ohrozit věrohodnost celé metaanalýzy, je vliv systematických a metodických chyb. Příklady těchto chyb naleznete v samostatném článku o zdrojích chyb ve vědeckých studiích, který se jim detailně věnuje. Zhodnocení metodického zkreslení jednotlivých studií je zásadním krokem v tvorbě nejenom metaanalýz, ale také systematických přehledů <sup>[6]</sup>. Existuje široké spektrum nástrojů, pomocí kterých lze toto zkreslení posoudit, jmenovitě uvedeme pár příkladů:

- Cochrane Risk of Bias Tool (<https://www.riskofbias.info>) – nejznámější a nejpoužívanější nástroj, lze jej aplikovat na různé typy studií;
- Newcastle-Ottawa Scale ([http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)) – aplikovatelný pouze pro kohortové studie nebo kazuistiky, je nutné si individuálně stanovit jednotlivé parametry dle charakteru metaanalýzy;
- QUADAS-2 (<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>) – nástroj pro posouzení kvality studií zaměřujících se na přenos diagnostických testů;
- AMSTAR ([https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)) – velmi jednoduchý nástroj, využívá se zejména pro systematické přehledy. <sup>[7]</sup>

Pro posouzení případného metodického zkreslení (bias) se používá *trychtýřový graf* ([https://en.wikipedia.org/wiki/Funnel\\_plot](https://en.wikipedia.org/wiki/Funnel_plot)). Velikost vzorku každé primární studie se vynese proti velikosti jejího účinku. Trychtýřové grafy se běžně používají v systematických přehledech a metaanalýzách. Pokud nedochází k systematickým zkreslením publikací, pak by studie s vyšší přesností měly být v grafu vyneseny poblíž průměru a studie s nižší přesností by měly být rovnoměrně rozloženy na obě strany od průměru, takže distribuce studií v grafu má tvar trychtýře. Asymetrie trychtýřového grafu naznačuje zkreslení metaanalýzy <sup>[8]</sup>.

Příklad asymetrického a symetrického trychtýřového grafu je možno nalézt zde: ([https://www.researchgate.net/publication/318995857\\_Methodological\\_Standards\\_for\\_Meta-Analyses\\_and\\_Qualitative\\_Systematic\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/318995857_Methodological_Standards_for_Meta-Analyses_and_Qualitative_Systematic_Review))



Ukázka trychtýřového (nálevkového) grafu, který nevykazuje žádné zkreslení metaanalýzy. Každá tečka představuje studii (např. Měření účinku určitého léku); osa „y“ představuje přesnost studie (např. počet pacientů ve studii) a osa „x“ ukazuje výsledek studie (např. měřený průměrný účinek léčiva).

s\_of\_Cardiac\_Prevention\_and\_Treatment\_Studies\_A\_Scientific\_Statement\_From\_the\_American\_Heart\_Association/figures?lo=1)

## Práce s daty

Jakmile máme finální studie (náležitě ohodnocené a splňující stanovená kritéria), následuje samotná práce s informacemi v nich obsažených. Prvně je nutné si stanovit, jaká data jsou pro naši metaanalýzu důležitá a ta následně extrahovat. Zpracování těchto dat je možné provést pomocí statistických programů, např. pomocí veřejně dostupného a bezplatného OpenMeta(Analyst) (<http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>).

Finální interpretace výsledků se nejčastěji převádí do **grafického znázornění** v podobě tzv. "lesního grafu" (forest plot).

## Význam diskuze

Diskuze je nepostradatelnou součástí vědeckých publikací a v metaanalýzách tomu není jinak. Diskuze by měla **popisovat veškeré nedostatky**, které byly v průběhu tvorby metaanalýzy identifikovány. Popsání slabých stránek a limitací u analyzovaných studií je fundamentální, neboť právě z jejich dat je finální statistická analýza tvořena – pokud by výzkumníci nevědomky pracovali s omezeně platnými nebo zkreslenými daty, výsledky dané metaanalýzy by byly automaticky rovněž zkreslené.

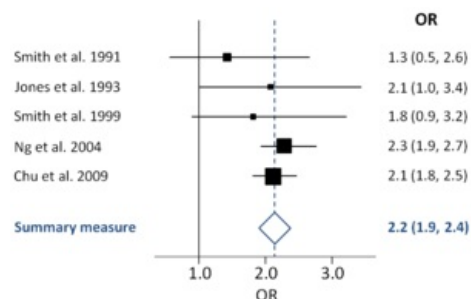
Kromě toho diskuze slouží k **objasnění a porovnání** případných rozdílů mezi metaanalýzami, které se věnují stejnému či podobnému tématu. Pokud jsou tyto rozdíly přítomny, je nutné vysvětlit, z jakých důvodů k tomuto stavu došlo.

## Závěr

Závěry metaanalýzy mohou být neplatné, pokud jsou výsledky v primárních studiích navzájem statisticky nekompatibilní (*statistická heterogenita*), nebo pokud se objekty výzkumu významně liší (*klinická heterogenita*). Pokud studie navzájem vykazují *statistickou* nebo *klinickou heterogenitu*, nelze výsledky primárních studií matematicky agregovat.



Vizualizace extrahování a kombinování dat při metaanalýze



Příklad lesního grafu pěti fiktivních studií zkoumajících poměr šancí (černé čtverce, velikostí úměrné vahám v metaanalýze), se souhrnnou hodnotou (kosočtverec a středová čára) a odpovídajícím intervalem spolehlivosti (postranní hroty kosočtverce) a plnou svislou čarou ukazující "pozici bez účinku". Vlevo jsou názvy (fiktivních) studií a v pravo číselné hodnoty poměrů šancí (OR) a intervaly jejich spolehlivosti.

K zavádějícím výsledkům může metaanalýza přivést neúplný nebo zaujatý výběr primárních studií. K tomu dochází hlavně proto, že ve srovnání se studiemi s negativními výsledky budou studie s pozitivními výsledky pravděpodobněji publikovány, publikovány v angličtině a uvedeny v citačních databázích.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Zdroje chyb ve vědeckých studiích.*

## Odkazy

### Související články

- Medicína založená na důkazech
- Systematický přehled
- Zdroje chyb ve vědeckých studiích
- Odds ratio
- Konfidenční intervaly
- Epidemiologie

### Externí odkazy

- Přednáška pojednávající o systematických přehledech a metaanalýzách (<https://www.youtube.com/watch?v=aG7jvwDNXtk>)
- Návod pro tvorbu metaanalýzy (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3102/0034654319877153>)
- Veřejně dostupný software pro výpočty a ucelení informací o tvorbě metaanalýz (<https://www.ericim.eu/research-support/meta-essentials/>)
- Sekundární analýza dat a metaanalýza (WikiSofia) ([https://wikisofia.cz/wiki/21.\\_Sekund%C3%A1rn%C3%AD\\_anal%C3%BDza\\_dat\\_a\\_metaanal%C3%BDza](https://wikisofia.cz/wiki/21._Sekund%C3%A1rn%C3%AD_anal%C3%BDza_dat_a_metaanal%C3%BDza))
- Aktualizovaný PRISMA diagram ke stažení (<http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>)
- Příklady otázek s výběrem odpovědí v medicíně založené na důkazech (<https://pmj.bmj.com/content/76/899/594>)
- Práce s metodickým zkreslením studií, praktická aplikace ([https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm))
- Bias v metaanalýze zjištěný jednoduchým grafickým testem (<https://www.bmj.com/content/315/7109/629>)
  - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2127453/>
- Cochrane Risk of Bias Tool (<https://www.riskofbias.info>)
- Newcastle-Ottawa Scale ([http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp))
- QUADAS-2 (<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>)
- AMSTAR ([https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php))
- OpenMeta(Analyst) (<http://www.cebm.brown.edu/openmeta/>)

### Použitá literatura

- BENCKO, Vladimír, et al. *Epidemiologie : výukové texty pro studenty 1. LF UK*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2002. 168 s. s. 57-58. ISBN 80-246-0383-7.
- HENDL, Jan. *Přehled statistických metod zpracování dat : analýza a metaanalýza dat*. - vydání. Portál, 2004. 583 s. ISBN 9788071788201.
- BORENSTEIN, Michael. *Introduction to Meta-Analysis*. - vydání. Wiley, 2009. 421 s. ISBN 9780470057247.
- TU, Yu-Kang a Darren GREENWOOD. *Modern Methods for Epidemiology*. - vydání. Springer Science & Business Media, 2012. 316 s. ISBN 9789400730243.
- PALMOWSKI, Andriko a Sabrina M. NIELSEN. Pitfalls in meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2019, roč. 2, vol. 28, s. 617-618, ISSN 0925-4692. DOI: 10.1007/s10787-019-00606-4 (<http://dx.doi.org/10.1007/s10787-019-00606-4>).
- BAKER, W. L., C. MICHAEL WHITE a J. C. CAPPELLERI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *International Journal of Clinical Practice*. 2009, roč. 10, vol. 63, s. 1426-1434, ISSN 1368-5031. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x (<http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x>).
- SIDDAWAY, Andy P., Alex M. WOOD a Larry V. HEDGES. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology*. 2019, roč. 1, vol. 70, s. 747-770, ISSN 0066-4308. DOI: 10.1146/annurev-psych-010418-102803 (<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>).

### Reference

1. EGGER, M a G D SMITH. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ* [online]. 1997, vol. 315, no. 7119, s. 1371-4, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2127866/?tool=pubmed>>. ISSN 0959-535X (print), 0959-8138.
2. LEE, Young Ho. An overview of meta-analysis for clinicians. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2018, roč. 2, vol. 33, s. 277-283, ISSN 1226-3303. DOI: 10.3904/kjim.2016.195 (<http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2016.195>)

kjim.2016.195).

3. BROWN, David. A Review of the PubMed PICO Tool: Using Evidence-Based Practice in Health Education. *Health Promotion Practice*. 2019, roč. 4, vol. 21, s. 496-498, ISSN 1524-8399. DOI: 10.1177/1524839919893361 (<http://dx.doi.org/10.1177/1524839919893361>).
4. SIDDAWAY, Andy P., Alex M. WOOD a Larry V. HEDGES. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology*. 2019, roč. 1, vol. 70, s. 747-770, ISSN 0066-4308. DOI: 10.1146/annurev-psych-010418-102803 (<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>).
5. LIBERATI, Alessandro, Douglas G. ALTMAN a Jennifer TETZLAFF. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009, roč. 10, vol. 62, s. e1-e34, ISSN 0895-4356. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>).
6. LIN, Lifeng a Haitao CHU. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2017, roč. 3, vol. 74, s. 785-794, ISSN 0006-341X. DOI: 10.1111/biom.12817 (<http://dx.doi.org/10.1111/biom.12817>).
7. PAGE, Matthew J, Joanne E MCKENZIE a Julian P T HIGGINS. Tools for assessing risk of reporting biases in studies and syntheses of studies: a systematic review. *BMJ Open*. 2018, roč. 3, vol. 8, s. e019703, ISSN 2044-6055. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019703 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019703>).
8. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629, dostupné také z <https://www.bmj.com/content/315/7109/629>