

Pregledni prispevek/Review article

POMEN METAANALIZE V MEDICINI

META-ANALYSIS IN MEDICINE

Leon Ščuka

Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska 56, 1000 Ljubljana

Prispelo 2004-09-13, sprejeto 2004-11-15; ZDRAV VESTN 2005; 74: 39-48

Ključne besede: metaanaliza; sistematični pregled; medicina; metodologija**Izveček** – Izhodišča. Metaanaliza je metoda pregledovanja in kombiniranja rezultatov več neodvisnih kliničnih raziskav. Poimenovanje metaanaliza je prvi uporabil Glass leta 1976, ko je s sodelavko Mary Lee Smith statistično združil rezultate 375 študij, ki so obravnavale učinkovitost psihoterapije.

Metaanaliza ima poseben pomen pri potrjevanju učinkovitosti zdravljenja, ker posamezne študije ne omogočajo pregleda nad celotno obravnavano problematiko. Po navadi imajo tudi premajhne vzorce, zato ne morejo kvantitativno opredeliti, kakšen je vpliv zdravljenja, niti testirati ničelne hipoteze. Pred obdobjem metaanalize so pripovedno primerjali rezultate študij, kar pa je bilo lahko zavajajoče in subjektivno.

V zadnjih letih lahko opazimo povečan obseg opravljenih metaanaliz v vseh vejah znanosti. To še posebej velja za medicino, kjer sta poleg pojma metaanaliza v uporabi še poimenovanji sistematični pregled strokovne literature (systematic review) in na izsledkih temelječa medicina (evidence based medicine). V medicini sta močno napredovali tudi analiza odločanja (decision analysis) ter analiza stroškov in učinkovitosti (cost-effectiveness analysis). Vse našteje metode so medsebojno povezane, zadnji dve pa sta nekakšna nadgradnja prejšnjih.

Sistematični pregledi so natančni povzetki najboljših dokazov, ki se nanašajo na natančno določena klinična vprašanja. Ustanovili so posebne centre, npr. Kohranova središča po vsem svetu, ki opravljajo sistematične preglede strokovne literature in objavljajo svoje izsledke v bazah, ki hranijo podatke o najprimernejšem zdravljenju določenih bolezni. Torej so v pomoč pri sintezi najboljših dokazov za zdravljenje oz. vzpostavljanje najboljše zdravniške prakse. Lahko rečemo, da gre za metaanalizo v širšem smislu, saj jo sicer definirajo samo kot statistično metodo združevanja rezultatov študij.

Zaključki. Metaanaliza poleg samega pregledovanja in kombiniranja izsledkov ponuja tudi nadgradnjo v smislu odkrivanja in proučevanja razlik v dosegljivi znanstveni materiji ter doseganju ali vsaj ponujanju najbolj verjetnih razlag ter celo odkrivanju novih spoznanj.

Pravilno izvedena metaanaliza lahko zagotovi praktične odgovore na protislovna klinična vprašanja, uspešno izvedena pa prihrani stroške za dodatne klinične poskuse.

Key words: meta-analysis; systematic review; medicine; methodology**Abstract** – Background. Meta-analysis is a process of using statistical methods to review and combine the results of different, independent clinical studies. Glass first used the term meta-analysis in 1976, when he and his co-worker Mary Lee Smith statistically combined the results of 375 studies that evaluated the efficacy of psychotherapy.

Meta-analysis is of particular importance in the assessment of therapeutic efficacy as individual studies do not provide an overview over a topic in its entirety. As their samples are too small, individual studies cannot provide a quantitative evaluation of the effect of treatment, nor can they test the null hypothesis. Prior to meta-analysis, the traditional method was a narrative discourse on previous findings, which, however, could be misleading and subjective.

In the past few years, meta-analysis has been increasingly used in all fields of science. This is particularly evident in the medical science, where two other terms are used as well – the systematic review and evidence based medicine. Other methods that have advanced markedly are the decision analysis and cost-effectiveness analysis. All these methods are connected, and the latter two are an upgrade of the first two. Systematic reviews are exact summaries of the best evidence related to exactly specified clinical dilemmas. Special centres, like the Cochrane Collaboration have been organised in different places around the world, where systematic reviews of scientific literature and their own findings are published in databases collecting data on most appropriate therapies of individual illnesses. These reviews support the synthesis of best evidence for treatment or establishment of best medical practices. In this case, meta-analysis has a broader impact and is not just a statistical method for collecting study results.

Conclusions. In addition to reviewing and combining results, meta-analysis also offers an upgrade option for discovering and exploring differences in the existing scientific literature in the research field of interest and may provide the most plausible explanations or even result in the discovery of new knowledge. If well performed, meta-analysis can give practical answers to controversial clinical issues and save costs of additional clinical experiments.

Uvod

V zadnjih letih lahko opazimo povečan obseg opravljenih metaanaliz v vseh vejah znanosti. To še posebej velja za medicino, kjer sta poleg pojma metaanaliza v uporabi še poimenovanji sistematični pregled strokovne literature (Systematic Review – okrajšano SR) in na izsledkih temelječa medicina (angl. Evidence Based Medicine – okrajšano EBM). V medicini sta močno napredovali tudi analiza odločanja (Decision Analysis) ter analiza stroškov in učinkovitosti (Cost-Effectiveness Analysis). Vse naštetje metode so medsebojno povezane, zadnji dve pa sta nekakšna nadgradnja prejšnjih.

Metaanaliza je metoda pregledovanja in kombiniranja rezultatov več neodvisnih kliničnih raziskav. Poimenovanje metaanaliza je prvi uporabil Glass leta 1976, ko je s sodelavko Mary Lee Smith statistično združil rezultate 375 študij, ki so obravnavale učinkovitost psihoterapije.

Definicij za metaanalizo je sicer veliko. Največkrat uporabljano definicijo je podal Huque: Metaanaliza se nanaša na statistično analizo, ki kombinira ali združuje rezultate več samostojnih kliničnih testiranj, za katere analizator meni, da jih je mogoče kombinirati (1). Druge definicije vključujejo tako kvalitativno kot kvantitativno analizo, nekateri pa zanjo uporabljajo razna poimenovanja, npr. pregled, združevanje podatkov, kvantitativni pregled itd.

Morda najbolj razumljiva razlaga tega pojma je: metaanaliza je znanstveni pregled oz. raziskava, ki kot enote vključuje posamezne študije, medtem ko običajno znanstveno delo obravnava le posamezne ljudi oz. živali ali njihove skupine.

Poleg kvantitativnega združevanja metaanaliza ponuja tudi nadgradnjo v smislu odkrivanja in proučevanja razlik v dosegljivi znanstveni materiji ter doseganju ali vsaj ponujanju najbolj verjetnih razlag ter celo odkrivanju novih spoznanj.

Beseda *metaanaliza* je sestavljena iz dveh besed: *meta* in *analiza*, slovar tujk pa ju pojasnjuje:

- analiza [gr. *analysis* iz *analysein* razčleniti, razstaviti] razčlenitev kake enote ali celote na njene dele, sestavine, 1. v fil. razčlenjevanje pojma na njegove sestavine, 2. v slovn. razčlenjevanje stavka in določanje stavčnih členov, 3. v kem. razkrajjanje, razstavljanje spojin na njihove prvine;
- meta [gr. *meta* s, z, po, pri, zaradi itd., prim lat. trans-] predlog; v zloženkah izraža spremeno, prehajanje, težnjo, npr. metamorfoza.

Sistematični pregledi so natančni povzetki najboljših dokazov, ki se nanašajo na natančno določena klinična vprašanja (2). Ustanovili so celo posebne centre, npr. Kohranova središča (Cochran Collaboration Centres) po vsem svetu, ki opravljajo sistematične preglede strokovne literature ter objavljajo svoje izsledke v bazah, kjer hranijo podatke o najprimernejšem zdravljenju določenih bolezni, torej kot pomoč za sintezo najboljših dokazov za zdravljenje oz. vzpostavljanje najboljše zdravniške prakse. Lahko rečemo, da gre za metaanalizo v širšem smislu, saj jo sicer definirajo samo kot statistično metodo združevanja rezultatov študij.

Zgodovina metaanalize

»Dlje bom videl, če bom na ramenih velikana,« je že leta 1675 v pismu Robertu Hooku zapisal Isaac Newton. Že v tistem času so se namreč zavedali, da je napredek v znanosti progresiven in da ga omogoča združevanje takratnih znanstvenih spoznanj. Za današnjo znanost je značilna predvsem eksplozivna rast, ki vnaša v ljudi nemir in nezaupanje. Prav na vsakem njenem področju se pojavljajo nova ali tudi konfliktna dognanja, ki majo že obstoječe teorije in spoznanja. Kot protistrup tem kaotičnim razmeram lahko uporabimo prav metaanalizo. Namesto zaključka: »Večina člankov kaže, da je zdravljenje učinkovito [...]« – lahko rečemo: »Pri pregledu dosegljive strokovne literature smo kvantitativno ovrednotili uč-

nek zdravljenja pri skupaj npr. 20.000 pacientih, kar se je pokazalo za učinkovito v primerjavi z nezdravljenimi oz. drugim zdravljenjem« ($d = 0,6$; $P < 0,001$; d je velikost učinka) (3). Poskusi združevanja znanja imajo že dolgo zgodovino, lahko bi rekli, da že od obstoja strokovne literature (4). Že na začetku 20. stoletja je Pearson (1904) uporabil povprečne vrednosti za izračun korelacije med inokulacijo povzročitelja tifoidne mrzlice in umrljivostjo (5). Vendar je ideja nekako zamrla in le peščica znanstvenikov je nadaljevala delo na tem področju.

V kmetijstvu se je metoda združevanja statističnih rezultatov pokazala za koristno. Tako jo je v prvi tretjini dvajsetega stoletja Leonard H. C. Tippet uporabil za proučevanje različnih pridelovalnih tehnik v kmetijstvu.

Skoraj nemogoče je bilo dati splošna priporočila, ker so bile v testih vedno razlike med vrsto in kakovostjo prsti, poljedelskimi praksami, klimatskimi razmerami itd. Tippetovo metodo (kombiniranja verjetnostnih vrednosti) oz. njene variacije so sicer nekaj časa uporabljali v poljedelstvu, vendar ni našla širšega kroga privržencev. Leta 1937 pa je domiselni William G. Cochran našel pot za združevanje učinkov iz študij (kar se je izkazalo ključno v metaanalizi). Toda tudi njegovo delo ni padlo na plodna tla. V petdesetih in šestdesetih letih dvajsetega stoletja so znanstvena spoznanja silovito naraščala, prav tako nestrinjanja glede posameznih dognanj. Seveda je znano, da se vsak raziskovalec trudi biti drugačen od svojih predhodnikov, kar samo še povečuje raznolikost. Preobrat se je zgodil v psihoterapiji, kjer je najprej leta 1952 H. J. Eysenck napisal, da bo kar 2/3 bolnikov okrevalo brez psihoterapije, s čimer je napovedal 24 let dolgo obdobje take doktrine v psihoterapiji. Prav nestrinjanje z Eysenckom je prignalo Geneja Glassa, psihoterapevta in statistika, da je z ženo Mary Lee Smith postavil temelje moderne metaanalize. Za metaanalizo je vzel 375 najprimernejših člankov ter dokazal učinkovitost psihoterapije. Da je Eysenck postal glavni nasprotnik metaanalize, verjetno ni potrebno posebej poudarjati (3, 4, 6–8). Razlikujemo dve različni metodologiji metaanalize:

- a) Prva kombinira verjetnostne vrednosti in testira statistično signifikanco, ki je starejšega datuma. Njen začetnik je L. C. H. Tippet (1931), po katerem se tudi imenuje Tippetova metoda; neodvisno sta vsak svojo razvila R. A. Fisher (1932) in Karl Pearson (1933), v novejšem času pa lahko sem štejemo še Staufferja (1949) in Winnerja (1971).

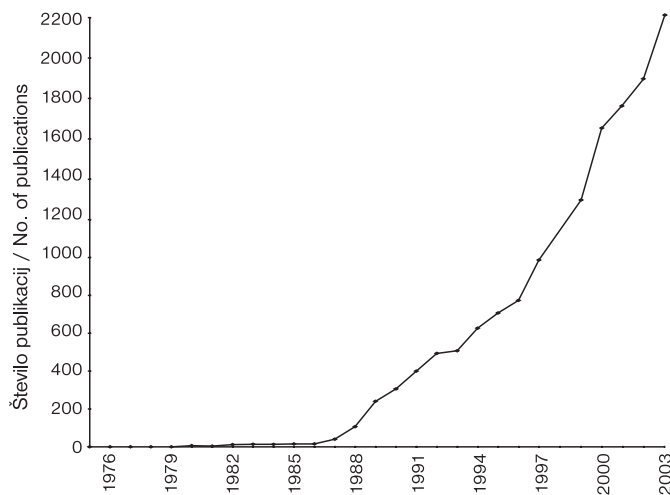
Te teste imenujemo tudi omnibus ali neparametrični test, saj ni odvisen od tipa in distribucije podatkov. Je lahko široko uporaben, vendar ne pove veliko o učinkih, ki jih proučujemo. Tako ne zveemo, kakšen je učinek, npr. določenega zdravljenja.

- b) Druga upošteva in kombinira številčne vrednosti. Njeni začetki so se pojavili nekoliko pozneje kot pri kombinacijskih testih. Tako metodologijo sta razvila Cochran (1937) in Yates (1938), ki sta v naslednjih letih samo še poglobljala vedenje o teh metodah.

Že takrat so spoznali nekatere pomanjkljivosti pri združevanju rezultatov večjih neodvisnih študij; ena izmed najočitnejših je prav gotovo ta, da študije ne zagotavljajo enako kakovostnih podatkov in da ocenam eksperimentalnih napak, podanih v študijah, ne gre popolnoma zaupati (6).

Tako je Glass leta 1976 ločil metaanalizo od primarne analize, ki razčlenjuje podatke iz raziskovalnih študij, in od sekundarne analize, ki ponovno analizira iste podatke, da bi odgovorila na nova vprašanja. Novo obliko je poimenoval analiza analiz (3–6). Najprej je v poznih sedemdesetih in zgodnjih osemdesetih doživela razcvet v socioloških znanostih. Naj navedemo samo najpomembnejše nosilce, ki so popularizirali uporabo metaanalize ter razvijali in izpopolnjevali statistične metode zanjo: Glass (1976), Rosenthal in Rubin (1978), Glass, McGaw in Smith (1981), Hedges in Olkin (1984), Huter, Smith in Jackson (1983), Light in Pillemer (1984). Seveda se je meta-

analiza razširila tudi na druga področja. Zelo je postala popularna v medicini, kjer je močno orodje za združevanje ugotovitev posameznih kliničnih študij. Tu se pojavljajo avtorji Chalmers (1987), Sacks (1987) in Olkin (1992). Lahko bi rekli, da v devetdesetih letih prejšnjega stoletja in v začetku tretjega tisočletja beležimo hitro rast objavljenih metaanaliz v medicinski literaturi, kar ponazarja slika 1 (3, 4, 7).



Sl. 1. Število objavljenih metaanaliz 1975–2003 (MEDLINE) (modificirano po 7).

Figure 1. Number of publications 1975–2003 that used meta-analysis (MEDLINE).

Od metaanalize do na izsledkih temelječe medicine

V medicini se je uveljavil izraz sistematični pregled študij (angl. Systematic Review – SR), ki je lahko kvalitativen ali kvantitativen. Gre za metode, ki vključujejo sistematično iskanje vseh relevantnih strokovnih člankov oz. raziskav o natančno določenih vprašanjih, uporabo ponovljivih meril za vključitev študij v sistematični pregled. Opisane morajo biti značilnosti posameznih vključenih študij, podatki so potem združeni in rezultati SR interpretirani. Na kratko morajo biti opisani tudi razlogi, zakaj določenih študij nismo vključili v metaanalizo. Kvalitativni SR povzame rezultate primarnih študij, ki so vključene v pregled, nima pa statističnega združevanja podatkov, kar je značilno za kvantitativne SR oz. metaanalize (9).

V razvitih zahodnih državah in pozneje tudi drugod so ustanovili posebne centre, ki že več kot 10 let opravljajo sistematične preglede predvsem za potrebe medicine. Enega najpomembnejših so poimenovali po angleškem epidemiologu Archiju Cochranu (Cochran Collaboration). Kot znak prevzeli Kohranov logotip sodelovanja ter ustanovili središča po vsem svetu.

Države so razporejene v določene centre. Tako Slovenija spada v italijanski center s sedežem v Milanu (elektronski naslov centra je <http://www.areas.it>) (10). Znotraj centrov deluje skoraj 50 skupin, specializiranih za opravljanje SR na raznih področjih, kot so: akutne respiratorne okužbe, anestezija, bolezni srca in žilja, epilepsije, bolezni oči, aids, inkontinenca, nalezljive bolezni, razne onkološke bolezni itd. Nekaj metodoloških skupin se ukvarja s kvantitativno analizo sistematičnih pregledov.

Največji dosežek Kohranovega sodelovanja je nedvomno po njem imenovana knjižnica, ki jo sestavljajo:

- baze opravljenih sistematičnih pregledov (The Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR);

- register vključenih kontroliranih kliničnih poskusov (The Cochrane Controlled Trials Register – CCTR);
- povzetki sistematičnih pregledov strokovne literature o učinkovitosti (The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness – DARE), ki sestojijo iz povzetkov kritično pregledanih SR. Avtorji so velikokrat člani strokovnega časopisa Evidence Based Medicine;
- baza podatkov vrednotenja ekonomičnosti (Economic evaluation) in tehnologije v zdravstvu (Health Technology) ter
- register metodologije (The Cochrane Methodology Register).

Knjižnico dopolnjujejo vsake četrta leta (10, 11).

Sistematični pregledi poskušajo nuditi čim bolj popolno sliko določenega problema in ne samo delne rešitve, zato natančno sledijo načelom sistematičnega pregledovanja; opisani so v sedaj že številčni strokovni literaturi (9).

Odločitvena analiza (Decision Analysis – DA) je kvantitativna obravnava, ki proučuje relativne vrednosti različnih možnosti odločanja. Informacije, ki jih dobimo z odločitveno analizo, lahko uporabimo pri posameznih bolnikih; nadalje dobimo priporočila za zdravljenje skupine podobnih pacientov in je v pomoč terapevtom pri odločanju. Odločitvena analiza sistematično razgradi problem v sestavine in izgradnjo odločitvenega drevesa, ki prikaže komponente in odločitvene opcije (7). Podobna odločitvena drevesa uporabljajo pri t. i. umetni inteligenci, ki jo poskušajo uvesti v medicino kot sodobni diagnostični pripomoček.

Analiza stroškovne učinkovitosti (Cost-Effectiveness Analysis – CEA) primerja različne možnosti odločitev za zdravljenje in preventivo glede na njihove dejanske stroške (7). Z metodami SR, DA in CEA ter epidemiološkimi podatki in dobro načrtovanimi in izvedenimi kliničnimi študijami pridemo do pojma: na izsledkih temelječe medicine (Evidence Based Medicine – EBM), slednjo lahko definiramo kot zavestno, eksplicitno in preudarno uporabo dokazov za odločitve o zdravljenju določenih bolnikov na določenem področju (12).

Komponente EBM so torej:

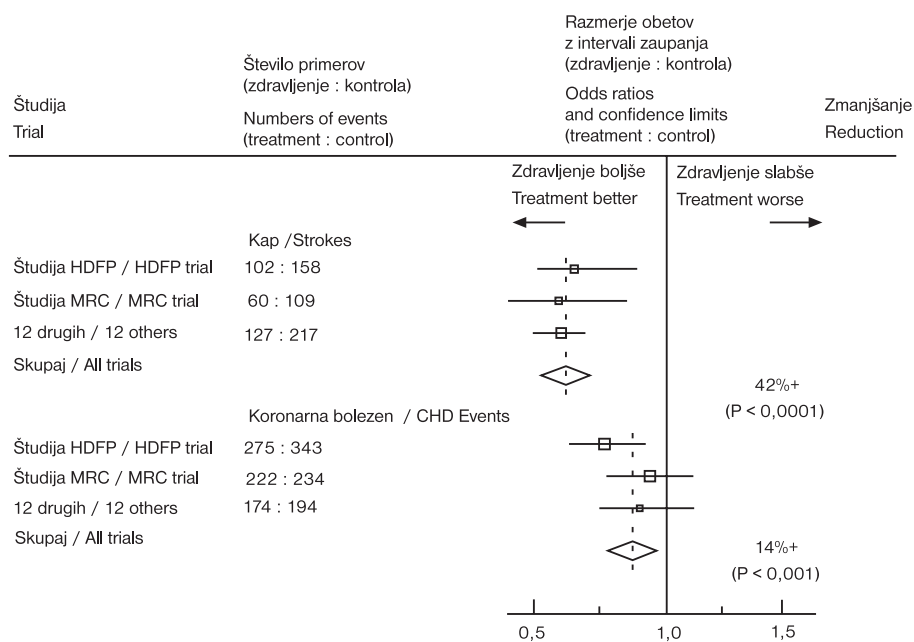
- klinične epidemiološke študije,
- metaanalize in sistematični pregledi,
- klinične raziskave,
- analiza stroškov/učinkovitosti in
- odločitvena analiza.

Najzanesljivejše dokaze nudijo prav gotovo metaanalize, zlasti če združujejo znanje in rezultate dobro načrtovanih kliničnih raziskav (poimenovanih tudi dokazi razreda A). Veliko manj zanesljivi so podatki, ki temeljijo na preteklih izkušnjah (dokazi razreda B) – najbolj jih je pojasniti s tem, da je treba proučiti zdravljenje in izvesti še dodatne dobro načrtovane klinične raziskave. Za dokaze razreda C lahko štejemo podatke iz serije posameznih primerov bolezni in zdravljenja. Med najmanj zanesljive lahko štejemo izvedenska mnenja (dokazi razreda D). Izvedenci za stroko niso nepomembni, vendar moramo njihovo delo v znanosti ob pomanjkanju drugih dokazov jemati bolj kot priporočila za nadaljnje klinične raziskave (12, 13).

Razlogi za metaanalizo

Pravilno izvedena metaanaliza pove, kaj vemo, česa ne vemo in kaj bi bilo dobro vedeti. Vrednost pravilno izvedenih metaanaliz je velika in tega se iz leta v leto vse bolj zavedajo tudi njeni uporabniki: zdravniki, psihologi, kriminalisti, veterinarji itd. V zadnjem desetletju se je njihovo število povečalo za 500-krat, tako da smo v devetdesetih letih prejšnjega stoletja beležili eksponencialno rast metaanaliz. Razlogov za izvedbo metaanaliz, ki so praktični in etični, je prav gotovo več:

- Velikanska količina informacij, s katero so zasuti strokovnjaki na raznih področjih. Le s sistematično obravnavo (npr. z vključitvenimi merili za študije v metaanalizi) lahko ločimo slabe, nestrokovne članke od dobrih, zanimivih in strokovnih.
- Prav zaradi obilice informacij so za strokovnjake zanimivi sistematični pregledi, ki so po metodoloških načelih metaanalize narejeni kot povzetki nepregledne množine izvirnih raziskav.
- Samostojne študije le redko zagotovijo zadovoljive odgovore na določena vprašanja, zato je treba kritično in sistematično pregledati vse objavljene in neobjavljene informacije, ki so na voljo.
- To je učinkovita raziskovalna metoda, ki preprečuje, da bi ponavljali že večkrat prehojeno pot.
- Opozorijo lahko na pomembna področja ali vprašanja, ki niso bila primerno rešena v prejšnjem raziskovanju.
- Omogočajo določeno enovitost znanstvenih dokazov. Študije, ki obravnavajo isto problematiko, vse prevečkrat uporabljajo različna merila za vključitve bolnikov, drugačne protokole, drugačno načrtovanje itd.
- Metaanaliza odkriva tudi različnost med študijami in poskuša ugotoviti njihove razloge. Za posamezne študije lahko ugotovimo npr., da v analizi izstopajo. O njihovi vključitvi v metaanalizo odločimo na podlagi njihove kakovosti, izvedbe itd. (2, 3, 5, 7, 14-17).



HDFP = Hypertension Detection Follow-up program; MRC = Medical Research Council

Sl. 2. Grafična ponazoritev rezultatov metaanalize – zdravljenje hipertenzije (spremenjeno po 18).

Figure 2. Graphical presentation of meta-analysis results – hypertension treatment.

Prikazani primer metaanalize (sl. 2) z vključitvijo 14 raziskav dokazuje uspešnost zdravljenja na zmanjšanje možganske kapi in koronarne bolezni v primerjavi s placebom.

- Ker je že sprejeta po vsem svetu, bo prisilila urednike k sistematičnejši obravnavi in določitvi standardov za objavljanje v njihovih revijah.
- Metaanalize zagotavljajo večjo zanesljivost sklepov in mnenj o obravnavanih temah ter kvantitativno izračunavanje določenega učinka znotraj populacije. Zaradi definiranih metod in meril za vključitev študij je preglednost

nad izvedbo metaanalize velika in omogoča tudi ponovno izvedbo.

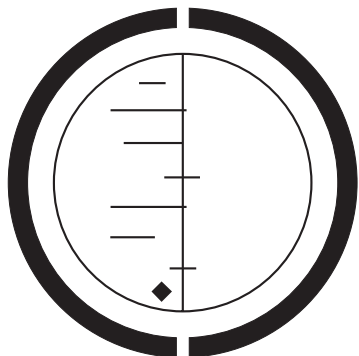
- Vse glasnejše so zahteve po omejevanju kliničnih poskusov pri živalih in ljudeh. Zaradi uporabe metaanalize se bo prav gotovo zmanjšalo število kliničnih poskusov (tudi zaradi trditve v 4. točki).
- Vpliv na politiko. Znan je primer iz ZDA o gmotni podpori za matere in otroke iz revnejših slojev, ko je kongres zahteval podatke za otroke o živorojenosti, telesni teži ob porodu, zaostalosti in pogostnosti splavov itd. Analizo so zahtevali na podlagi že obstoječih študij, zato so specializirane službe opravile metaanalizo. Če bi le-ta pokazala, da ni napredka, bi program ukinili. Toda pokazala je, da je program WIC koristen, zato je kongres podaljšal sofinanciranje. Podobno je metaanaliza pripomogla k sprejetju zakona o prepovedi točenja alkoholnih pijač mladostnikom.
- Vpliv na regulacijske organe. Ameriški urad za zdravila in živila (FDA) po navadi pregleda klinične študije o določenem zdravilu, ki so na voljo. Farmacevtska industrija bi seveda rada imela svoje zdravilo čimprej na trgu. Če so rezultati študij neenotni, morda celi nasprotujoči si, FDA opravi metaanalizo in se laže odloči. Znani so primeri nifedipina, tamoksifena in lidokaina.
- Vpliv na javne institucije in s tem na obnašanje ljudi. Prav za pasivno kajenje so z metaanalizo, ki je združila spoznanja 1984 študij, dokazali, da škoduje zdravju, in sicer: povečuje tveganje za pljučnega raka kar za 50% pri ženskah in še več pri moških ter seveda za bolezni na dihalih pri otrocih in odraslih. Zaradi močnega tobačnega lobija v ZDA (1988) se o pasivnem kajenju niso izjasnili v kongresu.

Uporabili pa so nekakšen obvod: tako je agencija za okolje, ki jo je kongres pooblastil za izvedbo metaanalize, svoje izsledke strnila v metaanalizi, ki je pokazala, da pasivno kajenje seveda povečuje tveganje za pljučnega raka in je odgovorno za 3000 smrtnih primerov na leto, kakor tudi za 150.000 do 300.000 okužb spodnjih dihalnih poti (bronhitisov in pljučnic) v populaciji do 18 let starih otrok. Odgovorno je tudi za razvoj astme oziroma poslabšanja simptomov astme.

Vse to je seveda vplivalo na navodila o kajenju na javnih mestih in sploh na kajenje kot svetovni pojav (2, 3, 5, 7, 14-16).

Cilji in naloge metaanalize

- Metaanaliza naj bi dala sistematičen odgovor na raziskovalna ali klinična vprašanja, ki doslej še niso bila sprožena. Priporočljivo je pred vsako raziskovalno študijo narediti metaanalizo, da bi lahko ugotovili, kaj je na določenem področju že narejenega. Tako lahko opozorimo na določene točke, ki zahtevajo še dodatno proučevanje.
- Poudarek sumarične statistične vrednosti tudi pri nasprotujočih si rezultatih raziskav, kar prikazuje tudi Cochranov logotip o sodelovanju (Cochrane Collaboration's logo, slika 3), ki je hkrati skupni logotip vseh Kohranovih centrov.



Sl. 3. Logotip Kohranovih centrov.
Figure 3. Cochrane Collaboration's logo.

3. Omogoči, da kritično pregledamo starejše klinične poskuse. Je tudi dobrodošlo orodje pri načrtovanju novih kliničnih poskusov, generiranju njihovih hipotez, določanju odmerkov zdravil, kategorij preiskovanih živali in odpravljanju drugih pomanjkljivosti pri predhodnih poskusih. S pomočjo metaanalize se lažje odločimo o izvedbi novih kliničnih poskusov.
4. Omogoča boljše ovrednotenje pomembnosti kliničnih in nekliničnih odgovorov. Statistično združevanje rezultatov omogoča, da za določene indikacije lahko določimo vrednost posameznih učinkov, namesto da samo pripovedno primerjamo rezultate.
5. Pove nam, katero zdravljenje je boljše za določene vrste ali kategorije živali oz. smiselno v drugih vedah, npr. v humani medicini za določene skupine bolnikov.
6. Določenim kliničnim raziskavam omogoča, da so bolj sistematične, objektivne in temeljite. Tako lahko testiramo hipoteze, ki so vezane na učinkovitost določenega zdravljenja, uporabo posegov in izboljšamo natančnost ocen učinkov zdravljenja, podanih v določenih serijah kliničnih poskusov.
7. Pri registracijskih postopkih poudarja nove indikacije ali podpira stare. Poleg tega lahko odkrije koristnosti določenega zdravila (npr. za tamoksifen) ali pa stranske učinke ali celo kontraindikacije (npr. za lidokain in nifedipin).
8. Posredne primerjave - včasih neposredna primerjava dveh zdravljenj ni mogoča, ker ni objavljenih študij na to temo. V tem primeru lahko posredno primerjamo dve zdravili, npr. preventivni učinek heparina in aspirina pri možganski kapi. Ugotovili so, da tako ugotavljanje terja štirikrat več študij kot neposredna primerjava v metaanalizi. Poleg tega posredne primerjave zahtevajo večjo previdnost pri interpretaciji (19).
9. Opis trenutnega stanja: opiše in kvantificira slabosti v obstoječih študijah in predlaga boljše izvedbo prihodnjih.
10. Omogoča učenje o uporabah zdravil in zdravilnih pripravkov, zdravljenjih idr., saj v kvantitativnem in kvalitativnem smislu kopiči znanje. Na tej podlagi se pogloblja vedenje na določenem področju.

Glede na povedano ima metaanaliza naslednje naloge: opisno, diagnostično, napovedovalno in generativno, njene izsledke lahko prenašamo v zdravstveno prakso, služijo pa nam tudi za načrtovanje nadaljnjega raziskovanja (16). Metaanaliza naj bi bila v koraku s časom, kolikor je le mogoče, zato je treba določiti, od katerega leta objave oz. izvedbe naprej bo vanjo vključevala študije. Trend obnavljanja oz. nadgraditve metaanaliz poteka med 16. in 19. mesecem po njeni izvedbi, v Kohranovih centrih pa avtomatično po 2 letih in potem vsako leto. Seveda je tako nadgradnjo mogoče opraviti samo, če obstajajo nove študije, pa še te morajo biti primerno kakovostne (20, 21).

Pomen metaanalize in primeri koristnosti njene uporabe

Metaanaliza pregledovalca prisili, da aktivno pregleduje literaturo, ki jo mora najti, organizirati, razvrstiti in iz pregleda potegniti določene sklepe. V tej luči je zelo objektivna in reproducibilna metoda. Uporablja enotno metriko (npr. velikost učinka), kar omogoča medsebojno primerjanje študij in združevanje rezultatov. Oboje največkrat poveča kredibilnost statističnih testov in omogoča boljše opisovanje odnosov med spremenljivkami. Posredno vpliva tudi na osnovne študije, iz katerih izlušči njihove slabosti in obenem sili njihove izvajalce v boljše metodološko delo. Z metaanalizo zbiramo znanje, pospešujemo raziskovanje in razvoj ter dobimo tudi sveže rezultate za nadaljnje delo. Poleg tega lahko metaanaliza zmanjša konfuznost in heterogenost v množici raziskovalne literature, ki jo pretvori v uporabno sredstvo za različne profile: zdravnike, veterinarje, znanstvenike, učitelje idr.

Metaanalizo uporabljamo zlasti za empirične študije, ki imajo kvantitativne rezultate. Oblikovala je lastna definirana pravila o zbiranju in kodiranju študij, je ponovljiva in ima svojo metriko o velikosti učinka, ki je smer in magnituda določenega raziskovanega parametra med raziskavami (4, 5). Študije pregleduje in kodira lahko večje število pregledovalcev predvsem pri obsežnih metaanalizah, manjše lahko naredi kar posamezen raziskovalec. Pri nekoliko večjih metaanalizah velja za dobro strategijo vključitev dveh pregledovalcev, ki kodirata vse študije ter morebitna nesoglasja rešujeta z razpravo (4, 22).

Najbolj znani primeri, kjer se je metaanaliza izkazala za zelo koristno:

- Premostitveni poseg pri ishemični srčni bolezni.
Takšne operacije so opravljali že 25 let. V strokovni literaturi ni bilo trdnih dokazov o večji učinkovitosti zdravljenja z zdravili. Čeprav izboljšuje kakovost življenja, so se pojavljala vprašanja o podaljševanju preživetja. Leta 1994 so opravili metaanalizo, v katero so vključili ducat institucij iz petih držav in v končni fazi 7 velikih kliničnih poskusov. Pokazalo se je, da je bila smrtnost 5 let po operaciji 10,2-odstotna, ob jemanju zdravil pa 15,8-odstotna. Podobne razlike so se pokazale tudi po sedmih in desetih letih.
- Preventivno dajanje antibiotikov bolnikom pred operativnim posegom na debelem črevesu ali samo klistiranje (praznjenje črevesja). Študije so poročale o različnih rezultatih pojavljanja okužb in smrtnosti, nekatere celo o boljših rezultatih pri tistih bolnikih, ki niso prejeli antibiotikov. Petdeset kliničnih študij med letoma 1965 in 1980, med katerimi so jih 26 uvrstili v metaanalizo, je pokazalo, da takšna antibiotična preventiva zmanjšuje stopnjo okužb s 36% na 22% in smrtnost z 11,2% na 4,5%.
- Veliko let so raziskovalci razpravljali, ali kloriranje vode (ki preprečuje nastanek nalezljivih bolezni) učinkuje tudi karcinogeno. Metaanaliza z 10 študijami iz leta 1992 je pokazala, da je malenkostno večje tveganje za raka na črevesju in sečniku manj pomembno v primerjavi z možnim velikim tveganjem bakterijske kontaminacije in posledičnimi okužbami ljudi. Toliko bolj, ker so se pozneje norme za kloriranje vode znižale (vsaj v ZDA), zaradi česar se še zmanjšuje nevarnost zbolevanja za rakom.
- Veliko je bilo različnih rezultatov, ali je inteligenčni količnik (IQ) v korelaciji s prirojeno hitrostjo odzivanja na zunanje dražljaje. Metaanaliza leta 1989 pa je pokazala, da čim hitreje in zanesljiveje se posameznik odziva na zunanji dražljaj, tem višji IQ ima.
- Ali gledanje televizije spodbuja agresivno, nesocialno ali prestopniško obnašanje, ni bilo jasno polnih 30 let. Metaanaliza je nedvoumno pokazala, da gledanje nasilnih prizorov na TV povečuje agresivnost; najbolj značilen način izražanja je telesno nasilje nad drugo osebo.

- Kumulativna metaanaliza kritično pregleda časovno ponazoritev poteka raziskave in prikaže, v kateri časovni točki je bilo zdravljenje značilno uspešno. Študije dodajajo v tako metaanalizo drugo za drugo po določenem zaporedju, po navadi glede na leto objave.

Ena najpomembnejših je bila kumulativna metaanaliza za streptokinazo, ki je pokazala, da bi lahko že leta 1974 uvedli zdravljenje, in ne šele leta 1989. V obdobju od 1959 do 1985 so priporočali vsaj 15 načinov zdravljenja srčnega infarkta, eden izmed njih je bila uporaba streptokinaze. Naredili so tudi 3 metaanalize, ena izmed njih je razkrila, da zdravila, ki raztapljajo krvne strdke, znižujejo tveganje za smrt celo za 22% (3). Toda večjega vpliva na kardiologe niso imele in v strokovni literaturi za zdravljenje še vedno niso priporočali streptokinaze. Thomas Chalmers, ki je delal na univerzi Mount Sinai, je prišel na idejo, da bi najprej združil prvi dve študiji, nato prve tri študije, pozneje dodal še četrto itd., vse dokler ne bi dobil statistično značilnih rezultatov take kumulativne metaanalize. Pokazalo se je, da bi bilo smotno uvesti streptokinazo v redno zdravljenje že po sedmi študiji leta 1973 in da so rezultati dveh velikih kliničnih testiranj v letih 1984 in 1988 samo še potrdili rezultate Chalmersove metaanalize. Veliko človeških življenj bi lahko rešili, če bi upoštevali rezultate metaanaliz manjših testiranj že leta 1973. Temu je pritrjevala tudi ostra kritika na račun kardiologov, ki sta jo objavila Chalmers in njegov sodelavec Lau.

- Primer tamoksifen: Posamezni klinični poskusi niso pokazali njegove koristnosti za zdravljenje raka na dojki, zato so v metaanalizo vključili 55 študij s skupaj 30.000 tisoč ženskami. Metaanaliza je pokazala, da tamoksifen reši 3 do 4

življenja na 100 bolnic v petletnem obdobju, v desetletnem pa se ta koristnost podvoji.

- Primer lidokain: Nan Laird in Chalmers sta sodelovala v projektu o uporabi lidokaina za preprečevanje srčne aritmije po miokardnem infarktu. Na splošno začudenje pa je metaanaliza poleg te preventivne lastnosti pokazala, da lidokain povečuje zgodnjo smrtnost.

Nadgradnja metaanalize je razvozlanje zapletenih vzročnih povezav v sklopu vključenih študij, zato da bi ugotovili, zakaj se razlikujejo. Za to, t. i. drugo raven metaanalize, ki ugotavlja razlike, ki jih poskuša razlagati, nekateri ugledni strokovnjaki pravijo, da je še pomembnejša kot samo združevanje rezultatov raziskav (3-5).

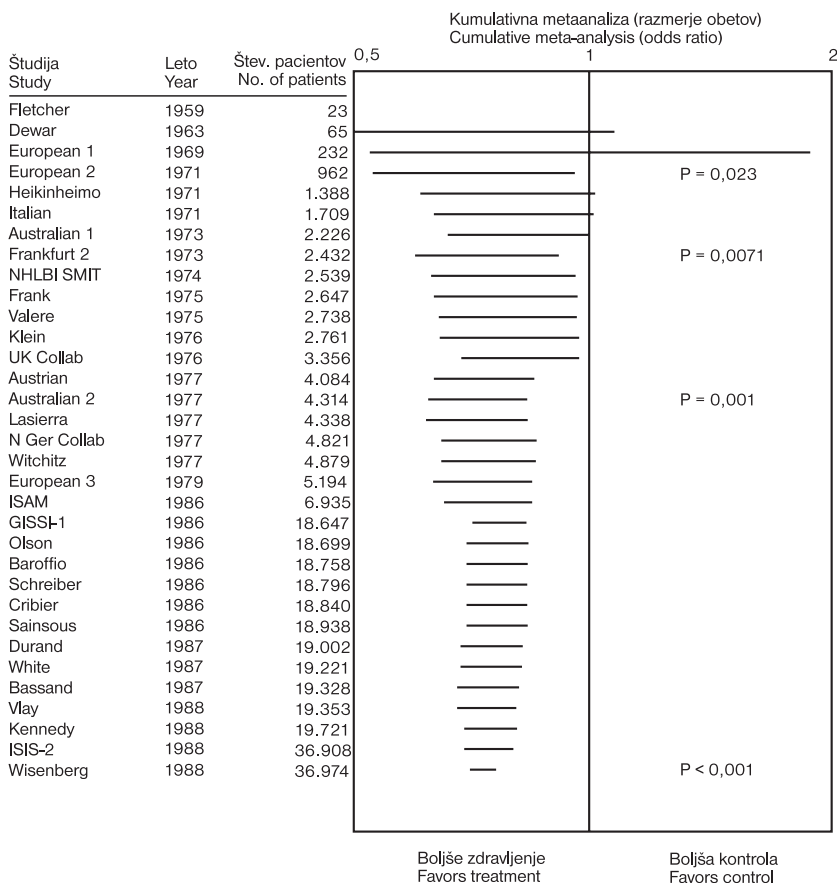
Skupina strokovnjakov za opravljanje metaanalize – njen postopek

V delovno skupino, ki je primerna za opravljanje metaanalize, bi lahko vključili:

- raziskovalca, ki obvlada raziskovalno področje in je seznanjen z vsebino problema;
- osebo, ki je večča pregledovanja literature in iskanja relevantnih člankov (strokovnjak informatik, bibliograf);
- biostatistika (23).

Če na kratko povzamemo vse postopke, bi jih smiselno opredelili takole:

1. definicija problema in meril za vključitev študij;
2. pozicioniranje študij, klasificiranje in kodiranje značilnosti posameznih študij ter kvantitativna izmera značilnosti študij (lestvica);
3. združitev rezultatov in primerjava z značilnostmi študij (analiza in razlaga rezultatov);
4. poročanje o rezultatih (24).



Sl. 4. Kumulativna metaanaliza 33 študij za intravensko streptokinazo pri srčnem infarktu (spremenjeno po 3).

Figure 4. Cumulative meta-analysis of 33 studies of intravenous streptokinase for acute myocardial infarction.

Razlika med metaanalizo in pripovedovalnimi pregledi

Večina preglednih člankov spada med pripovedne neformalne preglede, ki so med strokovnjaki zelo priljubljeni. Gre za soglasje osebnih izkušenj s poznavanjem relevantne literature, kar omogoča opis širše obravnave, ki je predvsem izobraževalnega pomena (npr. poglavja v knjigah so izvrsten primer). Metaanaliza je jasna in ponovljiva metoda, česar ni mogoče trditi za pregledne članke, saj bi pri njih drug raziskovalec vključil čisto druge študije zaradi nedefiniranosti metodologije (razpr. 1).

Omejitve in problemi metaanalize

Heterogenost kliničnih poskusov

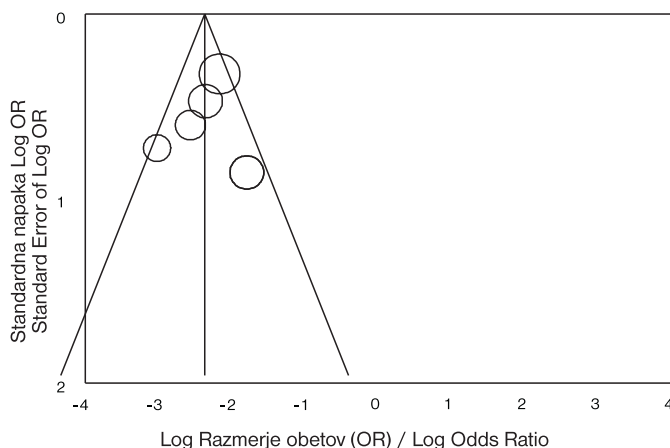
Preiskovanje heterogenosti in vzrokov zanjo je eden od ciljev metaanalize, podobno, kot je izračunavanje določene skupne vrednosti. Heterogenost lahko preverjamo računsko ali grafično, še najbolj pa s kombiniranjem obeh. Računski testi temeljijo na izračunavanju vrednosti χ^2 ali F (analiza variance). Ničelna hipoteza v primeru metaanalize je, da med rezultati kliničnih študij ne obstaja signifikantna heterogenost (11). Eden od načinov ugotavljanja, ali imamo opraviti s heterogenostjo, je priprava t. i. lijakastih grafov, ki jih je treba pregledati glede na asimetrijo. Gre za preprost grafični

Razpr. 1. Razlika med metaanalizo (sistematičnim pregledom) in pripovedovalnimi pregledi (povzeto po 9).

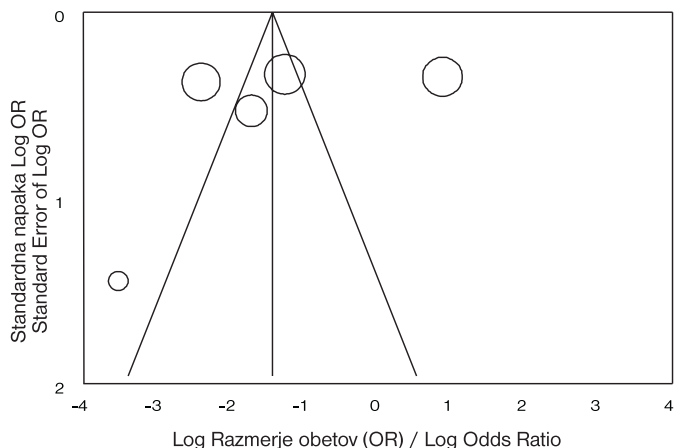
Table 1. Differences between Meta-analysis (Systematic Reviews) and Narrative Reviews.

Značilnost Feature	Pripovedni neformalni pregledi Narrative Review	Metaanaliza (Sistematični pregled) Meta-analysis (Systematic Review)
Namen Question	zelo široki often broad in scope	natančno opredeljena vprašanja often a focused clinical question
Viri in način pregledovanja	niso natančno določeni, velikokrat podvrženi publikacijski neobjektivnosti	obsežni viri in opredeljena strategija pregledovanja
Sources and search	not usually specified, potentially biased	comprehensive sources and explicit search strategy
Izbira	ni natančno določena, subjektivna	na določenih merilih temelječa izbira, podvržene vse študije
Selection	not usually specified, potentially biased	criterion-based selection, uniformly applied
Ocena Appraisal	variabilna variable	stroga kritična ocena rigorous critical appraisal
Sinteza Synthesis	kvalitativna qualitative summary	kvantitativna (metaanaliza) quantitative (meta-analysis)
Povzetki Inferences	včasih dokazno naravnani sometimes evidence-based	po navadi dokazno naravnani usually evidence-based

prikaz, ki prikazuje razpršenost podatkov. Na osi x so v sliki vnesene velikosti učinka, na osi y pa standardna napaka. Če je heterogenost neznačilna, ti podatki oblikujejo lijak, z veliko odprtino (usta lijaka) in s konico lijaka, ki na vrhu doseže skupno vrednost velikosti učinka. Tak način je pokazal dobro ujemanje med izračunom heterogenosti in grafičnim prikazom (11, 24).



za niso vključene inovativne raziskave, ki se po navadi konceptualno ali metodološko razlikujejo od drugih raziskav. Čim bolj je kodiranje študij zapleteno in definirano, tem večji problem povzroča vključitev študij in s tem manjkajoči podatki. Kadar dvomimo o vključitvi posameznih študij v metaanalizo, nam večkrat pomaga, če točkujemo posamezne primere ali naredimo določene teste (npr. o heterogenosti). Pri kliničnih raziskavah, ki jih ne vključimo v metaanalizo, moramo podati razloge za izključitev. To omogoča uporabniku metaanalize, da lahko še enkrat pregleda prispevke in ima vpogled v potek (7, 23).



Sl. 5. Lijakasta grafa – primer za homogenost (levo) in za heterogenost (desno) (25).

Figure 5. Funnel plots – an example of homogeneity (left) and heterogeneity (right).

Razni vplivi, ki povzročijo neobjektivnosti (different types of biases) (26, 27)

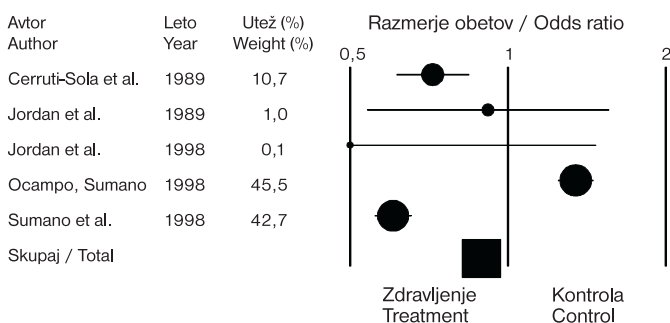
1. Publikacijski vpliv – fenomen ledene gore (fenomen file drawer)
Znano je, da uredniki raje objavljajo predvsem prispevke, ki imajo pozitivne statistično značilne rezultate, medtem ko ostajajo drugi z negativnimi rezultati vse prevečkrat v predalih. Gre za sistematično napako v statistični analizi, saj samo objavljene študije ne predstavljajo vseh študij, ki so jih kdajkoli naredili. Pogosto si tudi tu pomagamo z lijakastimi grafi (7, 28).
2. Vpliv selekcije člankov na pregled
Lahko so izključeni članki, ki so bili kritični do postavljene vprašanja v metaanalizi. Možno je tudi, da v metaanalizi

3. Vpliv pregledovalca in razlagalca metaanalize
Zagovorniki metaanalize poudarjajo veliko subjektivnost tradicionalnih kvalitativnih pregledov literature. V bistvu pa se tudi sami na vsakem koraku srečujejo z vprašanjem objektivnosti pri: postavljanju hipoteze, vključitvi oz. izključitvi študij, kakšno vrsto velikosti učinka bodo izračunavali in kako itd. Zato je metaanaliza zelo zahteven proces, ki temelji na strogo definiranih načelih, ki zmanjšujejo subjektivne vplive. Nepravilne uporabe ne smemo kritizirati kot metodološko pomanjkljivost metaanalize na splošno, ampak moramo v določenem primeru za to okriviti posameznega izvajalca. To na določen način pokaže, da metaanaliza ni samo avtomatično delo, ampak je pretehtan in visoko specializiran proces (7, 11).
4. Omejena informacija o raziskavah, ki obravnavajo temo metaanalize
Metaanalizo gotovo ni mogoče narediti pravilno in zanesljivo brez čim več dostopnih informacij. Takoj se pojavi vprašanje o vključitvi neobjavljenih raziskav, nadalje »sive literature« (npr. magisterijev, disertacij itd.) in podatkov farmacevtske industrije. Izvedba metaanaliz bi bila veliko enostavnejša, če bi povsod obstajali registri o raziskovalnih projektih (lep primer za to je Kohranova knjižnica), čeprav ni nujno, da bodo vsi raziskovalci tudi centralno posredovali informacije. Zato nekateri strokovnjaki, da bi zmanjšali publikacijski vpliv, vključujejo v metaanalizo objavljene in ne

objavljene študije, drugi pa ne glede na to omejujejo vključujejo samo objavljene študije. Po tretjih je treba vključiti čim več raziskav (objavljenih, neobjavljenih, sivo literaturo idr.), kolikor jih je možno zbrati, kar je seveda najboljša rešitev, seveda pa morajo biti le-te primerno kakovostne. Nekateri zahtevajo celo podatke o posameznih bolnikih. S tem se ukvarja posebna kategorija metaanalize. Večina metaanaliz je narejenih predvsem na podlagi skupnih informacij iz raziskav in ne na osnovi individualnih podatkov (11, 23, 24).

5. Različen obseg in kakovost študij

Najprikladnejša rešitev je, da z velikostjo kvadrata (okvira) prikazemo pomembnost posamezne študije v metaanalizi. Ta se lahko nanaša na kakovost študije, največkrat pa na število vključenih bolnikov v posamezno raziskavo.



Sl. 6. Prikaz vrednosti za velikosti učinka (95% interval zaupanja) z upoštevanjem pomembnosti (uteži) posameznih študij (28).

Figure 6. Display of effect sizes (with 95% confidence intervals) using boxes whose size is proportional to the weight in the meta-analysis.

6. Druge omejitve in težave:

- Retrospektivnost

Treba je poudariti, da je lahko prospektivna le metaanaliza na podlagi individualnih podatkov o vključenih bolnikih, ko se raziskovalci vnaprej dogovorijo, da bodo združili podatke iz svojih raziskav (11).

- Kakovost podatkov

Zanesljivo je, da bo končni rezultat dober oz. kakovosten samo, če bomo združevali dobre vhodne podatke raziskav. Zato je treba za izbiro študij vključiti čim več pomembnih meril. Če tudi se rezultati zdijo medsebojno podobni, moramo študije podrobno pregledati, da bi ugotovili vse morebitne metodološke pomanjkljivosti.

- Preveliko zaupanje v rezultate metaanalize

Ker uporabljamo matematične metode, bi imel lahko kdo zaradi tega preveliko zaupanje v rezultate, ki pa so ob nepravilni uporabi statističnih metod za metaanalizo napačni in celo zavajajoči. Nekateri priporočajo uporabo več različnih metod.

- Podatki iz povzetkov

Zagotovo imajo manjšo vrednost od originalnih, zato jih ne vključujemo v metaanalizo. Če pa jih že, moramo celoten postopek narediti prvič z vsemi podatki in drugič brez njih ter primerjati dobljene rezultate; torej naredimo občutljivostno analizo.

- Finančni podporniki metaanalize (sponzorji)

Če vemo za vir podpore, nam ta lahko pomaga določiti, koliko smemo zaupati določeni metaanalizi (3-5, 7, 15).

Metaanaliza ni brez omejitev in pomanjkljivosti, zato je podvržena kritiki. Nasprotniki poudarjajo, da ni nič boljša od tradicionalnih metod pregledovanja literature. Vse, kar znanost potrebuje, je teoretična analiza razlik s predlogi poskusov, ki

bi odkrili njihove vzroke. Kadar so podatki homogeni, metaanaliza skorajda ni potrebna, čeprav lahko obvelja za bolj znanstven način analize podatkov (30).

Najznačilnejše kritike so naslednje (8, 14, 29-31):

1. Metaanaliza je metoda, ki zahteva več časa kot pregled strokovne literature. Statistične metode za metaanalizo tudi niso rutinsko vključene v dodiplomsko izobraževanje in niso jasno razumljive vsakemu raziskovalcu.

2. Kritika »smeti noter – smeti ven« (garbage in – garbage out). Nanaša se na vključitvena merila za posamezne študije, ki jih moramo precej natančno določiti, saj slaba kakovost vhodnih študij lahko poslabša vrednost končne metaanalize. Če imamo vključitvena merila za študije jasno določena (in kakovostne metaanalize jih prav gotovo imajo), potem ni razloga za tako kritiko.

Pri tem se lahko držimo strogih metodoloških pravil po vključitvi samo najboljših študij, s čimer si ožimo raziskovano področje. Drugi način pa je, da upoštevamo razlike med študijami kot del metaanalize ter uporabimo informacije, ki jih variabilnost zagotavlja.

3. Kritika v smislu »primerjave pomaranč in hrušk« (mixing apples and oranges) se nanaša na medsebojno združevanje različnih parametrov rezultatov študij, ki so vključene v metaanalizo. Problem se lahko pojavi predvsem, kadar smo si zastavili širše cilje: npr. če želimo z metaanalizo ugotoviti, ali je psihoterapija učinkovita ali ne (kot je to naredil pionir na tem področju Glass). Podobno bi se lahko vprašali, ali je ciprofloksacin na splošno učinkovit kemoterapevtik ali ni. Lahko bi rekli, da takrat govorimo o sadju na splošno in da želimo izvedeti nekaj več o njem. Vsekakor nam o možnosti združevanja in variabilnosti veliko pove test homogenosti.

Učinkovita rešitev tega problema je več manjših delnih metaanaliz, ki med seboj primerjajo in združujejo istovrstne parametre (29).

4. Metaanaliza se je prilagodila svetu, v katerem gre lahko slabi znanosti s pomočjo številčk zelo dobro (14).

Ob tem poudarjajo še naslednje probleme:

- regresija ponavadi ni linearna;
- učinki so ponavadi mnogovrstni in ne enovrstni;
- različna kakovost študij;
- heterogenost podatkov, ki se združujejo;
- združevanje različnih vzročnih dejavnikov lahko povzroči protislovja (29, 30).

O statističnih metodah za metaanalizo je napisanih kar nekaj dobrih knjig. Slabše študije niso prikrite, ampak so celo bolj izpostavljene kot pri tradicionalnem pregledu. Prav gotovo pa so vse statistične metode podvržene možnim sistematičnim in naključnim napakam. Kot že rečeno, se metaanaliza namesto s posameznimi osebki ukvarja s študijami kot enotami raziskave (31).

5. Nekateri so zaskrbljeni, da bo metaanaliza zmanjšala željo po branju primarne literature ter tako odpravila možnosti naključnih odkritij pri njenem listanju. Drugi so zaskrbljeni, da se bo zmanjšal fond za klinične poskuse. Gre za manj relevantne kritike, saj metaanaliza ni nadomestilo za dobro načrtovane velike klinične poskuse, ampak jih pomaga pravilno načrtovati (7).

Kot izvajalci metaanalize bi se lahko primerjali s pilotom pred vzletom, saj moramo pregledati veliko podrobnosti in pretehtati mnogo dokazov, preden jo bomo kakovostno izpeljali (3).

Alternative metaanalizi

V literaturi smo zasledili 2 alternativni metaanalizi:

1. Sinteza najboljših dokazov (best-evidence synthesis)
Sinteza najboljših dokazov je alternativa tako tradicionalnemu pregledu literature kot metaanalizi. V bistvu gre za zdru-

žitev odlik obeh metod, saj vključuje kvantifikacijo stopenj učinkov (effect size) in sistematično izbiranje študij za metaanalizo z detajlno analizo kritičnih sklepov in značilnosti študij tradicionalnih pregledov. Vse to zagotavlja temeljite in objektivne skupne rezultate analize ter razumljive in uporabne zaključke. Razumljivi sklepi in zagotavljanje informacij o primarnem raziskovanju, na katerem temelji pregled, omogočajo bralcem neodvisna dognanja (33).

2. Hipotetično-deduktivna metoda (hypothetico-deductive approach)

Po hipotetično-deduktivni metodi moramo v pregledu literature in kombiniranju rezultatov ugotoviti, do katere mere naši končni rezultati podpirajo hipotezo, ki smo jo postavili na začetku pregleda. Interpretatorjeva naloga naj bi bila iskanje razlag za divergence med rezultati in predlaganje novih poskusov, ki bodo bolje razložili različnosti. Navadno so rezultati posameznih študij, podvrženih metaanalizi, slabo združljivi zaradi odločilnih razlik v njihovi metodologiji. Kadar so zelo homogeni, je po avtorjevem mnenju metaanaliza nepotrebna, saj so si rezultati med seboj več kot očitno podobni (30).

Računalniški programi za metaanalizo

Čprav lahko podatke za manjše metaanalize obdelamo ročno, jih večina zahteva uporabo računalniških programov. Obstaja kar nekaj posebej specializiranih računalniških programov, npr. Advanced Basic Meta-Analysis (avtorja sta Mullen in Rosenthal, 1989), DSTAT (1989, Johnson), Meta-Analysis (Swarzer, 1996), RevMan (program uporabljajo v Kohranovih centrih), najboljši pa je prav gotovo Comprehensive Meta-Analysis (Borenstein, 2000) (34). Večina ima omejeno analitično zmogljivost in majhno prilagajanje raznim specifičnim metaanaliz. Zato so za metaanalizo uporabni tudi standardni statistični programi, kot sta na primer SAS in SPSS.

Prihodnost metaanalize

Metaanaliza je raziskovalna metoda in hkrati izvirna raziskava, ki vsebuje več meril za vključitev podatkov in analizo podatkov, njeni rezultati zagotavljajo izvirno novo informacijo ali odpirajo možnosti za nadaljnja raziskovanja (19). Metaanalizo moramo zastaviti kot raziskovalni projekt z jasnim načrtom, smotrnimi vprašanji, na katera bomo odgovorili, in metodami, ki jih bomo uporabili (2, 4, 5). Metaanaliza ni samo statistična metoda, ampak je večkomponentni sistem, ki informacije uredi v določen smisel (3).

Težko je napovedovati prihodnost, dejstvo pa je, da se je metaanaliza v preteklosti izkazala za učinkovito orodje v sistematičnem osmišljevanju in organiziranju znanosti, ki eksplozivno narašča. Zagotovila si je mesto v mnogih vejah znanosti: psihologiji, socioloških znanostih, medicini, ekonomiji itd., kjer so številni znanstveniki metaanalizo sprejeli kot učinkovit protistrup za kaotičnost v znanosti. O tem pričajo tudi naraščajoče objave v strokovni literaturi. Metodologija metaanalize in njena statistična obravnava se stalno izpopolnjujeta. Številni avtorji jo na veliko področjih skušajo približati čim več uporabnikom, ki bodo v prihodnosti razreševali določene probleme ter generirali nove hipoteze in izsledke, hkrati pa s svojimi dognanji gradili znanost.

Popularnost metaanalize je v osemdesetih in devetdesetih stalno naraščala in še vedno raste. Vendar jo je mogoče prav tako uporabiti za reševanje zanjo neprimernih vprašanj ali pa jo slabo izvesti. Pravilno izvedena metaanaliza lahko zagotovi praktične odgovore na protislovna klinična vprašanja, raziše različnost med izsledki posameznih študij ter poskuša ugotoviti vzroke zanje. Uspešno izvedena lahko prihrani stroške za dodatne klinične poskuse.

Zanesljivost rezultatov metaanaliz se bo prav gotovo še povečala, ko:

- bodo uvedli standarde za poročanje v strokovnih publikacijah,
- bodo na voljo vsi podatki o določeni temi, bodisi objavljeni ali neobjavljeni. Rešitev prav gotovo prinašajo banke podatkov in elektronske publikacije. Tako bodo imeli raziskovalci neposreden dostop do »surovih« podatkov, kar bi bilo skoraj idealno. Kohranovi centri so velik korak k zagotavljanju najboljših znanstvenih dokazov.

Rezultate metaanaliz moramo razlagati previdno ter jih dodati k drugim raziskovalnim podatkom z vsemi prednostmi in slabostmi. Čeprav jih ne smemo vedno jemati kot zadnjo besedo, pa bodo vsekakor pomagali določiti smernice za nadaljnje raziskave. Pomembno je vedeti, da je analiza podatkov pomagalo in ne nadomestilo za razmišljanje (1, 3, 7, 15, 23, 24, 26, 29).

Literatura

1. Huque MF. Experiences with meta-analysis in NDA submissions. In: Proceedings of the biopharmac. Section of the Am Stat Association. Rockville: American Statistical Association; 1988. p. 28-33.
2. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *New Engl J Med* 1987; 316: 450-5.
3. Hunt M. How science takes stock. The story of meta-analysis. New York: Russell Sage Foundation; 1997.
4. Lipsey MW, Wilson DB. Practical meta-analysis. Thousand Oaks: Sage Publications; 2000.
5. Cooper H, Hedges LV. The handbook of research synthesis 1994. New York: Russell Sage Foundation; 1994.
6. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. New York: Academic press; 1985.
7. Pettiti DB. Meta-analysis, decision-analysis and cost-effectiveness analysis. New York, Oxford: Oxford University Press; 2000.
8. Eysenck HJ. Meta-analysis: an abuse of research integration. *J Special Educat* 1984; 18: 41-59.
9. Mulrow C, Cook DC. Systematic reviews. synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia: American College of Physicians; 1998.
10. Anon. Cochrane Collaboration. Contact details for Cochrane Centres. Dostopno na: <http://www.cochrane.org/contact/centres.htm#16>
11. Clarke M, Oxman AD ed. Cochrane reviewers' handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (Rev Man) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration; 2000.
12. Geyman JP, Deyo RA, Ramsey SD. Evidence-based clinical practice: concepts and approaches. Boston: Butterworth Heinemann; 2000.
13. Keene BW. Towards evidence-based veterinary medicine (editorial). *J Vet Intern Med* 2000; 14: 118-9.
14. Wachter KW. Disturbed by meta-analysis? *Science* 1988; 241: 1407-8.
15. Spilker B. Guide to clinical trials. New York: Raven Press; 1991.
16. Plath I. Understanding meta-analyses: a consumer's guide to aims, problems, evaluation and developments. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft; 1992.
17. Ščuka L. The meta-analysis of clinical experiments of the use of salinomycin as a growth promotor in pigs. *Zb Vet Fak Univ Lj* 1997; 34(1): 101-9.
18. Hobbs FDR. What should cardiologists be telling general practitioners/family physicians? *Eur Heart J Suppl* 2002; 4 Suppl F: F54-F9.
19. Altman DG, Sakarovich C, Glenn AM, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, et al. Indirect comparisons - their use in systematic reviews. In: 3rd Symposium on Systematic Reviews. Oxford: Centre for statistics in medicine; 2000.
20. Chapman A, Middleton P, Madder G. Early updates of systematic reviews - a waste of resources? In: 4th Symposium on systematic reviews: pushing the boundaries. Oxford: Centre for statistics in medicine; 2002.
21. Clarke M, Hopewell S. Time lag bias in publishing results of clinical trials: a systematic review. In: 3rd Symposium on systematic reviews. Oxford: Centre for statistics in medicine; 2000.
22. Glasziou P, Sanders S, Pirozzo S, Doust J, Pietrzak E. Abstract screening - the value of two reviewers. In: 4th Symposium on systematic reviews: pushing the boundaries. Oxford: Centre for statistics in medicine; 2002.
23. Dickersin K, Berlin JA. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiol Rev* 1992; 14: 154-76.
24. Gelber RD, Goldhirsch GH. Meta-analysis: the fashion of summing-up evidence. *Ann Oncol* 1991; 2: 461-8.
25. Ščuka L. Enrofloxacin - metaanaliza učinkovitosti zdravljenja obolenj pri domačih živalih (doktorsko delo). Ljubljana: Veterinarska fakulteta; 2003.
26. Boissel JP, Blanchard J, Panak E, Peyriereux JC, Sacks H. Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. *Control Clin Trials* 1989; 10: 254-81.
27. Gerbarg ZB, Horwitz RI. Resolving conflicting clinical trials: guidelines for meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(5): 503-9.

28. Light RJ, Pillemer DB. *Summing Up. The science of reviewing research.* Cambridge: Harvard University Press; 1984.
 29. Demets DL. Methods for combining randomized clinical trials: strengths and limitations. *Stat Med* 1987; 6: 341-8.
 30. Eysenck HJ. Meta-analysis and its problems. *Br Med J* 1994; 309: 789-92.
 31. Eysenck HJ. Meta-analysis, sense or non-sense. *Pharm Med* 1992; 6: 113-9.
 32. Naylor CD, Phil D. Two cheers for meta-analysis: problems and opportunities in aggregating results of clinical trials. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 891-5.
 33. Slavin RE. Best evidence synthesis: an alternative to meta-analytic and traditional reviews. *Educ Res* 1986; 15: 5-11.
 34. Borenstein M, Rothstein H. *Comprehensive meta-analysis: manual for meta-analysis.* Eaglewood, New York: Biostat; 1999.
-