



Модуль програми ISPOR із дистанційної освіти: “Вступ до Систематичних Оглядів та Мета-Аналізів”

Викладач: Сьюзан Д. Росс,
Др., FRCPC
Директор, SD Ross Consulting
Бостон, США

ЗМІСТ

Систематичні Огляди та Мета-аналізи

Вступ до Систематичних Оглядів та Мета-аналізу	3
Цілі навчального модулю	3
Чому систематичні огляди?	3
Чому доказова медицина?	3
Типи доказів (ієрархія)	4
Інструменти доказової медицини	4
Процес систематичного огляду	4
Час для проведення систематичного огляду та мета-аналізу	4
Питання	5
Питання	5
Протокол	5
Літературний пошук	5
Виокремлення літературних джерел	

Скринінг літератури	6
Рівень I: Скринінг резюме (Взірець)	6
Рівень II Скринінг повного тексту публікацій	6
Споріднені дослідження	7
Споріднені дослідження	7
Рівень II Скринінг	7
Діаграма виснаження дослідження (Взірець)	7
Створення Бази Даних	7
Форма екстракції даних – Характеристики Досліджень	8
Форма екстракції даних – Початкові Характеристики пацієнтів	8
Процес вилучення даних	8
Критичне судження (Ранжування якості)	8
Критичне судження за дизайном	8
Складення даних до купи	9
Мета-аналіз	9
Види мета-аналізу	9
Типи Інформації для мета-аналізу	9
Вимір ефекту у мета-аналізі	10
Вимір ефекту: Дискретні данні	10
Чому NNT є популярною – врахуйте відношення шансів у Статинів у порівнянні до Плацебо	10
Коли використовувати співвідношення шансів, ризиків, різницю ризиків	10
Вимір ефекту: Неперервні данні	11
Коли використовувати середню різницю, а коли стандартизовану середню різницю	11
Гетерогенність у мета-аналізі	11
Виявлена гетерогенність	11
Клінічна різноманітність	11
Методологічна різноманітність	11
Статистична гетерогенність	12
Гетерогенність: Як її ідентифікувати	12
“Гетерогенність – це твій друг!” (Йессе Берлін)	12
Мета-аналіз – Резюме методів	12

Критичне оцінювання систематичних оглядів та мета-аналізів інших?	13
Мета-аналізи мають використовуватись	13
Вступ до Систематичного Огляду та Мета-аналізу	13
Додаткове читання	13
Додаткове читання	13

Систематичні Огляди та Мета-аналізи (слайд-обкладинка)

Доброго дня. Мене звуть Сьюзан Росс та ласкаво прошу до Програми ISPOR із Дистанційної Освіти.

Вступ до Систематичних Оглядів та Мета-аналізу (СЛАЙД 1)

Тема сьогоднішнього модулю – систематичні огляди та мета-аналізи. За допомогою серії наступних слайдів, я представлю Вам загальне розуміння систематичних оглядів, яке вам може знадобитись, якщо ви намагатиметесь зробити подібний аналіз, чи можливо ще частіше, будете переглядати подібні дослідження інших науковців. І тому, я ласкаво запрошую вас до цієї дуже важливої теми та пропоную вам розміститись зручно, розслабитись, та запам'ятовуйте все, що ви можете вивчити.

Мета навчального модулю (СЛАЙД 2)

Метою цього навчального модулю є забезпечення розуміння, як виконувати та критично оцінювати систематичні огляди та мета-аналізи.

Чому систематичні огляди? (СЛАЙД 3)

Через те, що ми живемо у вік доказової медицини, систематичні огляди стали дуже важливою темою. Сьогодні, в продовж років, склалось дуже багато визначень доказової медицини, але більш за все мені подобається визначення Інституту Медицини, сформоване багато років тому. Воно нагадує нам, що все, чим доказова медицина насправді є, це надання допомоги пацієнтові. Доказова медицина – це "сумлінне та розумне використання найкращих доказів клінічних досліджень для того щоб прийняти управлінські рішення щодо надання допомоги пацієнтам". Наступні сучасні визначення доказової медицини також включили деякі дуже важливі міркування щодо цінностей та уподобань пацієнтів. Я вважаю, що вони також є часткою застосування належної доказової медицини.

Чому доказова медицина? (СЛАЙД 4)

Сьогодні систематичні огляди є важливими у полі доказової медицини, так як є потреба у засобах контролю безмежної кількості інформації, що є доступною щодо будь-якого питання. Ті типи питань, про які я говорю, переважно стосуються клінічної ефективності та безпечності різноманітних інтервенцій серед різних популяцій пацієнтів.

Два драйвери доказової медицини, що виникли першими, є інформаційний вибух, що вже продовжується минулі дві декади і найбільш ймовірно буде збільшувати швидкість в наступні роки, чому безсумнівно ще більше сприяє другий драйвер - Інтернет.

Тисячі медичних журналів публікується кожного року, та їх кількість кожного року збільшується. Багато з них не мають індексу у звичайних бібліографічних базах. Тільки половина рандомізованих клінічних досліджень відсліджується у звичайних бібліографічних базах; Я першочергово звертаюсь до MEDLINE та EMBASE, та в деяких випадках їх важко знайти там. Якщо ж ви звертаєтесь до друкованих книжок за інформацією, нажаль, часто вона стає застарілою до моменту коли стаття виходить до друку. Поки редакційні статті та традиційні огляди можуть представляти інтерес, вони часто містять систематичну похибку через вплив думки автора, та тому є не надійні. На кінець, ви маєте знати, що більшість опублікованих досліджень не мають статистичної сили. Вони просто не мають достатню кількість пацієнтів, щоб мати достатню силу, щоб підкріпити свої твердження статистичним значенням. Вони також містять систематичну помилку у бік позитивних знахідок в основному через те, що дослідження із негативними результатами рідко публікуються. Другим основним стимулом медицини, заснованої на доказах є той факт, що у нас є дуже обмежені доступні ресурси, щоби їх витратити на охорону здоров'я, а ті, що є, часто використовуються не правильно на нові технології із незначними доказами їх ефективності та/чи суттєвими питаннями щодо безпечності.

Типи доказів (ієрархія) (СЛАЙД 5)

Отож, типів доказів, до яких я звертаюсь коли розповідаю про систематичні огляди як методи відповіді на питання у доказовій медицині, дуже багато, та вони є надзвичайно різноманітні. Існує ієрархія; не всі докази вважаються рівними. Найкращими доказами є ті, що знаходяться на вершині цієї ієрархії, та ними є в першу чергу мета-аналізи багатьох досліджень. Якщо у вас є вихідні дані багатьох досліджень, це є найкращим можливим сценарієм. Сукупні дані з опублікованих рандомізованих клінічних досліджень це досить добре та якщо ви можете зробити мета-аналіз багатьох досліджень, це приведе вас ближче до правильної відповіді на питання що ви поставили щодо ефективності чи безпечності. Окремі клінічні дослідження, в незалежності від того, чи вони є рандомізовані, та далі у порядку спадання, не рандомізовані, чи ретроспективні чи дослідження випадок-контроль і так далі, несуть меншу ступінь достовірності та тому є нижчими у ієрархії доказів.

Інструменти доказової медицини (СЛАЙД 6)

Є два головні інструменти доказової медицини: систематичні огляди та мета-аналізи. Систематичний огляд – це критична оцінка наявних доказів, що відповідають на визначене клінічне питання; він включає у себе комплексний літературний пошук для визначення існуючих доказів, здійснення оцінки якості досліджень, та подання результатів у систематичній манері. Мета-аналіз з іншого боку, є статистичним інструментом. Якщо дослідження звітує подібні кількісні данні, та ці данні мають низький рівень варіації у своїх знахідках, тоді мета-аналіз можна виконати для того, щоб отримати кількісну оцінку ефекту. Будь ласка, пам'ятайте, що систематичні огляди це не те саме, що і мета-аналіз. Ви можете зробити один без іншого, або вони обидва можуть бути проведені.

Процес Систематичного Огляду (СЛАЙД 7)

Процес систематичного огляду зображено на цій діаграмі з початку до кінця. Процес систематичного огляду зображено на цій діаграмі з початку до кінця. Це зроблено для того щоб надати вам повну загальну картину всього процесу. Більшість систематичних оглядів вимагають команду людей, що представляють декілька

різних дисциплін, включаючи клінічну та статистичну експертизу бази даних. Ця команда потребує від трьох місяців до одного року для того, що би виконати систематичний огляд. Це дуже трудомісткий процес, що вимагає першочергово визначення питання, на яке ми намагаємось знайти відповідь. Це питання може стосуватись клінічної ефективності у дослідженнях чи у популяції, чи безпечності, зазвичай. Це питання фіксується у письмовому протоколі проекту, який також включає:

- деталі тих досліджень, що ми сподіваємось знайти та що допоможуть нам відповісти на наше питання;
- де ми збираємось шукати необхідні дослідження;
- Тип даних, які ми збираємось одержати з цих досліджень що би створити базу даних;
- Тип статистичного аналізу, який ми збираємось використати.

Ці дії повинні бути увічнені апріорі практично таким же чином, як будь який клінічний протокол буде написаний до того, як перший пацієнт почне приймати участь у дослідженні. Це дуже важливо, тому що ця діяльність є по своїй суті ретроспективним дослідженням. Та тому, зміст мати проспективний протокол полягає у намаганні зменшити упередженість та похибку, що може закрестись у діяльність, що залучує багато людей працюючих багато місяців та які є однозначно схильні до упередженості. Я думаю, ви зрозумієте деякі з цих коментаріїв краще після того, як ми пройдемо крізь слайди, що залишилися в яких ми опишемо у деталях кожен із кроків, що представлені на цій схемі.

Час для проведення систематичного огляду та мета-аналізу (СЛАЙД 8)

Перш ніж зануритись туди, я хочу щоб ви пам'ятали, що статистичний аналіз, що включає у себе систематичний огляд, що є мета-аналізом, це лише невелика частинка загального об'єму зусиль. Статистична частина, мета-аналіз, звичайно вимагає близько 10% загального часу витраченого командою. Такі результати були одержані із резюме статистики, яку ми застосовували до даних, що були зібрані на багатьох систематичних оглядах та мета-аналізах, що були виконані моєю групою у 90-х у MetaWorks в Бостоні. Ви зможете знайти цитати у JAMA.

Питання (СЛАЙД 9)

Добре, давайте визначимо покроково, що потрібно для того, щоб зробити систематичний огляд. Крок 1, зформулюйте своє питання. Я би рекомендувала вам цей веб-сайт, що управляється центром доказової медицини Оксфорда, Великобританія. Це чудовий сайт для ресурсів та інформації щодо як зробити систематичний огляд та інтерпретувати його. Питання PICO з цього веб-сайту відноситься до пацієнтів, інтервенцій, порівнянь та результатів. Кожен із цих компонентів потребує представлення та деталізації, щоб зробити питання дійсно можливим для відповіді за допомогою систематичного аналізу. Ви можете прочитати на йьому слайді додаткову інформацію, але на наступному слайді я покажу вам приклад.

Питання (СЛАЙД 10)

Ось приклад. Як я вже сказала, думайте щодо питання використовуючи мнемонічний PICO – пацієнти, інтервенція, порівняння, та результати. Отже, цей приклад було взято із систематичного огляду, який моя група виконала кілька років потому як центр, що практикує доказову медицину із ANHQ. Ми зробили огляд надання допомоги пацієнтам з тільки що встановленим діагнозом епілепсія та насправді ми мали декілька питань, на які збирались відповісти за допомогою систематичного огляду. Але, це є одним із питань, що було включено у наш протокол проекту. Та я використала цю схему дивного кольору, щоб допомогти вам відслідити основні компоненти питання. Червоним виділено визначених пацієнтів. Зеленим виділено визначену інтервенцію, та

голубим – результати. Отож, наше питання, в цьому огляді було наступне, "У кого?" У дорослих з нещодавно продіагностованою епілепсією, "які аспекти, яка інтервенція?" – Фармакологічна експертиза, "було продемонстровано, що приводить до, який результат?" – Оптимальний результат для пацієнта, що визначався як максимальне зменшення частоти приступів епілепсії з мінімальними побічними ефектами. Ми також визначили фармакологічну експертизу – це наша інтервенція у дуже деталізованому вигляді, що я не буду вам зачитувати, але ви можете прочитати самі щоб одержати загальне уявлення кількості деталізації, що важливо продумати заздалегідь до того як ви почнете виконувати систематичний огляд.

Протокол (СЛАЙД 11)

Як я відзначила на графіку, це питання, так само як і інші деталі, всі кроки, є зафіксованими у протоколі. Цілі дослідження, часовий інтервал пошуку, базу даних, пошукові стратегії, критерії включення та виключення досліджень, елементи даних, що ви бажаєте, цікавий результат, статистичний план, та в ідеалі, як ви збираєтесь доносити результати вашого огляду, чи буде це звіт, манускрипт, чи абстракт, - в ідеалі все з вище наведеного має бути прописане у вашому протоколі проекту. Та якщо ви читаете систематичний огляд іншої групи, запитайте їх, відслідкуйте у яких доказах вони дійсно слідували за протоколом та які вони не знайшли випадково, чи прийняли рішення включити у огляд вже у процесі виконання дослідження, але планували заздалегідь.

Літературний Пошук (СЛАЙД 12)

Літературний пошук зазвичай починається із електронного пошуку, зазвичай використовуючи MEDLINE через PubMed. Пошукова стратегія є по суті мистецтвом та наукою одержання належних термінів та обмежень, і з цієї причини в моїй команді ми зазвичай використовуємо людей, що специфічно займаються виконанням цього пошуку, тому що вони є найбільш знайомі із зміною результату при зміні умов пошуку. Ми також зазвичай додаємо пошук по ключовим словам для того щоб охопити тільки що опубліковані статті, які можливо ще не мають індексу у MEDLINE. Аналогічним чином, ми дивимось на поточний зміст та пошук за ключовими словами де також можна одержати нещодавно опубліковані дослідження, що можуть мати відношення до нашого питання. Ми ніколи не проводимо систематичного огляду без попереднього аналізу Бібліотеки Кохранівського співтовариства, про яку ви можливо чули, - вона робить доступними всі систематичні огляди, що виходили у світ за останні два роки. Не має сенсу робити систематичний огляд знову, якщо один вже було проведено та він відповідає вашим цілям. Отож, це завжди зобов'язує вас перевірити та упевнитись, що ніхто інший вже не виконав систематичний огляд та його опублікував. В додаток до цього електронних підходів, є також важливим завжди перевіряти секції переліку літератури тих досліджень, що ви вже включили у огляд, а також дослідження інших останніх оглядів. Зазвичай виявляється, що від 5 до 10% досліджень, що ми вирішуємо включити до огляду, вдається знаходити через ручний пошук секції переліку літературних джерел. Це той спосіб у який ми знаходимо дослідження, що через одну чи іншу причину не індексуються у той спосіб, що ми очікуємо, у будь якій базі даних, в якій ми шукаємо. Через цю причину, хоча це дуже працевитратно, я дійсно вважаю, що це є важливим робити ручний бібліографічний пошук коли ви виконуєте систематичний огляд. Інакше, ви можете пропустити деякі ключові дослідження, що змінять ваші результати.

Виокремлення літературних джерел (СЛАЙД 13)

Цитати, які ви відзначили як результат вашого пошуку зазвичай завантажуються та вносяться до каталогу. Паперові версії всіх резюме друкуються для скринінгу. Тоді повні версії публікацій виокремлюються після того як ви зробили скринінг всіх резюме щодо відповідності до вашого огляду. Тепер я розповім вам про скринінг Рівня 1 та Рівня 2.

Літературний Скринінг (СЛАЙД 14)

Скринінг Рівня 1 застосовується для скринінгу резюме, що були одержані для того, щоб проаналізувати, на звичайні критерії включення, що ви відзначили у протоколі проекту. Критерії виключення, це такі параметри, як тип публікації, рік публікації, мова публікації, чи дизайн дослідження. Їх достатньо легко відслідкувати у резюме і для цього не є необхідним переглядати повний текст публікації. Ціль скринінгу Рівня 1 – пройти крізь купу потенційно корисних резюме та відкинути ті, що напевне не є корисними.

Рівень I: Скринінг Резюме (Приклад) (СЛАЙД 15)

У нашому розумінні, це зазвичай має такий вигляд. Скринінг Рівня 1 відбувається прямо на резюме. Коли ми друкуємо резюме, ми друкуємо їх в першу чергу із ціллю відкинути і тому, людина, що проводить скринінг потребує лише перевірити причину для віднесення резюме у групу відкинутих. Якщо ж жодна причина через яку резюме виключається знайдена, тоді резюме є прийнятним для подальшого аналізу.

Рівень II Скринінг: Повні Тексти Публікацій (СЛАЙД 16)

Це відбувається на скринінгу Рівня 2. Всі резюме, що пройшли крізь Рівень 1 будуть тоді одержані у повному тексті для подальшого розгляду. Це не означає, що вони вже є прийнятими, але це означає, що більше інформації потрібно, для того, щоб охарактеризувати дослідження щодо його прийнятності. Проведення скринінгу Рівня 1 включає не тільки огляд причини для відхилення дослідження, але і огляд ключових критеріїв, що є необхідними для його включення, такі як: Чи відповідна популяція пацієнтів до популяції інтересу? Чи відповідна інтервенція до інтересу? В цьому випадку, ми шукаємо, наприклад, людей із анемією, що пов'язана із хіміотерапією, з рівнем гемоглобіну менш ніж 11 у момент стійкого раннього вступу, що одержали ESPs. Цікавим результатом у цьому прикладі може бути, наприклад, переливання еритроцитарної маси. Якщо ж у повному тексті публікації, деякі із необхідних критеріїв включення пропущені, стаття відкидається.

Споріднені Дослідження (СЛАЙД 17)

Коли ми проводимо скринінг досліджень, ми також обережно шукаємо споріднені дослідження. Що ж ми маємо на увазі під спорідненими дослідженнями? Ми шукаємо близькі дослідження, дослідження, які зазвичай включають інший звіт на тій самій когорті пацієнтів. Чому ідентифікувати їх? Тому що ми не хочемо враховувати ту саму когорту пацієнтів знову і знову у систематичному огляді. Ми хочемо врахувати її лише раз. Отже, ми намагаємось ідентифікувати ці публікації через пошук тих самих авторів; тієї самої назви клінічного дослідження (якщо нам пощастить, в особливості з акронімами, це є можливим); досліджень, що надходять із одних організацій; із того самого місця, із тим же самим роком нарахування, та іноді автори самі можуть ласкаво зазначити, що результати можуть бути опубліковані ще десь. Іноді, це просто вдача відслідкувати дослідження, що є підозріло подібні, та з подальшою розвідкою та іноді контактом з авторами, ми можемо ідентифікувати публікації, що є зайвими чи повторюються.

Споріднені Дослідження (СЛАЙД 18)

В будь-якому випадку, після того, як ми ідентифікували ряд досліджень, що походять з однієї і тої ж когорти пацієнтів у одному і тому ж експерименті, ми визначаємо одне "батьківське" – зазвичай те, що має довший період спостереження та більш повні данні; та всі інші призначаються "дітьми". Ці зв'язки вносяться у базу даних та типи "дітей" будуть, наприклад: більш ранні публікації, менша популяція, коротший період спостереження, окремо донесені результати різних підгруп, чи специфічні результати, що презентуються окремо, такі як якість життя.

Рівень II Скринінг (СЛАЙД 19)

Отже, скринінг Рівня II відбувається із повними текстами статей, шукаючи причину, для того щоб прийняти їх чи відхилити; і це в той час як ми намагаємось ідентифікувати можливу схожість між звітами. Це приклад форми скринінгу Рівня II, яка би використовувалась у нашому дослідженні, та яку б дослідник із повним текстом публікації у руці передивлявся для того, щоб знайти причину щоб відхилити, що зазначені на правій стороні листу скринінгу. Дослідники також змушені заповнити характеристики прийняття внизу форми. Це дуже широко описані чорнові характеристики, але вони дозволяють розділити ряд прийнятих публікацій на групи, якими легше управляти.

Діаграма виснаження дослідження (*Взірець*) (СЛАЙД 20)

Ось наведено приклад типу виснаження дослідження, яке може трапитись у систематичному огляді. Це реальний приклад, в якому ми почали із більш ніж 18 000 цитат на початку пошуку. Цей початковий пошук був надзвичайно результативним та я зазвичай кажу нашим пошуковцям проводити початковий пошук з великою кількістю результатів, тому що ми маємо звичку закидати широкий невід. Ми хочемо піймати кожну рибу у морі. І потім ми просіюємо, те, що зловили, визначаючи що ми залишимо. Отож із 18 000 резюме у верхній частині воронки, в цьому прикладі, ми зпустились до 145 досліджень, що не могли бути відкинуті на основі інформації, представленої у резюме. Після цього, повні тексти досліджень було отримано та проглянуто як на причини включення, так і виключення, та тільки 14 досліджень (чи 10%) пройшли крізь цей етап. З них, 11 додаткових досліджень було пов'язано. Є добра річ у тому, що ми впізнали ці додаткові 11 досліджень, що були пов'язані до попередній 14 досліджень, тому що інакше, ми б зробили майже подвійний підрахунок вибірки нашого дослідження. Отже, на низу воронки, ми мали 14 досліджень для повної екстракції даних в нашу створену базу даних для аналізу.

Створення Бази Даних (СЛАЙД 21)

Це приводить мене до теми створення бази даних. Форма екстракції даних (ФЕД) має бути розробленою, базуючись на тому типі даних, які вам необхідні для відповіді на питання, що ви поставили у своєму протоколі проекту. Зазвичай, це включає держання інформації з кожного звіту, що описує дослідження та кожну групу окремо; що описує деталі інтервенції лікування, в якій ви зацікавлені, плюс бідь-якої пов'язаної інтервенції, що може вплинути на результат лікування; та потім результат сам по собі. Ви маєте передбачити результат ефективності та безпечності, що може бути у групі, що допоможе у відповіді на ваше питання.

ФЕД – Характеристики Досліджень (СЛАЙД 22)

Тут представлено приклад форми екстракції даних, тільки перша сторінка. На формі дослідницькі характеристики звітів представлені тим, хто проводить систематичний огляд, для заповнення, поки вони читають статтю. Ми зазвичай робимо це вручну, але не має причини чому це не може проходити у електронному форматі якщо це прискорить процес екстракції даних.

ФЕД – Початкові Характеристики пацієнтів (СЛАЙД 23)

Тут наведено приклад форми екстракції даних в яку внесені характеристики пацієнтів, якщо вони доступні. Та си можете, я впевнена, оцінити, що багато із цих ячеек на цій формі будуть мати “NRs” що означає “Not Reported” (Не повідомлено). Це відбувається тому, що поки ми можемо бути зацікавлені у всіх цих елементах даних, ми розуміємо, що це буває дуже рідко, що всі вони були наявними у єдиному дослідженні.

Процес вилучення даних (СЛАЙД 24)

Ми зазвичай маємо одну людину, що вилучає всі дані у форму екстракції даних і тоді іншого індивідуума, хто розуміє клінічні чи/та статистичні звіти досліджень добре, та буде продивлятися елементи даних у ФЕД проти оригінальних досліджень та зробить напевним, що вони узгоджуються з усіма даними, що було вилучено, а також з усіма пустими полями. Розбіжності мають вирішуватись консенсусом двох дослідників до того, як ці дані реєструються для внесення у базу.

Критичне судження (Варіація якості) (СЛАЙД 25)

Поки ці дослідники проглядають звіти та заповнюють форму екстракції даних, вони також тим чи іншим шляхом збирають деякі дані щодо якості досліджень. Якість можливо є неправильним терміном, так як вона означає різні речі для різних людей. Але по суті, коли ми говоримо про якість досліджень, ми говоримо про їх достовірність, як внутрішню, так і зовнішню. Достовірність означає наскільки ми можемо довіряти, що результати є надійні. Що означає, наскільки вони правильні; наскільки це добре проведений експеримент. Основні риси добре проведеного експерименту – в класичному вигляді це: рандомізація, "осліплення", та врахування вибувших із клінічного дослідження. Класичним методом оцінки цих трьох ключових характеристик є використання системи надання балів, яка була вперше представлена Апекс Джадад багато років тому та зараз називається Бал Якості Джадад (Jadad Quality Score). Вона варіюється від 0 до 5, де 0 означає жахливе та 5 – казкове. Ви одержуєте 2 бали на дослідженні, якщо рандомізацію було проведено відповідно, ще 2 бали якщо воно було добре "осліплене", та 1 бал якщо автори дослідження врахували всіх пацієнтів, що біли виключені із дослідження чи самі вибули із нього. Я заохочую вас прочитати всю статтю в якій метод надання балів статтям за підходом Джадат добре описано.

Критичне судження за дизайном (СЛАЙД 26)

Зараз є багато підходів до оцінювання якості досліджень чи критичного оцінювання досліджень. Для рандомізованих досліджень, я вже згадувала метод Джадад, Але ви можете також поглянути на веб-сайт щоб знайти заяву CONSORT, що покаже вам головні особливості рандомізованих досліджень, які ви маєте враховувати, коли оцінюєте достовірність клінічних досліджень. Якщо це дослідження – спостереження, ви можете подивитись методологію STROBE, і я навела вам веб-сайт тут. Щодо діагностичних досліджень, існує подібна система, що називається STARD. Там є дуже корисні початкові пункти, але я наголошую, що у

багатьох систематичних оглядах є мудрим налаштувати ваш підхід до критичної оцінки включивши певні аспекти самої теми, а також імплементацію дослідження та аспекти звітування на яких фокусуються дані методи.

Складення даних докупи (СЛАЙД 27)

Наприкінці, існує також спосіб синтезу даних індивідуальних досліджень, щоб досягти загального рівню доказів. Тому, будь ласка, не плутайте рівень доказовості із якістю досліджень. Рівень доказовості це суть усього. Ви знаєте, що якщо у вас систематичний огляд, в якому кожне дослідження це досконале рандомізоване контрольоване дослідження та ви здатні синтезувати їх результати використовуючи мета-аналіз, будь-які висновки, що ви отримуєте із цих доказів ймовірно будуть вважатись рівнем 1, на відміну від висновків, які ви можете отримати аналізуючи базу даних, що складається повністю із звітів окремих випадків та клінічних історій, що буде вважатись рівнем 5 доказовості. Є декілька розбіжностей щодо цієї теми із рівней доказовості. Цільова група із профілактичних послуг США наприклад має такі розбіжностей. ANRQ має розбіжності. Професійні суспільства, такі як Американське суспільство із клінічної онкології має свої розбіжності. Але, для того щоб зрозуміти суть того, як Рівень доказовості призначається, я запрошую вас поглянути на оригінальні статті, що написані більше 15 років потому Деборою Кук та Чест.

Мета-аналіз (СЛАЙД 28)

Добре, ми опрацювали нашу діаграму систематичного огляду, починаючи із постановки питання, написання протоколу, одержання досліджень, вибору даних, та створення бази даних та зараз ми готові роздивитись чи статистичне об'єднання цих даних є рекомендованим. Пам'ятайте, що мета-аналіз є статистичним аналізом зібраних досліджень та методів, що фокусуються на порівнянні та протиставленні результатів різних досліджень в очікуванні виявлення відповідності моделі та джерел розбіжностей серед цих результатів. Вашою першочерговою потребою може бути або синтетична ціль, в цьому випадку ви хочете лише оцінити ваш сумарний ефект, або аналітична ціль, в цьому випадку ви дійсно досліджуєте відмінності між дослідженнями щоб побачити, що ви можете вивчити. Я вважаю, що найкращий мета-аналіз робить обидва. Але, прийміть до уваги, що різні спеціалісти із мета-аналізу можуть мати різні цілі об'єднання даних.

Типи Мета-Аналізів (СЛАЙД 29)

Класичними типами мета-аналізів є Модель фіксованого Ефекту (Fixed Effects Models (FEM)), що інкорпорує варіацію даних в межах дослідження чи Модель Випадкового Ефекту (Random Effects Models (REM)), що інкорпорує варіабельність даних як у межах дослідження, так і між різними дослідженнями. Підходи Байезіан набирають популярність тому що вони інкорпорують інше джерело варіабельності у будь яку вибірку досліджень. Ними є: ступінь невпевненості у попередній інформації, середнє значення та дисперсія базового розподілу результатів попередніх досліджень що надали свій власний розброс даних. Це стає дуже складним, але достатнім, для того, щоб сказати, що ці результати зазвичай мають більше чутливості зі сторони їх кращої можливості справлятися із "шумами" у системі.

Типи Інформації для мета-аналізу (СЛАЙД 30)

В підсумовуванні результатів багатьох досліджень та сприянню проведення мета-аналізу, ви маєте мати інформацію щодо учасників, інтервенції, виміряних результатів, та внутрішній достовірності кожного дослідження. Ви маєте пам'ятати, що результати повинні виражатись у натуральних одиницях, що легко

зрозуміти. Вираження результатів у вигляді дуги буде не зрозумілим багатьом читачам. Результати по можливості мають бути стандартизовані, це покращить порівняння між дослідженнями не вводячи в оману.

Вимір ефекту у мета-аналізі (СЛАЙД 31)

Отже, що є дійсно важливим, це те, що спосіб у який ви виразите ефект крізь декілька досліджень залежить від того, чи ефект звітується як дискретна подія чи неперервна міра. Прикладами дискретної події є, наприклад, виживання чи смерть. До неперервної міри належить, наприклад, рівень гематокриту, що має діапазон значень. Дискретна подія може бути виражена у мета-аналізах як відношення шансів, відносний ризик, різниця ризиків. Ми всі бачили це у дослідженнях, та ви можете виокремити їх із публікацій щоб одержати загальну оцінку. Безперервні міри зазвичай звітуються у мета-аналізах як середня різниця чи стандартизована середня різниця.

Вимір ефекту: Дискретні данні (СЛАЙД 32)

Для дискретних даних, те, що я навела тут це взірці формул, щоб допомогти зрозуміти вам, що різниця між співвідношенням шансів та відносним ризиком може бути і так далі. Що є новому на цьому слайді, що я не згадувала на попередньому, це NNT (number needed to treat - Кількість, яку необхідно пролікувати). Якби ви читали медичну літературу, ви би часто бачили це вираження звітованого результату що є дуже корисним для клініцистів в особливості, тому що це дає їм метрику, що дозволяє їм зрозуміти скільки пацієнтів їм потрібно пролікувати перш ніж вони зможуть побачити ефект.

Чому NNT є популярним виміром – врахуйте відношення шансів у Статинів у порівнянні до Плацебо (СЛАЙД 33)

NNT є популярним виміром, тому що він дозволяє передати інформацію, яку може не так легко зрозуміти шляхом огляду лише таких традиційних мір як співвідношення шансів та співвідношення ризиків. Отже, ті типи різної інформації, що передається, стають очевидними, як показують дані на цьому слайді. Це дані мета-аналізу, згідно якого шанси різних результатів у пацієнтів що лікувались статинами чи приймали плацебо було підраховано. Літера “k” на цьому слайді означає кількість досліджень, що було використано у мета-аналізі. Наприклад, для результатів всіх смертельних випадків у цих 14-и дослідженнях співвідношення шансів вцілому було на користь статинів – 0.76, а Кількість, яку необхідно пролікувати, NNT, що є оберненою до абсолютної різниці між ефектом лікування та плацебо становила 67. Це означає, що вам потрібно пролікувати 67 людей, для того, щоб попередити 1 смертельний випадок, якщо ви використовуєте статини. Тепер, подивіться на перелік результатів, наприклад, для фатального інсульту. Тут ми маємо 10 досліджень, що було включено у мета-аналіз. Результатом було співвідношення шансів 0.77 на користь статинів у попередженні інсульту, хоча NNT дорівнює 500, що значно відрізняється від 67 у смертельних випадках, хоча співвідношення шансів майже таке саме. Причина, за якою NNT настільки відрізняється, полягає у різному базовому ризику для цих подій. Я сподіваюсь, що це демонструє вам, що навіть якщо ви можете мати дуже подібні співвідношення шансів для певного результату, ви можете мати також достатньо різні NNT. Це визначається основним ризиком до виникнення цього результату у популяції, що досліджується.

Коли використовувати співвідношення шансів, ризиків, різницю ризиків (СЛАЙД 34)

Отже, іноді мене запитують, коли б я використовувала співвідношення шансів для вираження результату в противагу до співвідношення ризиків. Мої друзі статистики говорять, що коли подія, що ви досліджуєте, трапляється рідко, тоді чи ви виражаєте ефект лікування у співвідношенні шансів, чи ризиків не має значення, вони будуть приблизно однакові. Але, якщо подія, що ви досліджуєте, трапляється часто, тоді можливо, що співвідношення шансів буде вищим ніж співвідношення ризиків. Це те, що треба мати на увазі. Різниця ризиків проти співвідношення ризиків є важливою, коли інтерпретація у вигляді абсолютної різниці краще ніж у вигляді відносних величин. Це часто трапляється коли частота події є достатньо низькою у популяції. Отже, якщо у вас є подія, що трапляється у 0.1% популяції та у разі лікування вона трапляється у два рази частіше, це виглядає як дуже велика різниця, вдвічі більше, але, якщо при цьому вона змінюється із 0.1% до 0.2% у популяції це може бути незначним числом в умовах реального клінічного світу. Це ті випадки, коли мати абсолютну різницю є набагато більш цінним у передачі інформації ніж мати відносні показники відносного ризику.

Вимір ефекту: Неперервні дані (СЛАЙД 35)

Тепер, коли ми маємо неперервні дані, на яких проведено мета-аналіз, результати можуть бути виражені у середній різниці.

Коли використовувати середню різницю чи стандартизовану середню різницю? (СЛАЙД 36)

Іноді, ви можете стандартизувати виміри різних досліджень, які в принципі звітують одну і ту ж річ, але використовуючи різні шкали. Ви все ще можете використати інформацію із усіх цих досліджень шляхом перетворення інформації до загальної шкали, та якщо ви це зробите та потім проведете мета-аналіз цих перетворених результатів, ви одержите стандартизовану середню різницю.

Гетерогенність у мета-аналізі (СЛАЙД 37)

Коли ви розглядаєте включення досліджень у мета-аналіз, ви маєте прийняти до уваги як багато розбіжностей існує між дослідженнями та всередині досліджень - це називається гетерогенність. Гетерогенність буває різною. Вона може бути обумовленою клінічною різницею у дослідженнях, методологічною різницею досліджень, та накінець звичайною статистикою випадкового шансу.

Виявлена гетерогенність (СЛАЙД 38)

Коли цікавитесь гетерогенністю серед ряду досліджень у мета-аналізі, ви можете часто її відслідити просто дивлячись на діаграму (forest plots). Це приклад мета-аналізу, що було виконано та опубліковано багато років тому Томом Чалмерс та Джо Лау та ін. в якому вони оцінювали ризик гострої МІ у пацієнтів, що одержували стрептокіназу внутрішньовенно. Вони вокридали серію досліджень із цього питання, що проходили багато років потому у 50х. Та на "діаграмі лісу"(forest plots), на першій картинці що ви бачите, ви можете побачити, що точки оцінки, маленькі крапки, перестрибують туди-сюди через лінію єдності. Той факт, що вони падають на обидві сторони лінії, що має заголовок 1 для співвідношення шансів говорить вам, що деякі дослідження передбачають переваги лікування, в той час, як інші дослідження передбачають переваги контролю. Більш того, ви можете побачити дивлячись на горизонтальні полоски, що проходять крізь всі точки та є зв'язком із 95% достовірністю, що багато із цих досліджень не досягають статистичної значимості по собі. Ви знаєте це тому, що горизонтальні полоски перетинають лінію єдності. Коли це відбувається, результат не досягає статистичної значимості. Зазвичай вони мають бути поза лінією єдності щоб мати статистичне значення. Отож у вас є ряд досліджень щодо яких ви думаєте існує значна гетерогенність. Ви можете сказати це, тому що у вас

є дослідження різного розміру, із результатами різного напрямку, серед яких є недостатня послідовність та різна величина результату та різна точність результату. Ви можете визначити це лише шляхом огляду.

Клінічна Різноманітність (СЛАЙД 39)

Що може спричиняти цю різницю? Як я відзначала, клінічна різниця між дослідженнями може напевно це спричинити. Тільки той факт, що дослідження були проведені протягом 30 років, ви знаєте, що базова терапія та клінічне навколишнє середовище змінилось протягом цього часу. Можливо, що також вік, стать, діагноз, та важкість захворювання у учасників змінились. Можливо змінилась основна медична допомога пацієнтам. Можливо, що доза чи інтенсивність втручання змінилось, хоча в цьому випадку, я не думаю що це те, що трапляється. Та, можливо, навіть спосіб через який вони визначають гостру МІ змінився протягом років. Це всі ті фактори, що варто прийняти до уваги коли задаєтесь питанням, що спричиняє гетерогенність у ряді досліджень.

Методологічна Різноманітність (СЛАЙД 40)

Може бути також методологічна різноманітність, пов'язаною просто із помилкою вибірки, що відрізняється у дослідженнях. Якість досліджень може відрізнятись. Деякі з досліджень можуть бути дуже гарно реалізовані, в той час як інші представляти повний хаос. Також пам'ятайте, що ви будете дивитись на такі речі, як рандомізація, осліплення, врахування тих, хто зупинив участь у дослідженні, щоб оцінити якість дослідження. Та методи аналізу можуть відрізнятись. Деякі дослідження можуть звітувати бажання враховувати знаменники. Інші можуть рахувати ефект базуючись лише на додаткових параметрах. Повірте мені, це може призвести до значної різниці у розмірі ефекту, що звітується.

Статистична Гетерогенність (СЛАЙД 41)

Може бути також статистична гетерогенність, що створює цю різницю. Іноді індивідуальні оцінки ефекту лікування будуть відрізнятись будуть відрізнятись тільки випадково. Ми маємо знати де є більша варіація даних ніж ми очікуємо лише випадково

Гетерогенність: Як її ідентифікувати (СЛАЙД 42)

Отож, способи за якими можна визначити гетерогенність полягають у використанні "очного тесту" на діаграмі лісу, як я вже зазначала раніше. Та навіть до того, як ви побудуєте діаграму, просто коли ви читаєте дослідження, якщо ви бачите, що інтервенції та результати на пацієнтах в кожному із досліджень значно відрізняються, в той момент ви вже знаєте, що є можливість дуже сильної гетерогенності, щоб включати данні у мета-аналіз. Є також статистичні тести, що існують для визначення наскільки сильною є існуюча гетерогенність. Такі звичайні тести, що ви можливо бачили, чи ваш статистик може використовувати щоб покращити результати, будуть статистика Q Кохрана (Cochran's Q statistic) чи статистика Бреслоу-Дей (Breslow-Day), що вимірює гетерогенність зі сторони чи вона досягає значимості чи ні, та статистику I². Ми наводимо деякі цитати, що наведені на звороті цього слайду, які про це говорять.

“Гетерогенність – це твій друг!” (Йессе Берлін) (СЛАЙД 43)

Тим не менш, гетерогенність зазвичай не проблема. Зазвичай, вона дуже корисна, і з цієї причини мені подобається цитата "Гетерогенність це твій друг". Ви можете використовувати її щоб навчитись.

Спостерігаючи, як різниця між дослідженнями може вплинути на різницю у результаті, ви можете вивчити багато щодо правди клінічної інтервенції та ситуації. Якщо у вас є гетерогенність, це не означає, що ви не можете поєднати дослідження, але ви маєте бути обережні, та можливо використовувати іншу, більш ґрунтовну статистичну модель, для того, щоб об'єднати їх, таку як модель випадкового ефекту. Ви маєте звітувати та досліджувати її, вивчаючи підгрупи подібних досліджень чи подібних пацієнтів, в ідеалі попередньо уточнені у вашому плані аналізу та протоколі. Ви можете досліджувати гетерогенність також використовуючи техніки мета-регресії, в яких ви встановлюєте зв'язок між розміром ефекту лікування та характеристиками досліджень. Отож, нижньою межею ваших знань щодо гетерогенності, має бути те, що ви можете вивчити багато із ряду гетерогенних досліджень та не вважайтеся прямо зануритись у них. Є багато підходів, що є дійсні та корисні.

Мета-аналіз – Резюме методів (СЛАЙД 44)

Отож, у підсумку, мене запитували, чи ми повинні використовувати модель випадкового ефекту, чи ми маємо використовувати модель фіксованого ефекту. Я вам скажу, що коли ви сумніваєтесь – робить обидві. Зазвичай, ваші результати будуть майже у повному узгодженні. Якщо ні, це є належною причиною проведення невеликого заглиблення, щоб зрозуміти, що відбувається. Досліджуйте гетерогенність. Що відбувається, якщо вона присутня? Наскільки вона є важливою? Ідіть вперед та робіть аналіз чутливості. Це є знаком добре проведеного мета-аналізу, якщо дослідники провели аналізи підгруп та мета-регресії, що в ідеалі біли прописані у протоколі. Якщо ви читаєте таку літературу, ви також знайдете інші підходи до мета-аналізу, які у зв'язку із обмалем часу ми не будемо розглядати у деталях, але достатньо сказати, що можете знайти зноски на Моделі Ієрархій (Hierarchical Models), Моделі Байезіан (Bayesian Models), що я згадувала раніше, кумулятивний аналіз, про який ми поговоримо більше пізніше. Ви побачите мета-аналізи, що іноді називаються аналізи мережі, в цьому випадку виконуються не прямі порівняння. Ви також побачите, постійне збільшення нових підходів, що публікуються у літературі, тому що програмне забезпечення зараз доступне для того, щоб виконувати ці типи аналізів. Таке програмне забезпечення стає зараз доступним та спрощеним, але раніше використовувалось лише для надзвичайно комплексних складних аналізів.

Критичне оцінювання систематичних оглядів та мета-аналізів інших? (СЛАЙД 45)

Якщо ви оцінюєте систематичні огляди та мета-аналізи інших, та будь ласка пам'ятайте, що це маєтись на увазу не оцінка індивідуальних досліджень, що ми вже розглянули, але оцінка повних систематичних оглядів, існують контрольні списки, що є дуже корисними для проведення цього та я направляю вас до заяви QUOROM на показаному веб-сайті. Та якщо це мета-аналіз досліджень-спостережень тоді погляньте на заяву MOOSE. Це покаже вам, що ви маєте шукати та також надасть вам керівництво як оцінювати це.

Мета-аналізи будуть використовуватись (СЛАЙД 46)

Основним, що ви маєте винести із вивчення цього предмету, це розуміння, що систематичні огляди та мета-аналізи будуть використовуватись. Все більше мета-аналізів публікується, та вони обумовлюють рішення у охороні здоров'я. Дякую за вашу увагу. Я запрошую вас до Модуля 2, в якому я розповім про деякі реальні застосування систематичних оглядів та мета-аналізів як для платників, так і політиків, а також у розвитку лікарських засобів.

Вступ до Систематичного Огляду та Мета-аналізу (СЛАЙД 47)

Дякую!

Додаткові читання (СЛАЙД 48)

Надаються ресурси для додаткового читання.

Додаткові читання (СЛАЙД 49)

На цьому слайді ви знайдете статті, що буде варто читати, для того, щоб вивчити більше із певної специфічної теми.