



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2018 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Методологични въпроси при критично четене на мета-анализи за нуждите на оценка на здравните технологии

Георги Искров<sup>1,2</sup>, Наталия Богоева<sup>2</sup>, Румен Стефанов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup> Институт по редки болести, Пловдив

### Резюме

Систематичните обзори и мета-анализите вече почти изцяло са заменили традиционните нарративни обзори и експертни становища като предпочитан метод за оценка на обобщени научни доказателства. Основна причина за това е прецизността и възпроизводимата методология на тези инструменти, което позволява последващ контрол. Различните научни проучвания генерират доказателства с различна степен на грешка, затова систематичният подход към анализа на тези данни осигурява еднакво ниво на възискателност по отношение на качеството и стойността на резултатите.

Настоящата публикация има за цел да представи някои основни методологични въпроси при критично четене на мета-анализи. От своя страна, отговорите на тези въпроси са значима предпоставка за формулиране и вземане на информирани решения от страна на заинтересованите страни при оценка на здравните технологии.

**Ключови думи:** оценка на здравни технологии, систематичен обзор, мета-анализ, критично четене, доказателства

## Methodological issues in appraising meta-analyses for health technology assessment

Georgi Iskrov<sup>1,2</sup>, Natalia Bogoeva<sup>2</sup>, Rumen Stefanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup> Institute of Rare Diseases, Plovdiv

### Abstract

Systematic reviews and meta-analyses have almost completely replaced traditional narrative reviews and expert opinions as a preferred method for assessing and appraising evidence. The main reason for this is the standardized and reproducible methodology of these tools, enabling subsequent control. Different studies generate evidence of varying degree of error, so a systematic approach to evidence appraisal ensures methodological rigor and quality of summary results.

This paper aims to present a number of methodological questions in appraising meta-analyses, as their answers are an important prerequisite for informed decision-making in the process of health technology assessment.

**Keywords:** health technology assessment, systematic review, meta-analysis, appraisal, evidence

---

### Кореспонденция:

Георги Искров  
e-mail: [iskrov@raredis.org](mailto:iskrov@raredis.org)

### Correspondence:

Georgi Iskrov  
e-mail: [iskrov@raredis.org](mailto:iskrov@raredis.org)

## Въведение

Основен етап при изготвянето на доклад за оценка на здравните технологии е събирането, обработването и формулирането на научни доказателства от различни по вид и дизайн проучвания [1]. Интерпретацията на получените резултати може да се осъществява по няколко начина. Задачата може да се извърши на ниво самостоятелни научни проучвания, например рандомизирано контролирано клинично проучване за конкретна здравна технология. Това може да се реализира и на ниво комплексна оценка на набор от клинични проучвания за определена технология. Трети, още по-широк подход, е тълкуване на доказателства относно резултатите от няколко здравни технологии, чието използване е логически обвързано, например оценка на доказателствата за полезността на диагностичен тест за ранно откриване на тежко заболяване на база на резултатите от последващото краткосрочно и дългосрочно лечение на това заболяване [2].

Днес, двата най-използвани метода за оценка на доказателства са систематичният обзор и мета-анализът [3]. Систематичният обзор представлява съвкупност от стратегии за анализ и синтез на научноизследователската литература по даден проблем, като в същото време се елиминира или ограничи въздействието на систематичната грешка при отделните изследвания и получените от тях данни. Този инструмент за оценка на доказателствата се базира на ясно обоснована, разбираема и повторима методология, имаща за цел критичен анализ, разбиране и обяснение на наличните различия в научните доказателства по конкретния изследван въпрос [4]. Систематичният обзор най-често включва в себе си и количествен синтез на резултатите от отделните еднородни проучвания – мета-анализ. Мета-анализът се основава на статистически методи, които позволяват свеждането на съвкупната систематичната грешка от отделните резултати до минимум [5].

Систематичните обзори и мета-анализите вече почти изцяло са заменили традиционните нарративни обзори и експертни становища като предпочитан метод за оценка на обобщени научни доказателства [2]. Основна причина за това е прецизната и възпроизводима методология на тези инструменти, което позволява последващ контрол. Различните научни проучвания генерират доказателства с различна степен на грешка, затова систематичният подход към анализа на тези данни осигурява еднакво ниво на възискателност по отношение на качеството и стойността на резултатите. Множество агенции, научни дружества и независими платформи изготвят и поддържат библиотеки с висококачествени, рецензирани систематични обзори [3, 6].

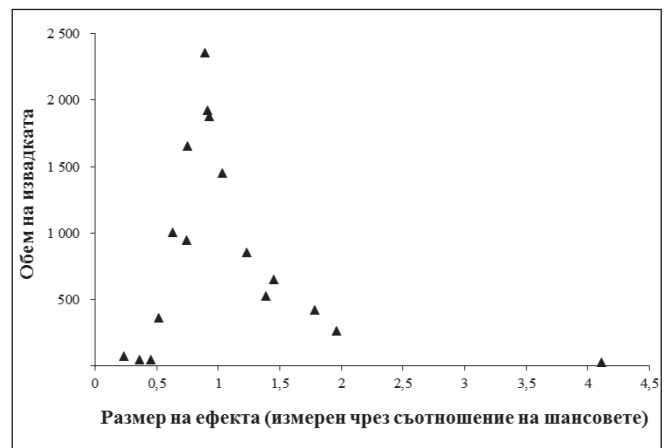
Настоящата публикация има за цел да представи някои основни методологични въпроси при критично четене на мета-анализи. От своя страна, отговорите на тези

въпроси са значима предпоставка за формулиране и вземане на информирани решения от страна на заинтересованите страни при оценка на здравните технологии.

## Всеобхватност и консистентност на стратегията за търсене на източници

Изготвянето на мета-анализ изисква цялостна стратегия за търсене на информация от различни източници. При обобщаването на резултатите от включените проучвания е важно да се провери дали отделните данни са надлежно получени и контролирани за качество на научната обосновка. Този процес сам по себе си може да внесе нова систематична грешка, затова е важно да бъде воден от ясни и обективни критерии за включване и отхвърляне. Съществена особеност тук е систематичната грешка на публикациите [7-8]. Основното опасение се свързва с факта, че е малко вероятно да бъдат публикувани данни от клинични проучвания, които правят негативни констатации или потвърждават вече известни факти и събития [9].

Един прост начин за проверка за наличието на такъв тип систематична грешка е т. нар. фуниевидна диаграма [10]. Тя показва проучванията, включени в мета-анализа, разположени на координатна система с оси – размера на ефекта и обема на извадката (или друг предиктор за възможния случаен характер на получените резултати). Инструментът се нарича така, защото диаграмата обикновено прилича на обърната симетрична фуния (диаграма 1). Това е така поради очаквания случаен характер на данните. Малките по обем проучвания обикновено генерират резултати със силно случаен характер. Те също така демонстрират и по-голямо разсейване на измерения резултат. От друга страна, данните от проучвания с големи извадки са много по-малко зависими от случайността, а отчетеният ефект много повече се доближава до реалните стойности на този показател, които проучването иска да оцени. Резултатите от големите изследвания образуват своеобразен връх на фунията, а по-малките се разпръскват в основата ѝ.



Диаграма 1. Фуниевидна диаграма и проверка за систематична грешка, свързана с публикациите

Отклонения от тази очаквана форма се считат за основание за проверка за наличие на систематична грешка, свързана с публикациите. Асиметричната диаграма предполага, че мета-анализът е изпуснал някои проучвания – обикновено по-малки изследвания, които са показали липса на ефект. Асиметрия може да възникне също, макар и по-рядко, ако малки по обем проучвания са регистрирали значителен, голям по абсолютна стойност ефект. Този метод има и своите ограничения. Например, понякога е трудно да се определи на око симетрията, съответно асиметрията в получената графика. За целта се прилага различни статистически тестове за хетерогенност, най-често регресионен тест на Егер, който проверява дали включените малко обемни проучвания докладват по-голям абсолютен ефект отколкото големите [10].

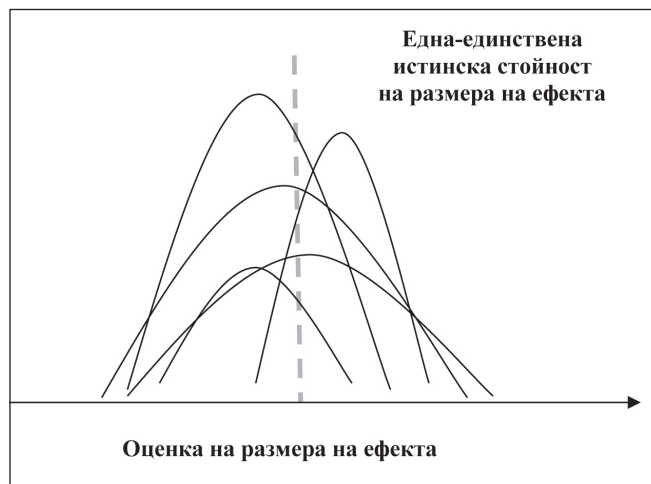
### Въздействие на хетерогенността при данни от различни проучвания

Мета-анализът е по същество статистически инструмент, който обединява резултати от отделни, независими, но разглеждани като съпоставими научни проучвания. Трудността тук е да се определи резултатите от кои точно изследвания могат да бъдат обобщени помежду си [11]. Теоретично, само проучвания, които идеално съвпадат като методология, могат да бъдат включени в анализа. На практика обаче това е изключително рядка ситуация. Изследванията се различават по наблюдаваната пациентска популация, организацията на здравните грижи, вида на интервенцията и показателите за отчитане на ефекта ѝ.

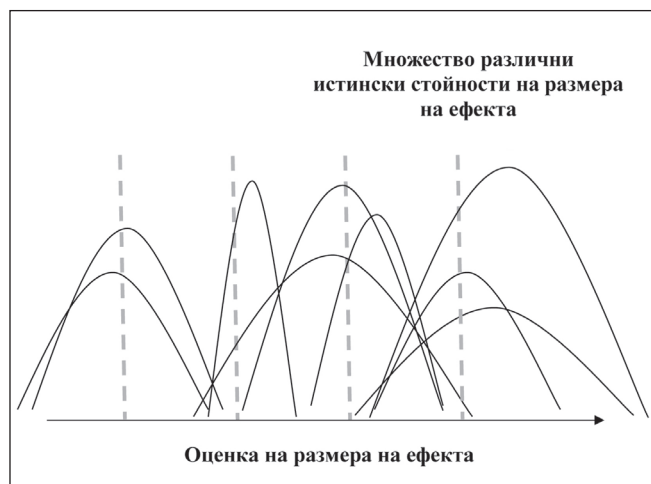
Тези реални недостатъци водят до голяма хетерогенност на доказателствата, която трябва да бъде контролирана при изготвяне на мета-анализа. За целта се използват различни инструменти. Q-тестът на Кокрейн е статистически метод, базиран на  $\chi^2$ -тест на Пирсън [12-13]. При него се тества работната хипотеза, че доказателствата, получени от различни проучвания, са равностойни по качество – т.е. не съществува значима хетерогенност между наличните резултати. Q-тестът на Кокрейн обаче има относително ниска мощност (поякога не открива хетерогенност, когато тя е налице) при малък брой включени проучвания в мета-анализа. Другият способ за оценка на хетерогенността е I<sup>2</sup> индексът. Показателят оценява силата на хетерогенността в проценти, което е значително по-лесно за директна интерпретация на резултатите от страна на оценяващите и вземащите решения. Най-често тези два инструмента се прилагат комбинирано за по-голяма сигурност [13-14].

Наличието или отсъствието на хетерогенност влияе върху последващия избор на метод за анализ. При отсъствие на хетерогенност, мета-анализът прибягва до т. нар. моделиране с фиксиран ефект. Този подход се основава на предположението, че ефектът от здравната технология е константен във всички проучвания и наблюдаваното

в практиката различие се дължи единствено и само на случайно действащи, незначителни фактори (диаграма 2). Противоположно, моделирането със случайни ефекти стъпва на идеята, че ефектът от прилагането на технологията наистина варира в различните изследвания и това не е случайно следствие (диаграма 3) [15].



Диаграма 2. Моделиране с фиксиран ефект



Диаграма 3. Моделиране със случайни ефекти

### Оценка на обобщения размер на ефекта от всички проучвания

Теоретично, ако всички изследвания са идеално еднородни, оценката на цялостния, комбиниран ефект, получен на база всички включени проучвания, ще се равнява на средноаритметичната стойност от индивидуално отчетените ефекти. На практика обаче някои проучвания са проведени с по-голяма прецизност и методологична строгост от други, което е основание резултатите от тях да получат по-голяма тежест при обобщаването на сумарния ефект. Това е и една от специфичните задачи на мета-анализа – не да изчисли механично средноаритметична стойност, а да измери претеглена средна стойност, давайки повече относителна тежест на данните от едни проучвания и по-малко на данните от други [16].

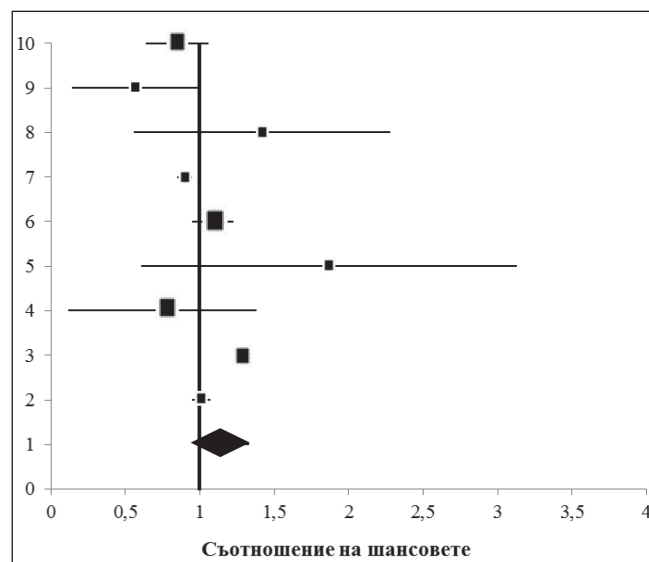
При моделирането с фиксиран ефект се счита, че индивидуалните измервания от различните проучвания не се различават и дават приближение на един и същ среден размер на ефекта. От тук следва, че изчисленият сумарен ефект от всички тях е точкова оценка на този общ размер на ефекта. Коефициентите за претеглена стойност в случая са определени изцяло въз основа на количеството информация, получена от всяко едно изследване. Логично, големите по обем на извадка проучвания ще получат голяма относителна тежест, а малките – незначителна [16]. Обратно, при моделирането със случайни ефекти се приема, че индивидуалните измервания от различните проучвания се различават поради обективни причини и съответно дават приближение за различни стойности за размера на ефекта. Големите проучвания могат да дадат по-прецизни оценки, но се счита, че всяко отделно изследване оценява различен по размер и същност ефект. Всяка една от тези стойности за размера на ефекта служи като отделна извадка на популацията, при която искаме да оценим този ефект. Поради това, в сравнение с подхода на фиксиран ефект, коефициентите за претеглена стойност при моделирането със случайни ефекти са относително по-балансираны [15-16]. Тук е по-малко вероятно големите проучвания да доминират резултатите от мета-анализа, а малките да бъдат омаловажени и игнорирани.

Тези особености на двата типа моделиране водят до разлики при оценката на средната грешка на обобщения размер на ефекта, оттам и при 95% интервал на доверителност [16]. Моделирането с фиксиран ефект се прилага само при ниска степен на хетерогенност. Това предполага сравнително еднородни проучвания, което от своя страна обяснява и по-голяма точност на получената точкова оценка (респективно, по-малка средна грешка на обобщения размер на ефекта и по-тесен доверителен интервал). При този подход, единственият източник на грешка при оценката на обобщения ефект е наличието на случайна грешка в някое от включените проучвания. Колкото по-голям е обемът на извадката, толкова по-малка е очакваната грешка на точковата оценка. Обратно, при моделирането със случайни ефекти съществуват два източника на грешка. Първо, всяко индивидуално изследване дава оценка на размера на ефекта при специфична популация. Второ, сумирането на всички тези оценки в една средна оценка на ефекта също генерира грешка. Следователно, възможността да се изчисли достатъчно прецизно комбиниран ефект зависи както от броя на единиците на наблюдение в проучванията (първичен източник на грешка), така и от общия брой на разглежданите проучвания (вторичен източник на грешка) [15].

#### Представяне на крайните резултати от мета-анализа

Стандартен начин за визуализиране на крайните резултати от мета-анализа е използването на т.нар.

Форест диаграма [17]. Инструментът обобщава резултатите от отделните проучвания и ги разполага спрямо обобщения сумарен размер на ефекта на оценяваната здравна технология. Наименованието на графичния метод буквално означава „гора“, защото изображението представя гора от прави. Всяко отделно проучване, което е включено в мета-анализа, е изобразено чрез права линия. Дължината на начертаната линия е интервалът на доверителност за конкретно измерената оценка за размера на ефекта. Всяка линия съдържа различно по големина квадратче, което е точковата оценка на средния размер на ефекта, получен в съответното проучване. Размерът на квадрата е пропорционален на обема на извадката. Най-отголу с ромб е представен обобщеният размер на ефекта, обединяващ резултатите от всички включени проучвания. Ширината на ромба отговаря на дължината на доверителния интервал за стойността на обобщения размер на ефекта.



Диаграма 4. Форест диаграма за оценка на обобщения ефект

Форест диаграмата носи най-голямо количество информация в случаите, когато обобщеният показател оценява размера на ефекта чрез съотношение на шансовете (диаграма 4). Вертикалната линия на графика в този случай маркира единица за съотношение на шансовете. Това означава абсолютно равенство между ефекта от новата здравната технология (приложена върху експериментална група) и ефекта от конвенционалната технология или плацебо ефекта (отчетен при контролна група). Разположените вляво проучвания, т.е. които са измерили съотношение на шансовете под 1, заключават, че новата технология е по-ефективна в сравнение с тази, с която е сравнявана. Обратно, тези, които са разположени вдясно, т.е. имащи съотношение на шансовете над 1, показват, че алтернативната технология е по-ефективна в постигането на конкретните здравни цели.

Тук е много важно да се отбележи, че използваните съотношения на шансовете са относителни показатели [16]. Ако единицата се включва в интервала на доверителност за размера на ефекта, отчетен чрез съотношение на шансовете, това означава, че не съществува статистически значимо различие между сравняваните нова и алтернативна здравни технологии. Този подход на интерпретация е в сила както за оценката на размера на ефекта при отделните проучвания, така и за обобщената сумарна оценка от всички тях. Не на последно място, дали отчетеният статистически значим ефект е благотворен или вреден подлежи на определяне спрямо конкретния клиничен контекст.

### Заклучение

Най-сериозната грешка при подхода към изготвянето и интерпретирането на мета-анализите е да бъде гледано на тях като на механично събиране на данни от различни проучвания. Не трябва да се забравя, че качеството на даден мета-анализ го голяма степен зависи от добре извършения преди това систематичен обзор. Критичното четене на мета-анализ трябва задължително да обхване въпроси като всеобхватност на стратегията за търсене на доказателствени източници, въздействие на натрупаната систематична грешка, надеждност и качеството на резултатите от отделните проучвания, наличие на хетерогенност при разглежданите случаи, оценка на обобщения показател за размера на ефекта и преглед на използваните статистически инструменти.

### Библиография

1. Spinner D, Birt J, Walter JW, et al. Do different clinical evidence bases lead to discordant health-technology assessment decisions? An in-depth case series across three jurisdictions. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:69-85.
2. Goodman CS. *Introduction to health technology assessment.* Virginia: The

- Lewin Group; 2004.
3. Ciliska D, Thomas H, Buffett C. *An Introduction to Evidence-Informed Public Health and A Compendium of Critical Appraisal Tools for Public Health Practice.* Hamilton, Ontario: McMaster University, 2008.
4. Hemingway P, Brereton N. What is a systematic review? In: *What is...? series.* Hayward Medical Communications, 2009.
5. Crombie IK, Davies HT. What is meta-analysis. In: *What is...? series.* Hayward Medical Communications, 2009.
6. Egger M, Smith GD, O'Rourke K. Introduction: Rationale, Potentials, and Promise of Systematic Reviews. In: *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context, Second Edition.* BMJ Publishing Group, 2008: 1-19.
7. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, et al. Publication bias. Introduction to meta-analysis. In: *Introduction to Meta-Analysis.* John Wiley and Sons, 2009:277-92.
8. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
9. Kannan S, Gowri S. Contradicting/negative results in clinical research: Why (do we get these)? Why not (get these published)? Where (to publish)? *Perspect Clin Res.* 2014 Oct-Dec; 5(4): 151-153.
10. Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
11. Tsoi KK, Hirai HW, Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):721-8.
12. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med.* 2001 Mar 30;20(6):825-40.
13. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, et al. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? *Psychol Methods.* 2006 Jun;11(2):193-206.
14. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, et al. Basics of meta-analysis: I<sup>2</sup> is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods.* 2017 Mar;8(1):5-18.
15. Borenstein M, Hedges LV, Higgins J, et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010 Apr;1(2):97-111.
16. Ried K. Interpreting and understanding meta-analysis graphs--a practical guide. *Aust Fam Physician.* 2006 Aug;35(8):635-8.
17. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a Microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes.* 2012 Jan 20;5:52.