

Proces przygotowywania przeglądów systematycznych, z uwzględnieniem przeglądów Cochrane

Małgorzata M. Bała^{1,2}, Wiktoria Leśniak³, Roman Jaeschke⁴

1 Ośrodek Przeglądów Systematycznych – Polska Filia Cochrane, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

2 Zakład Higieny i Dietetyki, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

3 Pracownia Podejmowania Decyzji Klinicznych, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

4 Department of Medicine and Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Kanada

SŁOWA KLUCZOWE

metaanaliza, proces przygotowywania, przegląd Cochrane, przegląd systematyczny

STRESZCZENIE

Przegląd systematyczny jest istotny z punktu widzenia zarówno badacza, jak i klinicyści czy osób odpowiedzialnych za podejmowanie decyzji w ochronie zdrowia, ponieważ przedstawia bardziej wiarygodną informację na dany temat niż pojedyncze badania kliniczne, których wyniki mogą się między sobą znacznie różnić lub być wręcz sprzeczne. Taki przegląd pozwala podsumować dostępne informacje o danym problemie klinicznym. Przeglądy systematyczne są wykorzystywane przez lekarzy na całym świecie w codziennej praktyce klinicznej. Są ważnym elementem procesu tworzenia wytycznych praktyki klinicznej oraz podstawą analiz ekonomicznych technologii medycznych. Przygotowanie przeglądu systematycznego jest procesem wieloetapowym, wymagającym zastosowania określonych metod i starannego udokumentowania wraz z rozważnym zastosowaniem wiedzy i oceny klinicznej. W artykule opisano elementy procesu przygotowania przeglądu systematycznego z uwzględnieniem kolejnych kroków, jakie należy podjąć także w przypadku przeglądu systematycznego Cochrane.

Wprowadzenie Przegląd systematyczny to badanie wtórne, którego celem jest znalezienie odpowiedzi na konkretne, precyzyjne pytanie kliniczne. Proces jego tworzenia polega na identyfikacji, ocenie i syntezy wyników wszystkich istniejących badań pierwotnych spełniających określone kryteria włączenia i odbywa się na podstawie ściśle określonych i zdefiniowanych metod tak, aby wynik był obciążony jak najmniejszym błędem systematycznym.¹⁻⁴

Przegląd systematyczny jest istotny z punktu widzenia zarówno badacza, jak i klinicyści czy decydenta, ponieważ przedstawia bardziej wiarygodną informację na dany temat niż pojedyncze badania kliniczne, które mogą się między sobą znacznie różnić lub być wręcz sprzeczne, oraz pozwala podsumować informacje o danym problemie klinicznym. Przeglądy systematyczne są wykorzystywane przez lekarzy na całym świecie w codziennej praktyce klinicznej. Są ważnym elementem procesu tworzenia wytycznych praktyki klinicznej (patrz str. 26-41) oraz podstawą analiz ekonomicznych technologii medycznych.

Poniżej przedstawiamy krótki opis procesu przygotowania przeglądu systematycznego z uwzględnieniem przeglądów Cochrane. Celem tego opisu jest zasygnalizowanie, jak taki proces wygląda, a nie wyczerpujące przybliżenie metodologii przygotowania przeglądu systematycznego. Osoby zainteresowane odsyłamy do podręcznika Cochrane⁵ lub do innych pozycji szczegółowo opisujących metodologię opracowywania przeglądów systematycznych.^{4,6}

Proces przygotowywania przeglądów Cochrane obejmuje kilka etapów: najpierw trzeba zebrać zespół autorów i zarejestrować temat, biorąc pod uwagę jego przydatność kliniczną, następnie przygotować protokół, a po jego publikacji (do której dochodzi po uzyskaniu pozytywnych recenzji) przygotować pełny przegląd, który po pozytywnych opiniach recenzentów publikowany jest w Bibliotece Cochrane. Poszczególne etapy opisano szczegółowo poniżej.

Rejestracja tematu Opracowanie przeglądu Cochrane wymaga w pierwszej kolejności rejestracji

Adres do korespondencji:

dr hab. n. zdr. Małgorzata M. Bała,
Ośrodek Przeglądów Systematycznych – Polska Filia Cochrane, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Zakład Higieny i Dietetyki UJCM, ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków, tel./fax: 12 422 37 20, e-mail: malgorzata.bala@gmail.com
Praca wstępna: 30.10.2015.
Przyjęta do druku: 30.10.2015.
Pol Arch Med Wewn. 2015; 125 (Special Issue): 16-25
Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2015

tematu w odpowiedniej Grupie Tematycznej.^{5,7} Aby to zrobić, autor musi skontaktować się z określoną Grupą Cochrane (patrz **RAMKA 1**) samodzielnie lub za pośrednictwem swojego Centrum Cochrane. Przed zaproponowaniem tematu do przeglądu autor powinien sprawdzić, przeszukując Bibliotekę Cochrane, czy nie istnieje już przegląd lub protokół na taki temat. Jeśli nie ma wśród opublikowanych lub planowanych przeglądów takiego tematu, to należy się skontaktować z odpowiednią Grupą Cochrane, aby sprawdzić, czy taki temat nie został już zarejestrowany przez inną grupę autorów. Niektóre grupy publikują na swojej stronie internetowej listę zarejestrowanych tematów, a także tematy, które wymagają opracowania albo aktualizacji. Jeśli taki temat nie został jeszcze zarejestrowany, to w większości grup autor proponujący nowy temat wypełnia formularz rejestracji tematu przeglądu Cochrane. Celem procesu rejestracji tematów jest unikanie jednoczesnego opracowywania tego samego tematu przez dwie grupy autorów.

Do rejestracji tematu potrzeba minimum dwóch autorów.⁷ Formularz rejestracji obejmuje szczegółowe sformułowanie tematu w postaci opisu populacji, interwencji, grupy kontrolnej, punktów końcowych i rodzajów badań uwzględnianych w przeglądzie. W momencie rejestracji tematu określa się także, do kiedy protokół przeglądu zostanie zgłoszony przez autorów. Niedotrzymanie tego terminu może skutkować usunięciem rejestracji tematu. Autor, podejmując się opracowania przeglądu Cochrane, równocześnie podejmuje zobowiązanie jego uaktualniania i publikacji w Cochrane Database of Systematic Reviews. Już w momencie rejestracji tematu wymagane jest zgłoszenie konfliktu interesów. W formularzu rejestracji podaje się także informacje o autorach, ich afiliacji, doświadczeniu w opracowaniu przeglądów systematycznych i przeglądów systematycznych Cochrane. Rejestrując temat przeglądu Cochrane, należy określić podział prac pomiędzy autorami. Jeśli temat zostanie zaakceptowany, to autorzy mogą przystąpić do pracy nad protokołem.

Przygotowanie protokołu Protokół przeglądu to bardzo ważny dokument, w którym zawarty jest plan prac nad przeglądem.⁶ Protokoły przeglądów Cochrane podlegają recenzji i są publikowane w Bibliotece Cochrane.⁷ Protokoły innych przeglądów warto zarejestrować w międzynarodowym rejestrze przeglądów systematycznych PROSPERO prowadzonej przez Centre for Reviews and Dissemination Uniwersytetu w Yorku w Wielkiej Brytanii (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>). Protokół powinien określać cel przeglądu i uzasadnienie jego powstania. Dokument ten zawiera także opis metod, które będą zastosowane w trakcie prac nad przeglądem. Jest bardzo ważne, aby proces tworzenia przeglądu był jak najbardziej obiektywny i aby cele przeglądu i jego metody nie zmieniały się w trakcie prac w zależności od zidentyfikowanych danych, ponieważ może to wypaczyć wyniki przeglądu (wprowadzenie błędu systematycznego) – i doprowadzić do sytuacji, że wyniki

przeglądu nie będą odzwierciedlały rzeczywistego efektu interwencji.^{6,7}

Początkiem tworzenia przeglądu systematycznego jest postawienie pytania klinicznego, na które przegląd ma dać odpowiedź. Pytanie kliniczne powinno precyzyjnie określać populację, interwencję, sposób określenia efektu interwencji (punkty końcowe) i rodzaj badań, które na to pytanie pomogą odpowiedzieć (*population, intervention, comparison, outcome, types of studies*).^{4,8-10} Na podstawie pytania klinicznego w protokole określa się szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu oraz formułuje się strategię wyszukiwania badań. W protokole opisyje się zarówno źródła informacji, z których się będzie korzystał (nie tylko bazy publikacji medycznych, ale także rejestry badań klinicznych, strony internetowe producentów leków i wyrobów medycznych, instytucji rejestrujących, referencje przeglądów i inne), jak i strategię wyszukiwania w bazach publikacji medycznych.^{4,7}

Protokół zawiera również opis metodologii gromadzenia danych do przeglądu i ich analizy.⁶ Taki opis powinien określać procedurę pierwszej selekcji badań na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie kolejnej na podstawie pełnych tekstów, wraz ze wskazaniem autorów, którzy podjęli się tych zadań. Zarówno selekcji na podstawie abstraktów, jak i pełnych tekstów powinny dokonywać na podstawie jasno określonych kryteriów co najmniej dwie osoby niezależnie od siebie, a w protokole powinien znaleźć się opis metod rozstrzygania niezgodności między nimi.^{6,11} Gromadzenie danych obejmuje także identyfikację i ekstrakcję danych oraz ocenę ryzyka błędu systematycznego do poszczególnych artykułów. W opisie analizy danych uwzględnia się miary efektu, które będą użyte do poszczególnych rodzajów danych, sposób sumowania danych, sposób oceny niejednorodności (a także badanie jej przyczyn), analizy podgrup i analizy wrażliwości. Podręcznik Cochrane i inne pozycje zawierają wskazówki metodologiczne dotyczące poszczególnych etapów przeglądu i jego zawartości.⁴⁻⁶ Do przygotowania przeglądów systematycznych organizacja Cochrane Collaboration opracowała własne oprogramowanie (Review Manager).

Ocena ryzyka błędu systematycznego Błąd systematyczny to tendencja do wypaczania wyników badania (lub ich interpretacji) w jednym kierunku (zawyżanie lub zaniżanie).¹²⁻¹⁴

Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka błędu systematycznego jest wynikiem współpracy metodologów działających w ramach tej organizacji i obejmuje ocenę kilku najbardziej istotnych elementów.

W przypadku badań z grupą kontrolną (badań z randomizacją) dotyczących interwencji ocenia się (**RAMKA 1**): proces randomizacji, utajnienie randomizacji, zastosowanie ślepej próby w stosunku do pacjentów, personelu medycznego i osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, postępowanie w przypadku brakujących danych,

RAMKA 1 Elementy oceny ryzyka błędu systematycznego w narzędziu Cochrane Collaboration¹⁵

- wytworzenie kodu przydziału losowego w procesie randomizacji
- utajnienie procesu randomizacji
- ślepa próba w stosunku do uczestników badania i personelu badania^a
- ślepa próba w stosunku do osób oceniających wystąpienie punktu końcowego^a
- niekompletne dane dla punktów końcowych^a
- wybiórcze publikowanie wyników
- inne rodzaje błędów systematycznych (np. wyjściowo znaczna nierównowaga czynników ryzyka, doniesienia o sfałszowaniu badania)

a dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych

wybiórcze publikowanie wyników i inne rodzaje błędów systematycznych.^{5,15}

Szczegółowy opis podstaw do oceny poszczególnych elementów oraz interpretacji i stosowania narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego zawarto w podręczniku Cochrane.^{5,15} W niniejszym artykule pokrótce podsumowano wyniki wybranych badań empirycznych, które pokazały wagę niektórych elementów oceny ryzyka błędu systematycznego.

W przeglądzie 7 badań metaepidemiologicznych (tj. badań polegających na analizie metaanaliz, w których włączone badania sklasyfikowano względem konkretnej cechy badania, np. prawidłowej lub nieprawidłowej randomizacji) obejmujących łącznie 234 metaanalizy z 1973 badaniami oceniano wpływ prawidłowo przeprowadzonej randomizacji i jej utajnienia na wyniki badań.¹⁶ Stwierdzono, że w badaniach z nieprawidłowo przeprowadzoną randomizacją lub niejasnym sposobem wytworzenia kodu randomizacyjnego, w porównaniu z jego prawidłowym wytworzeniem, przeszacowanie efektu interwencji wynosiło 10% (ROR [ratio of odds ratio] 0,90; 95% CrI [credibility interval – przedział wiarygodności] 0,82–0,99), natomiast w przypadku nieprawidłowo wykonanego lub niejasnego sposobu utajnienia randomizacji, w porównaniu z jego prawidłowym wykonaniem, przeszacowanie efektu interwencji wynosiło 11% (ROR 0,89; 95% CrI 0,81–0,99).¹⁶ W tym samym badaniu oceniano również podwójnie ślepe próby i stwierdzono, że w przypadku braku podwójnie ślepej próby lub niejasności co do jej przeprowadzenia, w porównaniu z prawidłowo wykonaną podwójnie ślepej próbą, efekt interwencji był przeszacowany o 14% (ROR 0,86; 95% CrI 0,73–0,98).¹⁶ Z kolei w innej publikacji oszacowano ryzyko wybiórczego publikowania wyników badań¹⁷ na podstawie porównania protokołu i pełnej publikacji wyników 102 badań z randomizacją. Stwierdzono większą szansę opublikowania w całości wyników badania, które są istotne statystycznie w porównaniu z nieistotnymi statystycznie (w przypadku oceny skuteczności OR 2,4; 95% CI 1,4–4,0; w przypadku oceny szkodliwości OR 4,7; 95% CI 1,8–12,0). Po porównaniu badań opublikowanych z ich protokołami stwierdzono, że w 62% badań co najmniej jeden główny punkt końcowy zmieniono, dodano lub pominięto.¹⁷

Przegląd systematyczny Protokół opublikowany w Bibliotece Cochrane lub w rejestrze PROSPERO jest wstępem do rozpoczęcia prac nad przeglądem systematycznym, swego rodzaju planem postępowania, którego ram autorzy powinni się trzymać. Pracę rozpoczyna się od wyszukiwania badań pierwotnych w uwzględnionych w protokole elektronicznych bazach informacji medycznej (najczęściej Medline, Embase oraz CENTRAL) i innych źródłach informacji (np. rejestry badań klinicznych, takie jak www.clinicaltrials.gov).^{4,6,18} Następnym etapem jest selekcja badań przeprowadzana na podstawie zdefiniowanych w protokole kryteriów włączenia i wykluczenia, najpierw na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji. Tej selekcji powinny dokonywać dwie osoby niezależnie, na podstawie jasnych kryteriów, w celu zmniejszenia ryzyka błędów systematycznego i ludzkiego oraz subiektywności w kwalifikowaniu badań do przeglądu.^{5,11} Proces wyszukiwania badań oraz selekcji powinien być jawny, udokumentowany i powtarzalny.^{6,18}

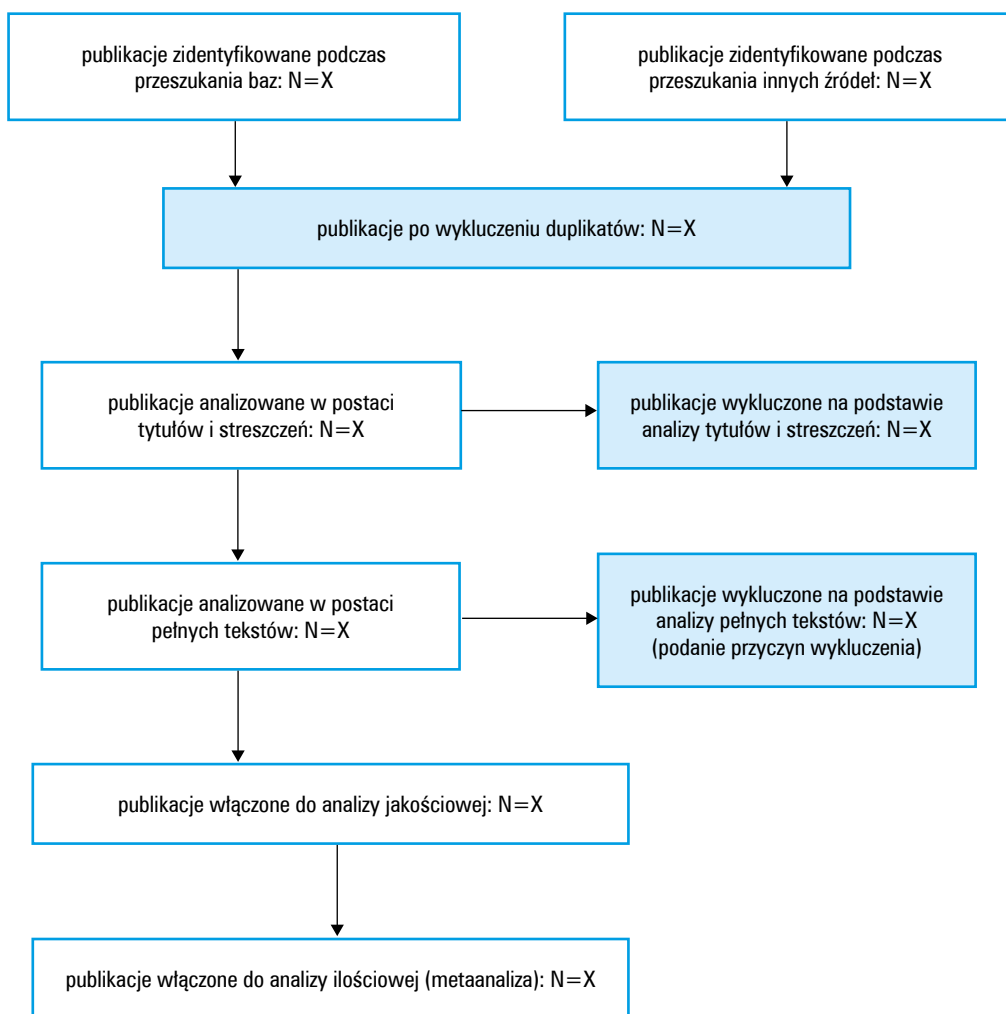
Przeszukanie powinno być przeprowadzone zgodnie z zasadami systematyczności i rzetelności oraz mieć charakter całościowy. Podsumowanie procesu wyszukiwania oraz selekcji badań przedstawia się na schemacie PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),¹⁹ który w jasny sposób określa liczbę badań odnalezionych w bazach medycznych, włączonych do analizy oraz wykluczonych na poszczególnych etapach selekcji (**RYCINA 1**).

Kolejny etap to ocena wiarygodności badań włączonych do analizy i gromadzenie danych z badań, takich jak charakterystyka pacjentów, opis interwencji, oceniane punkty końcowe oraz wyniki. Gromadzenie danych również powinny przeprowadzić, w całości albo przynajmniej w częściach, które wymagają subiektywnej interpretacji lub są kluczowe dla wyników przeglądu, co najmniej 2 osoby, pracujące niezależnie od siebie.^{5,6,11} W przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy osobami dokonującymi selekcji lub gromadzenia danych poprzez dyskusję dochodzi się do konsensusu lub decyzję podejmuje arbitralnie trzecia osoba, zgodnie z procedurą określoną w protokole przeglądu.^{6,11}

Po zebraniu danych dokonuje się ich analizy, a wyniki przedstawia w postaci tabelarycznej,

RYCINA 1

Podsumowanie procesu wyszukiwania oraz selekcji badań na schemacie PRISMA¹⁹



na wykresie, a jeśli jest to możliwe za pomocą metaanalizy.^{4,6} W przypadku dużej niejednorodności badań, kiedy niemożliwe jest podsumowanie wyników badań za pomocą metaanalizy, przegląd systematyczny może przyjąć formę opisową, czyli narracyjnej prezentacji odnalezionych danych naukowych. W przypadku gdy zidentyfikowane badania pierwotne są wystarczająco jednorodne, można dokonać ilościowej syntezy wyników za pomocą metod statystycznych i jest to tzw. metaanaliza. Aby móc przeprowadzić metaanalizę, musimy połączyć wyniki co najmniej 2 badań.²⁰

Metaanaliza Metaanaliza poprzez połączenie wyników badań może pozwolić na bardziej precyzyjne oszacowanie efektu interwencji.^{4,6,20} Przed podjęciem metaanalizy istotne jest sprawdzenie, czy ma ona sens, czyli czy badania pierwotne, które zostały włączone do przeglądu odpowiadają na to samo pytanie kliniczne, metoda pomiaru punktów końcowych jest zbliżona, a jeśli to możliwe taka sama, dane w poszczególnych badaniach są w miarę możliwości kompletne oraz nie występują duże różnice pomiędzy badaniami (niejednorodność).^{4-6,20} Pierwszym etapem jest zidentyfikowanie jakimi danymi/wynikami badań dysponujemy – czy są to zmienne dychotomiczne (np. wystąpienie krwawienia: tak vs nie), ciągłe (np. stężenie bilirubiny we krwi), czas do wystąpienia zdarzenia (*time to event*) (np. czas do ustąpienia

krwawienia). Dane z badań, czyli liczba przypadków z danym punktem końcowym oraz liczebność grup konieczne są do wyliczenia parametrów efektu interwencji wyrażonych najczęściej w postaci ryzyka względnego (*relative risk – RR*), ilorazu szans (*odds ratio – OR*), bezwzględnego zmniejszenia ryzyka, z kolei średnia i odchylenie standardowe są potrzebne do podsumowania wyników dla danych ciągłych w postaci średniej różnic (*mean difference*) lub standaryzowanej średniej różnic (*standardized mean difference*). Program statystyczny przypisuje każdemu badaniu pierwotnemu określoną wagę, jest ona większa w przypadku badań, które mają większy wpływ na wynik metaanalizy (więcej uczestników i większą precyzję oszacowania).^{5,6,20} Ostatecznie wynikiem metaanalizy jest średnia ważona efektu badanego, graficznie przedstawiana w formie wykresu drzewkowego (*forest plot*).

Kiedy już przeprowadzimy metaanalizę i zaprezentujemy ją w formie wykresu drzewkowego, istotna jest prawidłowa interpretacja danych przedstawionych na diagramie (RYCINA 2).

Pionowa, główna linia oznacza brak różnicy pomiędzy badanymi grupami/interwencjami (linia braku efektu). Domyślnie przyjmuje się, że lewa strona prezentuje korzyść dla interwencji eksperymentalnej (badanej), natomiast po prawej dla interwencji kontrolnej, ale może być odwrotnie, dlatego ważne jest, by czytający sprawdził, jaka

badanie lub podgrupa	grupa				waga	ryzyko względne M-H, model z efektem zmiennym, 95% CI	ryzyko względne M-H, model z efektem zmiennym, 95% CI
	leczona		kontrolna				
	n	N	n	N			
Brain 2013	12	73	28	75	38,7%	0,44 (0,24; 0,80)	
Morgan 2001	11	80	15	74	27,0%	0,68 (0,33; 1,38)	
Schmidt 1999	6	30	22	40	23,1%	0,36 (0,17; 0,78)	
Smith 2009	4	45	9	48	11,2%	0,47 (0,16; 1,43)	
ogółem (95% CI)		228		237	100,0%	0,48 (0,33; 0,69)	

liczba osób ze zdarzeniem 33 74
 test jednorodności: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 1,49$; $df = 3$ ($p = 0,68$); $I^2 = 0\%$
 test dla oceny łącznego efektu: $Z = 3,92$ ($p < 0,0001$)

RYCINA 2 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy (ryzyko względne)

badanie lub podgrupa	grupa						waga	średnia różnic IV, model z efektem stałym, 95% CI	średnia różnic IV, model z efektem stałym, 95% CI
	eksperymentalna			kontrolna					
	średnia	SD	N	średnia	SD	N			
Brain 2013	142	110	114	154	120	120	18,4%	-12,00 (-41,47; 17,47)	
Kay 2003	160	125	99	151	122	105	13,9%	9,00 (-24,92; 42,92)	
Morgan 2001	178	100	198	215	210	360	24,1%	-37,00 (-62,78; -11,22)	
Schmidt 1999	319	269	290	360	250	290	9,0%	-41,00 (-83,27; 1,27)	
Smith 2009	124	74	76	128	59	72	34,6%	-4,00 (-25,51; 17,51)	
ogółem (95% CI)			777			947	100,0%	-14,93 (-27,58; -2,28)	

test jednorodności: $\chi^2 = 7,22$; $df = 4$ ($p = 0,12$); $I^2 = 45\%$
 test dla oceny łącznego efektu: $Z = 2,31$ ($p < 0,02$)

RYCINA 3 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy dla danych ciągłych (średnia różnic)

badanie lub podgrupa	grupa						waga	standaryzowana średnia różnic IV, model z efektem stałym, 95% CI	standaryzowana średnia różnic IV, model z efektem stałym, 95% CI
	eksperymentalna			kontrolna					
	średnia	SD	N	średnia	SD	N			
Brain 2013	142	110	114	154	120	120	14,0%	-0,10 (-0,36; 0,15)	
Kay 2003	160	125	99	151	122	105	12,2%	0,07 (-0,20; 0,35)	
Morgan 2001	178	100	198	215	210	360	30,4%	-0,21 (-0,38; -0,03)	
Schmidt 1999	319	269	290	360	250	290	34,6%	-0,16 (-0,32; 0,01)	
Smith 2009	124	74	76	128	59	72	8,8%	-0,06 (-0,38; 0,26)	
ogółem (95% CI)			777			947	100,0%	-0,13 (-0,22; -0,03)	

test jednorodności: $\chi^2 = 3,17$; $df = 4$ ($p = 0,53$); $I^2 = 0\%$
 test dla oceny łącznego efektu: $Z = 2,62$ ($p < 0,009$)

RYCINA 4 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy dla danych ciągłych (standaryzowana średnia różnic)

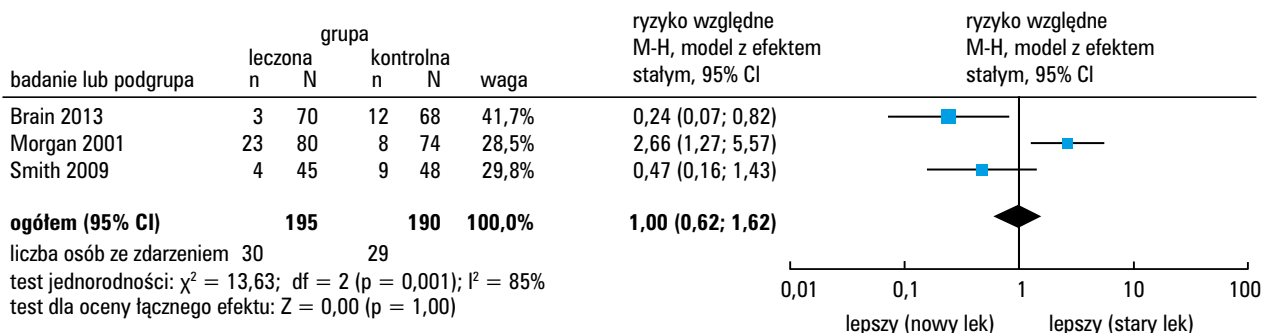
powinna być interpretacja. Każdy kwadrat to wyniki dla jednego badania, które zostało włączone do metaanalizy. Jego wielkość zależy od wagi, która została mu przypisana – im większy, tym jego waga jest większa. Linie poziome po każdej stronie kwadratu to wielkość przedziału ufności (zazwyczaj 95%). Jeżeli chociaż jedna linia odchodząca od kwadratu przecina pionową główną linię, oznacza to, iż wynik jest nieistotny statystycznie. Sumaryczny wynik z wszystkich włączonych badań przedstawiany jest w formie diamentu (rombu). Im diament jest szerszy/wydłużony tym przedział ufności, w którym mieści się wynik jest mniej precyzyjny i odwrotnie – im diament jest węższy, tym wyniki są bardziej precyzyjne.

Ponadto po lewej stronie wykresu znajduje się lista badań włączonych do metaanalizy

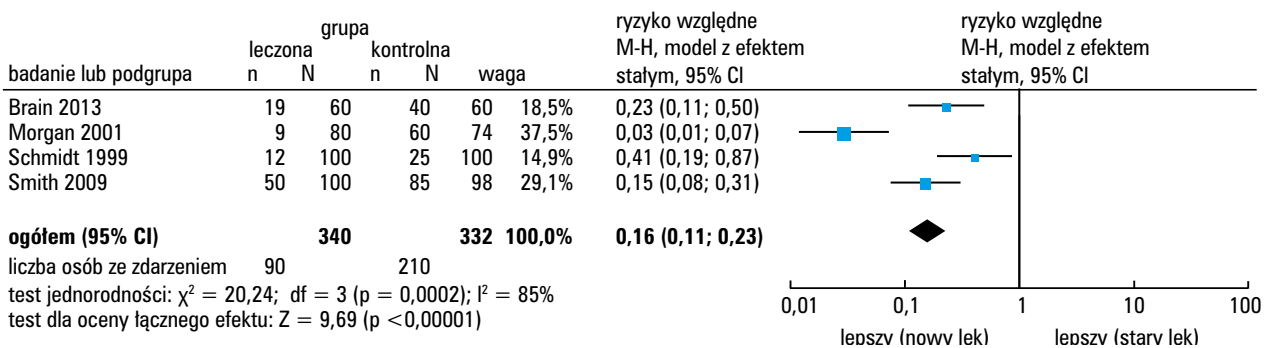
oznaczonych najczęściej nazwiskiem pierwszego autora wraz z rokiem publikacji lub też np. nazwą badania klinicznego. Obok podana jest liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy w odniesieniu do liczby pacjentów ogółem w grupie badanej i grupie kontrolnej w przypadku punktów dychotomicznych, a średnia i odchylenie standardowe w przypadku ciągłych punktów końcowych (RYCINA 3 i 4).

W przypadku tworzenia metaanalizy wykorzystuje się model statystyczny z efektem stałym (*fixed effect model*) lub zmiennym (*random effect model*). Szczegółowy opis znajduje się w podręczniku Cochrane i w innych pozycjach.^{4-6,20}

Tworząc metaanalizę, należy sprawdzić, jak bardzo badania różnią się od siebie. Jeżeli pod względem klinicznym badania są niejednorodne,



RYCINA 5 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy z niejednorodnością pomiędzy badaniami – przykład 1



RYCINA 6 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy z niejednorodnością pomiędzy badaniami – przykład 2

nie powinno się przeprowadzać metaanalizy. Natomiast do oceny niejednorodności statystycznej wykorzystuje się testy jednorodności, np. test χ^2 , w których przyjmuje się, że jeśli wartość p wynosi poniżej 0,1, to różnice występujące pomiędzy badaniami nie są przypadkowe, chociaż do wyników tego testu należy podchodzić ostrożnie ze względu na jego małą moc.²⁰ Drugim parametrem, który bierze się pod uwagę przy ocenie jednorodności jest parametr I^2 , który określa odsetek zmienności dla oszacowanego efektu, która jest wynikiem niejednorodności, a nie błędu próby.²⁰ Interpretacja poszczególnych zakresów I^2 sugerowana w podręczniku Cochrane, jest następująca:

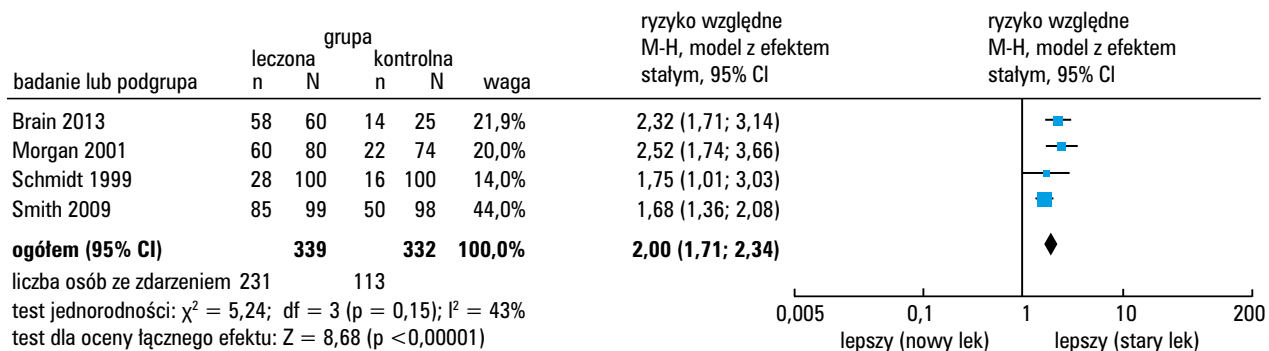
- 0%–40% niejednorodność może nie być istotna,
- 30%–60% niejednorodność umiarkowana,
- 50%–90% znaczna niejednorodność,
- 75%–100% bardzo duża niejednorodność.^{5,20}

Znaczną niejednorodność badań można również w prosty sposób zauważyć na rysunku drzewkowym, gdy wyniki poszczególnych badań i ich przedziały ufności nie są zbieżne i nie nakładają się na siebie.²⁰ Powstaje pytanie, jak możemy wyciągać ogólne wnioski, jeżeli wyniki pojedynczych badań są tak rozbieżne, a wręcz sprzeczne (RYCINA 5 i 6). RYCINA 5 przedstawia różnorodne wyniki dla pojedynczych badań, gdzie jedno badanie wskazuje na korzyść „nowego leku”, drugie prezentuje wyniki całkowicie odmiennie, sugerując większą korzyść dla „starego leku”, natomiast trzecie badanie sugeruje lepsze leczenie „nowym lekiem”, lecz wynik nie jest istotny statystycznie. W takim przypadku wyniki metaanalizy są niejednoznaczne, na co wskazuje czarny romb przechodzący

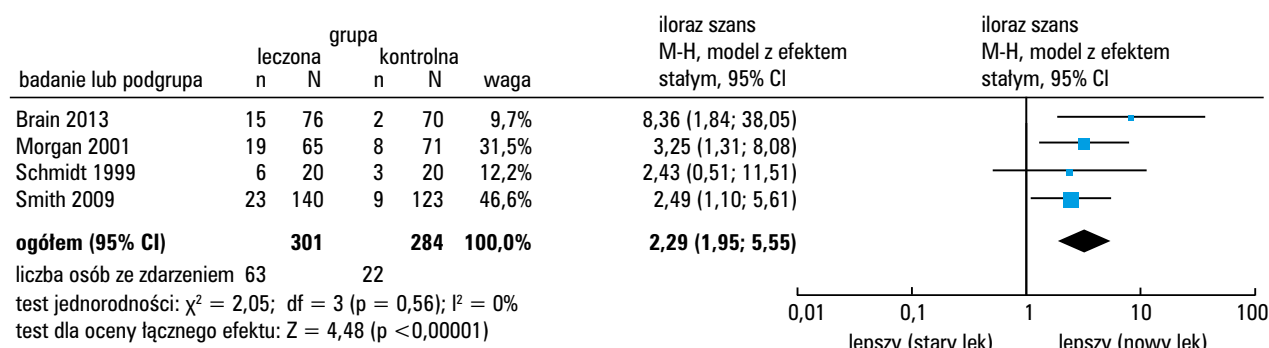
przez pionową główną linię oznaczającą brak różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami. Z kolei na rysunku 6 efekt w badaniu drugim jest większy niż we wszystkich pozostałych.

W przypadku występowania niejednorodności badań, warto sprawdzić, czy prawidłowo wprowadzono dane do analizy (czy nie popełniono błędu), jeżeli jest to możliwe rozważyć zmianę miary efektu lub też zidentyfikować przyczyny występującej heterogenności.²⁰ W tym celu przeprowadza się analizę podgrup wyodrębnionych, np. na podstawie prawidłowości utajnienia randomizacji, stadium choroby, drogi podania leku, płci, wieku itp. Takie analizy należy zaplanować w protokole. Można również wykonać tzw. meta-regresję. Szczegółowy opis identyfikacji, pomiaru i radzenia sobie z niejednorodnością badań zawarto w podręczniku Cochrane i w innych pozycjach.^{4-6,20}

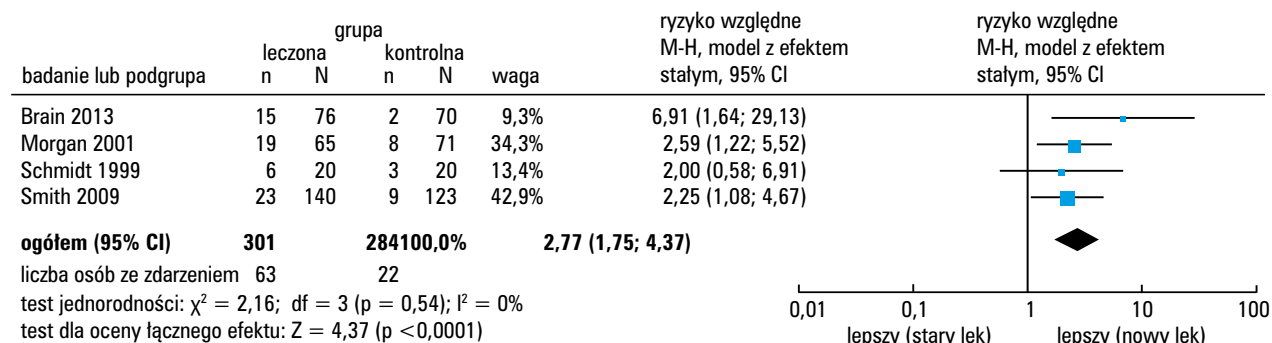
Interpretacja wyników metaanalizy Jeśli analizowany punkt końcowy jest niekorzystny (chcemy go uniknąć np. zgon), to przy domyślnym ustawieniu osi – po lewej większa korzyść z nowego leku, po prawej większa korzyść ze starego leku – wynik metaanalizy po lewej stronie od linii pionowej będzie oznaczał, że mniej takich punktów końcowych (zgonów) wystąpiło w grupach nowego leku (czyli zaobserwowano zmniejszenie ryzyka – RYCINA 2), natomiast wynik po prawej stronie w przypadku tego punktu końcowego będzie oznaczał szkodliwość (zwiększenie ryzyka – RYCINA 7), czyli więcej zgonów wystąpiło w grupie nowego leku niż w grupie starego leku.



RYCINA 7 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy – zwiększenie ryzyka



RYCINA 8 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy – zwiększenie korzyści (iloraz szans)



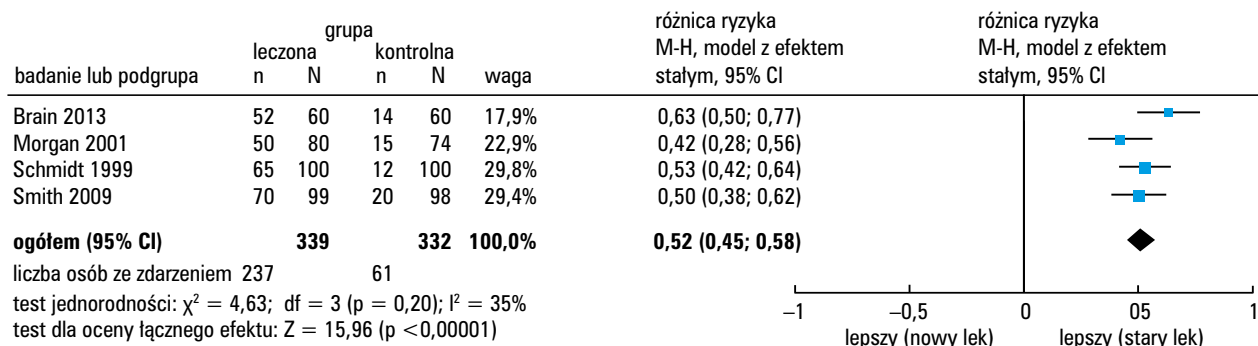
RYCINA 9 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy – zwiększenie korzyści (ryzyko względne)

Natomiast w przypadku korzystnego punktu końcowego (np. zaprzestanie palenia) oznaczenie osi w stosunku do linii braku efektu powinno się zmienić i wtedy po lewej powinien znaleźć się napis „lepszy stary lek”, a po prawej – „lepszy nowy lek”, bo jeśli leczenie jest skuteczne, to więcej korzystnych punktów końcowych powinno być w grupie badanej (RYCINA 8 i 9).

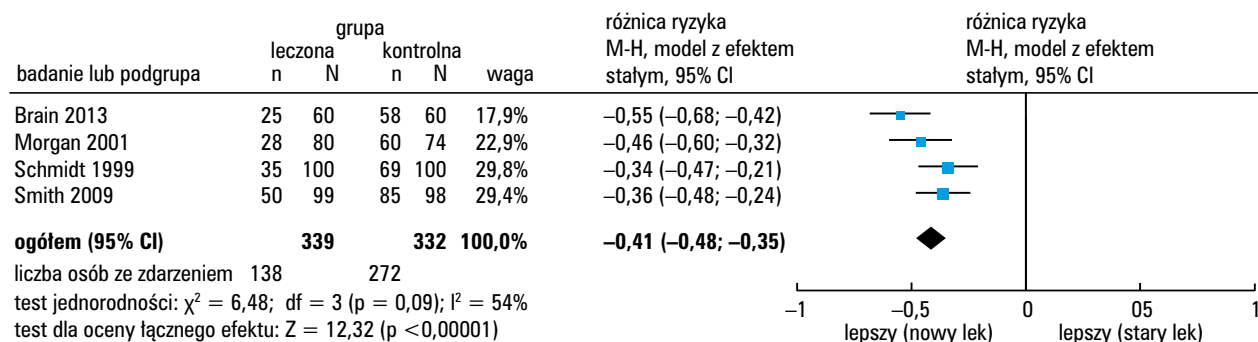
Podobnie jak w przypadku RR (p. wyżej), należy interpretować rysunek metaanalizy dla bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (różnicy ryzyka) – w przypadku niekorzystnego punktu końcowego wyniki na prawo od linii braku efektu oznaczają, że większe jest ryzyko w grupie nowego leku, natomiast na lewo od linii braku efektu – mniejsze ryzyko w grupie nowego leku (RYCINA 10 i 11).

Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem (publication bias) Jest to błąd, który

może w istotny sposób wypaczać wynik przeglądu systematycznego. Polega na tym, że oszacowany efekt interwencji może nie uwzględniać wyników niektórych badań przeprowadzonych na ten temat ze względu na to, że mają mniejszą szansę na opublikowanie.²¹ Nieuwzględnienie części badań nie wprowadziłoby błędu systematycznego, jeśli wykazywałyby one taki sam efekt jak pozostałe badania, ale udowodniono na podstawie badań empirycznych, że na szansę publikacji w znaczny sposób wpływa istotność statystyczna wyników badania lub ich kierunek.²¹ Badania, których wyniki były pozytywne (zdefiniowano jako istotne statystycznie, pokazujące korzystny efekt interwencji według definicji autorów lub opisane przez autorów jako ważne lub uderzające) w porównaniu z badaniami, w których wyniki były negatywne (zdefiniowane jako nieistotne statystycznie, pokazujące niekorzystne efekty



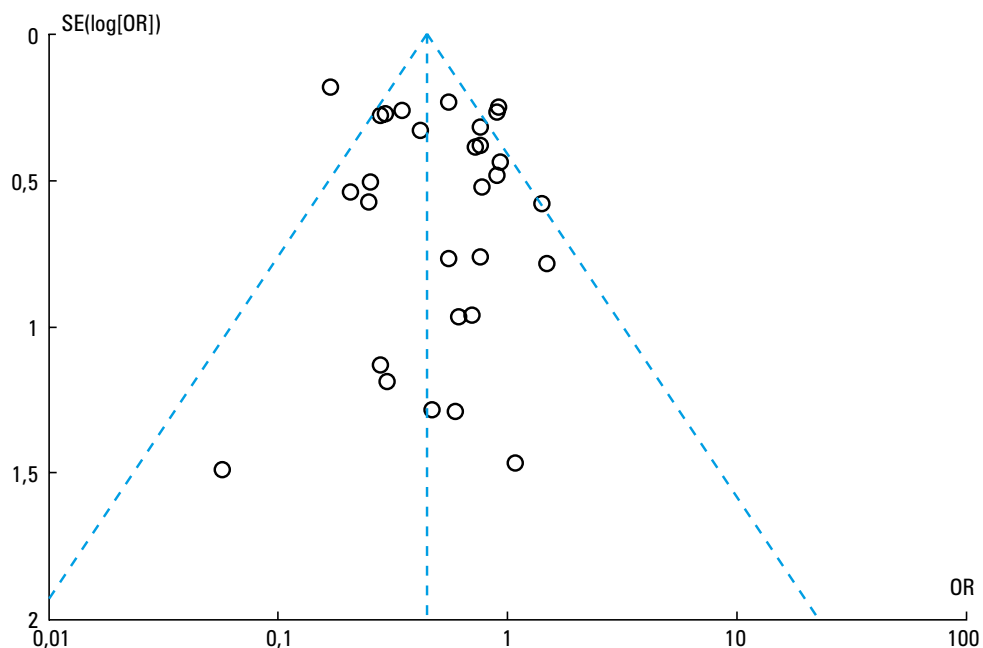
RYCINA 10 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy – zwiększenie ryzyka (bezwzględne zwiększenie ryzyka)



RYCINA 11 Przykładowy wykres drzewkowy metaanalizy – zmniejszenie ryzyka (bezwzględne zmniejszenie ryzyka)

RYCINA 12

Przykładowy wykres lejkowy do oceny ryzyka błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem badań – przykład 1



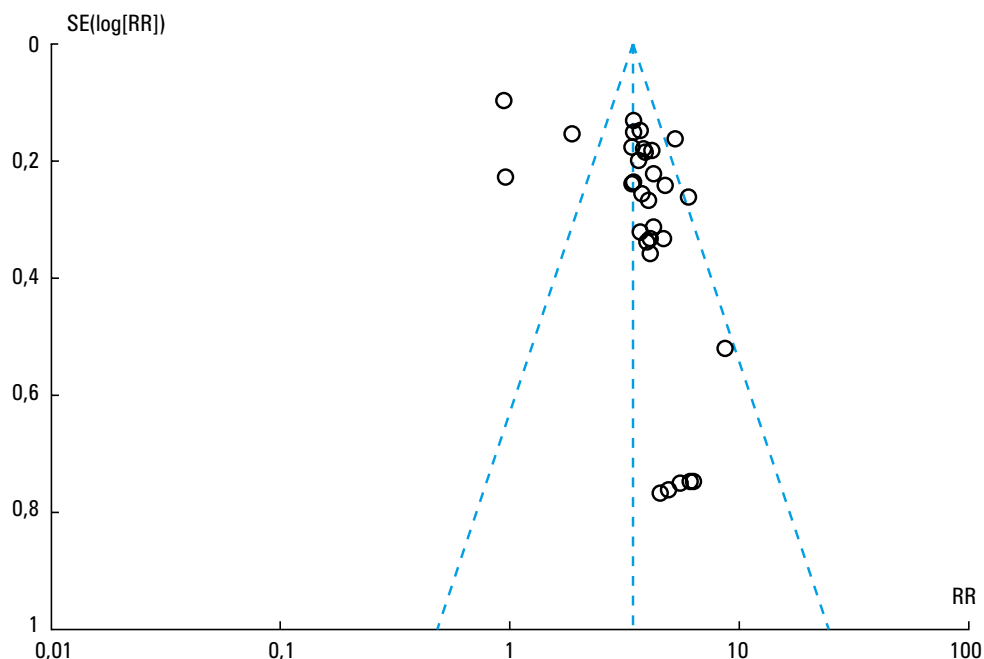
interwencji lub niepokazujące efektów interwencji według definicji autorów lub opisane przez autorów jako umiarkowane lub mało istotne miały większą szansę na publikację (OR 3,9; 95% CI 2,68–5,68).²²

Do oceny ryzyka błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem badań używa się metod graficznych i statystycznych. Jedną z nich jest wzrokowa ocena symetryczności wykresu lejkowego (*funnel plot*).²¹ Na takim wykresie (RYCINA 12 i 13) na osi Y zaznacza się precyzję oszacowania (np. błąd standardowy) lub wielkość

próby (im większe, tym wyżej umieszczone jest badanie), a na osi X zaznacza się efekt leczenia w poszczególnych badaniach w postaci RR lub OR. Jeśli wykres jest symetryczny i kształtem przypomina odwrócony lejek, to ryzyko błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem badań jest małe, choć nie jest wykluczone (RYCINA 12), natomiast jeśli wykres nie jest symetryczny i brakuje badań o małej precyzji, to można podejrzewać istnienie tego błędu systematycznego (RYCINA 13).^{4,6,21} Wykres może być jednak asymetryczny z innych przyczyn.²¹ Szczegółowy opis

RYCINA 13

Przykładowy wykres lejkowy do oceny ryzyka błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem badań – przykład 2



oceny i radzenia sobie z tym błędem systematycznym zawarto w podręczniku Cochrane i w innych publikacjach.^{4,6,21}

Podsumowanie najważniejszych informacji w przeglądzie

Obecnie przeglądy Cochrane zawierają także tabelę z zestawieniem informacji najważniejszych dla podjęcia decyzji (*summary of findings* – SoF). Taka tabela zawiera informacje o jakości danych naukowych oraz wielkości efektu badanej interwencji dla wszystkich ważnych punktów końcowych.²³ Szczegółowy opis systemu GRADE i tabeli SoF – patrz str. 26-41.

Raportowanie wyników przeglądu badań z randomizacją powinno być zgodne z wytycznymi PRISMA,¹⁹ a przeglądu badań obserwacyjnych – z wytycznymi MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology).²⁴

Podziękowania Podziękowania dla Magdaleny Koperny za pomoc w przygotowaniu manuskryptu oraz dla dr. Miłosza Jankowskiego za uwagi do manuskryptu.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Green S, Higgins JPT, Alderson P i wsp. I. Chapter 1: Introduction. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.
- 2 Leśniak W, Bała M, Mrukowicz J i wsp. Przegląd systematyczny i metaanaliza. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2015.
- 3 Leśniak W, Bała M, Mrukowicz J i wsp. Przegląd systematyczny i metaanaliza., w: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2008.
- 4 Khan K, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Systematic reviews to support evidence-based medicine (2nd edition). How to review and apply findings of healthcare research. Hodder Arnold. 2011.
- 5 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.
- 6 Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews, CRD 2009, University of York. York 2008.
- 7 Green S, Higgins JPT. Chapter 2: Preparing a Cochrane review., w: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 8 O'Connor D, Green S, Higgins JPT (red.). Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies in Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 9 Brożek J, Gajewski P, Leśniak W i wsp. Pytania kliniczne. w: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2008.

- 10 Brożek J, Gajewski P, Leśniak W i wsp. Pytania kliniczne. Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2008.

- 11 Higgins JPT, Deeks JJ (red.). Chapter 7: Selecting studies and collecting data in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 12 Centre for Evidence-based Medicine, Glossary. <http://www.cebm.net/>.

- 13 Leśniak W, Brożek J, Jaeschke R i wsp. Ocena informacji o metodzie leczniczej, rokowaniu lub szkodliwości. w: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Med Prakt. 2015.

- 14 Leśniak W, Brożek J, Jaeschke R i wsp. Ocena informacji o metodzie leczniczej, rokowaniu lub szkodliwości. w: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny., ed. J.R. Gajewski P, Brożek J. 2008. Kraków: Medycyna Praktyczna.

- 15 Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (red.). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies., w: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 16 Savović J, Jones HE, Altman, DG i wsp. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2012; 157: 429-438.

- 17 Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT i wsp. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. JAMA. 2004; 291: 2457-2465.

- 18 Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies., w: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 19 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097, 2009.

- 20 Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (red.). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses., w: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 21 Sterne JAC, Egger M, Moher D, (red.). Chapter 10: Addressing reporting biases., in Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org.

- 22 Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ i wsp. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: MR000006. doi: 10.1002/14651858.MR000006.pub3. 2009.

- 23 Schünemann HJ, Oxman A, Higgins JPT i wsp. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables., w: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. www.cochrane-handbook.org

- 24 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000; 283: 2008-2012.

Process of developing systematic reviews, including Cochrane reviews

Małgorzata M. Bała^{1,2}, Wiktoria Leśniak³, Roman Jaeschke⁴

1 Systematic Reviews Unit – Polish Cochrane Branch, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

2 Department of Hygiene and Dietetics, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

3 Clinical Decision Making Unit, 2nd Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

4 Department of Medicine and Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

KEY WORDS

Cochrane review, meta-analysis, process of development, systematic review

ABSTRACT

A systematic review is important from the point of view of a researcher, clinician, or health care decision maker because it presents information that is more reliable for a particular clinical question than the results of single trials, which may differ between one another and may be contradictory. Such a review makes it possible to summarize information on a particular clinical problem. Systematic reviews are used in everyday clinical practice by physicians around the world. They are also an important element of the process of practice guidelines development and form the basis for the economic evaluation of medical technologies. Preparing a systematic review is a multistage process, which requires the application of defined methods and scrupulous documentation in addition to a judicious use of clinical knowledge and judgment. The article describes the process of preparing a systematic review, including steps that need to be taken also in the case of a Cochrane systematic review.

Correspondence to:

Małgorzata M. Bała, MD, PhD,
Ośrodek Przeglądów
Systematycznych – Polska Filia
Cochrane, Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum, Zakład Higieny
i Dietetyki UJCM, ul. Kopernika 7,
31-034 Kraków, Poland, phone/fax:
+48 12 422 37 20, e-mail:
malgorzata.bala@gmail.com

Received: October 30, 2015.

Revision accepted:

October 30, 2015.

Pol Arch Med Wewn. 2015;

125 (Special Issue): 16-25

Copyright by Medycyna Praktyczna.

Kraków 2015