

Sissejuhatav koolitus süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside metodoloogiasse

Ivika Rande – TÜ Kliinikumi meditsiiniinfo keskus

2017. aasta alguses osales artikli autor Johns Hopkins University korraldatud MOOCil (ingl *massive open online course*) „Sissejuhatus süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside koostamisse“, mille eesmärk oli ülevaatlikult tutvustada süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside metoodikat. MOOC on e-õppe vorm, mis koosneb video loengutest ja ülesannete lahendamisest. Kursus koosnes kuuest moodulist, milles võeti samm-sammult läbi süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside koostamise etapid. Kursusel osalemise eesmärk oli tutvuda teemaga infospetsialisti vaatenurgast, et pakkuda meditsiinipersonalile tuge infootsingute tegemisel süstemaatiliste ülevaate-artiklite kirjutamiseks ja metaanalüüside tegemiseks, kui on vaja tugineda alusuuringutele.

Sissejuhatavas moodulis seletati, mis on süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs ning milleks ja kellele on need kasulikud. Samuti anti nõuandeid selle kohta, kuidas hinnata süstemaatilise ülevaate koostamise mõttekust, ning tutvustati protokollide vormistamise nõudeid.

Esimeses pikemas moodulis käsitleti uurimisküsimusega seotud teemasid alates küsimuse tüübist, mis määrab ära selle, millist tüüpi tõendusmaterjalist on üldse võimalik vastuseid otsida. Seejärel vaadeldi lähemalt, kuidas üht head küsimust formuleerida, ja selgitati PICO (ingl *P – patient, probleem, population, I – intervention, C – comparison, control, comparator, O – outcome*) formaadi elemente (1).

Kui uurimisküsimus on sõnastatud, on järgmiseks sammuks

allikate valimine, otsinguterminite leidmine, otsingustrateegia kujundamine ja alusuuringute kvaliteedi hindamine. Alustada tuleks selle analüüsimisest, kust otsima hakatakse. Rõhutatati, et ainult suurtest elektroonilistest andmebaasidest ei piisa, et tagada oma tulemuste objektiivsus. Lisaks võtmeandmebaasidele nagu Medline, Embase, ISI Web of Science, Scopus tuleks vaadata ka kitsama spetsiifikaga andmebaase (PsycINFO jms) ja erinevaid registreid (ClinicalTrials.gov, riiklikud ravimiregistrid jms), dissertatsioonide andmebaase (Proquest jms) ja nn halli kirjanduse andmebaase (Opengrey). Kolmas oluline komponent otsingute tegemisel on sirveotsing, mis tähendab ajakirjade ja konverentsiteeside kogumike jms käsitsi läbivaatamist, mille kasutegur on eriti suur mitteingliskeelsete allikate leidmisel (2).

Otsinguterminite ja -strateegia juures tuletati meelde Boole'i operaatorit, kontrollitud sõnastiku (Medline'is *MeSH (Medical Subject Heading)*, EmBase'is *EmTree*) kasutamist, sünonüümide, lühendite, sh akronüümide jms kasutamist ja selle mõju otsingutulemustele. Selle osa lõpetuseks tutvustati PRESSi (ingl *Peer Review of Electronic Search Strategies*) kontrollnimekirja lõpliku otsingustrateegia kontrollimiseks (3), otsingustrateegia kohandamise võimalusi erinevates andmebaasides ja PRISMA (ingl *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) diagrammi otsingute dokumenteerimiseks (4).

Pärast otsingute tegemist ja enne süstemaatilise ülevaateartikli kirjutamist tuleks hinnata alusuuringute kvaliteeti, mis sisuliselt

tähendab nihke tõenäosuse esinemise hindamist. Uuringus võib muu hulgas esineda

- valikunihe (ingl *selection bias*). Tähelepanu tuleks pöörata sellele, kuidas uuringus osalejaid valiti ja kuidas nad rühmadesse jaotati; millised on head meetodid, mis tagavad objektiivsuse, ja millised halvad meetodid, mille abil saab tulemusi kallutada;
 - informatsiooninihe (ingl *information bias*) ehk see, kuidas uuringus osalejaid (patsient, arst, ülejäänud personal) pimendati ning millised on pimendamise head ja halvad meetodid;
 - analüüsinihe (ingl *analyse bias*) ehk tulemuste analüüsimise käigus tekkivad nihked (nt uuringu katkestanud patsiendid, uuringutulemuste sõnastamine pärast uuringu lõppu). Analüüsinihke vähendamise üks võimalus on CONSORT (ingl *Consolidated Standards of Reporting Trials*) diagrammi kasutamine (5).
- Edasi käsitleti metanihkeid, mis võivad esineda süstemaatilise ülevaate juures. Ka metanihet võib esineda mitmel kujul:
- valikunihe (ingl *selection bias*), mida võib vaadelda kui raporteerimisnihet (*reporting bias*), millel on omakorda alatüübid. Publikatsiooninihe (ingl *publication bias*) tähistab seda, kas lisaks avaldatud uuringutele on süstemaatilisse ülevaatesse kaasatud ka avaldamata jäänud uuringute tulemused või on tulemuste avaldamine valikuline (ingl *outcome reporting bias*). On tehtud kindlaks, et positiivseid ja statistiliselt olulisi tulemusi

raporteeritakse rohkem (6). Samuti võib valikunihe peituda alusuuringute võtmises süstemaatilisse ülevaatesse (ingl *inclusion bias*);

- informatsiooninihe (ingl *information bias*), mis tähistab seda, kui täpselt ja täielikult on alusuuringutest välja võetud andmed;
- analüüsinihe (ingl *bias in analysis*) märgib, milliseid statistilisi meetodeid on kasutatud ja kas uuringutulemuste heterogeensus on lahti seletatud.

Selle osa lõpetuseks tutvustati tööriistu, mille abil oma uuringutulemuste nihet vähendada ja tulemusi arusaadavalt näidata. Veel kord tuli vaatluse alla diagramm, lisaks MOOSE, mis on välja töötatud jälgimisuuringute (ingl *observational studies*) jaoks (7), ja ka GRADE-meetod, mis mõeldud tõendusmaterjali kvaliteedi hindamiseks (8). Selle osa lõpetuseks kirjeldati kvalitatiivse analüüsimise metoodikat (9), mille prof Kay Dickersin võttis kokku järgmiste märksõnadega: kirjelda, tõlgenda, hinda, võta kokku (ingl *describe, interpret, evaluate, conclude*).

Viimaseks teemaks olid metaanalüüsi koostamise põhimõtted. Vaatluse alla tulid erinevad andmetüübid ja nende kasutamise võimalused. Õpetati tõlgendama *forest plot*'i elemente: mis on riskide suhe (ingl *risk ratio*, RR), šansside suhe (ingl *odd ratio*, OR) ja riskide vahe (ingl *risk difference*, RD); mis tähtsus on 95% usaldusvahemikul (ingl *confidence intervall*, CI) ja millised on selle määramise põhimõtted ning kuidas tulemusi tõlgendada; mida näitab valimi keskvärtus (ingl *mean, average*) ja mida mediaan (ingl *median*).

Kuigi tänapäeval käib töö arvutiga, peatuti pikalt erinevatel matemaatilisel valemitel, et tõestada väidete paikapidavust. Samuti tutvustati kaht statistilist mudelit. Fikseeritud mõjudega mudel (ingl *fixed effects method*) eeldab, et kõikidel uuringutel on ühesugune ja võrdne mõju, kui välja arvata juhuslikud vead, või on muutused sarnastel alustel, näiteks ravimi doseerimine, ajavahemik. Juhuslike mõjudega mudelit (ingl *random effects model*) kasutatakse juhul, kui mõjule toimet avaldavaid asjaolusid ei saa mõõta.

MOOCi materjalide põhjal valmib meditsiininfo keskuses uus koolitus.

KIRJANDUS

1. O'Connor D, Green S, Higgins JP. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
2. Hopewell S, Clarke M, Lefebvre C, Scherer R. Hand-searching versus electronic searching to identify reports of randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:MR000001.
3. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40–6.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
5. Moher D, Schulz KF, Altman D, et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987–91.
6. Polanin JR, Tanner-Smith EE, Hennessy EA. Estimating the difference between published and unpublished effect sizes: a meta-review. *Rev Educ Res* 2016;86:207–36.
7. 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;283:2008–12.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
9. Bearman M, Dawson P. Qualitative synthesis and systematic review in health professions education. *Med Educ* 2013;47:252–60.

Eesti Arstide Päevad 11. - 12. mai 2018
Tallinnas Kultuurikatlas



Eesti Arstide Liit
ESTONIAN MEDICAL ASSOCIATION