

# Изучение Гетерогенности



# Шаги разработки Кокрейновского систематического обзора

1. Определите вопрос
2. Спланируйте критерии приемлемости доказательств
3. Спланируйте методы
4. Проведите поиск исследований
5. Примените критерии приемлемости
6. Соберите данные
7. Оцените исследования на предмет риска смещения
8. **Проанализируйте и представьте результаты**
9. **Интерпретируйте результаты и сформулируйте выводы**
10. Улучшайте и обновляйте обзор



# План

- **Что такое гетерогенность?**
- Предположения о гетерогенности
- Выявление гетерогенности
- Изучение ваших результатов



См. Главу 9 Пособия



# Что такое гетерогенность?

## Вариация или различия

- Три обширных типа:
  - клиническая
  - методологическая
  - статистическая



# Клиническое разнообразие

- участники
  - Например, условия, возраст, пол, месторасположение, критерии приемлемости исследования,
- вмешательства
  - интенсивность/доза, длительность, доставка (лекарства), дополнительные компоненты, опыт практикующих врачей, контроль (плацебо, ничего, стандартный уход)
- исходы
  - длительность периода наблюдения, способы измерения, определение события, пороговые точки



# Методологическое разнообразие

- Дизайн исследования
  - Например, рандомизированное против нерандомизированного, перекрестное против параллельного, индивидуальное против кластер-рандомизированного
- Проведение
  - Например, риск смещения (сокрытие распределения, ослепление, и т.д.), подход к анализу



# Статистическая гетерогенность

- Всегда будет случайная (выборка) вариация между результатами разных исследований
- Гетерогенность является вариацией между **эффектами, которые измеряют**, в различных исследованиях
  - Вызвана клиническим и методологическим разнообразием
  - Альтернатива гомогенности (идентичные истинные эффекты, лежащие в основе каждого исследования)
  - Результаты исследований будут **более** отличны друг от друга, чем если бы случайная вариация была единственной причиной для различий между оцененными эффектами вмешательства



# План

- Что такое гетерогенность?
- **Предположения о гетерогенности**
- Выявление гетерогенности
- Изучение ваших результатов

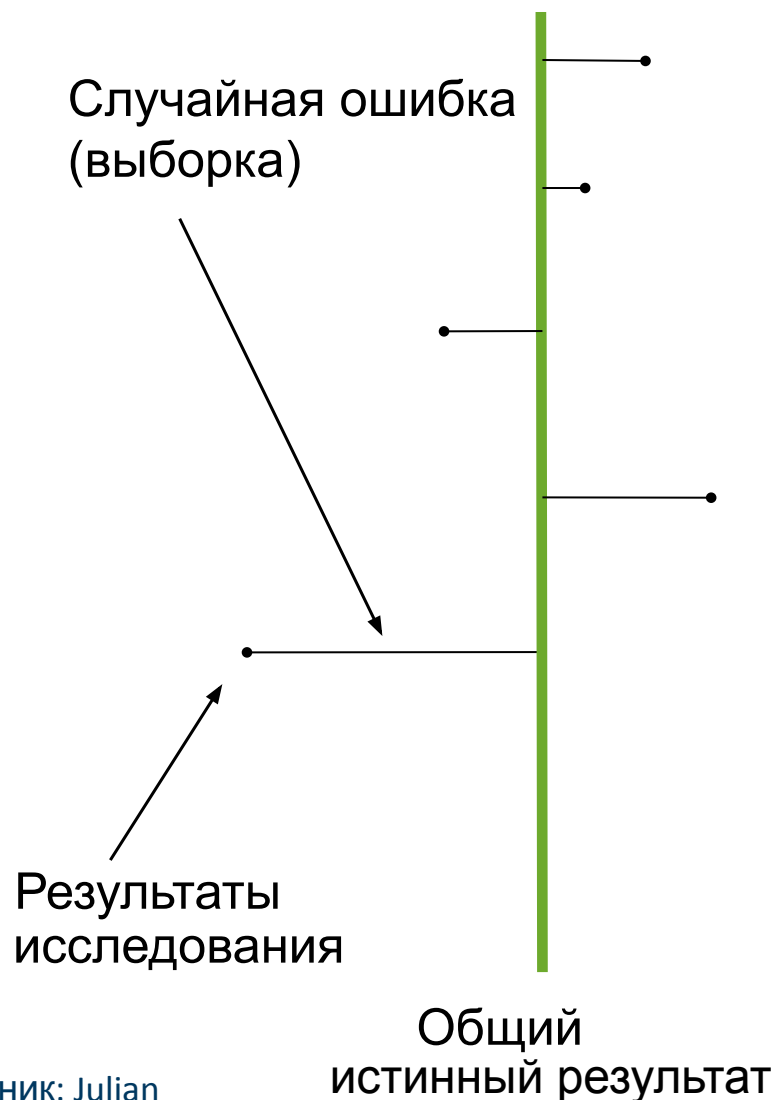




# Фиксированные эффекты против случайных эффектов

- Две модели для мета-анализа доступны в RevMan
- Делайте различные предположения о гетерогенности
- Предопределите ваш запланированный подход в протоколе

# Модель фиксированных эффектов



- Предполагает, что все исследования измеряют один и тот же эффект лечения
- Оценивает этот один эффект
- Если бы не случайная ошибка (выборочное исследование), все результаты были бы идентичны

# Модель случайных эффектов



- Предполагает, что эффект лечения варьирует в исследованиях
- Оценивает **среднюю** распределения эффектов
- Взвешивает обе вариации: внутри исследования и между исследованиями ( $\tau^2$ ,  $\tau^2$ )



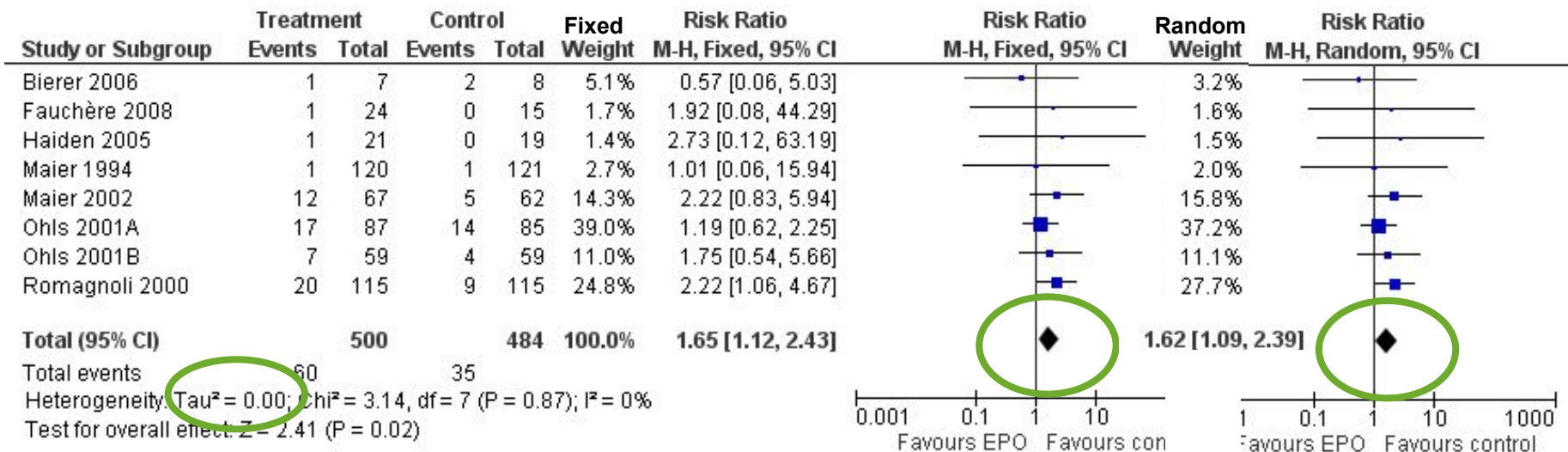
# Какая разница?

- Мета-анализы случайных эффектов:
  - **Почти идентичны** таковым с фиксированными эффектами, когда нет гетерогенности
  - **Подобны** таковым с фиксированными эффектами, но с **более широкими доверительными интервалами**, когда гетерогенность типа, предположенной моделью случайных (СЭ) [RE] эффектов
  - **Отличны** от мета-анализов постоянных эффектов, когда результаты связаны с размером исследования
    - Модель СЭ [RE] дает относительно больше веса/значимости более мелким исследованиям

$$\text{weight} = \frac{1}{\text{variance within} + \text{variance between}} = \frac{1}{\text{SE}^2 + \text{tau}^2}$$

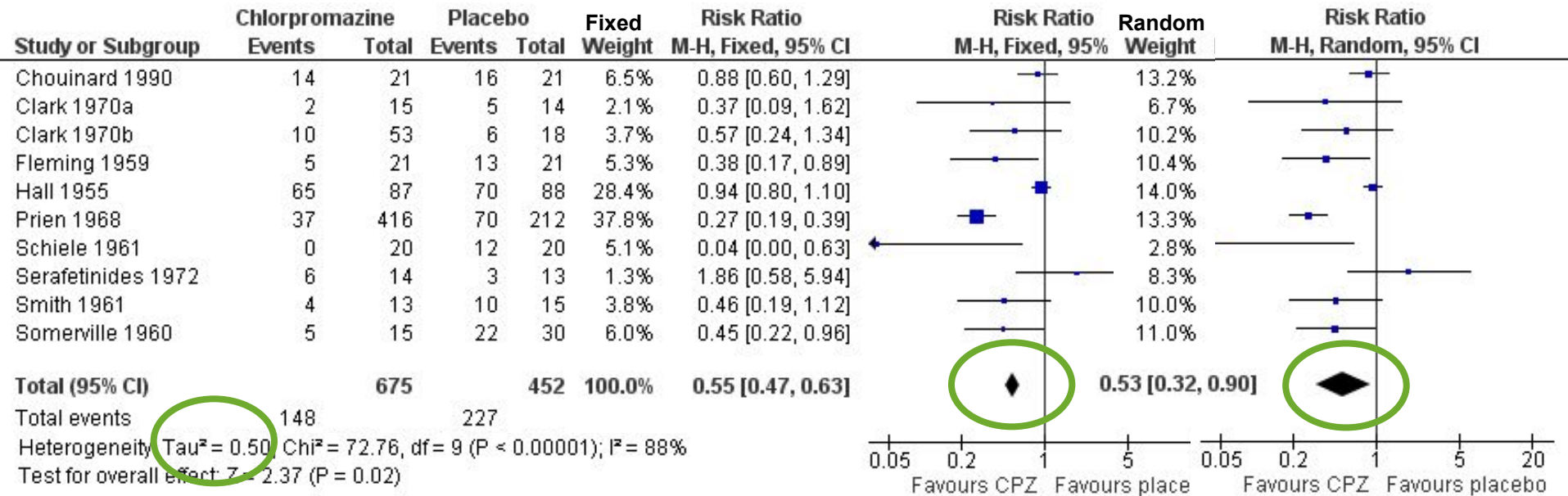


# Отсутствие гетерогенности

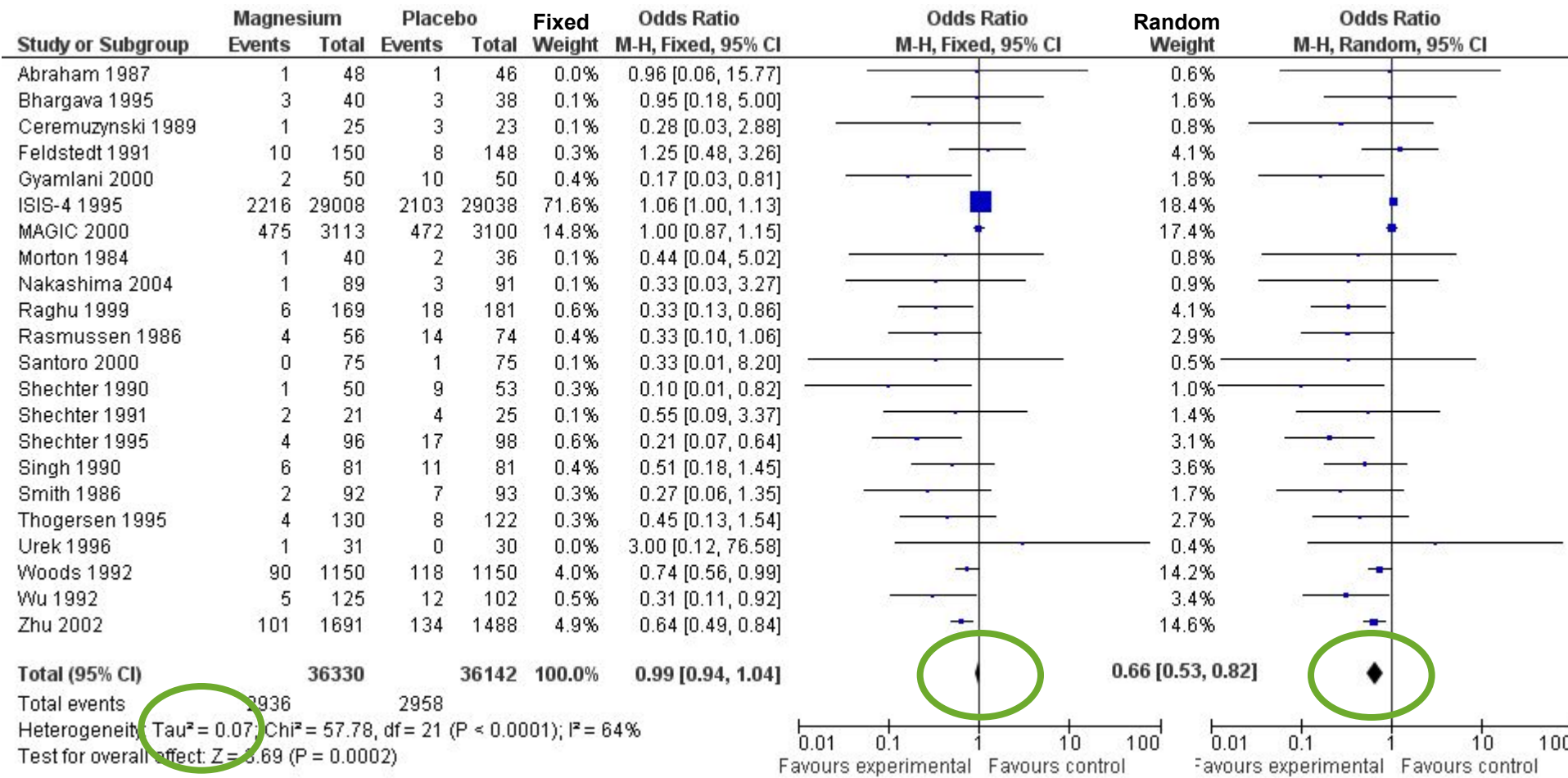




# Немного гетерогенности



# Эффекты малых исследований



Adapted from Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.



# Что выбрать?

- Планируйте свой способ на стадии протокола
- Ожидаете ли вы, что ваши результаты будут очень разнообразны?
- Рассмотрите предположения, лежащие в основе моделей
  - Фиксированного эффекта
    - Может быть нереалистичным – игнорирует гетерогенность
  - Случайных эффектов
    - Допускает гетерогенность
    - Оценка распределения исследований может быть неточной, если существуют смещения, мало исследований или мало событий





# План

- Что такое гетерогенность?
- Предположения о гетерогенности
- **Выявление гетерогенности**
- Изучение ваших результатов



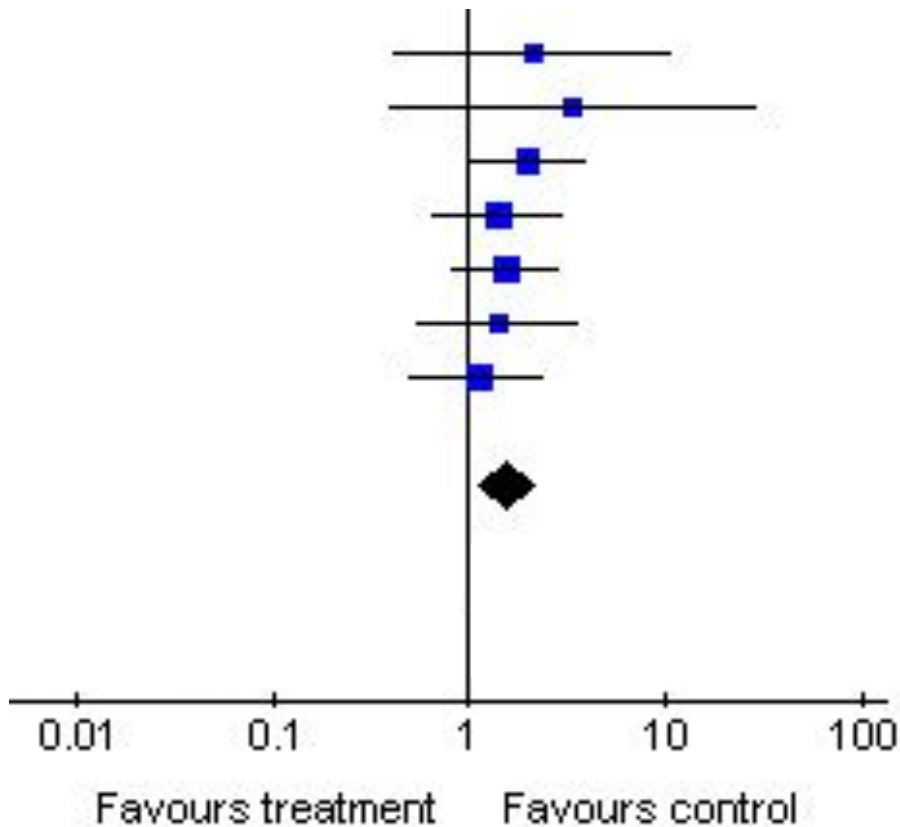
# Выявление гетерогенности

- Визуальная проверка лесовидных диаграмм
- Хи - квадрат ( $\chi^2$ ) тест (Q тест)
- $I^2$  статистика для вычисления гетерогенности

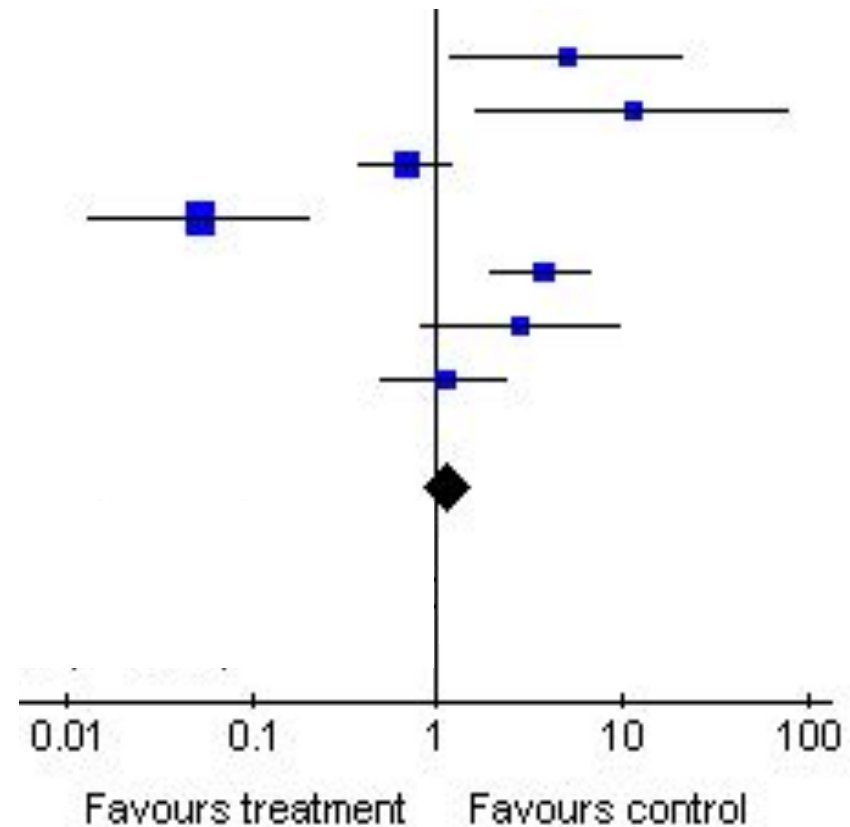


# Визуальная проверка

Лесовидная диаграмма А



Лесовидная диаграмма В





# Тест хи- квадрат ( $\chi^2$ )

- Проверяет нулевую гипотезу гомогенности
  - Более низкая мощность с меньшим числом исследований
  - Может определить клинически незначимые различия при множестве исследований
  - Узкий вопрос (да/нет) бесполезен, если гетерогенность неминуема
- вычисляется автоматически RevMan'ом



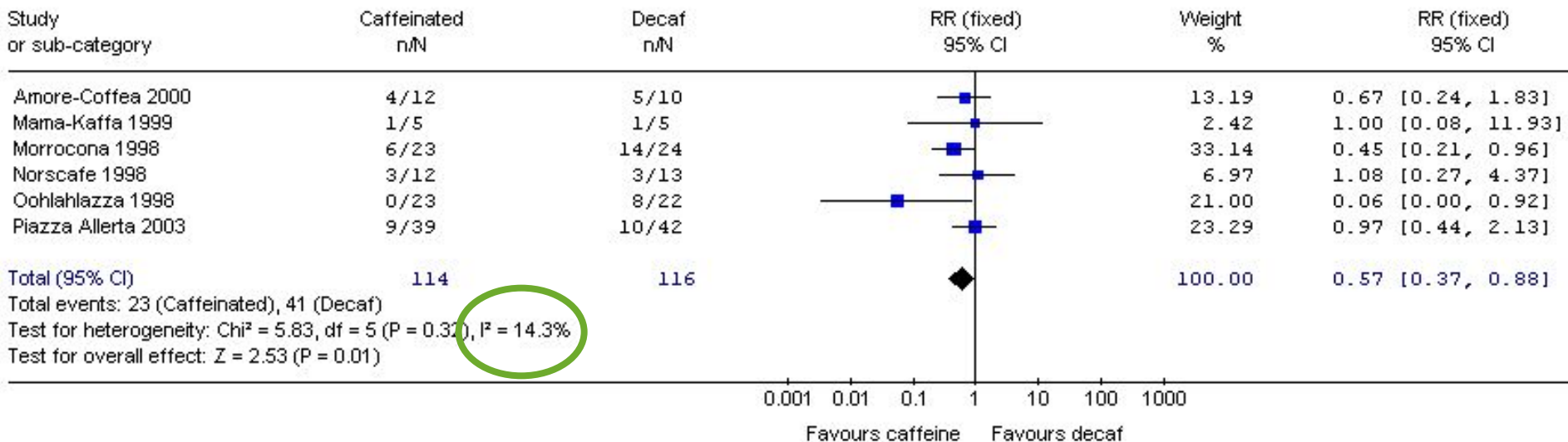
# $I^2$ статистика

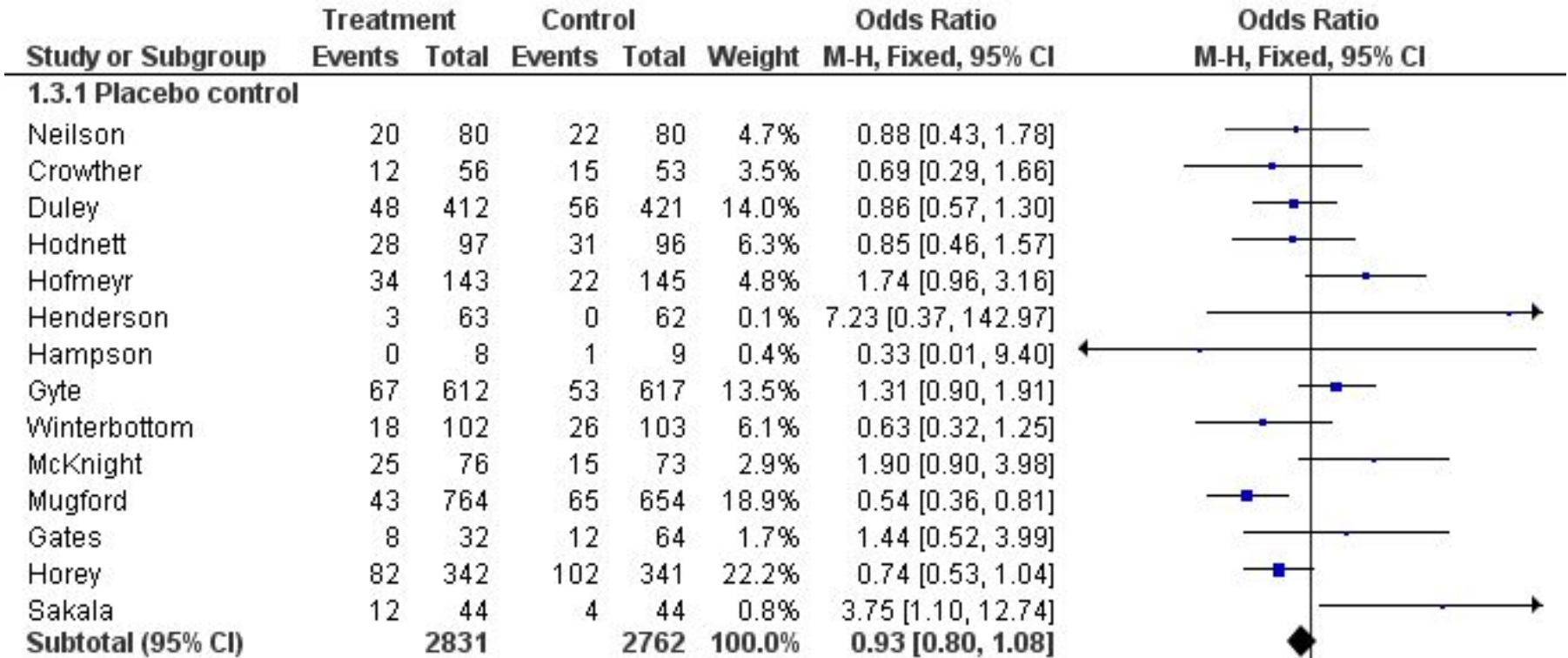
- $I^2$  описывает процент вариабельности, определяющейся в большей степени гетерогенностью, чем вероятностью (случайностью) (0% до 100%)
  - Низкие значения обозначают отсутствие или небольшую гетерогенность
  - Высокие значения обозначают много гетерогенности
- вычисляется автоматически RevMan'ом
- Будьте осторожны при интерпретации



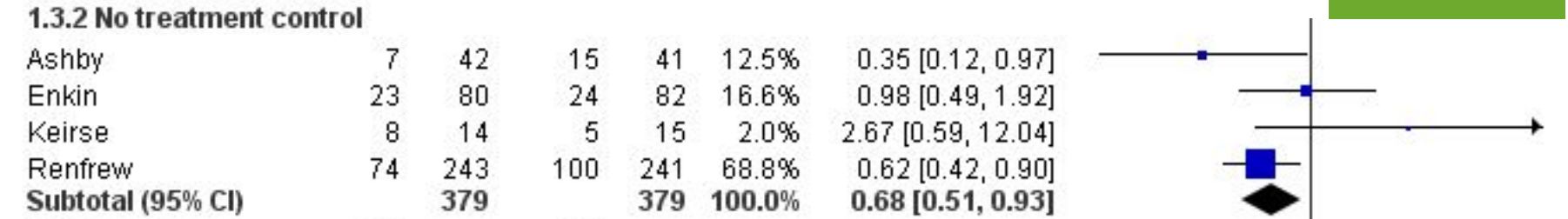
# I<sup>2</sup> статистика

Review: Caffeine for daytime drowsiness (version with data)  
Comparison: 01 Caffeinated Coffee versus Decaffeinated Coffee  
Outcome: 07 Asleep

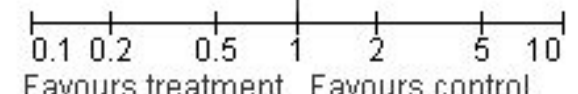




**chi<sup>2</sup> = 29.55 df = 13 P = 0.0055 I<sup>2</sup> = 56%**



**chi<sup>2</sup> = 6.14 df = 3 P = 0.11 I<sup>2</sup> = 51%**





# Что делать с гетерогенностью

- Проверьте правильность данных
- Рассмотрите в своей интерпретации
  - Особенно если направление эффектов различается
- Если гетерогенность очень высокая
  - Интерпретируйте результаты фиксированных эффектов с осторожностью
    - Рассмотрите анализ чувствительности – внесли бы случайные эффекты значительную разницу?
  - Можете не проводить мета-анализ
    - Средний результат может быть бессмысленным на практике
    - Рассмотрите клиническую и методологическую сравнимость исследований
  - Избегайте
    - Изменения ваших мер эффектов или моделей анализа
    - Исключения выбивающихся исследований
- **Исследуйте** гетерогенность





# План

- Что такое гетерогенность?
- Предположения о гетерогенности
- Выявление гетерогенности
- **Изучение ваших результатов**



# Изучение ваших результатов

- Какие факторы, как оказывается, модифицируют эффект?
  - Клиническое разнообразие (популяция, вмешательства, исходы)
  - методологическое разнообразие (дизайн эксперимента, риск смещений)
- Планируйте свою стратегию в своем протоколе
  - Определите ограниченное число важных факторов, которые будете исследовать
  - Имейте научное обоснование для каждого выбранного фактора
  - Декларируйте любые апостериорные исследования



# Доступны два метода

- Анализ по подгруппам
  - Группируйте исследования по predetermined факторам
  - Ищите различия в результатах и гетерогенность
- Мета-регрессия
  - Проверьте взаимодействие между категориальными и непрерывными переменными
  - Не доступно в RevMan'e



# Соблюдайте осторожность

- Результаты наблюдения (обсервационные), а не из рандомизированных исследований
- Настороженно относитесь к множественным и апостериорным сравнениям
- Может быть бесполезным при небольшом числе исследований
- Можете не справиться с анализом агрегированных данных
- Ищите вмешивающиеся факторы
- Следуйте плану, точно указанному в протоколе, не уделяя особого внимания отдельным находкам

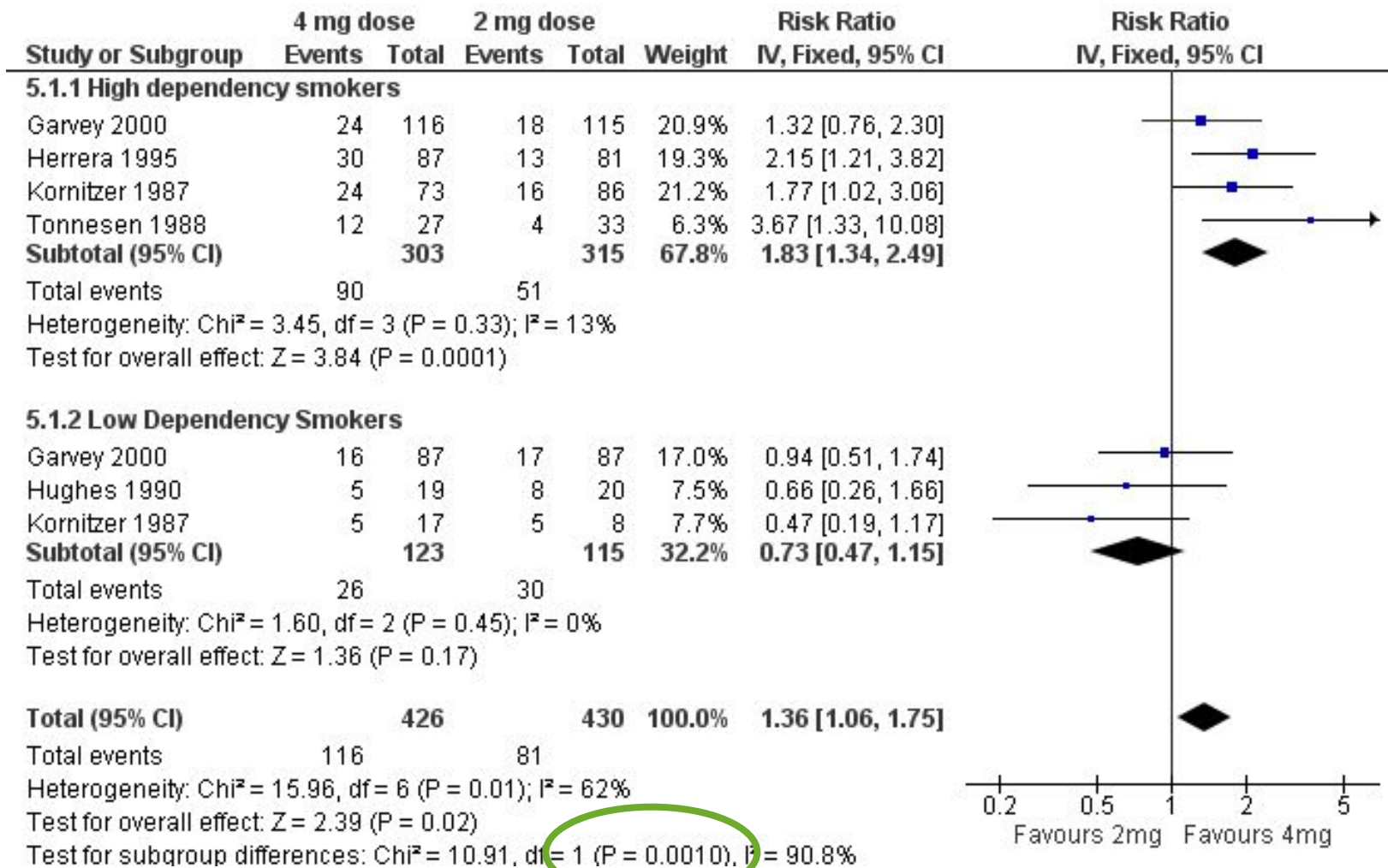
**Результаты редко однозначны**



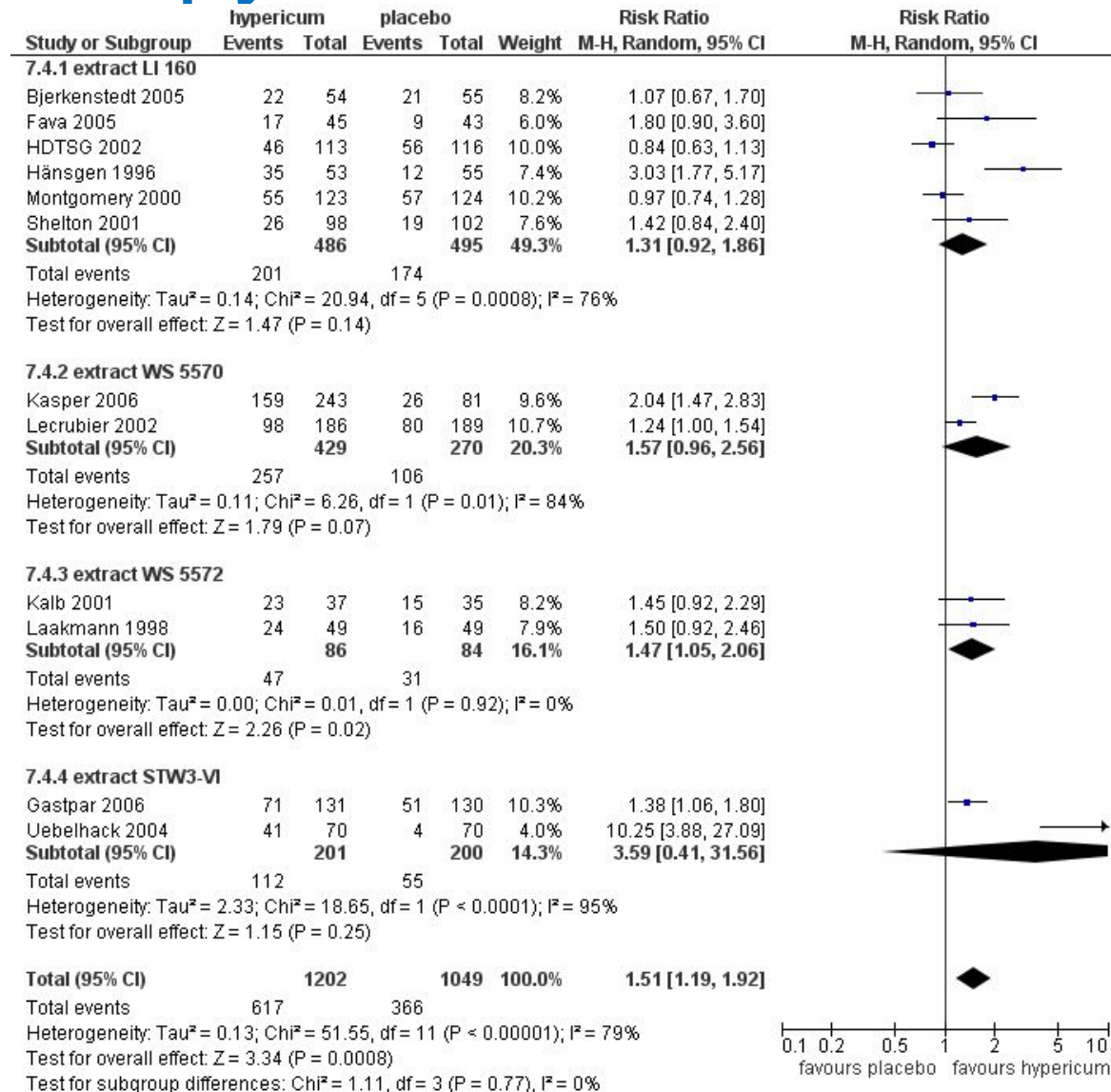
# Интерпретация анализа по подгруппам

- Рассмотрите результаты и гетерогенность в подгруппах
- Действительно ли подгруппы разные?
  - Если только 2 подгруппы – перекрываются ли доверительные интервалы?
  - Статистические тесты подгрупповых различий
- Можете быть более уверены:
  - Предварительный анализ
  - Анализ внутри исследования
  - Эффект клинически правдоподобен и подтверждается косвенными доказательствами
  - Эффект клинически значим и изменит рекомендации

# Подгруппы участников



# Подгруппы вмешательств



0.1 0.2 0.5 1 2 5 10  
favours placebo favours hypericum



# Анализ чувствительности

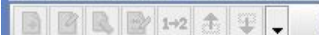
- Не то же самое, что и анализ по подгруппам
- Проверяет влияние решений, принятых в ходе обзора
  - Включение исследований в обзор
  - Определение низкого риска смещений
  - Выбор меры эффекта
  - Предположения об отсутствующих данных
  - Пороговая точка для дихотомической ранговой шкалы
  - Корреляционные коэффициенты
- Повторите анализ, используя альтернативный метод или предположение
  - Не представляйте множество лесовидных диаграмм – представьте только результаты
  - Если разница минимальна, можете быть более уверены в выводах
  - Если разница большая, интерпретируйте результаты с осторожностью





# Что включить в ваш протокол

- Оценка гетерогенности
  - Оценку сравнимости исследований до мета-анализа
  - Визуальную проверку и использование таких методов статистики как  $I^2$
- Синтез данных
  - Модель фиксированных эффектов и случайных эффектов (или обе)
- Анализ по подгруппам и изучение гетерогенности
  - Запланированные анализы в подгруппах
  - Любые другие стратегии для изучения гетерогенности



Intervention review

Title

Review information

Main text

Abstract

Plain language summary

Background

Objectives

Methods

Criteria for considering studies for inclusion

Search methods for identification of studies

Data collection and analysis

Selection of studies

Data extraction and management

Assessment of risk of bias

Measures of treatment effect

Unit of analysis issues

Dealing with missing data

Assessment of heterogeneity

Assessment of reporting biases

Data synthesis

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

Sensitivity analysis

Results

Discussion

Authors' conclusions

Acknowledgements

Contributions of authors

Declarations of interest

Differences between protocol and review

Published notes

Tables

Studies and references

Data and analyses

Figures

Sources of support

Feedback

Appendices

## Assessment of heterogeneity

Clinical heterogeneity will be assessed by two authors, and meta-analysis will only be conducted where both agree that study participants, interventions and outcomes are sufficiently similar. Statistical heterogeneity will be assessed using the  $I^2$  statistic.

## Assessment of reporting biases

## Data synthesis

The results of clinically and statistically homogeneous studies will be meta-analysed using the Review Manager software ([RevMan 2011](#)). Meta-analysis will be conducted using the Mantel-Haenszel method for dichotomous outcomes, and the inverse variance method for continuous outcome. A random-effects model will be used. For any outcomes for which the included studies are not sufficiently homogeneous, or for which insufficient data are found for meta-analysis, a narrative synthesis will be presented.

## Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

The following sub-groups will be investigated, if possible:

1. regular caffeine users versus non users
2. light versus heavy caffeine users
3. withdrawal versus no withdrawal effects
4. low versus high dose of caffeine
5. single versus multiple doses of caffeine
6. caffeine alone versus coffee accompanied by food or other substances
7. caffeine delivered in coffee versus other delivery method

## Sensitivity analysis

Sensitivity analyses will be conducted to assess the effect of risk of bias in the included studies, comparing studies rated at high or low risk of bias for each assessed item.

## Results

## Discussion

## Authors' conclusions

## Acknowledgements

## Contributions of authors

## Declarations of interest

## Differences between protocol and review



# Мысль, чтобы взять с собой домой

- Статистическая гетерогенность – это наличие различий между оцененными эффектами вмешательств, в большей степени, чем ожидалось в связи со случайной вариацией (выборочного исследования) самой по себе
- Она может быть вызвана клиническим и методологическим разнообразием
- Модели фиксированных и случайных эффектов делают разные предположения о гетерогенности
- Изучайте любую гетерогенность, которую вы найдете



# Ссылки

- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). **Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses**. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

# Благодарности

- Составлено Мирандой Кампстон (Miranda Cumpston)
- На основе материалов Джорджия Саланти (Georgia Salanti), Джулиан Хиггинс (Julian Higgins), Стефф Льюис (Steff Lewis), Кокрейновской Группы по Статистическим Методам, Австралоазиатского Кокрейновского Центра и Голландского Кокрейновского Центра
- Перевод на русский язык: Алия Ф. Сафина и Лилия Е. Зиганшина, Казанский федеральный университет