

## ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

### Ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα» στην κλινική έρευνα

1. Εισαγωγή
2. Πρωτόκολλο
3. Εκτίμηση του συγκεντρωτικού αποτελέσματος
4. Ετερογένεια και σφάλματα
5. Εγκυρότητα
6. Ανάλυση ευαισθησίας
7. Σύνοψη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(1):129-134  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(1):129-134

Κ. Γιαννακού,<sup>1</sup>  
Π. Γαλάνης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Επιστημών Υγείας, Σχολή  
Θετικών Επιστημών, Ευρωπαϊκό  
Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία,  
Κύπρος

<sup>2</sup>Εργαστήριο Οργάνωσης και  
Αξιολόγησης Υπηρεσιών Υγείας,  
Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα, Ελλάδα

Umbrella reviews in clinical  
research

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα»  
Μεθοδολογία  
Μετα-ανάλυση  
Συστηματική ανασκόπηση

Υποβλήθηκε 22.9.2019  
Εγκρίθηκε 22.9.2019

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην έρευνα χρησιμοποιούνται πολλαπλοί τύποι ερευνητικών μεθοδολογιών, από μελέτες σε πειραματόζωα μέχρι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης και κλινικές δοκιμές, παρέχοντας διαφορετικής φύσης και ποιότητας δεδομένα και ευρήματα. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις, συνήθως, κατέχουν την υψηλότερη θέση της πυραμίδας ιεράρχησης της ένδειξης, ιδιαίτερα οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που περιλαμβάνουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, οι οποίες παρέχουν την καλύτερη δυνατή ένδειξη.<sup>1</sup> Ο ρόλος των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων έχει πλέον εξελιχθεί πολύ, εξαιτίας της ανάγκης για σύνθεση των αποτελεσμάτων από την πληθώρα των πρωτογενών μελετών που διεξάγονται, καθώς η συγκεκριμένη μεθοδολογία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διατύπωση νέων ερευνητικών υποθέσεων, στον σχεδιασμό πρωτοκόλλων, καθώς και στη λήψη κλινικών και πολιτικών αποφάσεων.<sup>2-5</sup> Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις συνεχώς αυξάνονται, σε όλους σχεδόν τους επιστημονικούς κλάδους, με περίπου

20.000 μετα-αναλύσεις να δημοσιεύονται το 2018, έναντι 3.300 το 2008, χωρίς αυτή η μεγάλη αύξηση να αντανakλά την αύξηση του αριθμού των πρωτογενών μελετών (π.χ. μελετών παρατήρησης και πειραματικών μελετών), με όλες τις δημοσιεύσεις στη βάση δεδομένων PubMed να έχουν αυξηθεί κατά 153% από το 1991 έως το 2014.<sup>6,7</sup>

Μολονότι οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις είναι ευρέως αποδεκτό ότι παρέχουν το υψηλότερο επίπεδο ένδειξης, παραμένει το ερωτηματικό εάν είναι πάντοτε χρήσιμες.<sup>6,8</sup> Ένα πρόβλημα συνίσταται στο γεγονός ότι υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες αρκετές μετα-αναλύσεις εξετάζουν το ίδιο ερευνητικό ερώτημα, οπότε η εξαγωγή αντικρουόμενων συμπερασμάτων οδηγεί αναπόφευκτα σε σύγχυση και αντιπαράθεση τόσο τους επαγγελματίες υγείας όπως και τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής υγείας σχετικά με τη λήψη αποφάσεων.<sup>9-11</sup> Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι μετα-αναλύσεις που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών αγωγών, καθώς μεταξύ του 2007 και του 2014 δημοσιεύθηκαν 185 μετα-αναλύσεις για το ίδιο ερευνητικό θέμα, αρκετές φορές μάλιστα με διαφορετικά συμπεράσματα.<sup>6</sup>

Ένα άλλο πρόβλημα σχετίζεται με τον κίνδυνο σφάλματος των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων λόγω της άμεσης σύνδεσης της πληροφορίας που μεταφέρονται, με την ποσότητα, την ποιότητα και τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών.<sup>7</sup> Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά η αμφισβήτηση των αποτελεσμάτων των δημοσιευμένων ερευνητικών ευρημάτων, τόσο σε μελέτες παρατήρησης όσο και σε πειραματικές μελέτες, καθώς υπάρχουν ανησυχίες ότι ορισμένα ευρήματα είναι ψευδή ή υπερεκτιμημένα, είτε λόγω εσφαλμένης στατιστικής ανάλυσης είτε λόγω συστηματικών σφαλμάτων υπέρ των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ή, αλλιώς, στατιστικώς σημαντικών.<sup>12-14</sup> Επίσης, η πρωτογενής επιδημιολογική έρευνα χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ετερογένειας στους προσδιοριστές, τις μετρήσεις, τις εκβάσεις και τους συγχυτές και στα σφάλματα που συχνά διογκώνονται σε μια μετα-ανάλυση.<sup>15</sup> Επιπλέον, ενώ οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις παρέχουν τη συνοπτική παρουσίαση των ερευνητικών αποτελεσμάτων για ένα συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα χρησιμοποιώντας πολλαπλές σχετικές πρωτογενείς μελέτες, συχνά για να εξασφαλίσουν τη συγκρισιμότητα, περιορίζονται στην εξέταση μίας θεραπείας ή ενός προσδιοριστή για μία μόνο συγκεκριμένη έκβαση. Συνεπώς προσφέρουν περιορισμένη εικόνα των ερευνητικών δεδομένων, καθώς συνήθως υπάρχουν πολλαπλές θεραπείες και πολλοί προσδιοριστές για την ίδια έκβαση.<sup>16</sup>

Η ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» (umbrella review) έχει αναφερθεί ως ένας από τους τέσσερις τύπους συστηματικών ανασκοπήσεων της «επόμενης γενιάς» μαζί με την προοπτική μετα-ανάλυση, τη μετα-ανάλυση με δεδομένα ατομικού επιπέδου, και τη μετα-ανάλυση δικτύου, που μπορεί να βοηθήσει στη διαμόρφωση μιας νέας μεθοδολογίας για την αξιόπιστη σύνθεση των ερευνητικών δεδομένων.<sup>8</sup> Μια ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» συλλέγει και αξιολογεί συστηματικά πληροφορίες από πολλαπλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σε όλα τα κλινικά αποτελέσματα.<sup>8,16,17</sup> Συνήθως, οι ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα» που διεξάγονται αφορούν σε αμφιλεγόμενα ζητήματα, σε πεδία με πολλές μετα-αναλύσεις με ασαφή στοιχεία, ή πεδία έρευνας με μεγάλο σφάλμα που δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά, έτσι ώστε να αξιολογηθεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των επιδημιολογικών δεδομένων χρησιμοποιώντας ένα σύνολο κριτηρίων και στατιστικών ελέγχων.<sup>7</sup> Εφαρμόζοντας τη συγκεκριμένη μεθοδολογία, επιτρέπεται η κατανόηση του βαθμού αξιοπιστίας και εγκυρότητας των ερευνητικών δεδομένων, εντοπίζονται ελλείψεις και αδυναμίες στο συγκεκριμένο πεδίο, καθώς και οι κύριες πηγές ετερογένειας, σφάλματος και άλλων παραγόντων που επηρεάζουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των

αποτελεσμάτων σε ένα ευρύ ερευνητικό πεδίο.<sup>8,16</sup> Καθώς η ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» συγκεντρώνει συγκρίσεις ερευνητικών στοιχείων δεδομένων ενός μεγάλου αριθμού συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, παρέχει έτσι ένα εύκολο μέσο για τους υπεύθυνους για τη λήψη αποφάσεων στον τομέα της φροντίδας υγείας ώστε να αποκτήσουν μια σαφή κατανόηση ενός ευρέος ερευνητικού πεδίου, συνιστώντας έτσι ένα από τα υψηλότερα επίπεδα σύνθεσης δευτερογενών στοιχείων.<sup>2,17,18</sup> Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι τέτοιου είδους ανασκοπήσεις, παρόλο που εμφανίστηκαν πρόσφατα, αποκτούν όλο και μεγαλύτερη επιρροή στη βιοϊατρική βιβλιογραφία, με τον αριθμό τους να έχει αυξητική τάση, καθώς το περιεχόμενό τους αποτελεί έναν ελκυστικό τρόπο σύνοψης των ερευνητικών δεδομένων. Ανάλογα με το ερευνητικό ερώτημα, οι ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα» μπορούν να συμπεριλάβουν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης, παρεμβατικών μελετών ή μελετών Μεντελιανής τυχαιοποίησης (Mendelian randomization studies), καλύπτοντας ένα εκτεταμένο φάσμα θεμάτων, μεταξύ άλλων, της διατροφής,<sup>19,20</sup> της μαιευτικής και γυναικολογίας,<sup>21,22</sup> της ψυχιατρικής,<sup>23,24</sup> της νευρολογίας<sup>25,26</sup> και της παθολογίας.<sup>27,28</sup>

Ωστόσο, είναι περιορισμένες οι σαφείς οδηγίες για τον τρόπο διεξαγωγής και ερμηνείας των αποτελεσμάτων από ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα».<sup>16,29</sup> Ως εκ τούτου, οι δημοσιευμένες ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα» δεν ακολουθούν μια τυποποιημένη μεθοδολογία. Η σύνθεση των πληροφοριών από πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις είναι μια εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία, καθώς απαιτεί αυστηρές και συστηματικές μεθόδους από έμπειρους ερευνητές.<sup>16</sup> Στο άρθρο αυτό αναλύονται οι βασικές αρχές σχεδιασμού και πραγματοποίησης των ανασκοπήσεων τύπου «ομπρέλα».

## 2. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Όπως και για οποιαδήποτε άλλη μέθοδο σύνθεσης δευτερογενών στοιχείων, είναι απαραίτητο να συντάσσεται αρχικά ένα πρωτόκολλο έρευνας, το οποίο να δημοσιεύεται σε διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως στο διεθνές μητρώο PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/prospere/](http://www.crd.york.ac.uk/prospere/)). Οι συγγραφείς μπορούν επίσης να δημοσιεύσουν το πρωτόκολλο σε ένα επιστημονικό περιοδικό, όπως είναι σύνηθες στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Στο πρωτόκολλο θα πρέπει να ορίζονται σαφώς οι μέθοδοι ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, της εξαγωγής δεδομένων και του πλάνου στατιστικής ανάλυσης. Είναι σημαντικό επίσης να καθοριστούν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού καθώς και να περιγράφονται με σαφήνεια το είδος των

συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων που θα περιλαμβάνουν (π.χ. μελέτες παρατήρησης, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες Μεντελιανής τυχαιοποίησης ή συνδυασμός αυτών). Συγκεκριμένα κριτήρια σχετικά με τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, το είδος της παρέμβασης, τον ορισμό της έκθεσης και της έκβασης, και τις μεθόδους σύγκρισης θα πρέπει να καθοριστούν όπως γίνεται και στις συστηματικές ανασκοπήσεις. Η στρατηγική αναζήτησης και οι βάσεις δεδομένων στις οποίες θα πραγματοποιηθεί η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πρέπει να περιγράφονται πλήρως για σκοπούς αναπαραγωγής. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας οφείλει να ακολουθεί τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),<sup>30</sup> και άλλες ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες ανάλογα με τη φύση των μελετών που περιλαμβάνονται, ενώ η μεθοδολογική ποιότητα των υπό μελέτη συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων θα πρέπει να εκτιμάται με τη χρήση επικυρωμένων εργαλείων αξιολόγησης όπως τα κριτήρια Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR).<sup>31,32</sup>

### 3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις χρησιμοποιούν διαφορετικά μεγέθη συγκεντρωτικού αποτελέσματος ανάλογα με τον ερευνητικό σχεδιασμό και την αναλυτική προσέγγιση των μελετών που εξετάζουν. Για παράδειγμα, οι μετα-αναλύσεις μελετών ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) μπορεί να χρησιμοποιούν τυποποιημένες διαφορές των μέσων όρων (standardized mean differences), όπως το  $g$  Hedge's, για να συγκρίνουν συνεχείς μεταβλητές και λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio) για να συγκρίνουν κατηγορικές μεταβλητές. Παρομοίως, οι μετα-αναλύσεις των μελετών κοόρτης μπορεί να συγκρίνουν τις περιπτώσεις μεταξύ εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων χρησιμοποιώντας μέτρα σχετικής και απόλυτης επίπτωσης. Η χρήση αυτών των διαφορετικών μέτρων συγκεντρωτικού αποτελέσματος δεν πρέπει να φοβίζει τους ερευνητές στη σύνθεση των στοιχείων σε μια ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα», δεδομένου ότι είναι δυνατόν να χρησιμοποιήσουν μεθόδους μετασχηματισμού που θα τους επιτρέψουν την εύχρηστη παρουσίαση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.<sup>33</sup>

### 4. ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΣΦΑΛΜΑΤΑ

Όπως και με τις «απλές» μετα-αναλύσεις, μια ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» θα πρέπει να καταγράφει και να αξιολογεί την ετερογένεια στις μελέτες που περιλαμβάνο-

νται σε κάθε μετα-ανάλυση και τα πιθανά σφάλματα στις μελέτες, έτσι ώστε να παρουσιάζεται μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα των ερευνητικών στοιχείων. Σε περίπτωση μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των μελετών, που μπορεί να οφείλεται σε κλινική, μεθοδολογική ή στατιστική ετερογένεια μεταξύ των διαφόρων μελετών, είναι πιθανόν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης να μην αντιπροσωπεύουν τις μελέτες σύνθεσης ή μελλοντικές μελέτες. Ενδείξεις για σφάλμα δημοσίευσης (publication bias), το οποίο αναφέρεται στην τάση να δημοσιεύονται με μεγαλύτερη πιθανότητα οι μελέτες που καταλήγουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα από εκείνες που δεν καταλήγουν, καθώς και επίδρασης των μικρών σε μέγεθος μελετών (small study effect), εάν δηλαδή οι μικρές σε μέγεθος δείγματος μελέτες καταλήγουν συστηματικά σε μεγαλύτερα μέτρα σχέσης σε σχέση με τις μεγαλύτερες μελέτες, έχουν ενσωματωθεί σε μια κλίμακα προκαθορισμένων κριτηρίων αξιολόγησης της επιδημιολογικής εγκυρότητας. Επιπλέον, υπάρχουν στατιστικές δοκιμασίες για να εκτιμηθεί η ύπαρξη σχετικά υπέρμετρων στατιστικά σημαντικών ευρημάτων στις δημοσιευμένες μελέτες εξαιτίας σφαλμάτων ή άλλων αιτιών (π.χ. σφαλμάτων δημοσίευσης, επιλεκτικής δημοσίευσης αποτελεσμάτων κ.ά.).<sup>34</sup>

### 5. ΕΓΚΥΡΟΤΗΤΑ

Παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επίσημη συμφωνία από αναγνωρισμένους οργανισμούς σχετικά με την αξιολόγηση της επιδημιολογικής εγκυρότητας των συσχέτισεων από τις ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα», ωστόσο έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένα ένα συγκεκριμένο σύστημα κατάταξης προκαθορισμένων κριτηρίων για την ιεράρχηση των επιδημιολογικών στοιχείων από ερευνητικές ομάδες με μακρόχρονη εμπειρία στη σύνθεση των ερευνητικών στοιχείων.<sup>21-27</sup> Τα προτεινόμενα κριτήρια που έχουν εφαρμοστεί εκτενώς στην αξιολόγηση της επιδημιολογικής εγκυρότητας παραγόντων κινδύνου από μελέτες παρατήρησης θα πρέπει να εξετάζονται συλλογικά, διότι αλληλοσυμπληρώνονται και δεν υποκαθιστούν την επιμελή εκτίμηση της ένδειξης πριν από την εκτέλεση οποιασδήποτε ταξινόμησης. Συνοπτικά, τα κριτήρια αυτά είναι τα εξής:

- Πειστικές συσχέτισεις (convincing associations) (Κατηγορία I): Συσχέτισεις που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας ( $p$ -value)  $< 10^{-6}$  στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων,  $> 1000$  περιπτώσεις ή ( $> 20.000$  για συνεχείς εκβάσεις), χωρίς υψηλή ετερογένεια μεταξύ μελετών ( $I^2 < 50\%$ ), το 95% διάστημα πρόβλεψης (95% prediction interval) δεν περιέχει τη μηδενική υπόθεση, και χωρίς ενδείξεις επίδρασης των μικρών σε μέγεθος μελετών (small study effect)

$p\text{-value} > 0,10$ , και υπέρμετρη σημαντικότητα λόγω σφάλματος (excess significance bias) ( $p\text{-value} > 0,10$ ).

- Ισχυρά πειστικές συσχετίσεις (highly suggestive associations) (Κατηγορία II): Χαρακτηρίζονται οι συσχετίσεις που το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας ( $p\text{-value}$ ) είναι  $< 10^{-6}$  στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ο αριθμός των περιπτώσεων τους είναι  $> 1000$  (ή  $> 20.000$  για συνεχείς εκβάσεις), και η μεγαλύτερη συνιστώσα μελέτη της μετα-ανάλυσης παρουσιάζει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p\text{-value} < 0,05$ ).
- Ενδεικτικά πειστικές συσχετίσεις (suggestive associations) (Κατηγορία III): Χαρακτηρίζονται οι συσχετίσεις που το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας ( $p\text{-value}$ ) είναι  $< 0,001$  και ο αριθμός των περιπτώσεων τους είναι περισσότερος από 1000 (ή περισσότεροι από 20.000 συμμετέχοντες για συνεχείς εκβάσεις).
- Ασθενείς συσχετίσεις (weak associations) (Κατηγορία IV): Οι συσχετίσεις που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p\text{-value} < 0,05$ ) στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων.
- Μη σημαντικές συσχετίσεις (not significant associations): Συσχετίσεις που το παρατηρούμενο επίπεδο σημαντικότητας ( $p\text{-value}$ ) είναι  $\geq 0,05$ .

Η χρήση των συγκεκριμένων κριτηρίων συνιστάται σε όλες τις ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα», έτσι ώστε να διασφαλιστεί η αντικειμενικότητα και η τυποποιημένη ταξινόμηση του επιπέδου επιδημιολογικής εγκυρότητας. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα κριτήρια είναι συνεχείς, οι συγγραφείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί στην ερμηνεία τους, αφού η διαφορά μεταξύ ενός παράγοντα που περιλαμβάνει 1000 περιπτώσεις και ενός παράγοντα που περιλαμβάνει 999 ή 1001 περιπτώσεις είναι αμελητέα, αλλά σύμφωνα με τα κριτήρια η κατάταξη μπορεί να αλλάξει, αν και αυτό αποτελεί σπάνιο ενδεχόμενο.

## 6. ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Ανάλογα με το ερευνητικό πεδίο που θα εξετάσει η ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» (π.χ. προστατευτικοί ή παράγοντες κινδύνου, βιοδείκτες, φαρμακευτικές παρεμβάσεις κ.λπ.), η ανάλυση ευαισθησίας μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση ενός ευρέος ερευνητικού πεδίου. Για πα-

ράδειγμα, σε μια ανασκόπηση πιθανών προστατευτικών και παραγόντων κινδύνου για μια συγκεκριμένη έκβαση, ο καθορισμός της χρονικότητας (temporality) της σχέσης αποτελεί αξιόλογο σημείο, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η αντίστροφη αιτιότητα (reverse causality). Για να αποφευχθεί η αντίστροφη αιτιότητα στις παρατηρούμενες σχέσεις θα πρέπει οι μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση να έχουν αντιμετωπίσει τη χρονικότητα, δηλαδή η έκθεση να προηγείται του αποτελέσματος. Ως εκ τούτου, εάν στην ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» περιλαμβάνονται συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που περιέχουν συγχρονικές μελέτες (cross-sectional studies) στις οποίες δεν υπάρχει δυνατότητα χρονικής ακολουθίας, τότε οι ερευνητές μπορούν να αντιμετωπίσουν τη χρονικότητα με τη διεξαγωγή αναλύσεων ευαισθησίας στις οποίες θα περιλαμβάνονται μόνο προοπτικές μελέτες. Σε πρόσφατες ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα» διεξήχθησαν αναλύσεις ευαισθησίας για την εκτίμηση της ισχύος των σχέσεων.<sup>35-37</sup>

## 7. ΣΥΝΟΨΗ

Οι ανασκοπήσεις τύπου «ομπρέλα» συνεχώς αυξάνονται και παρέχουν μια ολοκληρωμένη επισκόπηση και αξιολόγηση της εγκυρότητας της ένδειξης σε ένα συγκεκριμένο ερευνητικό θέμα που προέρχεται από όλες τις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Τέτοιου είδους ανασκοπήσεις μπορεί να φανούν χρήσιμες για τη μετάφραση των πορισμάτων ενός μεγάλου πεδίου έρευνας σε συστάσεις για την κλινική πρακτική, για αποφάσεις στη δημόσια υγεία, καθώς επίσης και για τον προσδιορισμό νέων ερευνητικών ερωτημάτων. Εάν πραγματοποιούνται και ερμηνεύονται σωστά έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν την υψηλότερη δυνατή ποιότητα ενδείξεων. Προκειμένου να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα για ένα συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη βασικά σημεία, όπως το γεγονός ότι η ανασκόπηση είναι πραγματικά αναγκαία, ο προκαθορισμός του πρωτοκόλλου έρευνας, ο σαφής καθορισμός των μεταβλητών, η εκτίμηση του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, η αναφορά της ετερογένειας και των πιθανών σφαλμάτων, η ταξινόμηση του επιπέδου εγκυρότητας, η σαφής αναφορά αποτελεσμάτων, η χρήση κατάλληλου λογισμικού και η αναγνώριση των πιθανών περιορισμών της ανασκόπησης.

## ABSTRACT

## Umbrella reviews in clinical research

K. GIANNAKOU,<sup>1</sup> P. GALANIS<sup>2</sup><sup>1</sup> Department of Health Sciences, School of Sciences, European University Cyprus, Nicosia, Cyprus,<sup>2</sup> Centre for Health Services Management and Evaluation (CHESME), National and Kapodistrian University of Athens (NKUA), Faculty of Nursing, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(1):129–134*

The number of systematic reviews and meta-analyses in clinical research is still growing and now there is a need for a new methodology in the field of evidence synthesis, which will provide an overview of research data in a broad research topic. This new type of evidence synthesis, whose main feature is the inclusion of existing systematic reviews and meta-analyses, has been reported by different names, one of which is the umbrella review. Umbrella reviews are conducted to provide an overview of the body of information available for a given topic, and to compare and contrast the results of published systematic reviews and meta-analyses. Umbrella reviews are a very useful tool for clinical and policy decisions as well as for applying research findings into research recommendations and guidelines. An umbrella review collects and assess in a systematic way information from multiple systematic reviews and meta-analyses concerning all the outcomes. Using umbrella reviews, we understand the reliability and the validity of the research data, we find failures in a specific research area and we find the sources of decreased reliability and validity.

**Key words:** Systematic review, Meta-analysis, Methodology, Umbrella review

## Βιβλιογραφία

- SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA, HAYNES RB, RICHARDSON WS. Evidence based medicine: what it is and what isn't. *BMJ* 1996, 312:71–72
- AROMATARIS E, FERNANDEZ R, GODFREY CM, HOLLY C, KHALIL H, TUNGPUNKOM P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015, 13:132–140
- BADGETT RG, O'KEEFE M, HENDERSON MC. Using systematic reviews in clinical education. *Ann Intern Med* 1997, 126:886–891
- GREENLAND S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987, 9:1–30
- FOX DM. Evidence and Health Policy: Using and Regulating Systematic Reviews. *Am J Public Health* 2017, 107:88–92
- IOANNIDIS JP. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q* 2016, 94:485–514
- PAPATHEODOROU S. Umbrella reviews: what they are and why we need them. *Eur J Epidemiol* 2019, 34:543–546
- IOANNIDIS J. Next-generation systematic reviews: prospective meta-analysis, individual-level data, networks and umbrella reviews. *Br J Sports Med* 2017, 51:1456–1458
- BOLLAND MJ, GREY A. A case study of discordant overlapping meta-analyses: vitamin D supplements and fracture. *PLoS One* 2014, 9:e115934
- GLASZIOU P, ALTMAN DG, BOSSUYT P, BOUTRON I, CLARKE M, JULLIOUS S ET AL. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *Lancet* 2014, 383:267–276
- SIONTIS KC, HERNANDEZ-BOUSSARDT, IOANNIDIS JP. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ* 2013, 347:f4501
- IOANNIDIS JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology* 2008, 19:640–648
- IOANNIDIS JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005, 2:e124
- RIFAI N, ALTMAN DG, BOSSUYT PM. Reporting bias in diagnostic and prognostic studies: time for action. *Clin Chem* 2008, 54:1101–1103
- SALANTI G, IOANNIDIS JP. Synthesis of observational studies should consider credibility ceilings. *J Clin Epidemiol* 2009, 62:115–122
- IOANNIDIS JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ* 2009, 181:488–493
- TSAGRIS M, FRAGKOS KC. *Umbrella reviews, overviews of reviews, and meta-epidemiologic studies: similarities and differences*. Springer, Berlin, 2016
- BAE JM. Meta-epidemiology. *Epidemiol Health* 2014, 36:e2014019
- NEUENSCHWANDER M, BALLON A, WEBER KS, NORAT T, AUNE D, SCHWINGSHACKL L ET AL. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ* 2019, 366:l2368
- VERONESE N, DEMURTAS J, CELOTTO S, CARUSO MG, MAGGI S, BOLZETTA F ET AL. Is chocolate consumption associated with health outcomes? An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Nutr* 2019, 38:1101–1108
- GIANNAKOU K, EVANGELOU E, PAPATHEODOROU SI. Genetic and

- non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018, 51:720–730
22. GIANNAKOU K, EVANGELOU E, YIALLOUROU P, CHRISTOPHI CA, MIDDLETON N, PAPTHEODOROU E ET AL. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One* 2019, 14:e0215372
  23. MACHADO MO, VERONESE N, SANCHES M, STUBBS B, KOYANAGI A, THOMPSON T ET AL. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med* 2018, 16:112
  24. KOHLER CA, EVANGELOU E, STUBBS B, SOLMI M, VERONESE N, BELBASIS L ET AL. Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018, 103:189–207
  25. BELLOU V, BELBASIS L, TZOULAKI I, EVANGELOU E, IOANNIDIS JP. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 23:1–9
  26. BELLOU V, BELBASIS L, TZOULAKI I, MIDDLETON LT, IOANNIDIS JPA, EVANGELOU E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017, 13:406–418
  27. BELBASIS L, DOSIS V, EVANGELOU E. Elucidating the environmental risk factors for rheumatic diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Int J Rheum Dis* 2018, 21:1514–1524
  28. HOUZE B, EL-KHATIB H, ARBOUR C. Efficacy, tolerability, and safety of non-pharmacological therapies for chronic pain: An umbrella review on various CAM approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017, 79:192–205
  29. FUSAR-POLI P, RADUA J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health* 2018, 21:95–100
  30. MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009, 6:e1000097
  31. SHEA BJ, BOUTER LM, PETERSON J, BOERS M, ANDERSSON N, ORTIZ Z ET AL. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* 2007, 2:e1350
  32. SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, BOERS M, ANDERSSON N, HAMEL C ET AL. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007, 7:10
  33. CHINN S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med* 2000, 19:3127–3131
  34. IOANNIDIS JP, TRIKALINOS TA. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials* 2007, 4:245–253
  35. FULLANA MA, TORTELLA-FELIU M, FERNANDEZ DE LA CRUZ L, CHAMORRO J, PEREZ-VIGIL A, IOANNIDIS JPA ET AL. Risk and protective factors for anxiety and obsessive-compulsive disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychol Med* 2019:1–16
  36. PAPAOLA D, OSTUZZI G, GASTALDON C, MORGANO GP, DRAGIOTI E, CARVALHO AF ET AL. Antipsychotic use and risk of life-threatening medical events: umbrella review of observational studies. *Acta Psychiatr Scand* 2019, 140:227–243
  37. SOLMI M, KOHLER CA, STUBBS B, KOYANAGI A, BORTOLATO B, MONACO F ET AL. Environmental risk factors and nonpharmacological and nonsurgical interventions for obesity: An umbrella review of meta-analyses of cohort studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest* 2018, 48:e12982

*Corresponding author:*

K. Giannakou, European University Cyprus, 6, Diogenes Str. Engomi, 2404, P.O. Box: 22006, 1516, Nicosia, Cyprus  
e-mail: k.giannakou@euc.ac.cy