Special Article/บทความพิเศษ

การวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย: แนวคิดและการประยุกต์ใช้สำหรับบุคลากรทางการแพทย์

สโนชา วงศ์ทางประเสริฐ[1], ปิยะเมธ ดิลกธรรสกุล[2]

[1] ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

[2] ศูนย์วิจัยผลลัพธ์ทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก

บทคัดย่อ

การรักษาผู้ป่วยทางการแพทย์แผนปัจจุบันจะขึ้นอยู่กับหลักฐานเชิงประจักษ์ ซึ่งได้จากงานวิจัยต่างๆ อย่างไรก็ตาม หลายครั้งที่งานวิจัยที่มีวัตถุประสงค์เดียวกันนำเสนอผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน อีกทั้งหลายๆ โรคมีทางเลือกในการรักษาหลายทางเลือก แต่ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์โดยตรง (Direct evidence) ที่เปรียบเทียบทางเลือกหลายๆ ทางเลือกพร้อมๆ กัน หรือยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าทางเลือกใดเป็นทางเลือกที่เหมาะสมที่สุด ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการตัดสินใจนำผลการศึกษาไปใช้ การวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) เป็นรูปแบบงานวิจัยที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อช่วยแก้ปัญหาเรื่องการขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เปรียบเทียบทางเลือกหลายๆ ทางเลือกพร้อมกัน อย่างไรก็ตาม การนำผลการศึกษาของงานวิจัยแบบการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายไปใช้ยังคงมีอย่างจำกัด เนื่องจากผู้อ่านขาดความรู้และความเข้าใจในรูปแบบการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย บทความฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอแนวคิดของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย และการแปลผลงานวิจัยสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์สามารถเข้าใจและนำผลการวิจัยรูปแบบการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายไปใช้ได้อย่างเหมาะสม โดยบทความนี้จะแสดงหลักการสำคัญและข้อตกลงเบื้องต้น รวมทั้งแสดงตัวอย่างการรายงานผลและการแปลผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

คำสำคัญ: วิเคราะห์อภิมานเครือข่าย เปรียบเทียบผลของทางเลือกต่างๆ การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม การเปรียบเทียบผลทางอ้อม

Corresponding Author: ปิยะเมธ ดิลกธรรสกุล

ศูนย์วิจัยผลลัพธ์ทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

โทรศัพท์ (+66)5-596-1809, (+66)8-6110-2702 อีเมล piyamethd@nu.ac.th

บทนำ

การรักษาโรคและยาที่ใช้ในการรักษาโรคมีอยู่มากมายในปัจจุบัน โดยเฉพาะในโรคที่มีความซับซ้อน เช่น โรคมะเร็ง หรือโรคเรื้อรังอื่นๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น ซึ่งรูปแบบการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือสูงที่สุดสำหรับการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาโรคหรือยาที่ใช้ในการรักษาโรค ได้แก่ การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled clinical trials, RCT) แต่เนื่องจากปัจจุบันมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาและยาที่ใช้ในการรักษาจำนวนมาก และหลายๆ ครั้งที่มีการศึกษาในเรื่องเดียวกันมากกว่า 1 การศึกษา แต่มีการรายงานผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกันหรือขัดแย้งกัน จึงทำให้ยากต่อแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่จะตัดสินใจว่าการศึกษาใดเป็นการศึกษาที่ดีและเหมาะสมจะนำไปปรับใช้ในการรักษาผู้ป่วย ดังนั้น จึงมีรูปแบบการศึกษาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อรวบรวมการศึกษาที่มีความคล้ายคลึงกันและตอบคำถามงานวิจัยในลักษณะเดียวกัน ได้แก่ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (Systematic review and meta-analysis)

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน เป็นเครื่องมือที่สำคัญที่ใช้สำหรับการรวบรวมการศึกษาที่มีตอบคำถามการวิจัยที่เหมือนหรือคล้ายกัน เพื่อทำการสรุปผลด้านประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของการรักษาใดการรักษาหนึ่งเปรียบเทียบกับการรักษาอื่น กระบวนการสำคัญของการทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน แบ่งออกได้เป็น 2 กระบวนการ ได้แก่ 1) การรวบรวมวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและมีความครอบคลุมซึ่งจะทำให้สามารถค้นหาการศึกษาที่มีความเกี่ยวข้องกับคำถามงานวิจัยที่สนใจได้ทั้งหมด และ 2) การวิเคราะห์อภิมาน ซึ่งจะเป็นการรวมผลการศึกษาของแต่ละการศึกษาย่อยๆ เข้าด้วยกันด้วยวิธีการทางสถิติ ซึ่งเป็นการเพิ่มกำลังทางสถิติและสามารถสรุปผลประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยของการรักษาใดการรักษาหนึ่งเปรียบเทียบกับการรักษาอื่นได้ สามารถลดปัญหาผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันของแต่ละงานวิจัยได้ โดยเฉพาะการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม[1]

อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานแบบดั้งเดิมนั้นเป็นการวิเคราะห์เปรียบเทียบการรักษา 2 ตัวเปรียบเทียบกันโดยตรงเท่านั้น ซึ่งโดยส่วนใหญ่และจะทำการเปรียบเทียบระหว่างการรักษาที่สนใจ (Active intervention) กับยาหลอก (Placebo) หรือการรักษามาตรฐานสำหรับโรคนั้นๆ แต่สถานการณ์ปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยอาจมีอยู่หลากหลายทางเลือก จึงมักจะมีคำถามจากแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์เสมอว่า แล้วการรักษาใดมีประสิทธิภาพดีที่สุด แต่ก็ไม่สามารถหาการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบกันโดยตรงได้ (Direct comparison) นักวิจัยต่างๆ จึงได้มีการพัฒนาต่อยอดการศึกษารูปแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานไปเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (Network meta-analysis) ซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาที่นำข้อมูลของการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบกันโดยตรงของหลายๆ การศึกษาและหลายๆ คู่เปรียบเทียบที่ตอบคำถามในเรื่องเดียวกัน มาวิเคราะห์ร่วมกันโดยการสร้างการเปรียบเทียบทางอ้อม (Indirect comparison) ขึ้นแล้วทำการวิเคราะห์รวมผลของการเปรียบเทียบทางตรงและการเปรียบเทียบทางอ้อมเข้าด้วยกัน

บทความฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอแนวคิดของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายการประยุกต์ใช้และการแปลผลงานวิจัยสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ผู้ที่มีความจำเป็นต้องอ่านและใช้ข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

การวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

การวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย คือ วิธีการทางสถิติที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์และรวมผลเชิงปริมาณที่ได้จากงานวิจัยหลายงานวิจัยเข้าด้วยกัน โดยมีการเปรียบเทียบผลของการศึกษาหรือทางเลือกที่สนใจ ซึ่งมีมากกว่า 2 ทางเลือกขึ้นไป และใช้หลักการวิเคราะห์ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่างๆ[2] การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายมาจากการวิเคราะห์อภิมานแบบดั้งเดิมสำหรับแต่ละคู่เปรียบเทียบ เพื่อเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ (Relative treatment effect) ของทางเลือกต่างๆ โดยมีรูปแบบเป็นเครือข่ายที่เชื่อมต่อกันของแต่ละทางเลือก

ลักษณะการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

สมมติว่ามีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหลายๆ การศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพของการรักษา 3 ชนิด ได้แก่ ทางเลือก A ทางเลือก B และทางเลือก C โดยแต่ละการศึกษามีการเปรียบเทียบเป็นคู่ๆ ระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก A ทางเลือก C กับทางเลือก A และทางเลือก C กับทางเลือก B การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายประกอบด้วยการเปรียบเทียบ 3 ลักษณะ[2, 3] ดังแสดงในภาพที่ 1 ดังนี้

1. การเปรียบเทียบการรักษาทางตรง (Direct treatment comparison) เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ระหว่างการรักษาสองวิธีที่เปรียบเทียบกันโดยตรง (Head-to-head) จากภาพที่ 1 (ก) การเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้าที่มีการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C

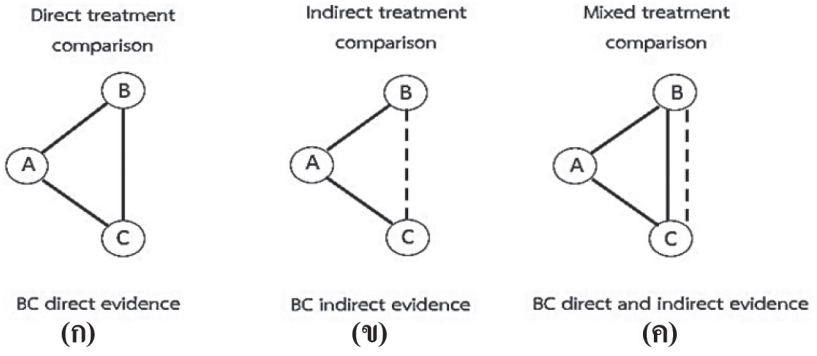
2. การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาโดยอ้อม (Indirect treatment comparison) เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาหรือทางเลือกต่างๆ ที่สนใจ ซึ่งไม่มีหลักฐานทางตรง (Direct evidence) แสดง แต่เปรียบเทียบผลการศึกษาโดยใช้ตัวเปรียบเทียบร่วมเป็นตัวเชื่อมผลการศึกษาเข้าด้วยกัน ผลที่ได้จากการเปรียบเทียบโดยใช้วิธีนี้จึงเป็นหลักฐานทางอ้อม (Indirect evidence) จากภาพที่ 1 (ข) การเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C ซึ่งไม่มีการศึกษาก่อนหน้าที่มีการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายจะหาผลสัมพัทธ์โดยอ้อมผ่านความสัมพันธ์ระหว่างทางเลือก A กับทางเลือก B และทางเลือก A กับทางเลือก C

3. การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม (Mixed treatment comparison) เป็นการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของทางเลือกต่างๆ ที่สนใจ โดยวิเคราะห์ผลสัมพัทธ์จากหลักฐานที่ได้จากการเปรียบเทียบผลทั้งทางตรงและทางอ้อมเข้าด้วยกัน ซึ่งจะทำให้ผลการเปรียบเทียบมีความแม่นยำมากขึ้น จากภาพที่ 1 (ค) การเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C แม้ว่าจะมีหลักฐานทางตรงของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C แต่หลักฐานทางตรงของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C อาจไม่เพียงพอหรือมาจากการศึกษาขนาดเล็ก การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายจะทำการวิเคราะห์หลักฐานทางอ้อมของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C เพิ่มเติม และรวมผลสัมพัทธ์ของหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อมของการเปรียบเทียบระหว่างทางเลือก B กับทางเลือก C เข้าด้วยกันเป็น “การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม (Mixed treatment comparison)”

ข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

ข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายมีอยู่ 3 ข้อหลัก ดังนี้[4]

1. Heterogeneity งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายได้นั้น ผลการรักษาสัมพัทธ์ของในแต่ละคู่เปรียบเทียบทางตรง ควรมีความแตกต่างระหว่างการศึกษาค่อนข้างน้อยหรือไม่มี ทั้งทางสถิติ คลินิก รูปแบบการศึกษา และระเบียบวิธีวิจัย เช่น การศึกษาที่มีทางเลือกทั้งหมด 3 ทางเลือก คือ A, B และ C ในคู่เปรียบเทียบ AB ซึ่งมีการศึกษาทั้งหมด 10 การศึกษา ทั้ง 10 การศึกษานี้จะต้องไม่มีความแตกต่างระหว่างการศึกษา (ไม่มี Heterogeneity) ทั้งทางสถิติ คลินิก รูปแบบการศึกษาและระเบียบวิธีวิจัย ซึ่งในทางสถิติการทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นนี้ จะใช้สถิติ I^2-statistic หรือ Cochrane Q statistic ซึ่งไม่ได้นำเสนอไว้ในที่นี้



ภาพที่ 1 *ลักษณะการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายแบบ (ก) การเปรียบเทียบผลทางตรง (ข) การเปรียบเทียบผลทางอ้อม และ (ค) การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม*

2. Transitivity[5] งานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายได้นั้น ผลการรักษาสัมพัทธ์ของระหว่างแต่ละคู่เปรียบเทียบโดยตรง ควรมีความคล้ายคลึงกันทั้งทางด้านรูปแบบการศึกษาและลักษณะของผู้ป่วย ตลอดจนปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลทำให้การศึกษานั้นดีขึ้นหรือแย่ลง เช่น ขนาดยา วิธีการ ระยะเวลาในการให้ยา การวัดตัวแปรผลลัพธ์ อายุ เพศ ร้อยละการเจ็บป่วยขั้นพื้นฐาน เป็นต้น Transitivity สามารถเรียกว่า Similarity หรือ Exchangeability ได้ด้วยเช่นกัน ตัวอย่างของ Transitivity เช่น การศึกษาที่มีทางเลือกทั้งหมด 3 ทางเลือก คือ A, B และ C ในคู่เปรียบเทียบ AB จะต้องมีลักษณะประชากร การวัดผลลัพธ์ รูปแบบการศึกษาและระเบียบวิธีวิจัย คล้ายคลึงกันกับคู่เปรียบเทียบ AC และคู่เปรียบเทียบ BC อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีวิธีการทางสถิติสำหรับการทดสอบ Transitivity แต่สามารถประเมินได้จากลักษณะของการศึกษาและตัวอย่างศึกษาของแต่ละการศึกษาว่ามีลักษณะคล้ายคลึงกันอย่างไร [6]

3. Consistency งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายควรมีความสอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม หรือที่เรียกว่า Consistency ซึ่งเป็น Statistical manifestation ของ Transitivity ซึ่งจะพบได้ในการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายแบบการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม[2, 6] ส่วนของการประเมินความสอดคล้องที่นำเสนออยู่ในงานวิจัยอาจจะใช้คำว่า Inconsistency[7] หรือ Incoherence[8] เช่น การศึกษาที่มีทางเลือกทั้งหมด 3 ทางเลือก คือ A, B, C ในคู่เปรียบเทียบ AB จะมีทั้งหลักฐานทางตรง และหลักฐานทางอ้อมซึ่งหลักฐานทั้งสองต้องมีความสอดคล้องเป็นไปในทางเดียวกัน ไม่มีความขัดแย้งกันมากเกินไป การทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นนี้จะมีวิธีการทางสถิติอยู่หลากหลายวิธี ได้แก่ 1) Local approach เช่น Loop-specific approach, Node-splitting[5] และ Global approach เช่น Design-by-treatment interaction[9] เป็นต้น ซึ่งผู้เขียนจะไม่ลงรายละเอียดการวิเคราะห์ไว้ที่นี้ หากการทดสอบข้อตกลงเบื้องต้นพบว่ามี Inconsistency นั้น คือ ผลลัพธ์ทางตรงและทางอ้อมไม่สอดคล้องกัน ให้วิเคราะห์หาว่า Network loop ใดที่มีผลต่างกันมากที่สุด และทำการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของการศึกษาระหว่างคู่เปรียบเทียบใน Network loop นั้นๆ และพิจารณาการทำการวิเคราะห์ความไวต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิธีทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายสามารถใช้ได้ทั้ง Fixed-effects model และ Random-effects model ซึ่งจะคล้ายกับการวิเคราะห์อภิมานในแต่ละคู่เปรียบเทียบ และยังสามารถใช้กรอบแนวคิดแบบ Frequentist และกรอบแนวคิดแบบ Bayesian ในการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายได้อีกด้วย โดยกรอบแนวคิดแบบ Frequentist จะแสดงผลกรศึกษาเป็นค่ากลางและช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% Confidence interval, 95% CI)

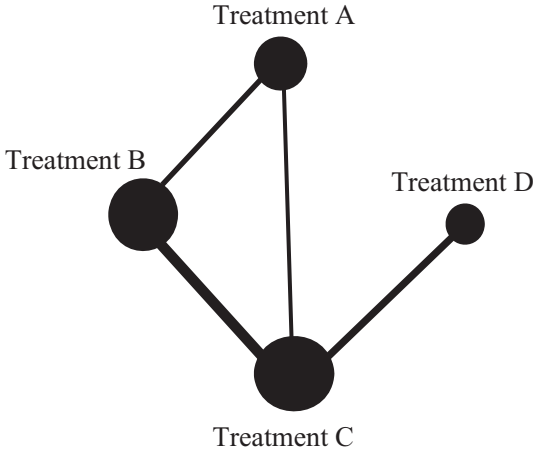
และกรอบแนวคิดแบบ Bayesian จะแสดงผลการศึกษาเป็นค่าความน่าจะเป็นและช่วงความน่าเชื่อถือ (% Credible interval)[2] อย่างไรก็ตาม เนื่องจากบทความฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอแนวคิดพื้นฐานของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายและการแปลผลงานวิจัยแบบการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย ผู้เขียนจึงไม่นำเสนอวิธีการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายในรายละเอียด

การรายงานผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

การรายงานผลและแปลผลที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย ซึ่งแสดงผลลัพธ์ออกมาเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบ เช่น Odds ratio (OR), Risk ratio (RR), Mean difference และ 95% CI) เป็นต้น และการจัดลำดับของทางเลือกต่างๆ ที่สนใจ ซึ่งมีรูปแบบในการรายงานผลการศึกษา[5] ที่อาจพบได้ในงานวิจัยการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย ดังนี้

1. Network graph แสดงการเปรียบเทียบทางเลือกที่สนใจทั้งหมด โดยใช้รูปแบบเครือข่ายของทางเลือกที่มีอยู่จากหลักฐานทางตรงเชื่อมต่อกัน แล้วนำเสนอและสรุปอยู่ในกราฟเดียวกัน ช่วยให้ผู้อ่านประเมินโครงสร้างของหลักฐานที่มีอยู่ได้ง่าย ดังแสดงในภาพที่ 2 โดยที่รูปวงกลมทึบแต่ละอันเป็นตัวแทนของทางเลือกแต่ละทางเลือกที่สนใจ และขนาดของวงกลมแสดงถึงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยในทางเลือกนั้นๆ ส่วนเส้นที่เชื่อมต่อระหว่างวงกลมทึบหมายถึงทางเลือกที่เป็นคู่เปรียบเทียบกัน และความหนาของเส้นเชื่อมแสดงถึงจำนวนของงานวิจัยของคู่เปรียบเทียบนั้นๆ

2. แสดงผลการวิเคราะห์อภิมานแบบดั้งเดิมของแต่ละคู่เปรียบเทียบ ซึ่งเป็นผลที่ได้จากหลักฐานทางตรง อาจจะแสดงผลในรูปของตาราง โดยสรุปเป็นผลการศึกษาเปรียบเทียบของทางเลือกที่สนใจ อาจจะรายงานผลการศึกษาเป็นข้อมูลตัวเลขต่อเนื่องหรือข้อมูลผลการศึกษาที่เป็นไปได้สองทาง ดังตัวอย่างที่แสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 2 *Network graph ของการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาด้วยวิธีต่างๆ*

Treatment comparisons	Results of pair-wise meta-analysis
A vs D	0.33 (0.18, 0.52)
B vs D	0.45 (0.10, 1.78)
C vs D	1.49 (1.22, 1.88)
A vs C	0.39 (0.25, 0.70)
B vs C	0.89 (0.69, 1.58)
A vs B	0.21 (0.14, 0.65)

ภาพที่ 3 *การวิเคราะห์อภิมานแบบดั้งเดิมของแต่ละคู่เปรียบเทียบ*

3. แสดงผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายในรูปของตาราง League table แสดงเป็นค่าสถิติที่ใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ที่สนใจของแต่ละคู่เปรียบเทียบได้แสดงไว้ทุกคู่เปรียบเทียบ จากภาพที่ 4 สี่เหลี่ยมสีดำที่เรียงกันตามแนวเส้นทแยงมุมแสดงชื่อทางเลือกที่ต้องการเปรียบเทียบ ข้อมูลที่แสดงอยู่ด้านล่างของเส้นทแยงมุมแสดงผลการเปรียบเทียบแต่ละคู่เปรียบเทียบ และข้อมูลที่แสดงอยู่ด้านบนของเส้นทแยงมุมแสดงผลการเปรียบเทียบของแต่ละคู่เปรียบเทียบที่มีแสดงในหลักฐานทางตรง หรือข้อมูลที่อยู่ส่วนบนของเส้นทแยงมุมอาจเป็นรายงานผลการวิเคราะห์ที่งานวิจัยนั้นๆ ได้ทำเพิ่มเติมจากผลการวิเคราะห์หลักก็ได้ เช่น จากภาพที่ 4 แสดงผลการรักษาโรค Multiple sclerosis ของยา 4 รายการ ได้แก่ ยา A, B, C และ D โดยวัดประสิทธิภาพจากการดำเนินไปของโรค (Disability progression) ภายใน 36 เดือน

สี่เหลี่ยมสีดำที่เรียงกันตามแนวเส้นทแยงมุมแสดงชื่อทางเลือก ซึ่งได้แก่ ยา A, B, C และ D

ข้อมูลที่แสดงอยู่ด้านล่างของเส้นทแยงมุมแสดงผลการเปรียบเทียบแต่ละคู่เปรียบเทียบ เช่น ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ ยา A เปรียบเทียบกับยา B คือ 0.21 (95% CI: 0.14 - 0.65) แปลผลการศึกษาได้ว่า ยา A ทำให้เกิด Disability progression ได้น้อยกว่ายา B และอาจกล่าวได้ว่ายา A มีประสิทธิภาพดีกว่ายา B เป็นต้น

4. แสดงผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายด้วย Forest plot การแสดงผลนี้จะไม่เหมาะกับเครือข่ายที่มีทางเลือกจำนวนมากแต่อาจจะนำมาใช้ได้ในกรณีต้องการแสดงการวิเคราะห์เปรียบเทียบย่อย (Subset) ของการเปรียบเทียบหลัก

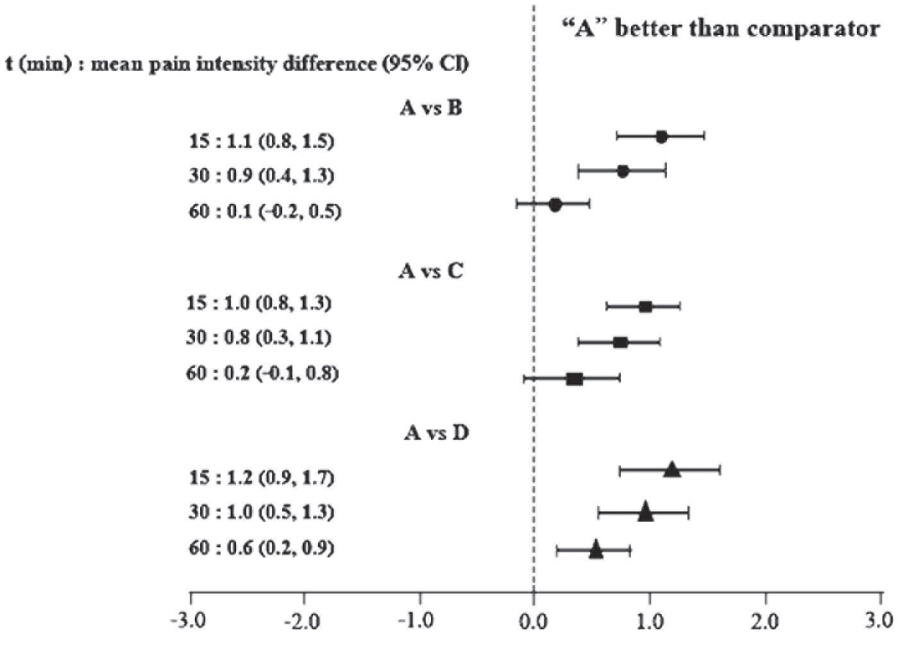
เช่น จากภาพที่ 5 แสดงการนำเสนอข้อมูลด้วย Forest plot เป็นการวิเคราะห์เปรียบเทียบย่อย แสดงความแตกต่างของอาการปวดที่ลดลงหลังจากได้รับยา (Pain intensity difference) ซึ่งแสดงไว้ 3 คู่เปรียบเทียบย่อย ได้แก่ ยา A เปรียบเทียบกับยา B ยา A เปรียบเทียบกับยา C และยา A เปรียบเทียบกับยา D ที่ระยะเวลา 15, 30 และ 60 นาทีหลังจากได้รับยา

ถ้าค่าความแตกต่างเฉลี่ยของคู่เปรียบเทียบมากกว่า 0 แสดงว่ายา A ลดอาการปวดได้ดีกว่าตัวเปรียบเทียบ เช่น ค่าความแตกต่างเฉลี่ยของยา A เปรียบเทียบกับยา B ที่เวลา 15 นาที คือ 1.1 (95% CI: 0.8 - 1.5) และค่าความแตกต่างเฉลี่ยของยา A เปรียบเทียบกับยา C ที่เวลา 15 นาที คือ 1.0 (95% CI: 0.8 - 1.3) เป็นต้น

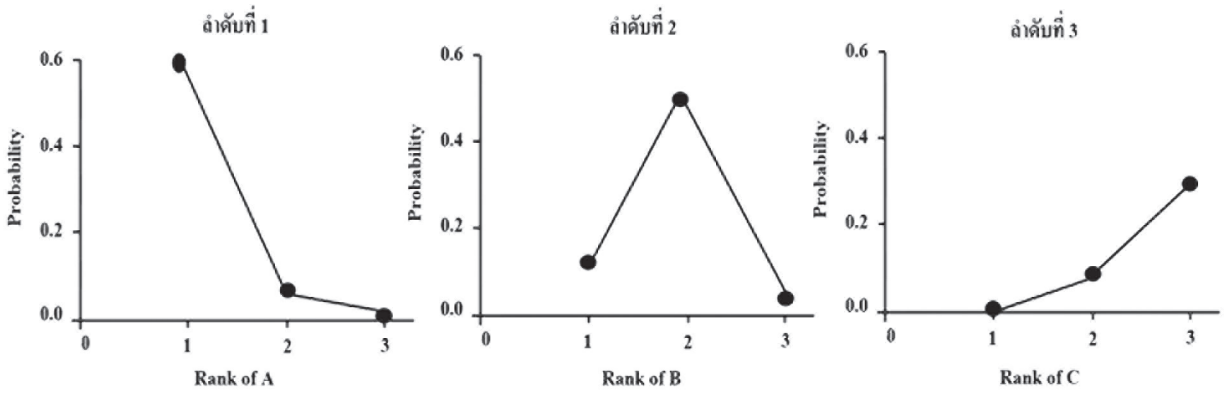
5. แสดงผลสรุปการเปรียบเทียบทางเลือกต่างๆ ด้วยการจัดลำดับความน่าจะเป็นว่าทางเลือกใดที่น่าจะเป็นลำดับแรกหรือลำดับที่เท่าไรในตัวเปรียบเทียบทั้งหมดที่ทำการวิเคราะห์ โดยใช้ตารางหรือแผนภาพแสดงผลการจัดลำดับ ดังตัวอย่างที่แสดงในภาพที่ 6

A	-	-	-
0.21 (0.14-0.65)	B	-	-
0.39 (0.25-0.70)	0.89 (0.69-1.58)	C	-
0.33 (0.18-0.52)	0.45 (0.10-1.78)	1.49 (1.22-1.88)	D

ภาพที่ 4 *League table แสดงผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาโรค Multiple sclerosis ของยา A, B, C และ D โดยวัดผลเป็นความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการดำเนินไปของโรค*



ภาพที่ 5 *Forest plot แสดงผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบย่อยของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย ความแตกต่างของอาการปวดที่ลดลงหลังจากได้รับยา A เปรียบเทียบกับยา B, C และ D*



ภาพที่ 6 *การจัดลำดับความน่าจะเป็นต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา A, B และ C*

เช่น จากภาพที่ 6 แสดงการจัดลำดับความน่าจะเป็นต่อความเสี่ยงในการเกิดโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยา 3 รายการ ได้แก่ ยา A, B และ C

แกน x แสดงถึงการจัดลำดับของยาแต่ละตัว แกน y แสดงถึงค่าความน่าจะเป็น ยาที่มีค่าความน่าจะเป็นมากที่สุดในลำดับที่ 1 แสดงว่ายาตัวนั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนเป็นลำดับที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบกับยาอีก 2 รายการที่เหลือ เช่น กราฟแสดงการจัดลำดับในภาพที่ 6 แปลผลได้ว่า ยาที่มีค่าความน่าจะเป็นที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนมากที่สุดเป็นลำดับที่ 1 (ค่าความน่าจะเป็นประมาณ 0.6) คือ ยา A และยาที่มีค่าความน่าจะเป็นมากที่สุดเป็นลำดับที่ 3 (ค่าความน่าจะเป็นประมาณ 0.3) คือ ยา C แสดงว่ายา C เสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาอีก 2 รายการที่เหลือ เป็นต้น

การประยุกต์ใช้การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายในงานวิจัย

การศึกษาวิจัยด้วยวิธีการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายมีจำนวนงานวิจัยเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2009 เป็นต้นมา ส่วนใหญ่เป็นเรื่องเกี่ยวกับการวิจัยทางคลินิกและนโยบายทางด้านสุขภาพ[10] ตัวอย่างของงานวิจัยที่ใช้การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายเปรียบเทียบผลการศึกษาส่วนใหญ่ใช้การเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม ดังเช่น การวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาขยายหลอดลมชนิด Long-acting bronchodilators หลายชนิดและบางชนิดแยกตามขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง[11] การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ Intranasal fentanyl spray เปรียบเทียบกับยากลุ่ม Opioids รูปแบบต่างๆ ได้แก่ Oral transmucosal fentanyl citrate, Fentanyl buccal tablet และ Oral morphine เพื่อบรรเทาอาการปวดกำเริบในผู้ป่วยมะเร็ง[12]

ข้อดีของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถใช้เปรียบเทียบผลของวิธีการรักษาหรือทางเลือกต่างๆ ที่สนใจพร้อมๆ กันได้ รวมถึงการจัดลำดับของวิธีการรักษาหรือทางเลือกเพื่อใช้ในการช่วยตัดสินใจโดยเฉพาะกรณีที่ไม่มีงานวิจัยที่เป็นหลักฐานทางตรงและสามารถนำไปใช้ในการเปรียบเทียบทางเลือกหลากหลาย โดยนำผลจากหลักฐานทางตรงและทางอ้อมมารวมกันได้ ทำให้ได้จำนวนตัวอย่างในการศึกษาเพิ่มขึ้นและเพิ่มความแม่นยำของผลการเปรียบเทียบ

ข้อจำกัดของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย

งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบควรมีความเหมือนกันทั้งเรื่องของลักษณะประชากร รูปแบบการศึกษา คุณภาพของงานวิจัย และผลลัพธ์ของการศึกษา เพราะถ้านำการศึกษาที่มีอคติและความแปรปรวนสูงมารวมกับการศึกษาอื่นที่มีคุณภาพดีอยู่แล้วยิ่งทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างการศึกษามากขึ้น ผลที่ได้อาจจะคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงและไม่น่าเชื่อถือ

วิธีการประเมินคุณภาพของหลักฐานจากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)[6] ที่ควรประเมิน 5 ส่วน ได้แก่ ข้อจำกัดของการศึกษา (Study limitation) ความไม่คล้ายคลึงกันของหลักฐานทางตรงระหว่างคู่เปรียบเทียบ (Indirectness) ความไม่สอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม (Inconsistency) ความไม่แม่นยำ มีช่วงความเชื่อมั่นที่กว้าง (Imprecision) และอคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias) ซึ่งการประเมินเหล่านี้เป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงก่อนที่จะนำเอาผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายไปใช้ในทางคลินิก นอกจากนี้ยังมีแนวทางในการรายงานผลการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) extension statement for reporting network meta-analyses of health care interventions[5] โดยมีการแนะนำให้รายงานส่วนต่างๆ ของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย เช่น การประเมิน Inconsistency การรายงาน Network graph เป็นต้น

นอกจากนี้ ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ในปัจจุบันว่าผลจากการเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสมที่ได้จากการหลักฐานทางอ้อมที่นำมารวมกับหลักฐานทางตรงนั้นมีความน่าเชื่อถือมากน้อยเพียงไร และสมควรที่นำมารวมกันหรือไม่ การนำผลจากหลักฐานทางอ้อมมารวมอาจจะทำให้เกิดความแปรปรวนหรือปัจจัยรบกวนเพิ่มขึ้นได้หรือไม่ แต่เมื่อพิจารณาถึงขั้นตอนและกระบวนการก่อนที่จะนำงานวิจัยมารวมกันได้นั้น ต้องผ่านการประเมินคุณภาพของงานวิจัย ประเมินความสอดคล้องกันของงานวิจัยที่เป็นหลักฐานทางตรงและทางอ้อม โดยใช้สถิติที่เหมาะสมและมีความน่าเชื่อถือในการประเมิน ผลที่ได้นี้น่าจะมีความน่าเชื่อถือและสามารถนำมาใช้แทนผลงานวิจัยที่เป็นหลักฐานทางตรงได้

บทสรุป

การวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายใช้หลักพื้นฐานของการวิเคราะห์อภิมานแบบดั้งเดิมสำหรับแต่ละคู่เปรียบเทียบ โดยวิเคราะห์ผ่านความสัมพันธ์เชิงเครือข่ายของงานวิจัยต่างๆ ลักษณะการเปรียบเทียบเป็นได้ทั้งทางตรง ทางอ้อม และเปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม ส่วนใหญ่ที่พบในงานวิจัยมักจะเป็นการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลสัมพัทธ์ของการรักษาแบบผสม เนื่องจากมีความแม่นยำมากกว่า ก่อนที่จะนำงานวิจัยมาวิเคราะห์รวมกันเป็นเครือข่ายต้องมีการประเมินความแตกต่างกันและความคล้ายคลึงกันของหลักฐานทางตรง และความสอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและทางอ้อม ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายเพื่อลดอคติจากการวิเคราะห์และเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการวิเคราะห์ ดังนั้น การรู้และเข้าใจถึงแนวคิดของการวิเคราะห์อภิมานเครือข่ายทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการแปลผลงานวิจัยได้ เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วย การนำเอาผลการวิจัยไปปรับใช้กับผู้ป่วยต้องประเมินด้วยว่าคุณลักษณะของผู้ป่วยที่อยู่ในงานวิจัยมีคุณลักษณะคล้ายกับผู้ป่วยที่ต้องการจะนำเอาผลการวิจัยไปใช้หรือไม่ เพื่อใช้เป็นทางเลือกที่ดีและเหมาะสมสำหรับการรักษาผู้ป่วย หรือนำมาใช้ในกระบวนการประเมินเทคโนโลยีทางด้านสุขภาพทำให้เกิดความคุ้มค่าทางด้านสาธารณสุข

References

1. Garg AX, Hackam D, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(1):253-60. doi:10.2215/CJN.01430307.
2. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value Health. 2011;14(4):417-28. doi:10.1016/j.jval.2011.04.002.
3. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. Value Health. 2011;14(4):429-37. doi:10.1016/j.jval.2011.01.011.
4. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Medicine. 2011;9(1):1-5. doi:10.1186/1741-7015-9-79.
5. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. Ann Intern Med. 2015;162(11):777-84. doi:10.7326/M14-2385.
6. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. PLoS One. 2014;9(7):e99682. doi:10.1371/journal.pone.0099682.
7. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Antidiabetic Medication and Risk of Hepatocellular Carcinoma. Sci Rep. 2016;6:33743. doi:10.1038/Srep33743.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009;373(9665):746-58. doi:10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
9. Lu G, Ades A. Assessing evidence consistency in mixed treatment comparisons. Journal of the American Statistical Association. 2006;101:447-459.
10. Lee AW. Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. J Clin Epidemiol. 2014;67(2):138-43. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.07.014.
11. Cope S, Donohue JF, Jansen JP, et al. Comparative efficacy of long-acting bronchodilators for COPD: a network meta-analysis. Respir Res. 2013;14:100. doi:10.1186/1465-9921-14-100.
12. Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Curr Med Res Opin. 2010;26(5):1037-45. doi:10.1185/03007991003694340.

Rama Med J 2017; 40: 48-58

Special Article/บทความพิเศษ

Network Meta-Analysis: the Concept and its Applications for Healthcare Professionals

Sanocha Wongtangprasert[1], Piyameth Dilokthornsakul[2]

[1] *Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

[2] *Center of Pharmaceutical Outcomes Research, Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand*

Abstract

Clinical practice, to date, is based on evidence which is from clinical trials. However, results from a clinical trial, sometime, conflict to others. Moreover, a lot of treatment options, in many diseases, are available but no conclusion on what the most appropriate treatment option is has been drawn. Those affects clinical decision making. Network meta-analysis (NMA) developed research design which is used to overcome the problem. It can be used to compare all treatment options, together, at the same time. Even though, it is a good research design, the use of evidence from NMA is still limited because the lacks of knowledge and understanding of healthcare professionals on the research design. This article aims to provide information on a concept of NMA and interpretation for physicians and other healthcare professionals. Physicians and other healthcare professionals could use this information for better understanding on NMA and could apply evidence from network meta-analysis to clinical practice. This article provides a basic concept of NMA and its important assumptions. It also provides examples of research findings and interpretation of the findings derived from NMA.

Keyword: Network meta-analysis, Multiple pairwise analysis, Mixed treatment comparison, Indirect treatment comparison

Corresponding Author: Piyameth Dilokthornsakul

Center of Pharmaceutical Outcomes Research, Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand.

Telephone (+66)5-596-1809, (+66)8-6110-2702 Email: piyamethd@nu.ac.th