



TARTU ÜLIKOOL

Süsteematacilised ülevaated ja metaanalüüsid



Kaja-Triin Laisaar

TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

kaja-triin.laisaar@ut.ee

Tallinn 20.01.2017



Käsitletavat teemad

1. Süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi* koostamise juhendid
2. Süstemaatiline ülevaade
3. Metaanalüüs



1. Süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi koostamise juhendid



Cochrane handbook: SR/MA koostamise juhend

The Cochrane Collaboration: <http://www.cochrane.org>

Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) Group

<http://epoc.cochrane.org>

→ 'Resources'

→ 'Cochrane Resources for Authors'

→ **'Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions'**

<http://handbook.cochrane.org>

Part 2: General methods for Cochrane reviews

8.4 Introduction to sources of bias in clinical trials

Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool

10.4 Detecting reporting biases (10.4.1 Funnel plots)



PRISMA: SR/MA esitlemise juhend

Preferred **R**eporting **I**tems for **S**ystematic Reviews and **M**eta-**A**nalyses

<http://www.prisma-statement.org>

“PRISMA is an evidence-based minimum set of items for reporting in systematic reviews and meta-analyses.”



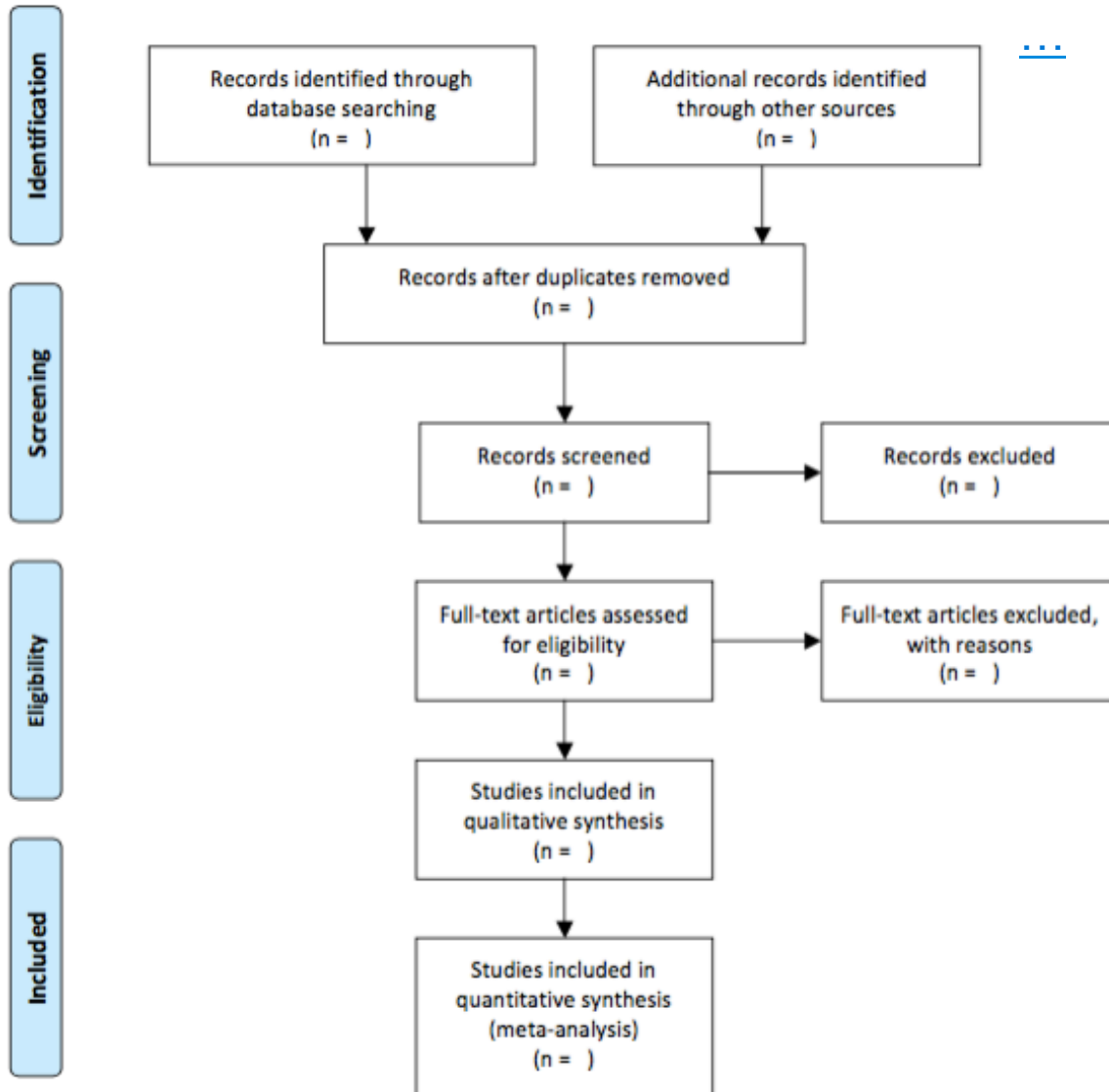
Ottawa Hospital
Research Institute
Institut de recherche
de l'Hôpital d'Ottawa



The PRISMA Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	

The PRISMA Diagram



Teadusliku tõendusmaterjali tasemed

I. “Originaalsed” teadusuuringud

II. Teadusuuringute ehk esimese astme tõendusmaterjali süntees:

- kvalitatiivne → süstemaatiline ülevaade
- kvantitatiivne → metaanalüüs

III. Käsitlus-/ravijuhendid, milles lisaks tõendusmaterjali sünteesile antud ka kliinilised soovitused

Teadusliku tõendusmaterjali tasemed

I. “Originaalsed” teadusuuringud

II. Teadusuuringute ehk esimese astme tõendusmaterjali süntees:

- kvalitatiivne → süstemaatiline ülevaade
- kvantitatiivne → metaanalüüs

III. Käsitlus-/ravijuhendid, milles lisaks tõendusmaterjali sünteesile antud ka kliinilised soovitused



2. Süstemaatiline ülevaade

Süsteemaatiline ülevaade: mõiste

A systematic review attempts to collate all empirical evidence that fits pre-specified eligibility criteria in order to answer a specific research question¹

Kirjanduse ülevaade, mis keskendub kindlale uurimisküsimusele, koondades kõik avaldatud teatud kriteeriumitele vastavate uuringute tulemused²

¹Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2011

²<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php>

Süsteemaatiline ülevaade: müüdid

- asjakohane üksnes (bio)meditsiinis
- autoreiks peavad olema kliinilised eksperdid
- sarnane mistahes ülevaatega*, üksnes mahukam
- puudub seos tegeliku eluga
- on “originaaluuringu” aseaineks
- sisaldab üksnes randomiseeritud kontrollitud uuringuid
- peab sisaldama statistilist analüüsi (kvantitatiivset sünteesi)

*nt kirjanduse ülevaade, kirjeldav ülevaade (ingl vastavalt *literature review, narrative review*)

Süstemaatiline vs mittesüstemaatiline ülevaade

tunnus	süstemaatiline ülevaade	ülevaade
uurimisküsimus	täpne	üldine või puudub
publikatsioonide otsing	üksikasjalik, põhjalik	täpselt määratlemata
publikatsioonide ja originaaluuringute valik	üksikasjalik, kindlate kriteeriumite alusel	võib olla nihkes
originaaluuringute hindamine	üksikasjalik, range	varieeruv
originaaluuringute tulemuste süntees	tavapärane	ei ole tavapärane
järeldused	tõenduspõhised	harva tõenduspõhised

Meeldetuletuseks: publikatsioone (artikleid, konverentsiteese vm) nimetatakse infootsingus kirjeteks

Süsteem süstemaatilises ülevaates: uurimisküsimus

P ATIENT	rahvastik(urühm)
I NTERVENTION	sekkumine
C OMPARISON	võrdlus sekkumisele
O UTCOME	tulem(us)

Kas süstemaatilise ülevaate uurimisküsimus ja/või iga “originaaluuringu” küsimus?

Süsteem süstemaatilises ülevaates: publikatsioonide otsing (1)

Inclusion criteria = “kaasamise” kriteeriumid

- PICO → PICO(T), kus T = ingl *type of study* (uuringukavand)
- originaaluuringu tulemuste (artikli, konverentsiteeside vm) avaldamise aeg
- artikli, teeside vm avaldamise keel

Exclusion criteria = “kõrvaleheitmise” kriteeriumid

Mida tegelikult otsime – publikatsioone või uuringuid?

Süsteem süstemaatilises ülevaates: publikatsioonide otsing (2)

Otsingustrateegia üldisemas mõttes

- andmeallikad
 - MEDLINE & EMBASE jt e-andmebaasid
 - konverentsiteesid
 - kliiniliste uuringute registrid
 - täiendavad otsingud (nt viidete läbivaatus, ühendusevõtt ekspertidega, sirveotsing)

Otsingustrateegia kitsamas mõttes

- nn otsingufilter
mõisted (ingl k *concept*) → sõnad/sõnaühendid

Kui ei tea või pole kindel, pigem ära kitsenda otsingut (mingite kriteeriumitega)!

Süsteem süstemaatilises ülevaates: publikatsioonide ja originaaluuringute valik

Esmane valik

- publikatsiooni pealkirja ja teeside alusel

Lõplik valik

- publikatsiooni täisteksti alusel

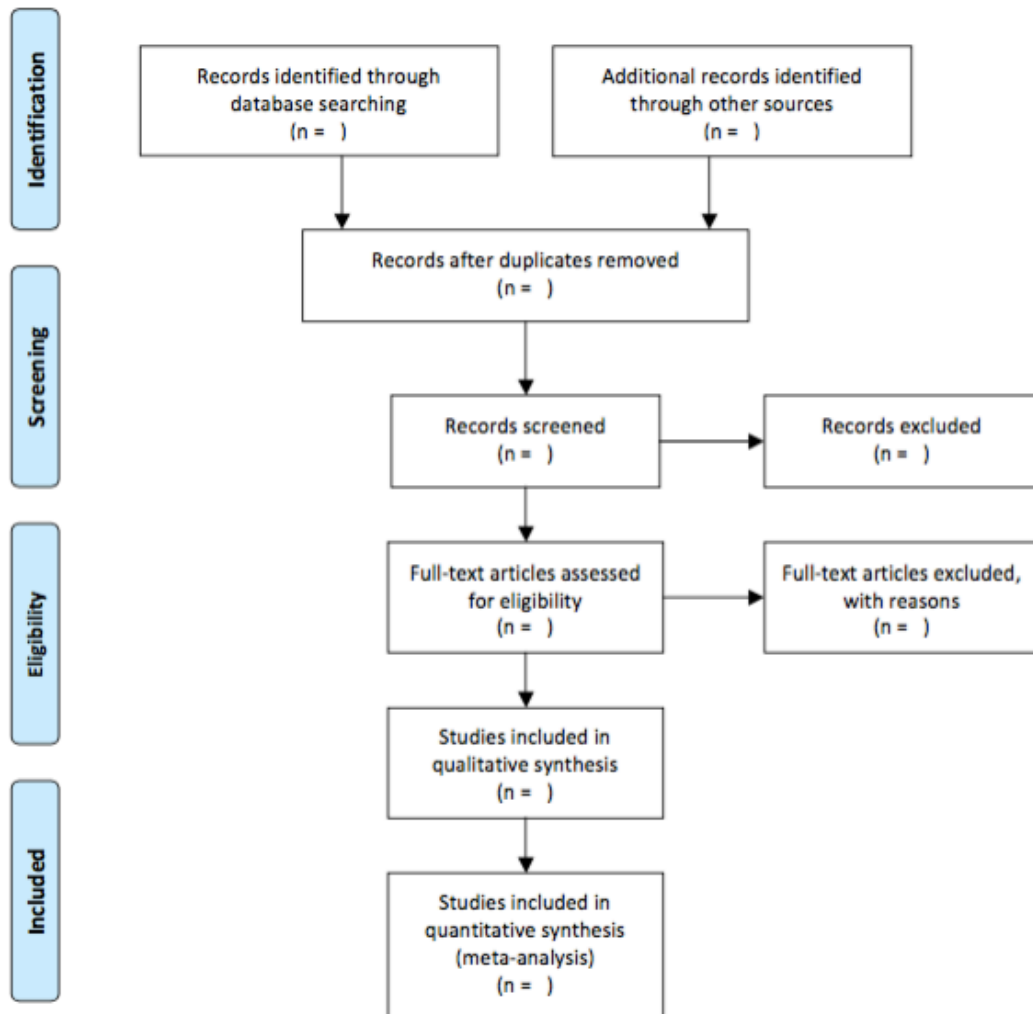
Valikuga tegeleb alati paralleelselt ehk samu publikatsioone töötab läbi vähemalt 2 inimest!

Enne süstemaatilise ülevaate koostamise algust on paika pandud, kuidas saavutatakse valijatevaheline kokkulepe

Süsteem süstemaatilises ülevaates:



ülevaade publikatsioonide otsingust originaaluuringute valikun



[PRISMA diagramm](#) (slaidi 8 kordus)

Süsteem süstemaatilises ülevaates: originaaluuringute hindamine

originaaluuringute kvaliteedi hindamine

- nihke tõenäosuse hindamine
ingl *risk of bias assessment*

(vt slaidil 5 loetletud juhiseid)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (all-cause mortality)	Incomplete outcome data (attrition bias) (short-term [\leq 6 weeks])	Incomplete outcome data (attrition bias) (long-term [$>$ 6 weeks])	Selective reporting (reporting bias)
Barry 1988	+	-	+	+	+	-	-	-
Baylis 1989	+	+	+	+	+	?	?	+
Cooper 1987	+	?	-	-	?	-	-	+
Dodd 1985	+	?	+	+	+	+	-	?
Goodwin 1986	+	+	+	+	+	+	+	+
Sanders 1983	+	+	-	-	?	-	-	-

Süsteem süstemaatilises ülevaates: originaaluuringute tulemuste süntees ja järeldused

→ uuringute tulemustest kokkuvõtte koostamine ning süstemaatilise ülevaate uurimisküsimusele (tulemite/tulemuste kaupa) vastava tõenduse kvaliteedi hindamine

ingl *evidence summary / summary of findings*
evidence profile

EvSu vorm

→ kliiniliste soovitude koostamine

SoKo vorm

See on järgmise (17.02.2017) koolituse teema...

Teadusliku tõendusmaterjali tasemed

I. “Originaalsed” teadusuuringud

II. Teadusuuringute ehk esimese astme tõendusmaterjali süntees:

- kvalitatiivne → süstemaatiline ülevaade
- kvantitatiivne → **metaanalüüs**

III. Käsitlus-/ravijuhendid, milles lisaks tõendusmaterjali sünteesile antud ka kliinilised soovitused



3. Metaanalüüs

Metaanalüüs: mõiste

Meta-analysis is the use of statistical methods to summarize the results of independent studies

Statistiline meetod, mis koondab erinevate üksikuuringute tulemused.

Sarnaste uuringute tulemuste kombineerimine aitab parandada hinnangu täpsust²

¹Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2011

²<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php>



Kuidas metaanalüüsile läheneda

Hinda:

- uuringute metoodikat – uuringukavandi(te) ja uuringute läbiviimisega seotud piiranguid
 - sh - uuringute valiidsust e kehtivust e süstemaatilise vea puudumist
 - ♦ välist valiidsust e üldistatavust
 - ♦ nihke e süstemaatilise vea võimalusi (ingl *risk of bias*)
 - uuringute reliaablust e usaldusväärsust
 - ♦ mõõtmisinstrumente erinevates uuringutes
- uuringute tulemuste omavahelist kooskõla (või vastupidi heterogeensust)
 - sh - sekkumise mõju/toime suunda ja suurust
 - tulemuste täpsust (usaldusvahemikke) ja kattuvust uuringutes
- uuringute (tulemuste) valikulise avaldamise tõenäosust (publitseerimisviga)

Metaanalüüs: süstemaatilise vea ehk nihke võimalused

Table 8.4.a: A common classification scheme for bias

Type of bias	Description	Relevant domains in the Collaboration's 'Risk of bias' tool
Selection bias. valikunihe	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	<ul style="list-style-type: none">• Sequence generation.• Allocation concealment.
Performance bias.	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	<ul style="list-style-type: none">• Blinding of participants and personnel.• Other potential threats to validity.
Detection bias.	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	<ul style="list-style-type: none">• Blinding of outcome assessment.• Other potential threats to validity.
Attrition bias.	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	<ul style="list-style-type: none">• Incomplete outcome data
Reporting bias.	Systematic differences between reported and unreported findings.	<ul style="list-style-type: none">• Selective outcome reporting (see also Chapter <u>10</u>).

informatsiooninihe

Metaanalüüs: süstemaatilise vea ehk nihke hindamine

Table 8.5.d: Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool

RANDOM SEQUENCE GENERATION	
Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referring to a random number table; • Using a computer random number generator; • Coin tossing; • Shuffling cards or envelopes; • Throwing dice; • Drawing of lots; • Minimization*. <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sequence generated by odd or even date of birth; • Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; • Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocation by judgement of the clinician; • Allocation by preference of the participant; • Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; • Allocation by availability of the intervention.
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

Metaanalüüs: uuringute erinevused e heterogeensus (1)

- **kliiniline heterogeensus**

Kas uuringud (neid iseloomustavad tunnused) on sarnased?

PICO(T)

hindaja otsus

- **statistiline heterogeensus**

Kas uuringute tulemused on sarnased?

sekkumise mõju (nt toime) suund ja suurus

statistiline test

Metaanalüüs: uuringute erinevused e heterogeensus (2)

Üldjuhul (*ceteris paribus*):

- **kliiniline heterogeensus**

Mida suurem kliiniline heterogeensus, seda paremini on metaanalüüsi tulemus üldistatav, tavaellu ülekantav

- **statistiline heterogeensus**

Mida suurem statistiline heterogeensus, seda nõrgemad on järeldused sekkumise mõju suuruse kohta

Metaanalüüs: statistilise hetrogeensuse hindamine (1)

Kas sekkumise mõju uuringutes (tulemused) erinevad üksteisest rohkem kui juhuse tõttu?

Vaata uuringute tulemusi koondavaid jooniseid:

- **forest plot**

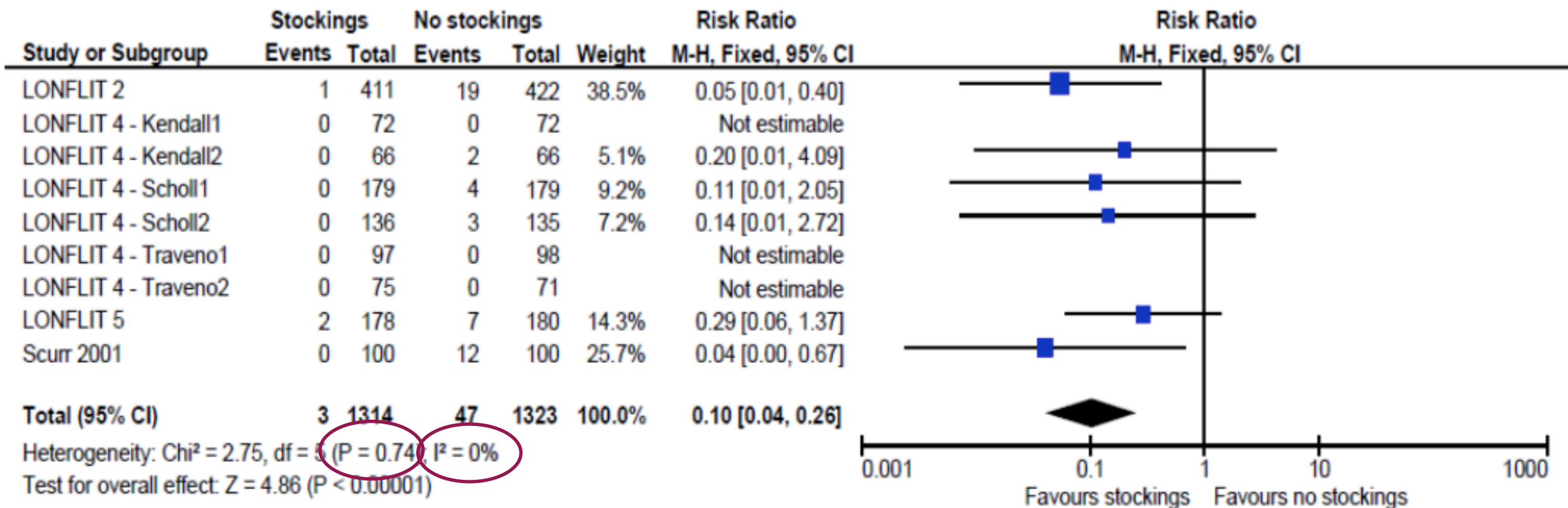
- tulemuste (sh usaldusvahemike) “pilt”
- hii-ruut test ja selle p-väärtus
- ii-ruut (I^2) statistik

- **funnel plot** e lehterdiagramm

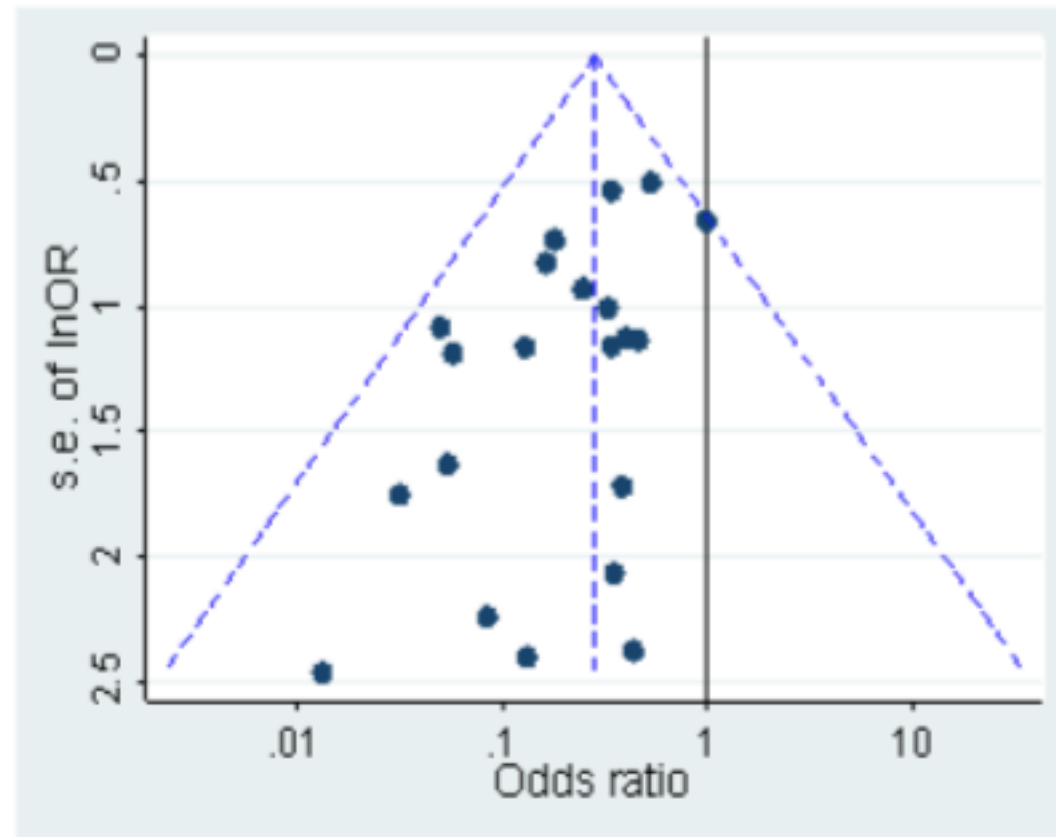
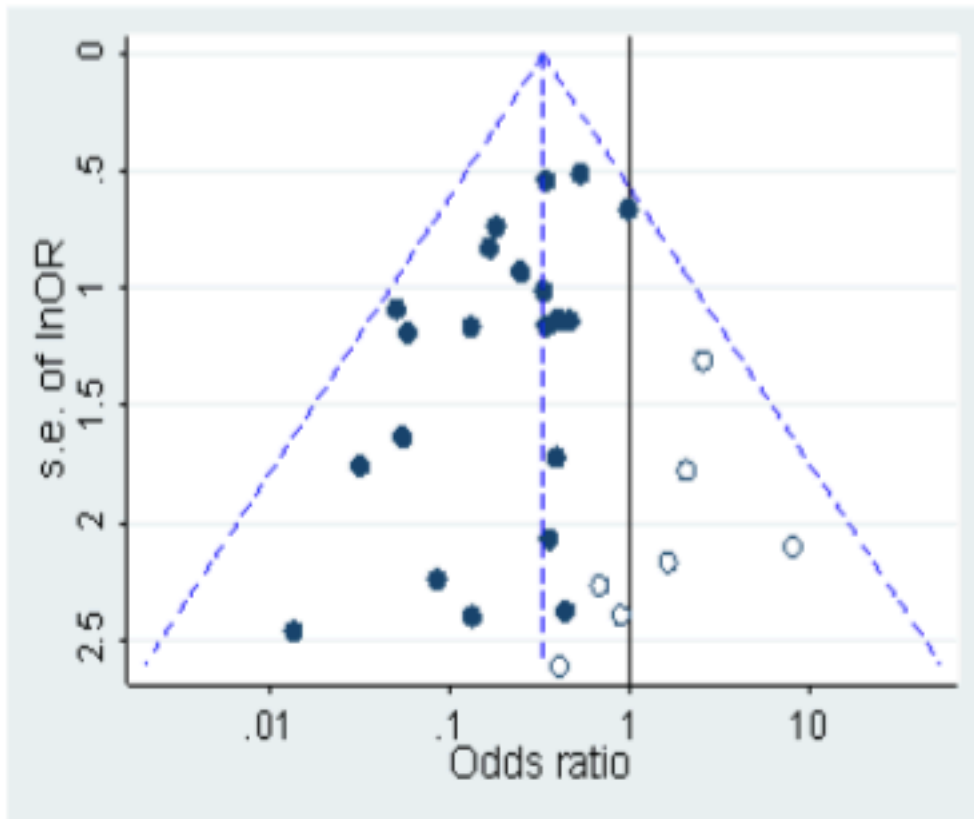
- sekkumise mõju suurus vs uuringu suurus/täpsus
ingl *intervention effect vs study size/precision*
vt uuringute jaotust joonisel

Metaanalüüs: statistilise heterogeensuse hindamine (2)

Figure 11.3.a: Example of a RevMan forest plot



Metaanalüüs: statistilise heterogeensuse hindamine (3)





Lisaks



- **valiidsus** e kehtivus: metoodika täpsus – kuivõrd mõõdab seda, mida on määratud mõõtma; süstemaatilise vea puudumine
- **väline valiidsus**: kuivõrd saab ühe uuringu tulemusi üldistada teistsugustele olukordadele ja rahvastikele

Rämmer, A (2014): <http://samm.ut.ee/valiidsus-ja-reliiaablus>

Babbie, E. (2010). The practice of social research. Belmont: Wadsworth Publishing.

<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php>



- **reliaablus** e usaldusväärsus: mõõtmistäpsus ehk mõõtmiste järjekindlus

Rämmer, A (2014): <http://samm.ut.ee/valiidsus-ja-reliaablus>

Babbie, E. (2010). The practice of social research. Belmont: Wadsworth Publishing.

<http://rahvatervis.ut.ee/terms/terminid.php>