

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины

Доцент, к.б.н. Вербицкая Елена Владимировна

Обозначения

СО – систематический обзор

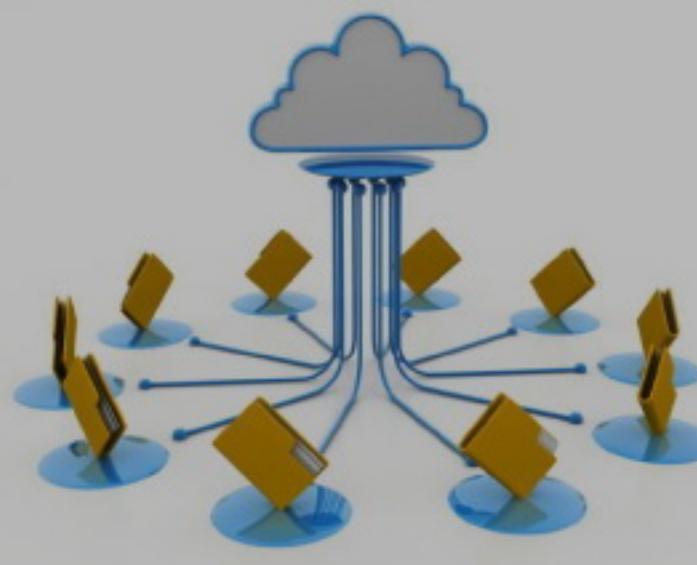
МА – метаанализ

РКИ – рандомизированные клинические исследования (испытания)

Систематический обзор

Систематический обзор – применение научной методики, ограничивающей смещения (*bias*) для систематического объединения, критической оценки и синтеза всех существенных исследований на определенную тему

Метаанализ – систематический обзор, включающий статистические методы объединения и суммирования результатов нескольких отдельных исследований

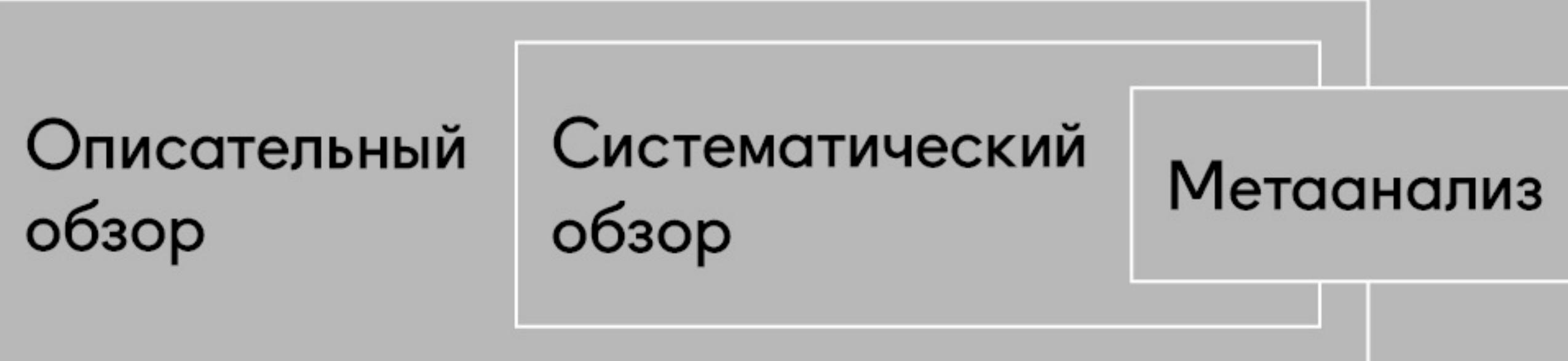


Уровни доказательности исследований

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	<ul style="list-style-type: none">– Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований.– Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	<ul style="list-style-type: none">– Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования.– Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	<ul style="list-style-type: none">– Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований.– Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т. д.
IV	<ul style="list-style-type: none">– Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований.– Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	<ul style="list-style-type: none">– Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Виды обзоров

- Описательный (литературный)
- Систематический
- Метаанализ.



Отличие систематических обзоров от обзоров литературы

Характеристика	Литературный обзор	Систематический обзор
Освещаемые вопросы	Широкий спектр вопросов	Конкретный клинический вопрос
Стратегия поиска литературных источников	Произвольная	Всеобъемлющая, определяется протоколом исследования
Оценка качества включаемых исследований	Может отсутствовать	Присутствует
Отбор фактов для включения в обзор	Произвольный	В соответствии с критериями включения
Обобщение данных	Обычно качественное, описательное	Часто количественное (метаанализ)

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

http://prisma-statement.org/

PRISMA
TRANSPARENT REPORTING OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

HOME PRISMA STATEMENT EXTENSIONS TRANSLATIONS PROTOCOLS ENDORSEMENT News

Welcome to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website!

PRISMA is an evidence-based minimum set of items for reporting in systematic reviews and meta-analyses. PRISMA focuses on the reporting of reviews evaluating randomized trials, but can also be used as a basis for reporting systematic reviews of other types of research, particularly evaluations of interventions.

Who should use PRISMA?

- Authors: PRISMA aims to help authors improve the reporting of systematic reviews and meta-analyses.
- Journal Peer reviewers and editors: PRISMA may also be useful for critical appraisal of published systematic reviews, although it is not a quality assessment instrument to gauge the quality of a systematic review.

News Feed

PRISMA Website re-design

The PRISMA website underwent a much-needed update in October 2015 to update the content of the website. We have updated the look of the site and added the PRISMA extensions, translations, and information about review protocols.

PRISMA Extensions!

Several PRISMA extensions have been published in 2015 so far.

- PRISMA-P for developing review protocols was published in January 2015 in *Systematic Reviews* and the *BMJ*.
- PRISMA-IPD (individual patient data) was published in *JAMA* in April
- PRISMA-NMA (Network Meta-Analyses) was published in *Annals of Internal Medicine* in June

These are in addition to the PRISMA Abstract and Equity extensions, all found on the PRISMA website, [here](#).

[Read more...](#)

Key Documents

- PRISMA Checklist
- PRISMA flow diagram
- PRISMA Statement
- PRISMA E&E

 PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

 equator
network

Tweets by @PRISMAStatement

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

 UNIVERSITY OF
OXFORD

Протокол систематического обзора

PRISMA -P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta -Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol *

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title :		
Identification	1a	Identification the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s) , and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

<http://prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf>

Систематический отчет

Раздел/тема	# Пункт контрольного листа	Описано на странице #
НАЗВАНИЕ		
Название	1 Идентифицируйте отчет как систематический обзор, метаанализ или и то и другое.	
РЕФЕРАТ		
Структурированное краткое описание	2 Предоставьте структурированное краткое описание, которое включает в себя, если применимо: вводную информацию; цели; источники данных; критерии приемлемости исследования, участников и вмешательств; методы оценки и синтеза исследования; результаты; ограничения; заключения и выводы о ключевых результатах; регистрационный номер систематического обзора.	
ВВЕДЕНИЕ		
Обоснование	3 Опишите обоснование обзора в контексте того, что уже известно.	
Цели	4 Предоставьте четкое описание рассматриваемых вопросов с указанием участников, вмешательств, сравнения, результатов и дизайна исследования (PICOS).	
МЕТОДЫ		
Протокол и регистрация	5 Укажите, имеется ли протокол обзора, и можно ли и где можно его посмотреть (например, веб-адрес), и, при наличии, предоставьте регистрационную информацию, включая регистрационный номер.	
Критерии приемлемости	6 Укажите характеристики исследования (например, PICOS, длительность последующего наблюдения) и характеристики отчета (например, рассматриваемые годы, язык, статус публикации), которые использовались как критерии приемлемости, предоставляя обоснование.	
Источники информации	7 Опишите все источники информации (например, базы данных с датами просмотра, контакт с авторами исследования для определения дополнительных исследований) в поиске и дату последнего поиска.	
Поиск	8 Предоставьте полную стратегию электронного поиска, как минимум, по одной базе данных, включая любые использованные ограничения, так, чтобы можно было ее повторить.	
Отбор исследований	9 Укажите процесс отбора исследований (т.е. скрининг, приемлемость, включено в систематический обзор, и, если применимо, включено в мета-анализ).	
Процесс сбора данных	10 Опишите метод извлечения данных из отчетов (например, пробные формы, самостоятельно, проведено двумя специалистами) и процесс получения и подтверждения данных от исследователей.	
Данные	11 Перечислите и определите все переменные, для которых осуществлялся поиск данных (например, PICOS, источники финансирования) и любые внесенные предположения и упрощения.	
Риск предвзятости в отдельных исследованиях	12 Опишите методы, использованные для оценки риска предвзятости отдельных исследований (включая информацию о том, было ли это сделано на уровне исследования или на уровне результатов) и как данная информация должна будет использоваться в синтезе данных.	



PRISMA 2009 Контрольный лист

[http://prisma-statement.org/documents/
PRISMA%20Russian%20checklist.pdf](http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Russian%20checklist.pdf)

Кохрановское сотрудничество

<http://www.cochrane.org/>

Кохрановское сотрудничество – это международная некоммерческая организация.

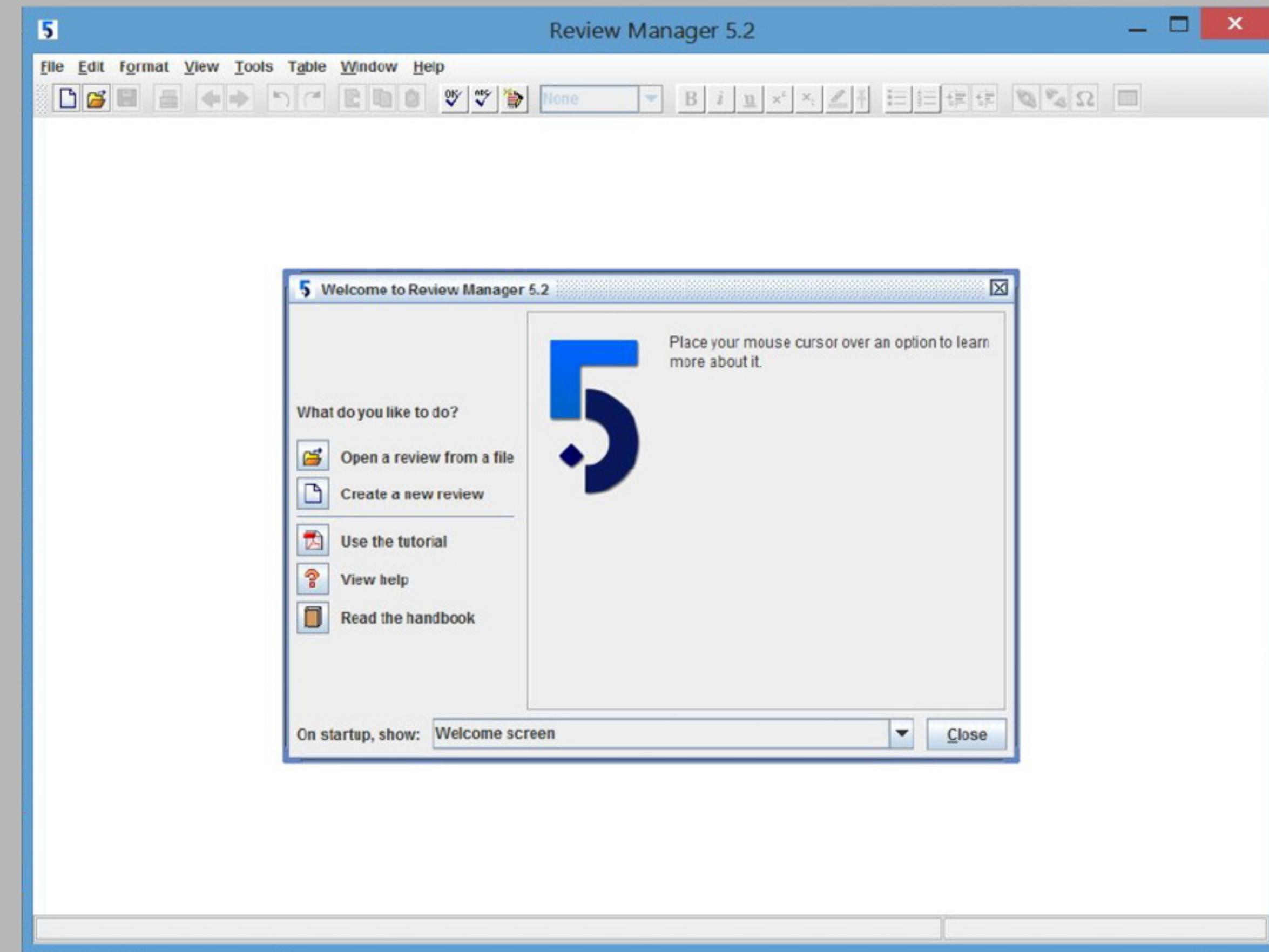
Основная задача – собирать новейшую, достоверную информацию о результатах медицинских вмешательств.

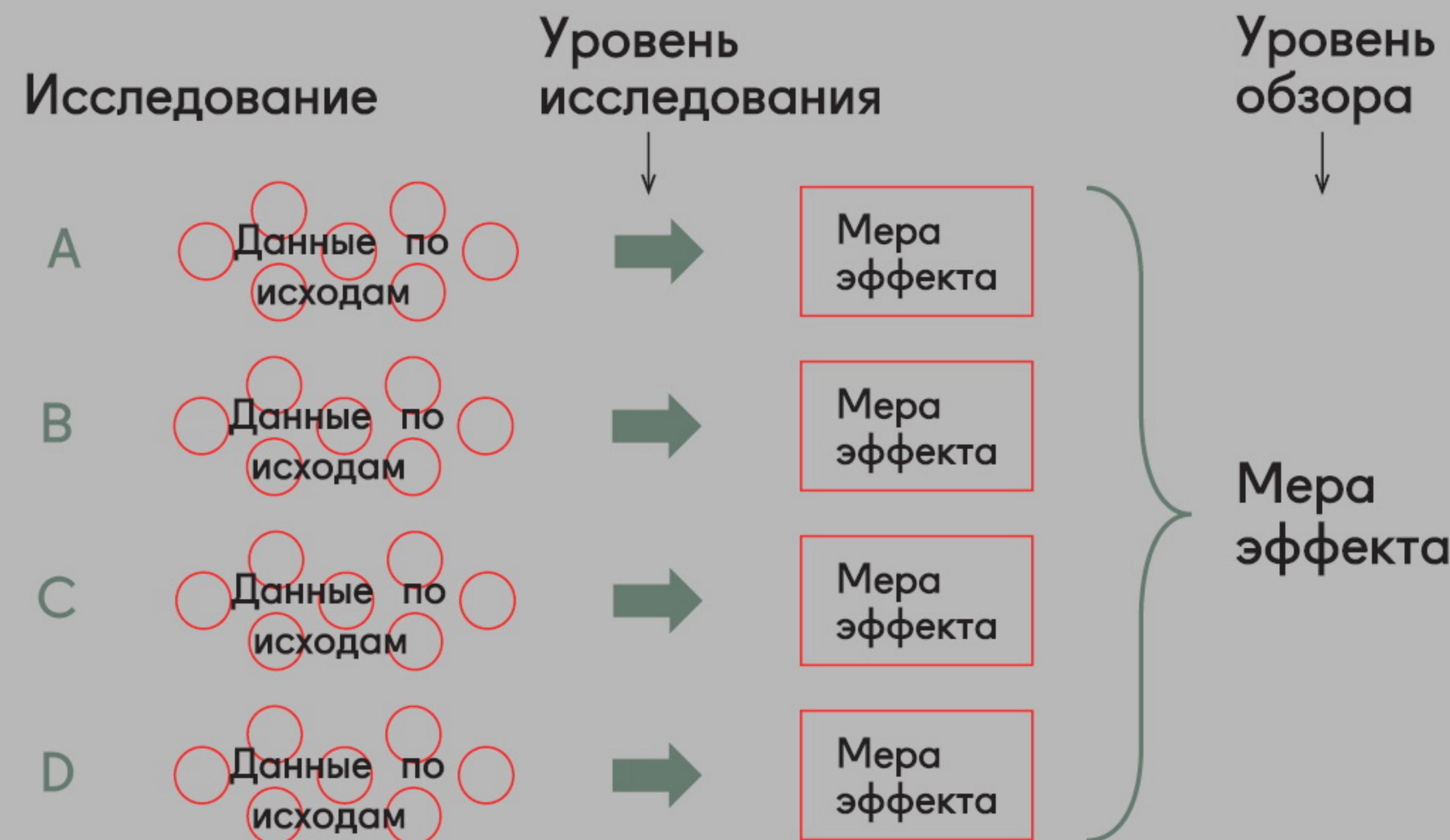
Кохрановская библиотека

В Кохрановской библиотеке (Cochrane Library) представлены:

- Кохрановский регистр контролируемых испытаний;
- Кохрановская база данных систематических обзоров;
- Базы данных рефератов по эффективности (DARE).

Систематические обзоры





Источник: Jo McKenzie & Miranda Cumpston

Что такое метаанализ?

- объединяет результаты двух или более исследований
- оценивает «средний» или «общий» эффект
- необязательная часть систематического обзора



Для чего проводить метаанализы?

- Количественно оценивать эффекты лечения и их неопределенность
- Увеличивать мощность
- Увеличивать точность
- Исследовать различия между исследованиями
- Разрешать несогласованность противоречивых исследований
- Генерировать новые гипотезы

Когда не делать метаанализ

Смешение яблок с апельсинами

Каждое включенное исследование должно обращаться к одному и тому же вопросу

- Рассмотрите сравнения и исходы
- Требует вашего субъективного суждения
- Объединение широкого набора исследований отвечает на широкие вопросы
- Ответ может не иметь никакого смысла и истинные эффекты могут быть не видны, если исследования слишком разнообразны

Источник: Julian Higgins

Когда не делать метаанализ

Мусор на входе – мусор на выходе

Метаанализ только настолько хорош, насколько хороши включенные в него исследования

- Если включенные исследования смещены (предвзяты):
 - результат метаанализа также будет неправильным
 - создается впечатление большей достоверности с более узким доверительным интервалом
- Если присутствует серьезное публикационное смещение:
- Нерепрезентативный набор исследований может дать результат, вводящий в заблуждение

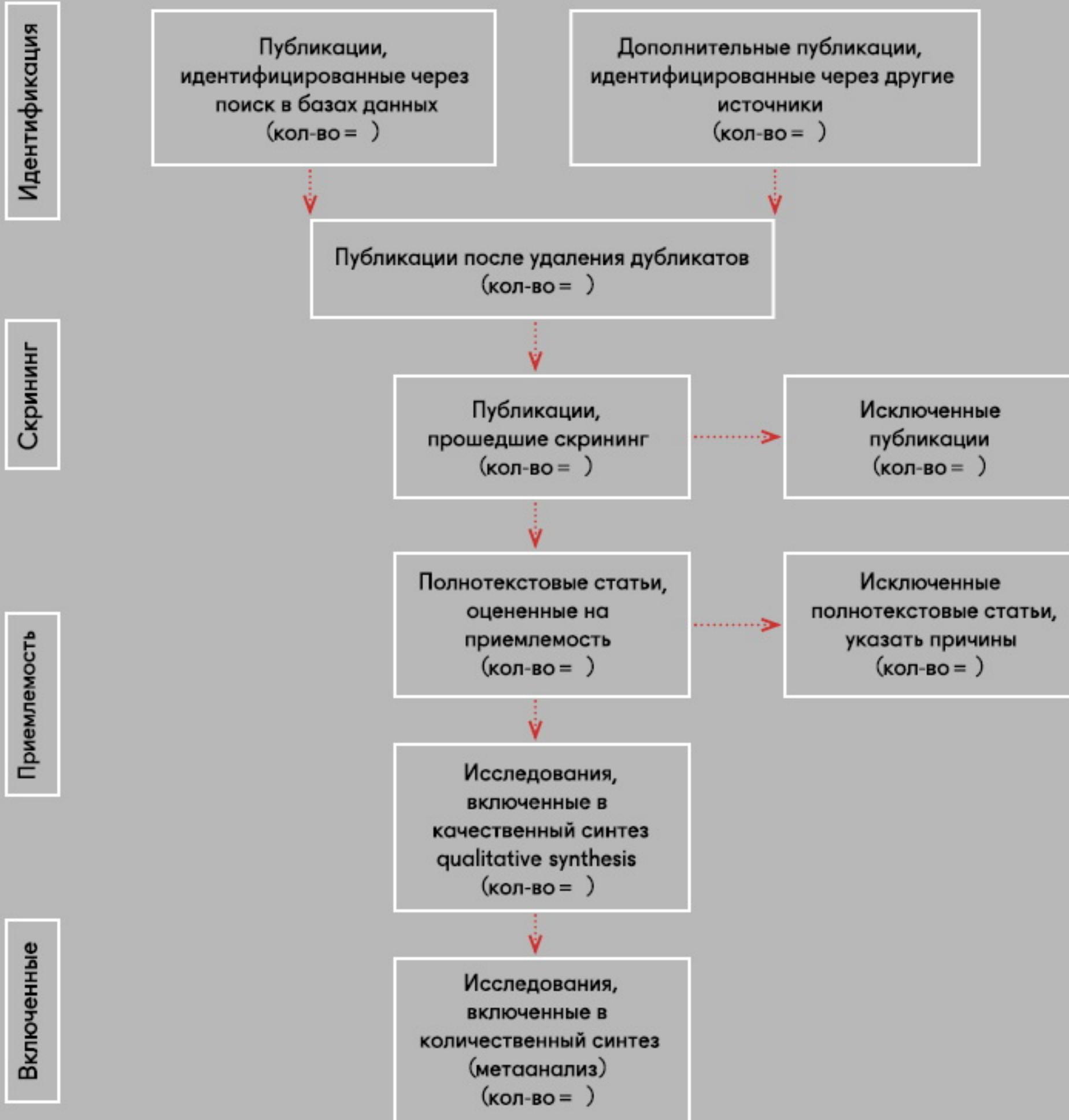
Источник: Julian Higgins

Алгоритм проведения мета-анализа

1. Установить, насколько целесообразно проведение метаанализа, и сформулировать его цель
2. Выработать стратегию поиска относящихся к анализу исследований; определить методы отбора и статистического анализа данных, а также оценки качества публикаций; определить критерии включения оригинальных исследований в метаанализ
3. Найти все относящиеся к теме метаанализа исследования, отвечающие критериям включения
4. Оценить методологическое качество оригинальных исследований (публикаций) и отобрать их для включения в анализ
5. Сформировать максимально полную базу данных путем отбора их из включаемых оригинальных исследований
6. Объединить эти данные для анализа по методам Mantel—Haenszel (для модели постоянных эффектов), DerSimonian и Laird (для модели случайных эффектов) или логистического регрессионного анализа, проводимого с учетом прогностических факторов (например, для анализа данных обсервационных исследований)
7. С помощью статистических методов учесть сопутствующие факторы, способные повлиять на конечный результат, и провести анализ
8. Описать все возможные ограничения и расхождения в существующей базе данных
9. Подготовить выводы и рекомендации для врачебной практики и дальнейших научных исследований
10. Подготовить структурированный реферат



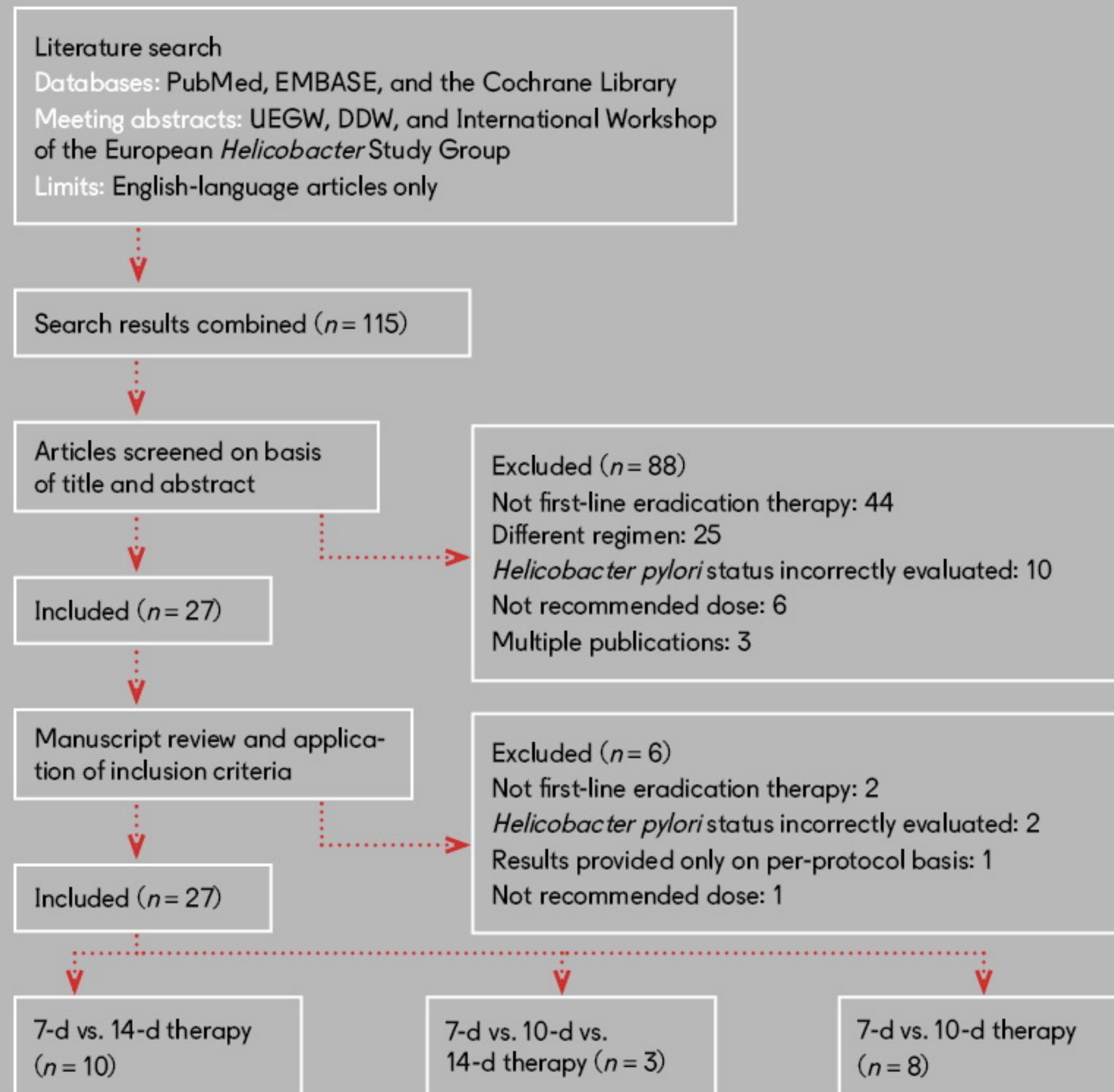
PRISMA 2009 Блок-схема



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

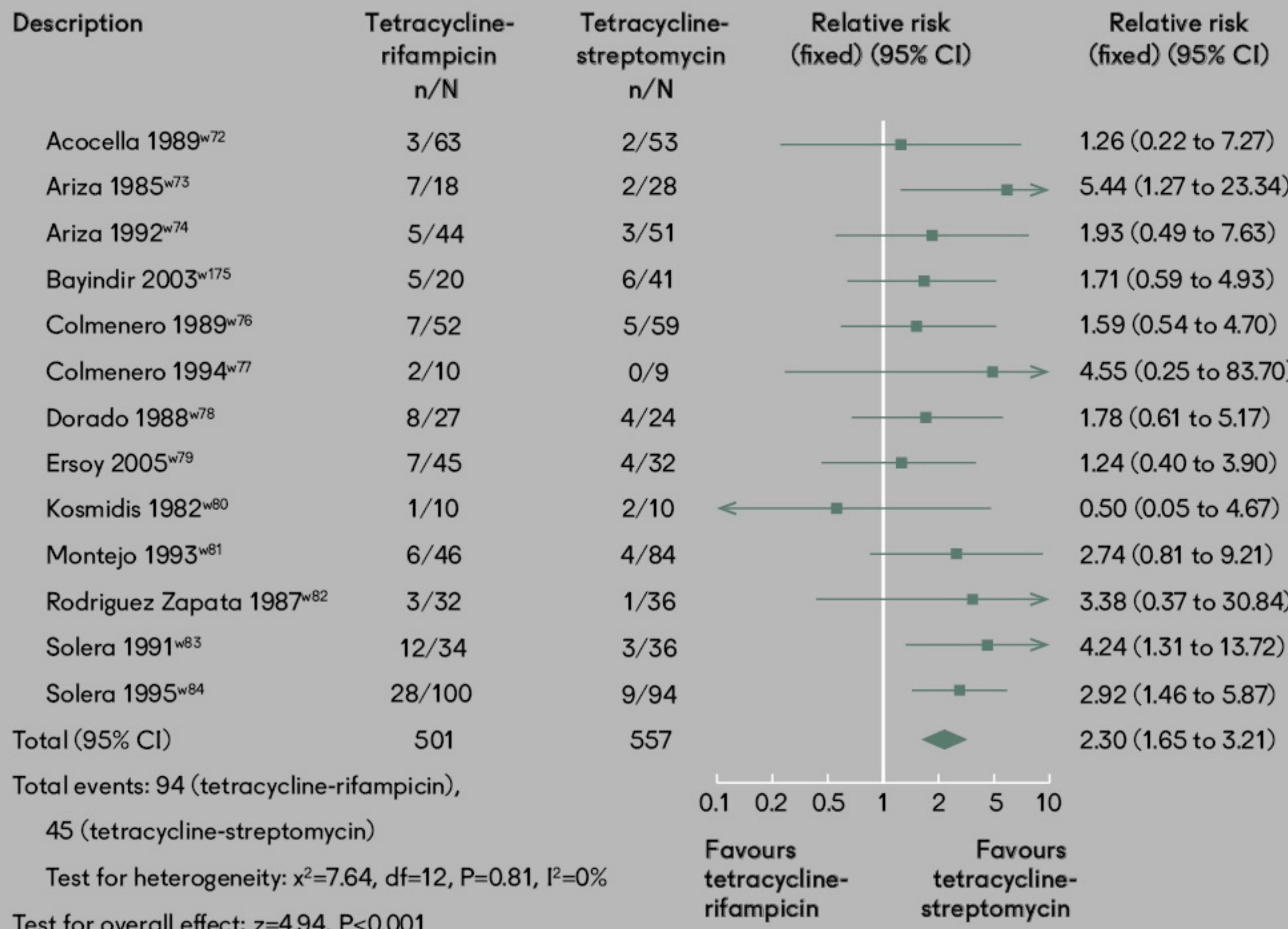
Для большей информации, посетите www.prisma-statement.org

Figure 2. Example Figure: Example flow diagram of study selection.



Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Med 6(7): e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
https://www.researchgate.net/publication/26694677_The_PRISMA_Statement_for_Reporting_Systematic_Reviews_and_Meta-Analyses_of_Studies_That_Evaluat_e_Health_Care_Interventions_Explanat_e_and_Elaborat_e

Figure 3. Example Figure: Overall failure (defined as failure of assigned regimen or relapse) with tetracycline-rifampicin versus tetracycline-streptomycin.



Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
https://www.researchgate.net/publication/26694677_The_PRISMA_Statement_for_Reportin...

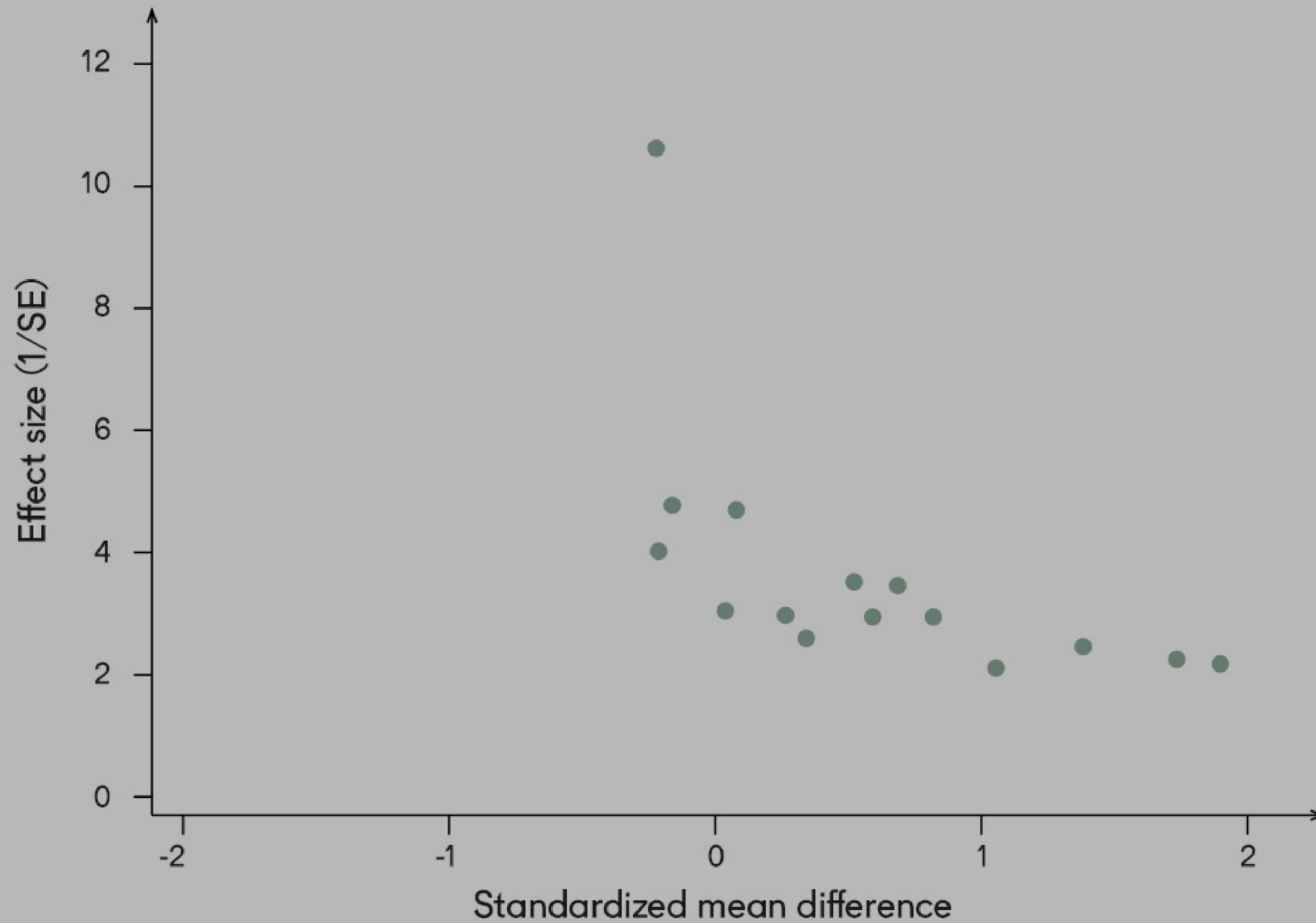
Систематическая ошибка публикации

ОШИБКА СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ, син. смещение (BIAS) — отклонение выводов от истины или процесс, приводящий к подобному отклонению. Любое уклонение (искажение) в сборе, анализе, интерпретации, публикации или обзоре данных, ведущее к выводам, которые систематически отличаются от истины.

Систематическая ошибка публикации

Через 5 лет после одобрения FDA многие исследования были по-прежнему не опубликованы. Расхождения между данными, которые были рассмотрены FDA, и информацией, найденной в опубликованных исследованиях, как правило, приводят к представлению в публикациях новых препаратов в более благоприятном свете. Таким образом, информация, которую можно легко получить в медицинской научной литературе, является неполной и потенциально предвзятой. (Hopewell et al., 2013)

Figure 4. Example Figure: Example of a funnel plot showing evidence of considerable asymmetry.



Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Med 6(7): e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
https://www.researchgate.net/publication/26694677_The_PRISMA_Statement_for_Reportin...

Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension

W Y Zhang, A Li Wan Po, H S Dua, A Azuara-Blanco

Aim — To evaluate the comparative efficacy and tolerance of latanoprost versus timolol through a meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs).

Methods — Systematic retrieval of RCTs of latanoprost versus timolol to allow pooling of results from head to head comparison studies. Quality of trials was assessed based on randomisation, masking, and withdrawal. Sensitivity analyses were used to estimate the effects of quality of study on outcomes. The data sources were Medline, Embase, Scientific Citation Index, Merck Glaucoma, and Pharmacia and Upjohn ophthalmology databases. There were 1256 patients with open angle glaucoma or ocular hypertension reported in 11 trials of latanoprost versus timolol. The main outcome measures were (I) per-centge intraocular pressure (IOP) re-duction for efficacy; (II) relative risk, risk difference, and number needed to harm for side effects such as hyper-aemia, conjunctivitis, increased pigmentation, hypotension, and bradycardia expressed as dichotomous outcomes; and (III) reduc-tion in systemic blood pressure and heart rate as side effects.

Table I MeSH search strategy

Stage 1 Diseases	Stage 2 Drugs
1 exp glaucoma* or exp glaucoma, open angle*	4 exp prostaglandin F, synthetic*
2 exp ocular hypertension*	5 exp adrenergic β antagonists*
3 1 or 2	6 4 and 5
Finally, we combined three stages together using: 3 and 6 and 11	
Stage 3 Study methods	
7 exp clinical trials* or exp randomised controlled trials*	
8 exp double blind method*	
9 exp single blind method*	
10 exp random allocation*	
11 7 or 8 or 9 or 10	

exp = explode.

*MeSH search including all subject headings under the title

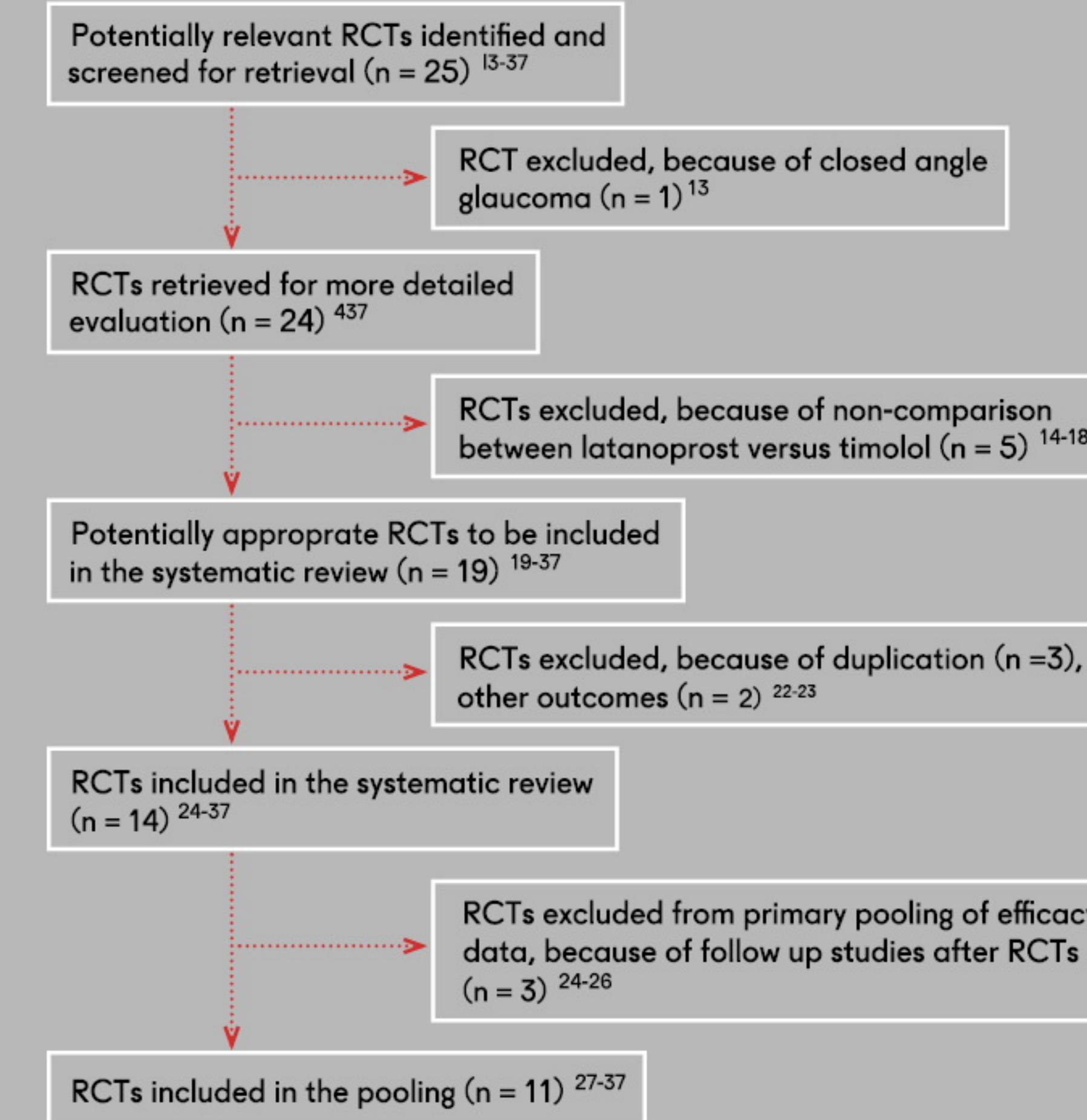


Table 2. Characteristics of randomised controlled trials comparing latanoprost and timolol

Trial (ref)	Design	Latanoprost (%)	Timolol (%)	Location	Length	No	Withdrawals (%)	Sex (M/F)	Mean age (range, years)	Types of glaucoma			Others	Baseline IOP (mean (SE))		End point IOP (mean (SE))	
										POAG	OH	Others		Latanoprost	Timolol	Latanoprost	Timolol
Alm et al 1995 (27)	DB-P, DB-C	0.005 eve/mor	0.5 bid	Scand	6 months	267	15 (6)	116/151	67 (40–85)	91	123	53	25.3 (0.5)	24.6 (0.3)	17.0 (0.4)	17.9 (0.3)	
Aquino et al 1999 (28)	DB-P	0.005 eve	0.5 bid	Philippines	3 months	60	/	/	/	/	/	/	29.9	29	18.8	19.6	
Camras et al 1996 (29)	DB-P	0.005 eve	0.5 bid	USA	6 months	268	20 (7)	114/154	62 (30–90)	84	170	14	25.3	25.3	/	/	
Drance et al 1998 (30)	DB-C	0.005 eve	0.5 bid	Canada	3 weeks	36	3 (8)	24/12	67	36	0	0	15.4 (0.4)	15.3 (0.4)	11.8 (0.3)	12.2 (0.3)	
Diestelhorst et al 1997 (31)	DB-P, DB-C	0.0015/0.005 bid/eve	0.5 bid	Germany	6 weeks	30	20 (7)	9/21	62 (40–79)	25	0	5	28.1 (2.6)	27.2 (1.4)	19.8 (2.5)	22.6 (0.9)	
Diestelhorst et al 1998 (32)	DB-P	0.005 eve	0.5 bid	Germany	1 month	46	2 (7)	20/26	60 (20–77)	42	0	4	25.2 (1.2)	24.8 (0.9)	20.3 (0.8)	22.7 (1.1)	
Mastropasqua et al 1999 (33)	DB-P	0.005 eve	0.5 bid	Italy	12 months	36	2 (6)	21/15	46 (35–58)	0	0	36	24.5	24.0	/	/	
Mishima et al 1996 (34)	DB-P	0.005 mor	0.5 bid	Japan	3 months	184	21 (11)	87/91	57 (22–81)	/	/	/	23.1 (0.2)	23.1 (0.2)	16.8 (0.3)	18.8 (0.3)	
Nicolela et al 1996 (35)	DB-C	0.005 mor	0.5 bid	Canada	1 week	15	0 (0)	7/8	63 (47–80)	9	6	0	26.7 (1.3)	26.7 (1.3)	19.9 (0.9)	21.4 (0.6)	
Rulo et al 1994 (36)	SB-P	0.006 bid	0.5 bid	Holland	1 week	20	1 (5)	8/12	63 (40–84)	2	18	0	28.5 (1.8)	24.2 (0.9)	/	/	
Watson et al 1996 (37)	DB-P	0.005 eve	0.5 bid	UK	6 months	294	26 (9)	191/103	65 (39–88)	121	148	25	26.2 (0.3)	26.5 (0.3)	17.1 (0.2)	17.7 (0.2)	
Total						1256	110 (9)	597	593	410	465	137					

*No = number of patients; IOP = intraocular pressure (mm Hg); SE = standard error. *DB-P = double blind parallel, SB-P = single blind parallel, DB-C = double blind crossover, DB-P, DB-C = parallel design between latanoprost and timolol, but crossover design between different regimens of latanoprost. For example, in Alm's study, 27 patients receiving latanoprost were divided into two groups, one received latanoprost in the morning and placebo in the evening for 3 month and then latanoprost in the evening and placebo in the morning, another started with evening application and then switched after 3 months. In Diestelhorst's report, 31 20 patients were treated with latanoprost 0.0015% twice daily or 0.005% once daily for 3 weeks in a crossover design. Ten patients received timolol 0.5% twice daily as control. */ = not reported. *POAG = primary open angle glaucoma, OH = ocular hypertension, Others = including other types of open angle glaucoma, eg, exfoliation syndrome and pigment dispersion syndrome. *Scand = Scandinavia. *mor = morning regimen, eve = evening regimen, bid = twice per day.

Trial	Percentage IOP reduction (mean (SE))		Difference of the reduction (95% CI)	p Value
	Latanoprost	Timolol		
1 week				
Diestelhorst et al 1998 ³²	19.8 (6.2)	11.3 (5.4)	8.5 (-7.6, 24.7)	0.30
Nicolela et al 1996 ³⁵	25.5 (5.8)	19.8 (5.3)	5.62 (-9.9, 21.1)	0.48
Rulo et al 1994 ³⁶	31.2 (2.8)	24.4 (2.9)	6.85 (-1.0, 14.7)	0.09
Pooled	28.7 (2.3)	21.2 (2.3)	6.9 (0.4, 13.4)	0.04
χ^2 heter	3.16	4.59	0.07	
1 month				
Diestelhorst et al 1998 ³²	19.4 (5.6)	8.5 (2.4)	11.0 (-0.9, 22.8)	0.07
Mishima et al 1996 ³⁴	24.1 (1.3)	19.9 (1.1)	5.2 (1.9, 8.4)	0.00
Watson et al 1996 ³⁷	34.3 (1.5)	34.0 (1.5)	0.4 (-3.9, 4.6)	0.86
Pooled	27.3 (4.0)	20.9 (6.3)	3.8 (1.2, 6.3)	0.00
χ^2 heter	24.64**	94.22**	4.57	
3 months				
Alm et al 1995 ²⁷	33.7 (2.6)	29.7 (1.7)	4.0 (-2.1, 10.1)	0.20
Aquino et al 1999 ²⁸	37.1 (4.0)	31.7 (3.8)	5.41 (-5.5, 16.3)	0.16
Mastropasqua et al 1999 ³³	24.9 (2.9)	21.7 (2.8)	3.2 (-4.7, 11.1)	0.42
Mishima et al 1996 ³⁴	26.8 (1.3)	19.0 (1.1)	7.8 (-4.4, 11.2)	0.00
Watson et al 1996 ³⁷	34.7 (1.4)	32.8 (1.5)	1.9 (-2.2, 6.1)	0.37
Pooled	31.2 (2.3)	26.9 (3.4)	5.0 (2.8, 7.3)	0.00
χ^2 heter	24.01**	65.50**	4.97	
6 months				
Alm et al 1995 ²⁷	32.1 (2.6)	27.2 (1.7)	4.8 (-1.3, 11.0)	0.12
Camras et al 1996 ²⁹	26.5 (1.2)	19.4 (1.0)	7.1 (4.0, 10.2)	0.00
Mastropasqua et al 1999 ³³	24.5 (4.3)	20.0 (3.0)	4.5 (-5.7, 14.8)	0.39
Watson et al 1996 ³⁷	34.7 (1.4)	33.2 (1.5)	1.5 (-2.8, 5.6)	0.47
Pooled	29.9 (2.6)	25.0 (3.7)	5.0 (2.8, 7.3)	0.00
χ^2 heter	21.14**	64.61**	4.57	
12 months				
Mastropasqua et al 1999 ³³	24.1 (4.6)	19.2 (3.1)	4.9 (-5.9, 15.8)	0.37

Efficacy—IOP reduction

The percentage reductions in IOP with latanoprost and timolol at various time points are shown in Table 3. Both drugs significantly decreased IOP. Latanoprost showed better IOP lowering effects than timolol with an additional 4–7% reduction. The differences were all statistically significant except for the result from a single 12 month study (Figure 2).

Table 3
Percentage IOP reduction from baseline with latanoprost and timolol

*IOP= introcular pressure. Percentage IOP reduction = (baseline IOP – end point IOP)/baseline IOP × 100%. SE = standard error. χ^2 heter = χ^2 test statistic for heterogeneity.

**p<0.001, random effects model were used for pooling.

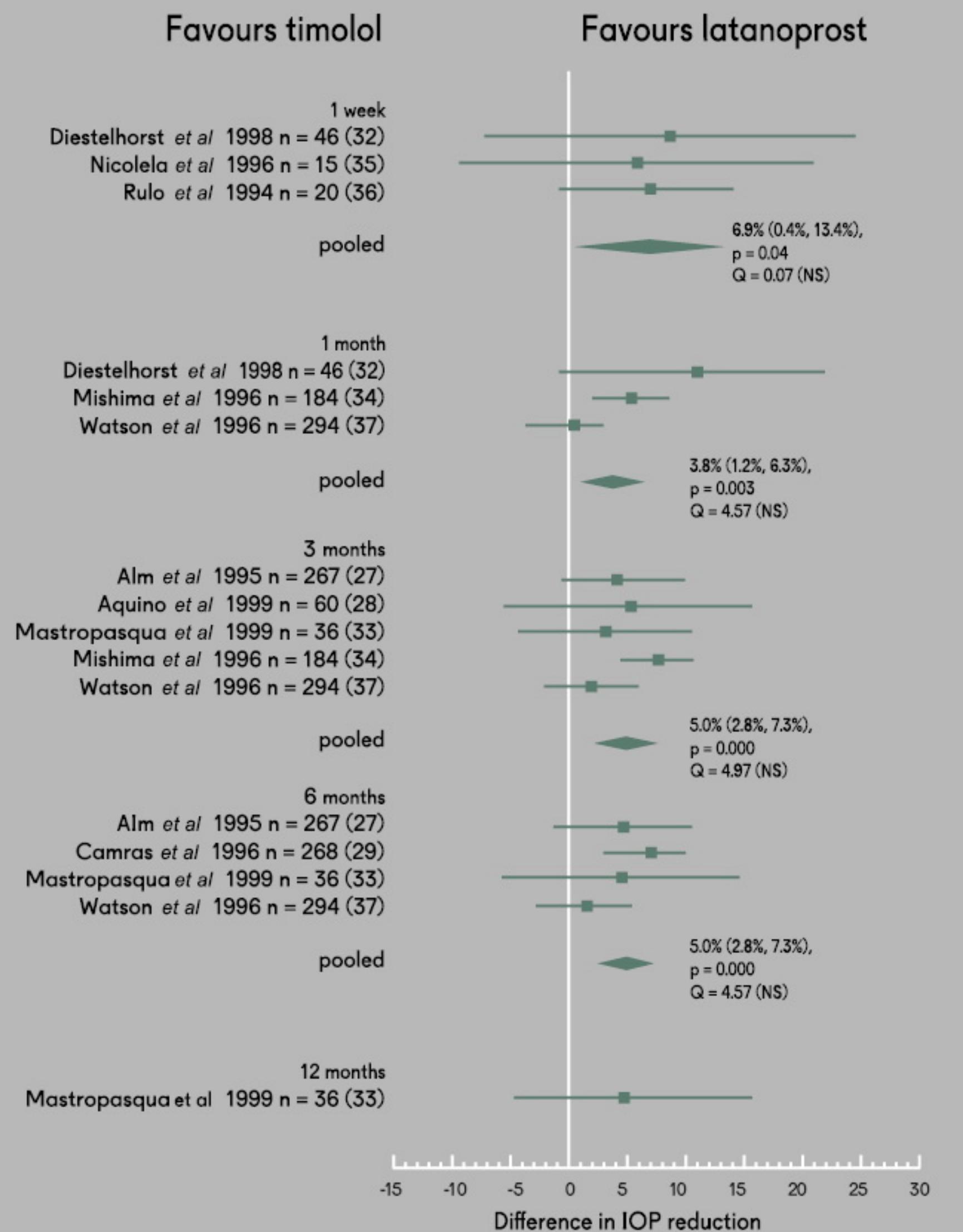


Figure 2

Difference in percentage IOP reduction from baseline between latanoprost and timolol. Mean difference and associated 95% confidence interval (—■—). IOP = intraocular pressure; Q = statistic of 2 test for heterogeneity; NS = no statistical heterogeneity. Numbers in parentheses are references.