

Literatuuronderzoek

Systematische Review Meta-Analyse

KEMTA

 **Maastricht UMC+**



Andrea Peeters

Waarom doen?



Presentatie

1. Begrippen systematische review en meta-analyse
2. Hoe te werk gaan bij het opzetten van een review
3. Belangrijke aspecten bij meta-analyse
4. Interpretatie van resultaten
5. Verschil therapeutische en diagnostische reviews

Systematische review

- **Overzicht** van gepubliceerde onderzoeken (bepaald onderwerp)



- Op een systematische manier
- Volgens protocol
- Methodologische kwaliteit

Systematische review

Voordelen review

- Overzicht van wat er **bekend is** op dit moment over een bepaald onderwerp
- Overzicht van wat er **ontbreekt** op dit moment in kennis over een bepaald onderwerp

Meta-analyse

- Is **kwantitatieve samenvatting** van de resultaten van verschillende onderzoeken



→ statistisch poolen → overall schatting van het effect

- Afzonderlijke publicaties → onderzoekseenheden

Meta-analyse

Voordelen van pooling

- Precieze effectschatting dan in de afzonderlijke onderzoeken mogelijk is (meer patiënten)
- Detectie van kleinere effecten
- Detectie van effecten in subgroepen
- Verschillende behandelopties kunnen met elkaar vergeleken worden ook als ze nooit in één onderzoek met elkaar vergeleken waren – netwerk meta-analyse

AANNAMES!

Opzet review

1. Expliciete vraagstelling
2. Elektronische search in online databases
3. Selectie studies volgens in-exclusiecriteria
4. Kwaliteitsbeoordeling
5. Data extractie en presentatie van gegevens
6. Combineren van resultaten (poolen)
7. Sensitiviteitsanalyse
8. Conclusie

Tevens Checklist!

(bestaande review beoordelen)

Opzet review

1. Expliciete vraagstelling (PICOT)

P = patient

I = intervention

C = control

O = outcome

T = time

Wat is de impact van (I)...op (O)...in vergelijking met (C)...
binnen een bepaalde tijdsperiode (T)...bij een patiënt met de
volgende kenmerken (P)...?

Opzet review

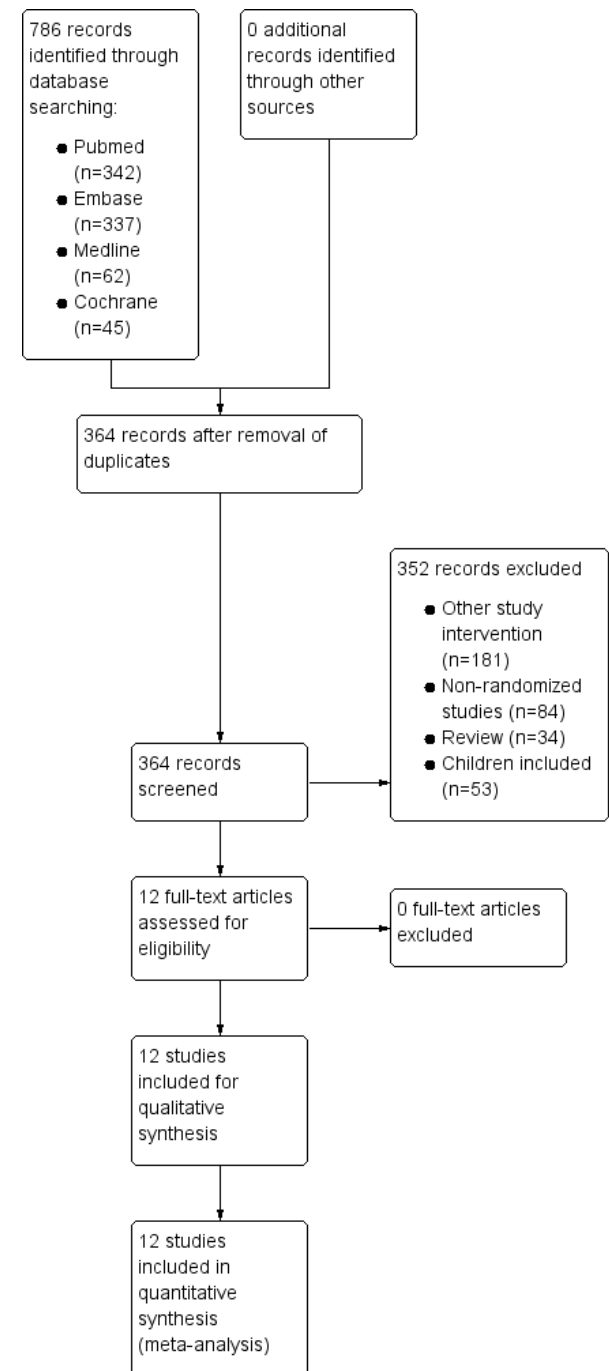
2. Elektronische search in online databases

- Medline, Embase, Pubmed, Cochrane.....plus referenties van verzamelde artikelen (snowball effect)
- Search moet reproduceerbaar zijn (search-terminen, periode wanneer gezocht is)
- Extra: Funnel plot (aanwijzing publicatiebias)

Opzet review

3. Selectie volgens in-exclusiecriteria

- ≥ 2 reviewers onafhankelijk van elkaar
- Liefst geen taalrestrictie 😊

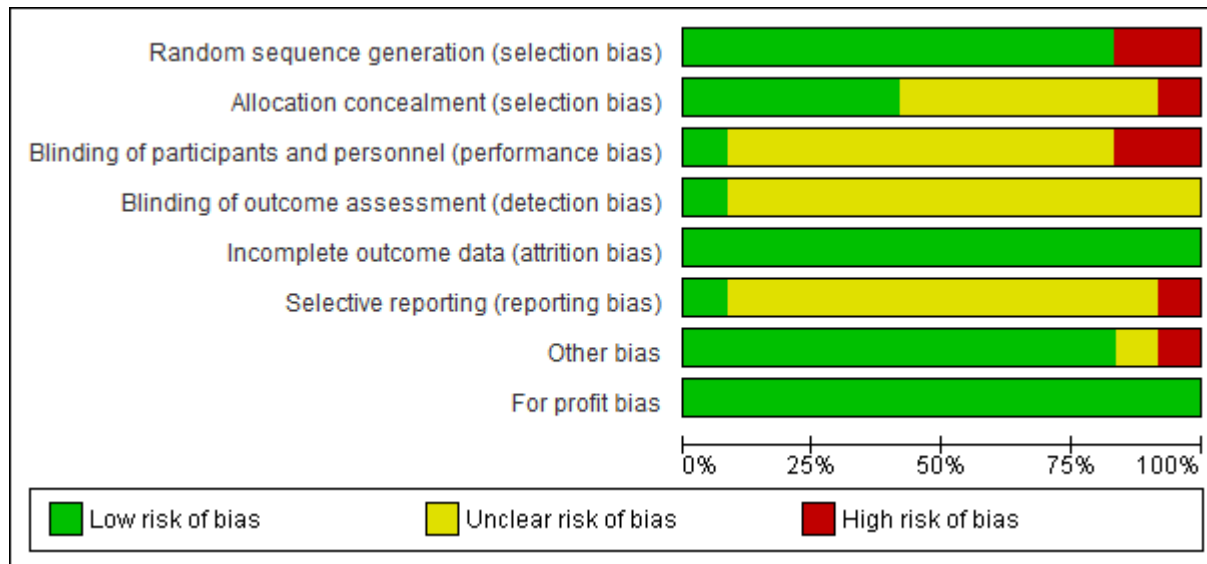


Opzet review

4. Kwaliteitsbeoordeling

- ≥ 2 reviewers onafhankelijk van elkaar
- Gevalideerde checklist (bijv. Cochrane Risk of Bias tool voor RCT's)

Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias



Opzet review

5. Data extractie en presentatie van gegevens

- ≥ 2 reviewers onafhankelijk van elkaar
- Template (bijv. in Excel) \rightarrow belangrijke gegevens
- Per onderzoek per uitkomstmaat een puntschatter van het effect \rightarrow RR, OR, gemiddelde verschilscore (+ 95%BI)

Opzet review

6. Combineren van resultaten (poolen)

- Check of poolen mogelijk is
- Keuze van statistisch model (afhankelijk van aanwezigheid van heterogeniteit)
- Event. subgroep analyse (vooraf inplannen)

Opzet review

7. Sensitiviteitsanalyse

- Bijv. studies van lage methodologische kwaliteit eruit laten

→ impact op bevindingen?

Opzet review

8. Conclusie

- Antwoord op de klinische vraag, ondersteund door resultaten

Termen

Heterogeniteit

Fixed effect model

Funnelplot

Publicatiebias

Forestplot

Poolen

Random effects model

Poolen

- Als de onderzoeken op elkaar lijken → resultaten gecombineerd tot één samenvattende schatting
→ **gewogen gemiddelde**
- Wegingsfactoren → **grootte van het onderzoek**
→ **deelnemers met 'event'**



Poolen

- Als de onderzoeken op elkaar lijken → resultaten gecombineerd tot één samenvattende schatting → **gewogen gemiddelde**
- Wegingsfactoren → **grootte van het onderzoek**
→ **deelnemers met 'event'**



groot/veel



meer gewicht

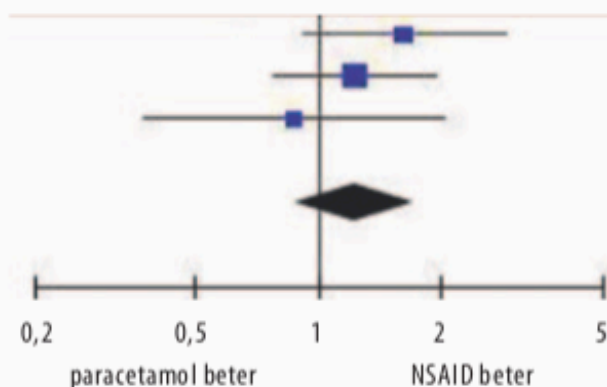
Grafische weergave meta-analyse

Forestplot



TABEL 1 Forestplot van een meta-analyse naar het effect van behandeling van patiënten met lagerugpijn met NSAID's of paracetamol op algehele verbetering gemeten tot 3 weken na de start van de behandeling, zoals aangegeven door de patiënt⁹

eerste auteur, jaar publicatie	NSAID	paracetamol	gewicht	relatieve risico (95%-BI)
	verbeterd/totaal; n	verbeterd/totaal; n		
Hickey, 1982	13/16	7/14	26,2%	1,63 (0,92-2,89)
Milgrom, 1993	16/24	13/24	45,7%	1,23 (0,77-1,96)
Muckle, 1986	7/25	8/25	28,1%	0,88 (0,37-2,05)
totaal			100%	1,23 (0,88-1,73)



Grafische weergave meta-analyse

Forestplot



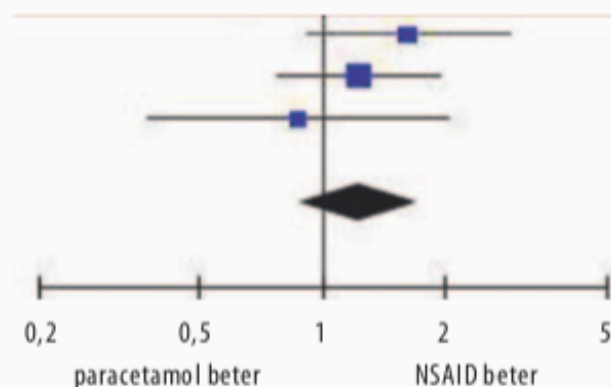
TABEL 1 Forestplot van een meta-analyse naar het effect van behandeling van patiënten met lagerugpijn met NSAID's of paracetamol op algehele verbetering gemeten tot 3 weken na de start van de behandeling, zoals aangegeven door de patiënt⁹

eerste auteur, jaar publicatie	NSAID	paracetamol	gewicht	relatieve risico (95%-BI)
-----------------------------------	-------	-------------	---------	------------------------------

	verbeterd/totaal; n	verbeterd/totaal; n		
Hickey, 1982	13/16	7/14	26,2%	1,63 (0,92-2,89)
Milgrom, 1993	16/24	13/24	45,7%	1,23 (0,77-1,96)
Muckle, 1986	7/25	8/25	28,1%	0,88 (0,37-2,05)

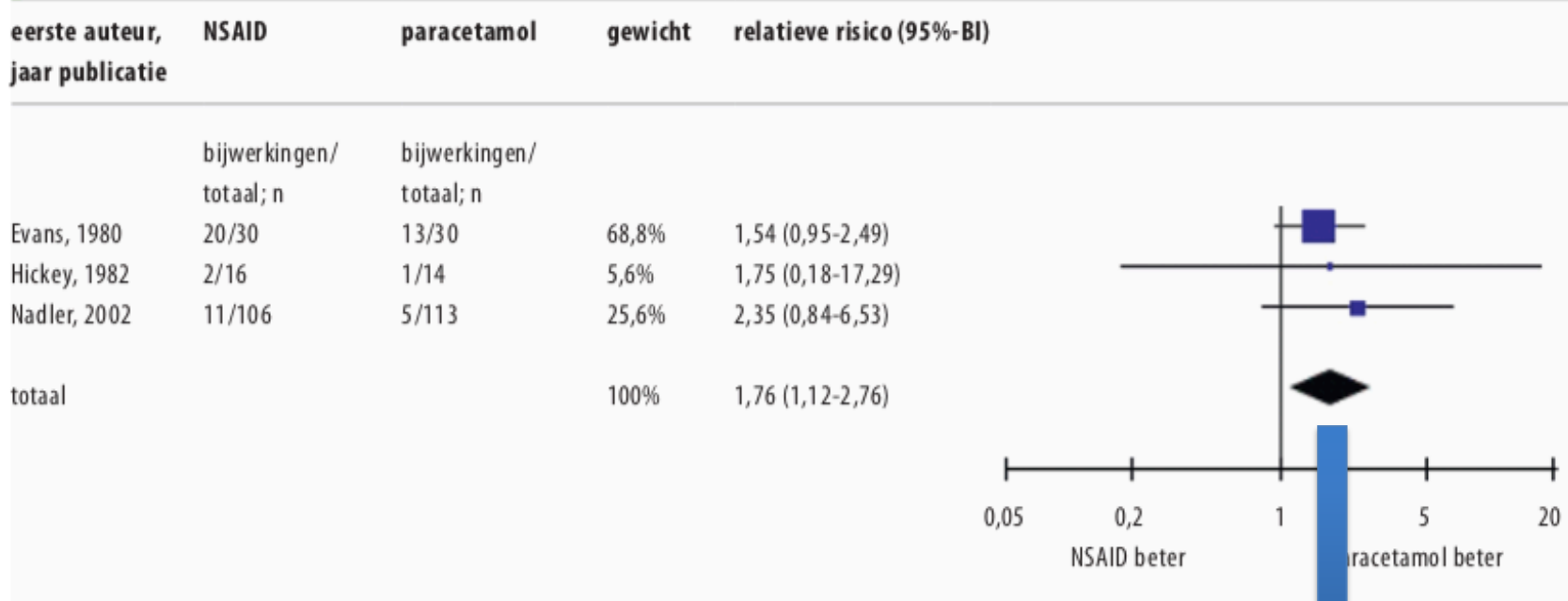
totaal	n	event	gewicht	100%	1,23 (0,88-1,73)
--------	---	-------	---------	------	------------------

1)	30	20	26,2
2)	48	29	45,7
3)	50	15	28,1



Grafische weergave meta-analyse

TABEL 2 Forestplot van een meta-analyse naar het effect van behandeling van patiënten met lagerugpijn met NSAID's of paracetamol op door de patiënt ervaren bijwerkingen bij maximaal 3 weken follow-up⁹

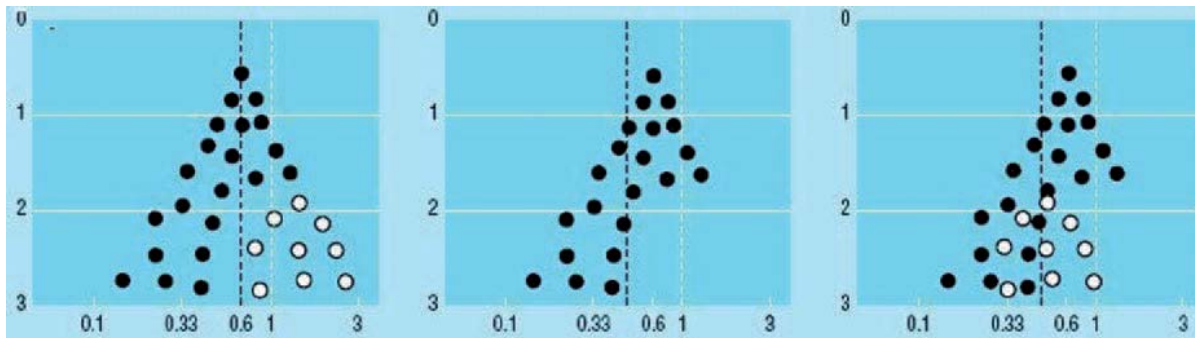


Meta-analyse: principes en valkuilen; Wim Opstelten en Rob J.P.M. Scholten

Kracht van meta-analyse

Publicatiebias?

- Uitsluiting 'negatieve' onderzoeken → gunstige effectschatting
- **Funnelplot**: alle onderzoeken → effectschatting uitgezet tegen de precisie van de schatting



Geen bias -symmetrie

Bias – asymmetrie
(kleine studies met 'geen effect'
ontbreken)

Bias – asymmetrie
(kleine studies van lage
methodologische kwaliteit
geven overschatting)

Heterogeniteit

Klinische heterogeniteit

Als **PICOT** niet hetzelfde

- Patiënten (zelfde stadium van ziekte)
- Interventie (reproduceerbaar)
- Uitkomst (eenheid? op dezelfde manier gemeten?)

Statistische heterogeniteit

Als de **resultaten** van de studies sterk verschillen

Opties bij heterogeniteit

1. Niet poolen

- studies klinisch niet homogeen ✖
- aanzienlijke statistische heterogeniteit

2. Random effects model

- middelmatige statistische heterogeniteit

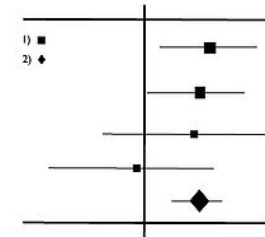
3. Fixed effect model

- nauwelijks statistische heterogeniteit

Statistische heterogeniteit

Check

- 'Eye-ball' test → kijk naar de Forestplot
→ schattingen effect ongeveer gelijk?
→ overlap in 95% BI's?
- I^2 – statistiek = % variatie tussen de effectschattingen dat toegeschreven kan worden aan heterogeniteit
 - < 30% - lage heterogeniteit
 - > 60% - aanzienlijke heterogeniteit



Poolen

- **Random effects model** → verdisconteren van heterogeniteit
 - verschillende effecten in onderzoeken niet alleen door toevalsvariatie maar er is daadwerkelijk verschillend effect getoond
- **Fixed effect model**
 - studies schatten allemaal hetzelfde effect, verschillen berusten op toeval
 - smallere BI's, preciezer schatting

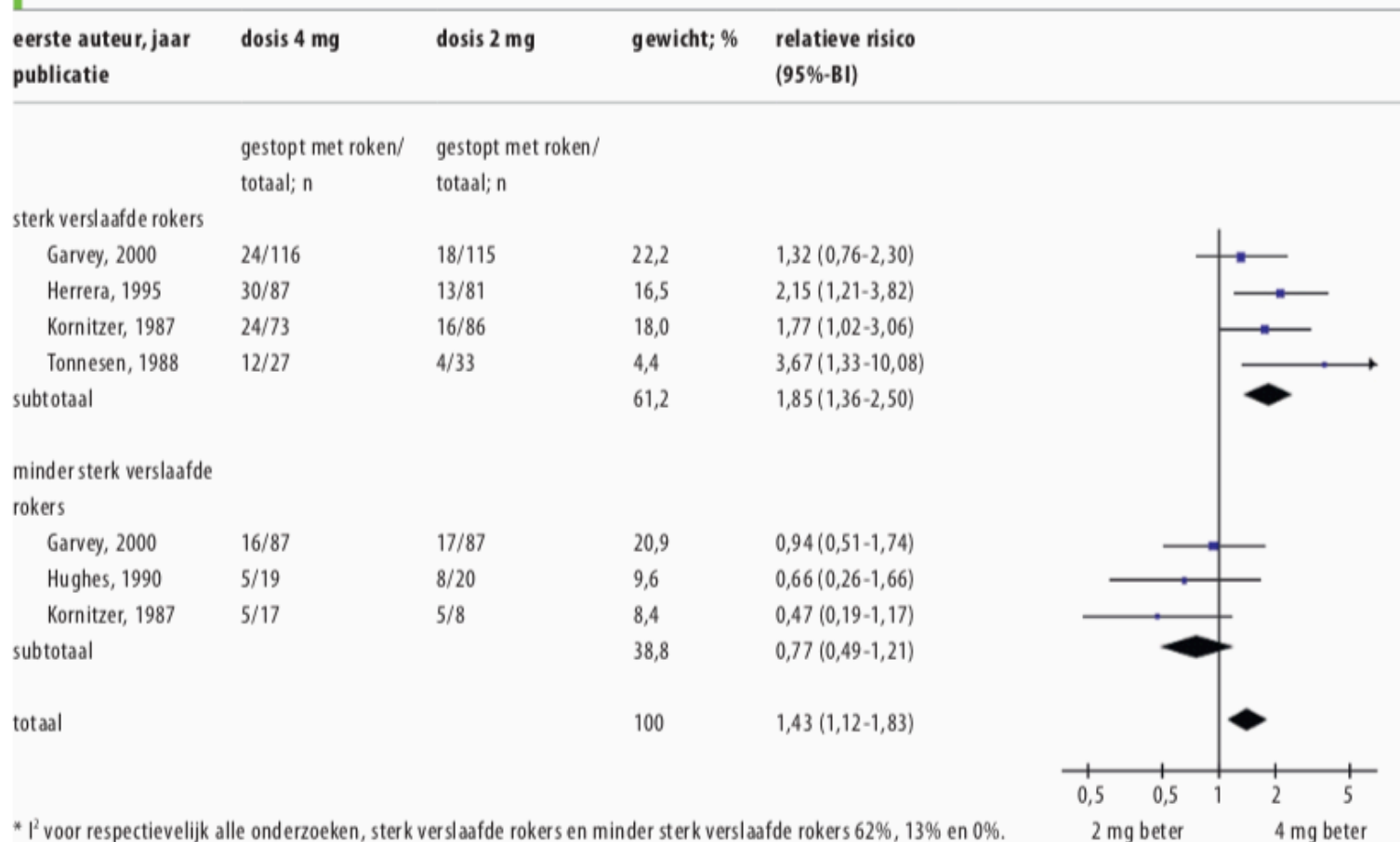
Klinische heterogeniteit

- Studies niet homogeen → niet poolen → misleidend resultaat
- Optie → klinisch homogene **subgroepen** onderscheiden → subgroep analyse



Subgroep analyse

TABEL 3 Forestplot van een meta-analyse naar het effect van kauwgom met 4 mg of 2 mg nicotine op het stoppen met roken, met een subgroepanalyse voor sterk en minder sterk verslaafde rokers*¹⁰



* I^2 voor respectievelijk alle onderzoeken, sterk verslaafde rokers en minder sterk verslaafde rokers 62%, 13% en 0%.

Beoordeling/conclusies review

- Expliciete vraagstelling
- Stappenplan
- Zijn de onderzoeken methodologisch op niveau
- Is er voldoende homogeniteit voor poolen
- Resultaten helder weergegeven (per onderzoek de originele gegevens – resultaat van de statistische toetsing), identieke associatiematen
- Meta-analyse (gebruikte modellen, sensitiviteitsanalyse, enz.)
- Kan de klinische vraag beantwoord worden aan de hand van de review

Level of evidence

Indeling van literatuur betreffende interventie / therapie naar de **mate van bewijskracht**

A1	Systematische reviews (meta analyses) die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau bevatten, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek).
C	Niet vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld specialistenpanel.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or *poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

Diagnostische reviews

- Meer **variatie** te verwachten tussen onderzoeken (heterogeniteit) dan bij de RCT's
- Diagnostische onderzoeken verschillen vaak van opzet, de studies zijn soms **methodologisch** zwak
- Verschillen zoals: ander **afkappunt** (normaal/niet normaal), verschillen in de gebruikte **testen** (index/referentie), verschillen tussen patiënten **populaties** → kan grote impact hebben op de (waardes) gevonden Se en Sp.....

=> moeilijker om te poolen

Referenties



Statistiek



**Cochrane
RevMan**

NICE: Companion diagnostics

Technology Appraisal Programme	Diagnostics Assessment Programme
Appraisals of new and existing medicines and treatments	Specialist programme to undertake complex assessments of diagnostic technologies
Topics from department of health	Topics from manufacturers or clinical sponsors
Assesses single or multiple technologies	Assesses single or multiple technologies
STA - Manufacturer submission MTA - Manufacturer submission and evidence gathered by academic group	No formal manufacturer submission Structured information request Evidence gathered by academic group
Evidence assessed by independent external group	Evidence assessed by independent external group
STA - 35 weeks MTA - 62 weeks	62 weeks

National *Institute* for Health and Care Excellence
**Improving health and social care through
 evidence-based guidance**

