

## Αρχές και μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας

Φ. Β. ΚΑΡΑΣΣΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις συνεισφέρουν σε μια πιο αντικειμενική προσέγγιση της βιβλιογραφίας συγκριτικά με τις συμβατικές, αφηγηματικές ανασκοπήσεις. Με τον τρόπο αυτό, συμβάλλουν στην αποσαφήνιση θεμάτων όπου υφίσταται αβεβαιότητα, αλλά και στην αποκάλυψη πεδίων όπου η έρευνα ενδέχεται να είναι ελλιπής. Η μετα,ανάλυση, σε περιπτώσεις όπου αρμόζει, αυξάνει την ακρίβεια του υπολογιζόμενου μεγέθους του θεραπευτικού αποτελέσματος, περιορίζοντας ταυτόχρονα την πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

Θεμελιώδη στοιχεία μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος, ο προσδιορισμός κριτηρίων εισόδου, η ενδελεχής αναζήτηση της βιβλιογραφίας και η αποτίμηση της μεθοδολογικής ποιότητας των πρωτογενών εργασιών. Μεθοδολογικά χαρακτηριστικά που πρέπει να ελέγχονται στις κλινικές δοκιμές είναι: η απόκρυψη του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού των θεραπευτικών μέτρων, η τυφλή αποτίμηση της έκβασης και ο χειρισμός των ασθενών που χάνονται κατά την παρακολούθηση.

Ωστόσο, κάποια συστηματικά σφάλματα μπορεί να προκύψουν στις ανασκοπήσεις και στις μετα,αναλύσεις των κλινικών δοκιμών. Η πτωχή μεθοδολογική ποιότητα των πρωτογενών εργασιών μπορεί να υπονομεύσει την αξιοπιστία μιας συστηματικής ανασκόπησης. Τα συστηματικά σφάλματα μπορούν επίσης να παραποιήσουν τα ευρήματά της, λόγω του ότι εργασίες με στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα είναι πιο πιθανό, όχι μόνο να δημοσιευθούν αλλά και να δημοσιευθούν χωρίς καθυστέρηση συγκριτικά με εκείνες που δεν καταλήγουν σε θετικά αποτελέσματα.

---

Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

Ελληνική Ρευματολογία 2006,17(4):289-297

*Όροι ευρετηρίου: συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση, μεθοδολογία.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ανασκοπήσεις αποτελούν ουσιώδη εργαλεία σύνθεσης και κριτικής ανάλυσης των αποτελεσμάτων των πρωτογενών μελετών ενώ, επίσης, συμβάλλουν στην αποκάλυψη πεδίων όπου η έρευνα ενδέχεται να είναι ελλιπής.

Οι συμβατικές, αφηγηματικές ανασκοπήσεις συνιστούν μη αξιόπιστη πηγή πληροφορίας, δεδομένου ότι είναι υποκειμενικές και, κατά συνέπεια, επιδεκτικές σε συστηματικά σφάλματα. Η επιλεκτική χρησιμοποίηση, σε τέτοιες ανασκοπήσεις, εργασιών που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα δοκιμαζόμενων θεραπευτικών μέτρων έναντι εκείνων που δεν τεκμηριώνουν τη δράση τους, αγνοώντας ταυτόχρονα σημαντικές παραμέτρους, όπως ο σχεδιασμός της μελέτης, το μέγεθος του δείγματος αλλά και του θεραπευτικού αποτελέσματος, καθιστούν προβληματική την αποδοχή των συμπερασμάτων τους<sup>1,3</sup>. Το κενό αυτό αξιοπιστίας κάλυψαν τα τελευταία χρόνια οι συστηματικές ανασκοπήσεις.

Το θεμελιώδες στοιχείο που καθιστά μια ανασκόπηση συστηματική είναι η ενδελεχής αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, ώστε να ελαχιστοποιηθούν τόσο τα συστηματικά όσο και τα τυχαία σφάλματα. Μια συστηματική ανασκόπηση μπορεί να περιλαμβάνει, ή και όχι, μετα-ανάλυση των δεδομένων της, δηλαδή στατιστική σύνθεση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, με σκοπό τον υπολογισμό μιας συνολικής εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Ο διαχωρισμός μεταξύ συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι απαραίτητος, γιατί αν και είναι πάντοτε επιθυμητό να ανασκοπείται λεπτομερώς το επιλεγέν μέρος της βιβλιογραφίας, από την άλλη μεριά ενδέχεται σε κάποιες περιπτώσεις να είναι ακατάλληλη ή και παραπλανητική η στατιστική ενοποίηση αποτελεσμάτων από διάφορες μελέτες.

Κύρια πλεονεκτήματα των μετα-αναλύσεων είναι η αποσαφήνιση θεμάτων ή πεδίων όπου υφίσταται αβεβαιότητα και η δυνατότητα που παρέχουν ως εναλλακτική επιλογή έναντι δαπανηρών κλινικών

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- Σαφής διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος
- Προσδιορισμός κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού
- Αναζήτηση και εντόπιση κατάλληλων εργασιών
- Επιλογή εργασιών
- Αποτίμηση μεθοδολογικής ποιότητας των πρωτογενών εργασιών
- Καταγραφή των δεδομένων
- Στατιστική ανάλυση των δεδομένων και παρουσίαση των αποτελεσμάτων
- Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

δοκιμών που απαιτούν τη στρατολόγηση μεγάλου αριθμού ασθενών, μειώνοντας ταυτόχρονα την πιθανότητα ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

## ΑΡΧΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΩΝ

Ο σχεδιασμός των συστηματικών ανασκοπήσεων και των μετα-αναλύσεων πρέπει να διέπεται από συγκεκριμένες αρχές, ώστε να αποφεύγονται σφάλματα που μπορεί να προέλθουν είτε από τον αποκλεισμό κατάλληλων μελετών, είτε από την αδόκιμη στατιστική ενοποίηση των αποτελεσμάτων των συμπεριλαμβανομένων εργασιών. Οι βασικές αρχές που παρατίθενται εδώ (πίνακας 1), αφορούν κυρίως στις συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών αλλά οι ίδιες αρχές πρέπει να εφαρμόζονται και για την ανασκόπηση άλλων επιδημιολογικών μελετών.

### 1. Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

Μια συστηματική ανασκόπηση ξεκινά πάντα με τη σαφή διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος στο οποίο επιδιώκεται να απαντήσει. Για παράδειγμα: αποτελεί η σουλφασαλαζίνη αποτελεσματική θεραπεία στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα;

## 2. Προσδιορισμός κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού

Επόμενο βήμα είναι η διατύπωση κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού στο πρωτόκολλο της συστηματικής ανασκόπησης. Ας ξαναγυρίσουμε στο παραπάνω παράδειγμα: θα συμπεριληφθούν κλινικές δοκιμές που είχαν ασθενείς με διαγνωσμένη αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ενώ θα πρέπει να αποκλειστούν εκείνες που στρατολόγησαν και ασθενείς με αδιαφοροποίητη σπονδυλοαρθροπάθεια. Επιπλέον, θα πρέπει να προσδιορίσουμε εκ των προτέρων αν θα συμπεριλάβουμε μόνο κλινικές δοκιμές στις οποίες η σύγκριση της σουλφασαλαζίνης έγινε έναντι εικονικού φαρμάκου ή και εκείνες στις οποίες η σύγκριση έγινε έναντι άλλου ενεργού θεραπευτικού μέτρου. Στα κριτήρια εισόδου θα πρέπει ακόμα να διευκρινίσουμε αν θα συμπεριλάβουμε μόνο τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές ή και άλλου σχεδιασμού επιδημιολογικές μελέτες. Η επιλογή των κριτηρίων έκβασης που χρησιμοποιήθηκαν στις πρωτογενείς μελέτες και βάσει των οποίων θα αποτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της σουλφασαλαζίνης στη συστηματική ανασκόπηση, αποτελεί επίσης σημαντικό σημείο το οποίο και θα πρέπει να διατυπώνεται ρητώς. Θα χρησιμοποιηθούν, για παράδειγμα, η ανακούφιση του άλγους, η λειτουργική βελτίωση, η συνολική εκτίμηση του ασθενούς ή του θεράποντος ιατρού για την πορεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, οι μεταβολές στους δείκτες φλεγμονής, οι μεταβολές στις απλές ακτινογραφίες του αξονικού σκελετού ή θα αποτιμηθεί η αποτελεσματικότητα βάσει σύνθετων κριτηρίων έκβασης, όπως το ASAS20;

## 3. Αναζήτηση και εντόπιση κατάλληλων εργασιών

Απαραίτητη προϋπόθεση της συστηματικής αναζήτησης κατάλληλων δημοσιεύσεων είναι ο καθορισμός όρων ευρετηριασμού. Στο παραπάνω παράδειγμα μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε ως λέξεις-κλειδιά: σουλφασαλαζίνη, θεραπεία, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Προκειμένου δε να αυξήσουμε την απόδοση της αναζήτησης, μπορούμε, εναλλακτικά, να χρησιμοποιήσουμε συνώνυμες

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ MEDLINE (PUBMED: [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/ENTREZ/QUERY.FCGI](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi))

- Εξαιρετικά εκτενής βάση δεδομένων (10.000.000 καταγραφές)
- 1966 - σήμερα
- 3.900 περιοδικά σε 40 γλώσσες
- Προστίθενται 400.000 αναφορές / έτος
- MeSH headings
- Αγγλόφωνες περιλήψεις για το 76% των αναφορών
- 88% των αναφορών αφορούν σε αγγλόφωνα άρθρα
- 52% των περιοδικών δημοσιεύονται στις Η.Π.Α.

φράσεις ή και συνδυασμό λέξεων ευρετηριασμού, όπως «και» / «ή» / «όχι», π.χ.: σουλφασαλαζίνη και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οπότε με το συνδυασμό αυτό θα ανακτηθούν εργασίες που αφορούν στη σουλφασαλαζίνη ως θεραπεία της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Η χρησιμοποίηση του διαζευκτικού «ή» (π.χ. σουλφασαλαζίνη ή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα) διευρύνει το πεδίο της αναζήτησης σε μελέτες που αφορούν είτε στη σουλφασαλαζίνη, είτε στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, φυσικά συμπεριλαμβάνοντας και εκείνες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η σουλφασαλαζίνη σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το πλεονέκτημα που προσφέρεται με αυτό το συνδυασμό είναι η επαύξηση της πιθανότητας ανάκτησης κατάλληλων δημοσιεύσεων αλλά με κόστος η αναζήτηση να πραγματοποιείται σε μεγαλύτερο αριθμό εργασιών.

Πρόσθετο βασικό στοιχείο μιας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί η λεπτομερής περιγραφή της μεθοδολογίας εντόπισης των εργασιών, η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων. Οι κυριότερες πηγές για τις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις είναι οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, με προέχουσες τις ακόλουθες: Medline, Embase, Cochrane Library. Η ηλεκτρονική βάση Medline (πίνακας 2) καλύπτει

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ EMBASE

- Εκτενής βάση δεδομένων (8.000.000 καταγραφές)
- 1974 - σήμερα
- 4.000 περιοδικά από 70 χώρες
- Προστίθενται 415.000 αναφορές / έτος
- Αγγλόφωνες περιλήψεις για το 80% των αναφορών
- Καλύτερη κάλυψη περιοδικών του φάσματος της φαρμακολογίας και ψυχιατρικής
- Καλύτερη κάλυψη περιοδικών που δημοσιεύονται σε Ευρωπαϊκές χώρες
- 34% αλληλοεπικάλυψη με MEDLINE

10.000.000 αναφορές, περιλαμβάνει σχεδόν 4.000 περιοδικά που καλύπτουν τη χρονική περίοδο από το 1966 έως σήμερα, ενώ προστίθενται 400.000 νέες αναφορές ετησίως. Εντούτοις, τα μισά και πλέον περιοδικά που συμπεριλαμβάνονται στο Medline δημοσιεύονται στις Η.Π.Α. Η Embase (πίνακας 3) αποτελεί εξίσου εκτενή βάση δεδομένων και καλύπτει τη χρονική περίοδο από το 1974 έως σήμερα. Παρέχει, συγκριτικά με το Medline, καλύτερη κάλυψη των περιοδικών του φάσματος της φαρμακολογίας και της ψυχιατρικής καθώς και περιοδικών που δημοσιεύονται σε ευρωπαϊκές χώρες. Αν και η πρόσβαση δεν είναι ελεύθερη, η αναζήτηση κατάλληλων άρθρων οφείλει να γίνεται και σε αυτή τη βάση δεδομένων καθώς υπάρχει μόνο κατά το 1/3 αλληλοεπικάλυψη με το Medline<sup>4</sup>. Η Cochrane Library (Cochrane: <http://www.cochrane.org>) αποτελεί την πληρέστερη πηγή δεδομένων για συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Περιλαμβάνει περισσότερες από 270.000 καταγραφές κλινικών δοκιμών. Το αποτέλεσμα αυτό υπήρξε προϊόν μιας εξαιρετικά επίπονης προσπάθειας που ξεκίνησε το 1993. Μέχρι τότε υπήρχαν μόλις 19.000 κλινικές δοκιμές στο Medline ανακτώμενες ως τέτοιες. Μετά από ανασκόπηση συνολικά 350.000 καταγραφών

στο Medline και την Embase, επαναπροσαρτήθηκαν περισσότερες από 100.000 κλινικές δοκιμές.

Άλλες δυνητικές πηγές δεδομένων αποτελούν οι βιβλιογραφικές αναφορές των ανακτηθέντων κατάλληλων εργασιών, η επικοινωνία με τους πρωτογενείς ερευνητές και, πιθανώς, η ονομαζόμενη «γκρίζα βιβλιογραφία», που περιλαμβάνει περιλήψεις δημοσιευμένες σε συνέδρια και συνεχιζόμενες ή μη δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές. Χρήσιμοι δικτυακοί τόποι για την ανεύρεση περιλήψεων δημοσιευμένων σε συνέδρια είναι οι ακόλουθοι: American College of Rheumatology: <http://www.rheumatology.org/annual/abstracts/search.asp>, EULAR: <http://www.abstracts2view.com/eular>, British Society of Rheumatology: [http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/vo145/suppl\\_1/index.dt](http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/vo145/suppl_1/index.dt).

Όμως, η ανάκτηση τέτοιων δεδομένων είναι δυσχερής, ενώ η μεθοδολογική τους ποιότητα είναι επίσης δύσκολο να εκτιμηθεί. Αποδεικτικό αυτού είναι το γεγονός πως μόλις το 33% των μετα-αναλύσεων εμπεριέχουν κάποια μορφή μη πλήρως δημοσιευμένων εργασιών. Ωστόσο, φαίνεται πως ο αποκλεισμός της μη δημοσιευμένης βιβλιογραφίας από τις συστηματικές ανασκοπήσεις και τις μετα-αναλύσεις σχετίζεται με 15% περίπου υπερεκτίμηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας<sup>5</sup>.

#### 4. Επιλογή των εργασιών

Δεδομένου ότι οι αποφάσεις σχετικά με το συνυπολογισμό ή τον αποκλεισμό εργασιών ενέχουν βαθμό υποκειμενικότητας, είναι απαραίτητο η καταλληλότητα ή μη των δημοσιεύσεων να κρίνεται από δύο τουλάχιστον ερευνητές. Οι δε διαφωνίες που πιθανώς να προκύψουν μπορούν να επιλύονται είτε με συζήτηση, είτε από τρίτο ερευνητή. Ακολούθως, πρέπει να αναφέρεται ο αριθμός όπως και τα αίτια αποκλεισμού εργασιών από τη συστηματική ανασκόπηση.

#### 5. Αποτίμηση μεθοδολογικής ποιότητας των πρωτογενών εργασιών

Η μεθοδολογική επάρκεια των πρωτογενών μελετών που κρίθηκαν κατάλληλες για τη συ-

σηματική ανασκόπηση θα πρέπει και πάλι να αξιολογείται από δύο τουλάχιστον ερευνητές. Υπάρχουν, περίπου, 40 σύνθετες κλίμακες ποιοτικής αποτίμησης της μεθοδολογικής αρτιότητας των κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, η χρήση τους είναι προβληματική καθώς εμπεριέχουν η καθεμία διαφορετικά ποιοτικά κριτήρια με ποικίλλουσα βαρύτητα το καθένα, ώστε τελικά διαφέρουσες κλίμακες να οδηγούν εν πολλοίς σε αντιφατικά αποτελέσματα. Γι' αυτό φαίνεται προτιμότερη η αξιολόγηση των εργασιών βάσει επιμέρους ποιοτικών κριτηρίων. Σημαντικά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά που πρέπει να ελέγχονται στις κλινικές δοκιμές είναι:

α) η απόκρυψη ή μη του ενεργητικά τυχαίου καταμερισμού των θεραπευτικών μέτρων (concealment of treatment allocation),

β) η τυφλή ή μη αποτίμηση της έκβασης (blinding) και

γ) ο χειρισμός των ασθενών που χάνονται κατά την παρακολούθηση (attrition bias)<sup>6,7</sup>.

Κι αυτό διότι ανεπαρκής απόκρυψη του καταμερισμού των θεραπευτικών μέτρων στους ασθενείς αλλά και η έλλειψη τυφλής αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας σχετίζεται με επαύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος<sup>8,10</sup>.

## 6. Καταγραφή των δεδομένων

Η καταγραφή των δεδομένων πρέπει να γίνεται σε προσχεδιασμένη φόρμα, ενώ η άντληση των απαραίτητων στοιχείων από τις πρωτογενείς εργασίες πρέπει να πραγματοποιείται και πάλι από δύο τουλάχιστον ερευνητές, ώστε να ελαχιστοποιηθούν δυννητικά σφάλματα.

## 7. Στατιστική ανάλυση των δεδομένων, Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Η βασική μεθοδολογία της μετα,ανάλυσης χρησιμοποιεί ένα σταθμισμένο μέσο όρο των επιμέρους αποτελεσμάτων, στον οποίο οι κλινικές δοκιμές με τους περισσότερους ασθενείς έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα από ό,τι οι μικρότερες<sup>11</sup>. Το αποτέλεσμα κάθε μιας από αυτές πρέπει να εκφράζεται με τυποποιημένο τρόπο ώστε να

είναι εφικτή η σύγκριση μεταξύ τους. Αν το τελικό σημείο έκβασης είναι δυαδικό, τότε συνήθως υπολογίζεται ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) ή ο λόγος συμπληρωματικών αναλογιών (odds ratio)<sup>11</sup>. Πρόσθετοι αλλά ιδιαίτερα χρήσιμοι υπολογισμοί στην κλινική πράξη, είναι η μείωση του απόλυτου κινδύνου και ο αριθμός των ασθενών που χρειάζεται να λάβει θεραπεία ώστε να ωφεληθεί ένας. Όταν το τελικό σημείο έκβασης είναι συνεχές και οι μετρήσεις είναι στην ίδια κλίμακα σε όλες τις κλινικές δοκιμές, τότε υπολογίζεται η μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας και ελέγχου. Αν, όμως, οι μετρήσεις έχουν γίνει σε διαφορετική κλίμακα, τότε η διαφορά υπολογίζεται σε μονάδες σταθεράς απόκλισης (standard deviation units)<sup>11</sup>. Η ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των πρωτογενών μελετών δηλαδή η σημαντική διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων τους, ελέγχεται με στατιστικές δοκιμασίες (tests for heterogeneity), ενώ η διερεύνηση δυννητικών της αιτιών με τη χρησιμοποίηση γραφημάτων (funnel plots) είναι εξίσου απαραίτητη<sup>11</sup>. Η σύνθεση των επιμέρους δεδομένων στη μετα,ανάλυση γίνεται με μοντέλα σταθερών (fixed effects model) και τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model). Η χρησιμοποίηση μοντέλων τυχαίων αποτελεσμάτων είναι καταλληλότερη όταν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των πρωτογενών εργασιών<sup>11</sup>. Επιπρόσθετα, η ισχύς των αποτελεσμάτων μιας μετα,ανάλυσης πρέπει να εξετάζεται πάντοτε υπό διάφορες συνθήκες, με ανάλυση ευαισθησίας. Η αθροιστική μετα,ανάλυση προσφέρει το πλεονέκτημα του αναδρομικού προσδιορισμού του χρονικού σημείου στο οποίο η αποτελεσματικότητα ενός θεραπευτικού μέτρου άγγιξε το όριο της στατιστικής σημαντικότητας, δηλαδή το πότε μια θεραπεία μπορούσε να είχε εισαχθεί στην κλινική πράξη λόγω τεκμηριωμένης δράσης.

Στην παρουσίαση των αποτελεσμάτων παρατίθεται αρχικά ο ακριβής αριθμός των ανακτηθέντων άρθρων που προέκυψε από τους διάφορους συνδυασμούς όρων ευρετηριασμού. Ακολούθως, παρέχεται ο αριθμός και οι αιτίες αποκλεισμού

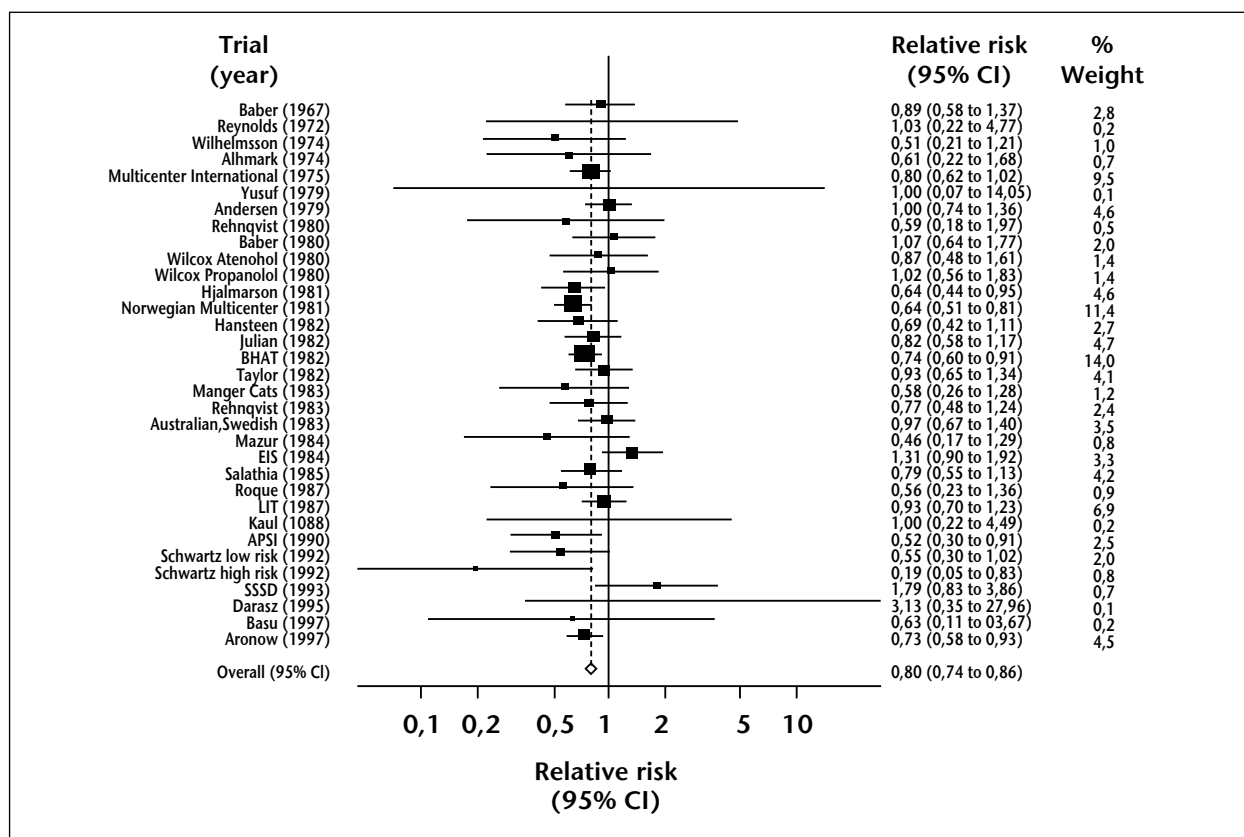
Reference/year, country	Ethnic group	No. of SLE patients		No. of non-SLE controls	R allele frequency		
		Total	Analyzed (nephritis/non-nephritis)		Nephritis	Non-nephritis	Non-SLE controls
Salmon et al (4)/1996, US	African American	257	257 (117/140)	139	0.64	0.58	0.47
	Caucasian American	266	266 (115/151)	103	0.51	0.52	0.50
Botto et al (12)/1996, UK	English	215	215 (31/184)	259	0.50	0.57	0.55
	Afro-Caribbean	70	70 (16/54)	77	0.59	0.63	0.55
	Chinese	46	46 (not provided)	49	Not provided	Not provided	0.31
Smyth et al (13)/1997, UK	English/other Caucasian†	81	81 (19/62)	66	0.47	0.60	0.53
	Greek	42	42 (19/23)	52	0.50	0.46	0.38
Song et al (6)/1998, Korea	Korean	73	73 (44/29)	64	0.52	0.48	0.37
Manger et al (10)/1998, Germany	German	108	108 (47/61)	187	0.53	0.40	0.49
Koene et al (14)/1998, Netherlands	Dutch/American	70	70 (45/25)	87	0.53	0.54	0.47
Hatta et al (15)/1999, Japan	Japanese	81	76 (52/24)	217	0.18	0.25	0.20
Norsworthy et al (7)/1999, UK	Multinational, mainly Caucasian	195	195 (71/124)	283	0.68	0.54	0.55
Yap et al (17)/1999, Malaysia	Chinese	175	175 (122/53)	108	0.41	0.40	0.45
	Malay	50	50 (23/27)	50	0.26	0.41	0.37
Oh et al (18)/1999, US‡	African American	77	63 (46/17)	69	0.59	0.44	0.57
Dijstelbloem et al (11)/2000, Netherlands	Dutch	230	230 (108/122)	154	0.52	0.54	0.47
Michel et al (31)/2000, France	French	80	80 (23/57)	183	0.46	0.61	0.44
D'Alfonso et al (19)/2000, Italy	Italian	172	84 (25/59)	87	0.38	0.43	0.44
Sato et al (32)/2001, Japan	Japanese	90	90 (83/7)	96	0.56	0.50	0.38
Zuniga et al (8)/2001, US	Mexican/Central American	67	67 (46/21)	53	0.63	0.67	0.53
Seligman et al (33)/2001, US	Caucasian American	286	262 (76/186)	-	0.55	0.54	-
	Mexican	116	103 (48/55)	-	0.55	0.60	-
	Asian	101	97 (57/40)	-	0.48	0.51	-
	African American	71	61 (30/31)	-	0.50	0.56	-
Yun et al (9)/2001, Korea	Korean	300	299 (142/157)	197	0.41	0.33	0.33

**Εικόνα 1.** Παρουσίαση αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης. Πίνακας με τα χαρακτηριστικά και τα δεδομένα των πρωτογενών μελετών που συμπεριλήφθηκαν σε μετα-ανάλυση που διερεύνησε τη σημασία του πολυμορφισμού R/H131 του Fcγ υποδοχέα τύπου IIa, για την εκδήλωση συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου και νεφρικής προσβολής (Karassa FB et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1563-71).

άρθρων μετά τον έλεγχο του τίτλου ή της περίληψης καθώς και εκείνων που αποκλείστηκαν μετά από πλήρη ανασκόπηση της δημοσίευσης. Η παρουσίαση των χαρακτηριστικών και των επιμέρους αποτελεσμάτων αποτελούν ουσιώδη στοιχεία μιας μετα ανάλυσης (εικόνα 1) ώστε ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης να μπορεί να αναπαράγει το ποσοτικό της στοιχείο. Εναλλακτικά, τα αποτελέσματα μπορούν να αποτυπωθούν σε γράφημα, το οποίο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο γιατί παρέχει μια άμεση εκτίμηση για την ύπαρξη ή μη ετερογένειας.

Στην εικόνα 2, παρατίθενται οι κλινικές δοκιμές που αφορούν στη χορήγηση β,αναστολέων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Κάθε κλινική δοκιμή αναπαρίσταται με ένα μαύρο τετράγωνο και μια οριζόντια γραμμή που αντι-

στοιχούν στο αποτέλεσμα και το 95% διάστημα αξιοπιστίας. Ο ρόμβος στο κάτω μέρος του γραφήματος αντιστοιχεί στο συνολικό αποτέλεσμα της μετα,ανάλυσης ενώ η κάθετη συνεχής γραμμή στη μη αποτελεσματικότητα (σχετικός κίνδυνος = 1). Αν το διάστημα αξιοπιστίας κάποιας κλινικής δοκιμής περιλαμβάνει το 1, τότε δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα του δοκιμαζόμενου θεραπευτικού μέτρου από τη θεραπεία στην ομάδα ελέγχου. Η επιφάνεια που καλύπτει κάθε τετράγωνο αντιστοιχεί στη βαρύτητα που έχει η συγκεκριμένη μελέτη στη μετα,ανάλυση. Η θεώρηση του γραφήματος στην εικόνα 2, δείχνει έλλειψη σημαντικής ετερογένειας, καθώς τα διαστήματα αξιοπιστίας των κλινικών δοκιμών αλληλεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό.



**Εικόνα 2.** Διαγραμματική παρουσίαση αποτελεσμάτων μετα-ανάλυσης. Forest plot που αφορά στη συνολική θνητότητα σε κλινικές δοκιμές χορήγησης β, αναστολέων για τη δευτερογενή πρόληψη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Freemantle N et al. BMJ 1999; 318:1730-7).

## 8. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Η ορθή απόδοση των αποτελεσμάτων μιας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης προϋποθέτει γνώση των περιορισμών τους που αφορούν, κυρίως, στη μεθοδολογική ποιότητα των πρωτογενών μελετών και στη δυνητική παρουσία συστηματικών σφαλμάτων. Η πτωχή μεθοδολογική ποιότητα των εργασιών μιας συστηματικής ανασκόπησης μπορεί να υπονομεύσει την αξιοπιστία των ευρημάτων της<sup>7</sup>. Συστηματικά σφάλματα μπορούν, επίσης, να παραποιήσουν τα ευρήματα μιας συστηματικής ανασκόπησης, λόγω του ότι εργασίες με στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα είναι περισσότερο πιθανό να δημοσιευθούν, να δημοσιευθούν χωρίς καθυστέρηση, να δημοσιευθούν σε αγγλόφωνα

περιοδικά όπως και να λάβουν αναφορές, με αποτέλεσμα να μπορούν να ανακτηθούν και να συμπεριληφθούν πολύ πιο εύκολα στις ανασκοπήσεις συγκριτικά με εκείνες που δεν καταλήγουν σε στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα<sup>12,15</sup>. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει, επιπρόσθετα, να πραγματεύεται θέματα όπως η ισχύς τους, η δυνατότητα εφαρμογής τους στην κλινική πράξη, το αν ενέχουν οικονομικές συνέπειες ή αν αποτελούν έναυσμα για διεξαγωγή νέων κλινικών δοκιμών στο μέλλον.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις συνιστούν τη βέλτιστη τρέχουσα μέθοδο προκειμένου να συνοψίσει κανείς τα βιβλιογραφικά δεδομένα

αναφορικά με την αποτελεσματικότητα αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες χορηγούμενων θεραπευτικών μέτρων. Η πραγμάτωση υψηλής ποιότητας συστηματικών ανασκοπήσεων απαιτεί τη συμμόρφωση με συγκεκριμένες αρχές, ώστε να αποφευχθούν συστηματικά και τυχαία σφάλματα. Δυσνητικοί περιορισμοί των συστηματικών ανασκοπήσεων είναι η ανεπαρκής μεθοδολογική ποιότητα των πρωτογενών εργασιών και τα συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης.

## ABSTRACT

### Principles of and methodology for systematic reviews

F.B. Karassa

*Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School, University Of Ioannina*

Systematic reviews allow for a more objective appraisal of the evidence than traditional narrative reviews and may contribute to resolve uncertainty as also demonstrate the lack of adequate evidence and thus identify areas where further studies are needed. Meta-analysis, if appropriate, will enhance the precision of estimates of treatment effects, leading to reduced probability of false negative results. The formulation of the review question, the definition of eligibility criteria for trials to be included, a comprehensive search for such trials and an assessment of their methodological quality, are central to high quality reviews. Specific methodological aspects such as concealment of treatment allocation, blinding of outcome assessment and handling of attrition should be assessed individually in clinical trials. Still, there are many ways in which bias can be introduced in reviews and meta-analyses of controlled clinical trials. If the methodological quality of trials is inadequate then the findings of reviews may be compromised. Publication bias can also distort findings because trials with statistically significant results are more likely to get published and more likely to be published without delay, than trials without significant results.

*Hellenic Rheumatology 2006;17(4):289-297*

**Key words:** *systematic review, meta-analysis, methodology.*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106(3):485-8.
2. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305(6844):15-9.
3. Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA* 1990; 263(10):1392-5.
4. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R et al. Should meta-analysts search Embase in addition to Medline? *J Clin Epidemiol* 2003; 56(10):943-55.
5. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet* 2000; 356(9237):1228-31.
6. Juni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* 1999; 282(11):1054-60.
7. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323(7303):42-6.
8. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; 309(22):1358-61.
9. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273(5):408-12.
10. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352(9128):609-13.
11. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG (eds). *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. London: BMJ Books, 2001, pp. 285-312.



12. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; 315(7109):640-5.
13. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992; 267(3):374-8.
14. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998; 279(4):281-6.
15. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation and the integrity of medical research. *Lancet* 1996; 347(9007):1024-6.