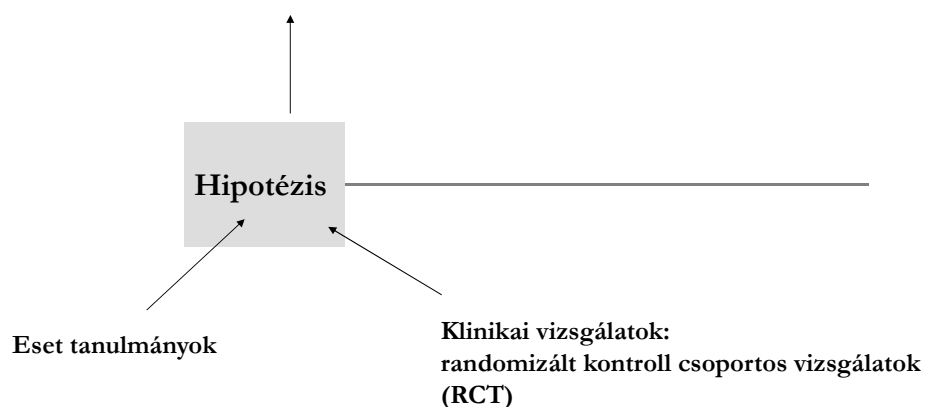


# Szisztematikus irodalom-elemzés, metaanalízis

Dr. Mészáros Ágnes

GYÓGYSZERÜGYI SZERVEZÉSTAN 2014. március 24.

## Ötlet vs. Evidencia



## Klinikai VIZSGÁLATOK

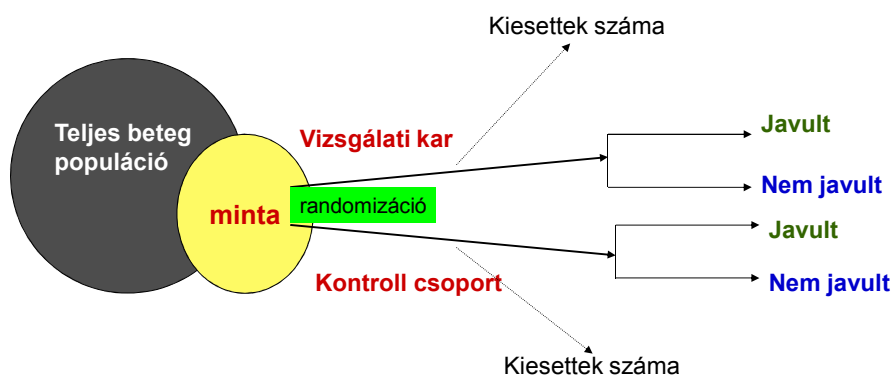
- Cél adott hipotézis bizonyítása, azaz:
  - Gyógyszer hatásos, hatékony
  - Terápiás beavatkozás hatásos, hatékony
  - Rizikó faktor(ok) leírása, a köztük lévő összefüggés feltárása

az egészség helyreállítása, megőrzése érdekében!

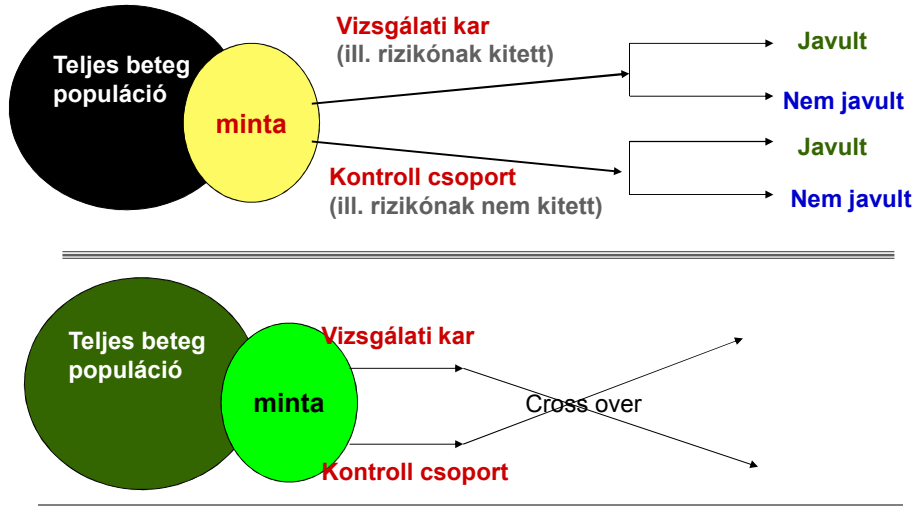
Általános megállapítások, limitált adatok alapján!!!

## Hogyan?

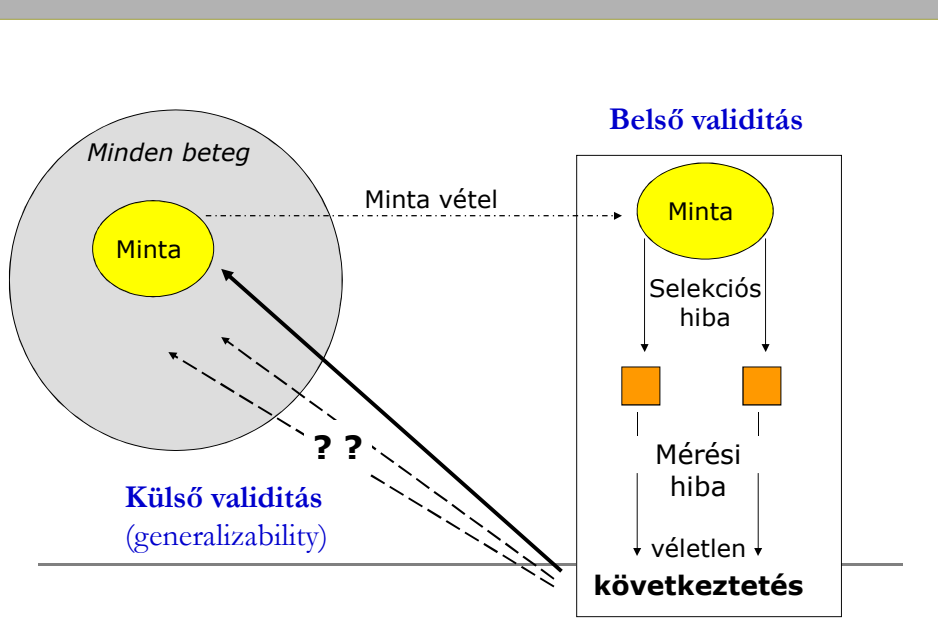
## RCT/ CT



## Eset kontroll vizsgálat, Cross over vizsgálat (Cohort vizsg.)



## Belső, külső validitás (Internal, external validity)



- **Statisztikai szignifikancia:**

**$H_0$ : a két csoport között nincs különbség!**

**$p=0,05$**

**20-ból 1 esetben van különbség a véletlen okán.**

- **Klinikai szignifikancia, klinikailag releváns:**

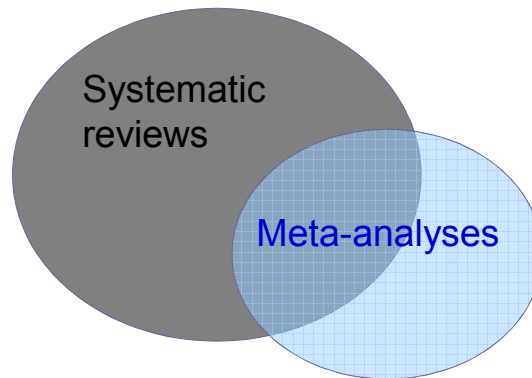


**EBM**



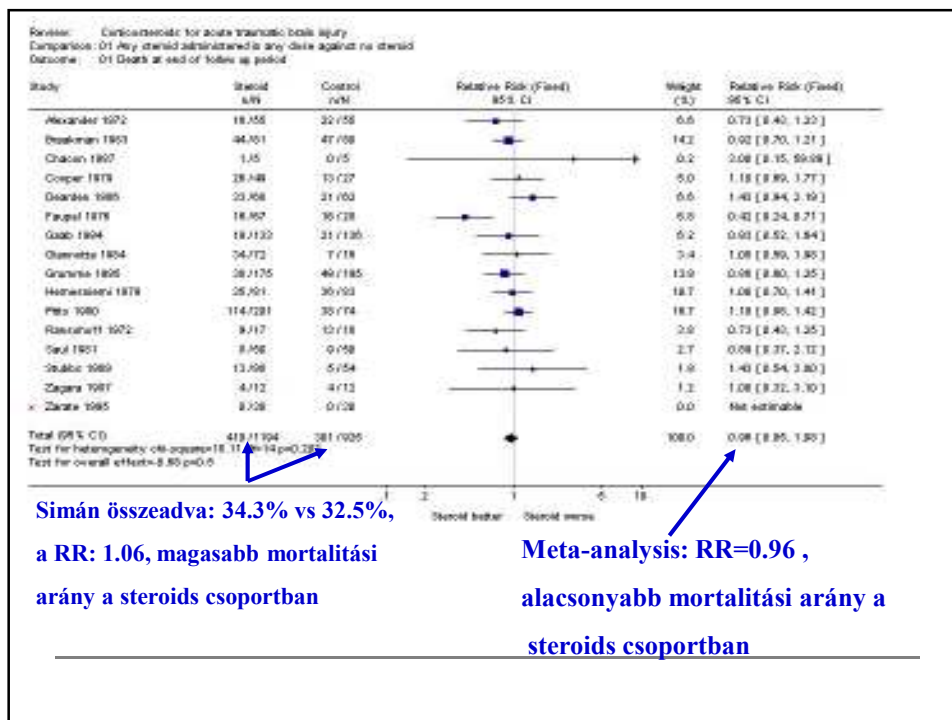
## Mi is a Meta-analízis?

*A szisztematikus irodalom elemzés egy opcionális része !!!*



## Mi is az a meta-analysis?

- „**az átlag**” kiszámításának a „tudománya”
- Meghatározza az átlagot (gyakori hatást, a kimenetet) a vizsgálatok alapján
- Jelentősen javítja az eredmény pontosságát, megbízhatóságát azáltal, hogy minden elérhető adattal számol
- Klinikailag fontos, ám viszonylag kis hatások jelenlétét/ hiányát bizonyíthatja
- **Legalább 7-10 RCT**



## Szisztematikus irodalom-elemzés

- Explicit, strukturált, előre meghatározott kritérium rendszeren alapuló irodalom kutatás.

(Antman 1992, Oxmann 1993.)

## A Szisztematikus irodalom (Systematic Review) elemzés folyamata és lépesei

- **Olyan strukturált folyamat, mely több lépésre terjed ki:**
  - Pontosan definiált kérdés (vizsgálati protokoll)
  - Strukturált adat/ evidencia keresés
  - Megfelelő (hiba nélküli) publikáció/evidencia kiválasztása
  - A kapott evidenciák kritikus értékelése
  - Adatok összesítése
  - Eredmények összefoglalása
  - Publikáció /riport

## Szisztematikus irodalom-elemzés

### A protokoll

- Háttér
- Célok
- Kutatási koncepció (stratégiája)
- Vizsgálatok (RCT) beválasztási kritériumai, keresési koncepció/ folyamat leírása
- Vizsgálatok minőségi kritériumainak elemzési szempontjai
- Adatok elemzése, szintetizálása
- Időterv

## A háttér

- Betegek
  - Megbetegedés jellemzői, betegség lefolyása,
  - Pathophysiologia
  - Terápiás lehetőségek
  - Jelen tudományos ismeretek
- 

## Célok; a kutatás kérdés feltevése

### **PICO**

- **P**opulation/ participants
  - **I**nterventions
  - **C**omparators
  - **O**utcomes
  - (Study designs)
-



## Példa 1

- Mely gyógyszerek hatásosak a pszichiátriai megbetegedések kezelésére?
- 

## Példa 1

- Mely gyógyszerek hatásosak a pszichiátriai megbetegedések kezelésére?
  - Nagyon rossz a kérdés ☹ !
  - Túl tág
  - Több évre lenne szükség a megválaszolásához
  - Szűkíteni kell!
-

## Példa 2

- Melyek az anti-pszihitikumok hatásai schizophreniában szenvedő betegeknél?
- 

## Példa 2

- Cél csoport (beteg populáció): azon betegek akiket schizophrenia-val diagnosztizáltak
    - (hogyan? társbetegségek? életkor ?)
  - beavatkozás: atipikus antipszihotikumok  
vs ...  
hagyományos antipszihotikumok? Placebo? Egymáshoz?
-

## Példa 2

- Következmények:
  - terápiás válasz (hogyan határozzuk meg?);
  - relapszus megelőzése?;
  - mellékhatások?;
  - társadalmi khatások, következmények?;
  - gazdasági következmények?
  
- Vizsgálati típusok:
  - RCTs?
  - Mellékhatást vizsgáló elemzések?
  - Gazdasági elemzések?

## Példa 3

Hogyan hat a folyamatosan szedett gyógyszeres terápia hosszútávon a mortalitásra és morbiditásra idős betegeknél akik enyhe és közepesen súlyos hypertóniában szenvednek?

**„To assess the effects of [intervention or comparison] for [health problem] in [types of people, disease or problem and setting if specified]”.**  
(Cochrane Hand book 5.0.2.)

### Példa 3

Enyhe, közepesen súlyos hipertónia :

- szisztolés érték: >140 mmHg,
- diasztolés érték: >90 mmHg

### Példa 3

Betegek / módszerek

- Járó betegek
- > 60 év
- Ország? Etnikum? stb.

## Példa 3

Terápiás lehetőségek:

- ACE inhibitorok
- Angiotensine receptor antagonisták
- Beta blokkolók
- Calcium csatorna blokkolók
- Diuretikumok
- Placebo

## Példa 3

Eredmények/ következménye:

- Hosszútáv:  $\geq 1$  év
- Morbiditás: fatális stroke, nem-fatális stroke, MI, szívelégtelenség
- Mortalitás: össz-halálozás, cardiovasculáris mortalitás

## Példa 3

### Vizsgálatok beválasztási kritériumai

- Megfeleljen a megfogalmazott célnak/ kérdésnek
- Módszertani
  - RCT
  - Randomizált vizsgálatok
  - Kontroll csoportos vizsgálatok
  - Megfigyelésen (observational) vizsgálatok

## Irodalom kutatás

- **Mit, hol, hogyan ???**
- Milyen közleményt
- Milyen adatbázisokban
- Maga az irodalom kutatás lépései a végső dokumentum egy melléklete

## Lehetséges források (hol?)

- Elektronikus adatbázisok
    - Medline, Embase ...
    - Speciális „trial registers” pl.: Cochrane Clinical Trials
  - Egyéni kutatások
  - Cikk irodalmi hivatkozásai
  - Személyes beszélgetések
  - Gyógyszergyárak
  - „Grey literature”
- 

## Közlemények beválasztási kritériumai (mit?)

- Az irodalom elemzés céljának megfelelő
  - Pl. betegcsoport/ vizsgálati populáció, terápiás beavatkozás, kimenetek, vizsgálat módszertana
  - Beválasztási és kizárási kritériumok
  - A kiválasztási folyamat pontos meghatározása (bírálok/ reviewer számas, mi történik ellentétes vélemény esetén)
-

## Cikkek minőségi kritériumainak felmérése (mit?)

- Mi a minőségi kritériumok meghatározásának a célja?
  - Kiválasztás miatt? Adatok szintetizálása céljából?
  - Megfelelő „checklist” kiválasztása
  - Kik, hányan végzik....
- 

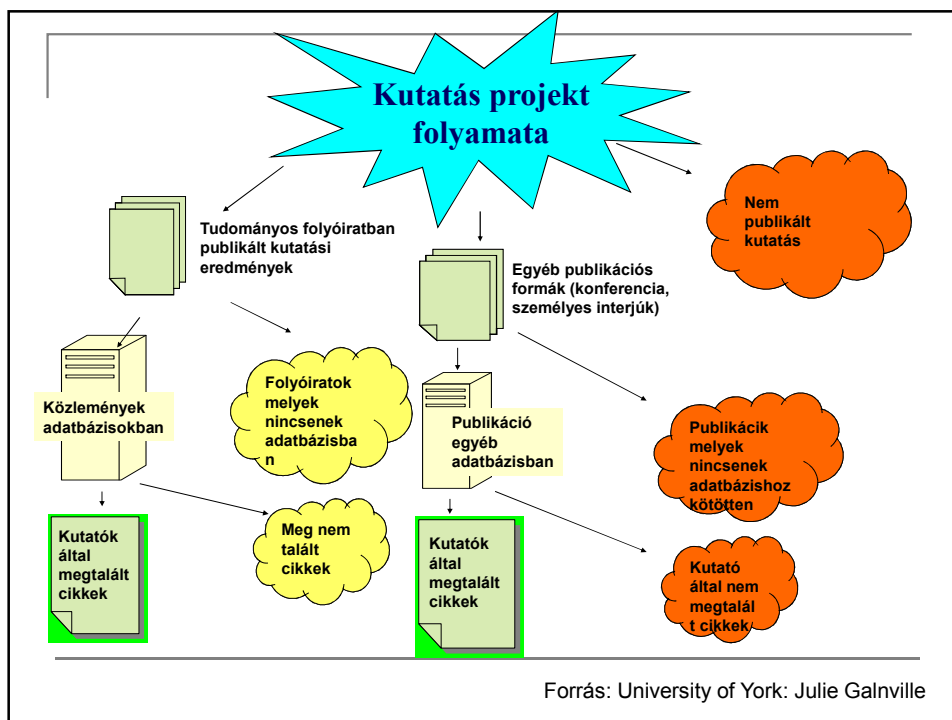
## Adatok szintézise (hogyan?)

- Mely eredményeket?
  - Hogyan vonhatóak össze az adatok? „Pooling”?
  - Hogyan lehet a vizsgálatok heterogenitását kezelni?
  - Milyen érzékenység vizsgálatokat terveznek?  
Alcsoport (subgroup) elemzések?
  - Eredmények ismételtetése.
-



## Lehetséges hiba források....

- Nagyon sok vizsgálatot nem publikálnak.....
- Nagyon sok vizsgálatot nem szakmai folyóiratban publikálnak
- Nagyon sok folyóirat nem jelenik a különböző "nagy" adatbázisokban
- A keresési stratégia nem megfelelő, általa nem lehet a cikkeket beazonosítani
  - A kutatás nem a kutatási stratégia során meghatározottak szerint került leírásra a szerző által (kulcs szavak)
  - A kutatás nincs (kézenfekvő) adatbázisokban regisztrálva



## A keresés során a hiba lehetőséget szeretnénk minimalizálni

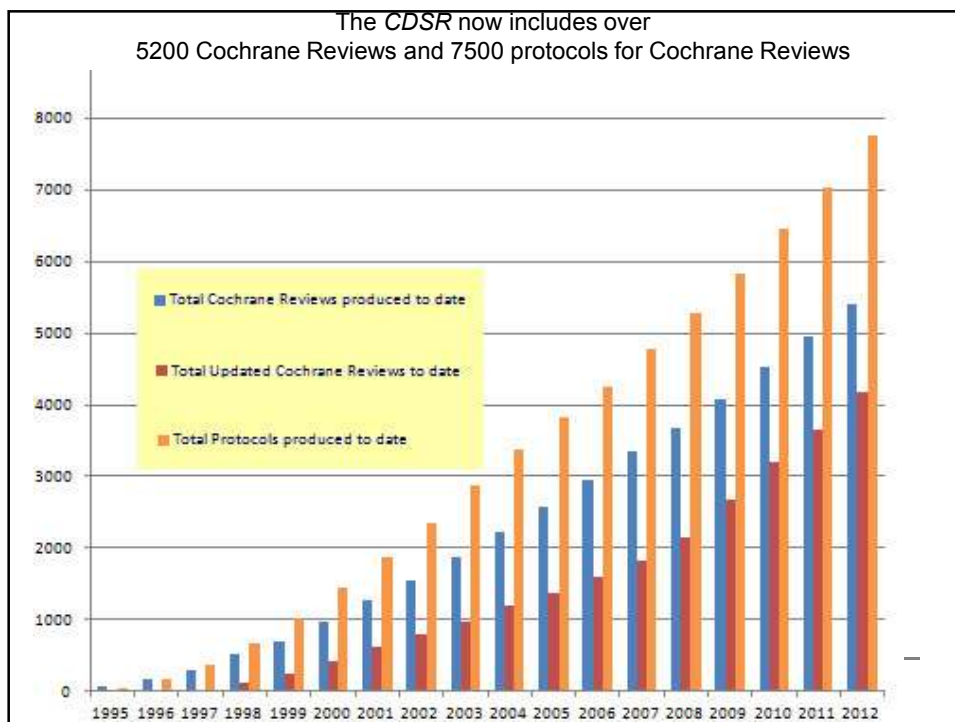
- Publikációs hiba
  - Pozitív eredmények
  - Hopewell S et al (2006).
    - A publikált vizsgálatok nagyobb, komolyabb vizsgálatok, jelentősen jobb terápiás hatást bizonyítanak mint amelyeket nem publikáltak
- Nyelvi hiba
  - Pozitív eredményeket sokkal inkább angolul publikálnak
- Földrajzi hiba – fejlett országokban végzett és publikált vizsgálatok

## RCT-k megtalálása

- **Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)**
  - Cochrane Library része
  - A következő adatbázisokon alapul
    - Medline
    - Embase
    - „kézi keresés”
    - Konferencia előadások/ absztrakt-ok
  - 500,000 records, folyamatosan bővül
- **Adatbázisok: MEDLINE, EMBASE**

## Cochrane

- Archie Cochrane brit epidemiológus: első metaanalízis
- 1992
- Profit érdektelt nemzetközi szervezet
- Cochrane kollaboráció
  - The Cochrane Controlled Trial Register
  - The Cochrane Database of Systemic Reviews



## Medline

- 1966 óta
  - National Library of Medicine, Washington US
  - Több mint 3900 folyóirat
  - 7500 cikk/ hetente
  
  - MeSH: medical subject headings
    - Olyan tárgyszó ami a közleménytartalmának leírására szolgál
- 

## Egyéb

- **Aidslite:** HIV kutatás; 1980: -
  - **Cats:** munkaegészségügy, rehabilitáció, palliatív és alternatív medicina; 1985: -
  - **Cancerlit:** onkológia; 1963: -
  - **Heed:** egészségügyi gazdaságtani kutatások; 1995: -
  - **PsycINFO:** pszichológiai tudományos folyóiratok; 1967: -
-

## PICO gyakorlati alkalmazása

### Az ACE inhibitorok klinikai és költség-hatékonysága hypertonia kezelésében:

<b>P</b>	people, hipertóniások
<b>I</b>	ace inhibitorok
<b>C</b>	comparator terápia
<b>O</b>	vérnyomás csökkenés, életminőség
<b>Limits</b>	korlátok: adatok, országok...?
<b>Study designs</b>	– RCTs, gazdasági elemzések

## Hogyan tervezzük meg az irodalom keresésünk?

<b>P</b>	<b>I / C</b>	<b>S</b>
Hypertension	Ace inhibitors	Randomized controlled trials
Hypertensives	•Captopril	Controlled clinical trials
Raised blood pressure	•Enalapril	Economic evaluations
High blood pressure	•Fosinopril	.....
.....	•Lisinopril	
	•Perindopril	
	•62571-86-2 (RN for captopril)	
	•.....	

## Keresési stratégia

Kulcs szavak:

1. Ace inhibitor(s) OR Captopril OR Enalapril OR Fosinopril OR Lisinopril OR Perindopril OR 62571-86-2
  - azaz minden gyógyszernév, generikum
2. Hypertension OR raised blood pressure OR high blood pressure
3. 1 AND 2

vagy

MeSH

+ Filterek (időtáv, nyelv....)

---

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)



“I’m sorry, Maam, but medical science still  
has a lot to learn about missing arms.”