



University of Thessaly

School of Health Sciences - Faculty of Medicine

MSc Program: "Research Methodology in Biomedicine, Biostatistics & Clinical Bioinformatics"

Master of Science Thesis

"Assessment of the reporting quality of Meta-analysis of Randomized Controlled Trials in treatment of wet age-related macular degeneration published from 2015 to 2020 using the PRISMA statement"

by

Georgios Stergiopoulos

"Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των μετα-αναλύσεων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με την θεραπεία στην υγρού τύπου ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας δημοσιευμένων από το 2015 έως το 2020 χρησιμοποιώντας τη δήλωση PRISMA"

Τριμελής Επιτροπή:

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δοξάνη Χρυσούλα, Επιστημονικός Συνεργάτης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής

September / Σεπτέμβριος 2023

Abstract

Introduction: Age-related macular degeneration (AMD) is a basic cause of blindness worldwide. AMD consists of two types, dry AMD and wet or neovascular AMD, with the last causing faster and more serious vision loss. In treatment choices, there are intravitreal anti-VEGF injections in order to restore vision.

Objectives: Assessment of the aforementioned quality for the period 2015-2020 using the PRISMA statement and identification of factors that are associated with high-reporting quality.

Methods: PubMed and other data bases were searched for meta-analysis and Randomized Controlled Trials and meta-analysis of them involving wet type of age-related macular degeneration (neovascular AMD). The PRISMA statement was used to assess the reporting quality of chosen studies.

Results: The mean of overall adherence to the PRISMA statement was 69.52%. The mean of the studies' PRISMA score was 18.05 with SD 2.58. The adherence's mean to "Methods" was 70.6%, to "Results" was 73.86%. Statistical analysis did not present any significant results.

Discussion: The reporting quality of meta-analysis was not that adequate and further improvement is required.

KEY WORDS: AMD, anti-VEGF, PRISMA, meta-analysis, RCTs, neovascularization, quality

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας είναι μία βασική αιτία τύφλωσης παγκοσμίως. Διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, την ξηρή και την υγρή ή νεοαγγειακή με την τελευταία να προκαλεί πιο ταχεία και σοβαρή έκπτωση όρασης. Στις θεραπευτικές επιλογές βρίσκονται οι anti-VEGF ενδοουλοειδικές ενέσεις με σκοπό την αποκατάσταση της όρασης.

Στόχοι: Η αξιολόγηση της ποιότητας που αναφέρθηκε για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα 2015 έως 2020 με χρήση της δήλωσης PRISMA και ο προσδιορισμός παραγόντων που σχετίζονται με υψηλή ποιότητα αναφοράς.

Μέθοδοι: Αναζήτηση στην PubMed και σε άλλες βάσεις δεδομένων για μετα-αναλύσεις και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς και μετα-αναλύσεις αυτών σχετικά με την υγρή μορφή της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (νεοαγγειακή AMD). Η δήλωση PRISMA χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των επιλεγμένων μελετών.

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή του συνολικού ποσοστού υιοθέτησης της δήλωσης PRISMA ήταν 69,52%. Η μέση τιμή του PRISMA score των μελετών ήταν 18,05 με τυπική απόκλιση 2,58. Η μέση τιμή για το τμήμα Μέθοδοι ήταν 70,6% και για το Αποτελέσματα 73,86%. Δεν αναδείχθηκαν σημαντικά αποτελέσματα.

Συμπεράσματα: Η ποιότητα αναφοράς των μετα-αναλύσεων δεν ήταν τόσο επαρκής και απαιτείται περαιτέρω βελτίωση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: HEΩ, αντι-αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, PRISMA, μετα-ανάλυση, Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή, νεοαγγείωση, ποιότητα

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή.....	1
2	Μέθοδοι.....	2
2.1	Στρατηγική αναζήτησης, κριτήρια επιλογής μελετών	2
2.2	Κριτήρια καταλληλότητας	2
2.3	Εξαγωγή δεδομένων	2
2.4	Έλεγχος ποιότητας.....	3
2.5	Στατιστικές μέθοδοι	3
3	Αποτελέσματα	3
3.1	Επιλογή μελετών και χαρακτηριστικά τους	3
3.2	Υιοθέτηση της δήλωσης PRISMA	3
3.3	Score της δήλωσης PRISMA	6
4	Συμπεράσματα	9
5	Βιβλιογραφία	10

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 3.1 Η συχνότητα του PRISMA score	7
Εικόνα 3.2 Διακύμανση του PRISMA score	8

Πίνακες

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά μελετών που επελέγησαν	3
Πίνακας 2 Η ποσοστιαία αναλογία της υιοθέτησης της δήλωσης PRISMA.....	4
Πίνακας 3 Ανάλυση PRISMA score κάθε μετα-ανάλυσης.....	6
Πίνακας 4 Test κανονικότητας	8
Πίνακας 5 Αποτελέσματα των t-test	9

1 Εισαγωγή

Η ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) αποτελεί την τρίτη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως, μετά τον καταρράκτη και το γλαύκωμα [1]. Είναι μία χρόνια εκφυλιστική νόσος που επηρεάζει τον αμφιβληστροειδή και κυρίως τον οπίσθιο πόλο, δηλαδή την περιοχή της ωχράς κηλίδας [2]. Το αποτέλεσμα είναι η κεντρική απώλεια όρασης, η οποία πολλές φορές μπορεί να είναι μόνιμη και μη αντιστρέψιμη [1]. Προσδίδει βαθμό αναπηρίας στο άτομο, ανάλογα με την μορφή και την έκτασή της, παρουσιάζοντας παράλληλα ένα ιδιαίτερα μεγάλο οικονομικό πρόβλημα για τον ίδιο τον ασθενή και την κοινωνία [1]. Το 2016 υπολογιζόταν πως 1,75 εκατομμύρια άτομα στις USA είχαν επηρεαστεί από τη νόσο και πως αυτός ο αριθμός θα διπλασιαζόταν σχεδόν μέχρι το 2020 [2][3]. Στον ασιατικό πληθυσμό σε ηλικίες μεταξύ 40-79 ετών, ο επιπολασμός της νόσου είναι συγκρίσιμος με τον αντίστοιχο σε λευκούς πληθυσμούς, όμως πρώιμα συμπτώματα φάνηκαν να είναι λιγότερο συχνά στον πρώτο [4]. Υπολογίζεται πως περίπου 200 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν πλέον από την ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και έως το 2040 θα πάσχουν 288 εκατομμύρια [5].

Με τον όρο ωχρά κηλίδα εννοούμε το κεντρικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα που χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη πυκνότητα κυττάρων τα οποία προσλαμβάνουν το φως και το μεταμορφώνουν σε εικόνα [6]. Τα κύτταρα αυτά λέγονται και φωτοϋποδοχείς και εδρεύουν σε όλο τον αμφιβληστροειδή, αλλά η συγκέντρωσή τους ελαττώνεται όσο μετακινούμαστε προς τα ακραία τμήματά του. Λόγω αυτού του γεγονότος, άτομα που φέρουν τη συγκεκριμένη πάθηση δεν έχουν απώλεια και διαταραχή της περιφερικής όρασης. Όλη αυτή η κατάσταση οδηγεί σε μερική αναπηρία τον ασθενή, όμως δε θα χάσει όλη την όραση του. Να τονιστεί πως σε κανένα επίπεδο αλλοίωσης της κηλίδας από την νόσο δε θα υπάρξει το αίσθημα του άλγους. Ακόμη και σήμερα, η ακριβής αιτία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας δεν έχει εξακριβωθεί. Ενοχοποιούνται η ηλικία (είναι σπάνια σε ανθρώπους κάτω των 55-60 ετών), το γυναικείο φύλο, η κληρονομικότητα, το κάπνισμα, με σημαντική επίπτωση, την έκθεση στον ήλιο και η καθημερινή διατροφή. Ακόμη, ρόλο φαίνεται να παίζουν το οξειδωτικό stress και οι φλεγμονώδεις διεργασίες [6].

Οι κύριοι τύποι της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας είναι δύο, η ξηρού τύπου (dry) και η υγρού ή νεοαγγειακή (wet) μορφή [4] [7]. Η ξηρού τύπου AMD, η πιο συχνή, χαρακτηρίζεται από drusen που είναι κίτρινες εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή, αλλαγές στο επιθήλιο χρωστικής του αμφιβληστροειδή (retinal pigment epithelium) ή και τα δύο [7]. Η ξηρή μορφή οδηγεί σε σταδιακή ανώδυνη απώλεια κεντρικής όρασης, μέχρι να επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό η fovea, δημιουργώντας γεωγραφική ατροφία. Η υγρού τύπου AMD, χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία αγγείων (νεοαγγείων) από τους υποκείμενους ιστούς προς την ωχρά κηλίδα [8]. Τα αγγεία αυτά, φυσικά, είναι παθολογικά, με αποτέλεσμα το περιεχόμενό τους, να διαρρέει και να συσσωρεύεται στην περιοχή της ωχράς, δημιουργώντας οίδημα και κατά συνέπεια έκπτωση όρασης.

Η διάγνωση της πάθησης γίνεται με τη βυθοσκόπηση, τη φωτογραφία βυθού, όπου θα φανούν ανωμαλίες στην ανατομία του βυθού, την οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). Επιβεβαίωση, καθώς και επιμέρους στοιχεία για τη διάγνωση, τίθενται με την αγγειογραφία (είτε ενδοφλέβια είτε με την OCT αγγειογραφία). Στη συγκεκριμένη εργασία μελετάμε το νεοαγγειακό τύπο της εκφύλισης της ωχράς κηλίδας και πιο συγκεκριμένα τη θεραπεία αυτής. Διάφορες θεραπείες έχουν περιγραφεί, με τις anti-VEGF ενέσεις και τη φωτοδυναμική θεραπεία να βρίσκονται ψηλά στη φαρέτρα μας [9] [10]. Η ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία και αυτή που έχει επικρατήσει πλέον είναι οι anti-VEGF ενέσεις [11] [12]. Ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) είναι μία πρωτεΐνη που παράγεται από κύτταρα και ενοχοποιείται πως αποτελεί την κινητήρια δύναμη για τη δημιουργία των νεοαγγείων [9]. Τα φάρμακα που μπλοκάρουν τη λειτουργία αυτού του αυξητικού παράγοντα (anti-VEGF) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του νεοαγγειακού τύπου εκφύλισης της ωχράς [13] [14]. Οι παράγοντες αυτοί ενοφθαλμίζονται στο εσωτερικό του οφθαλμού, στο υαλοειδές σώμα με τις ενδουαλοειδικές εγχύσεις τους [15]. Οι ευρέως χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι οι ranibizumab, aflibercept, καθώς και bevacizumab. Αρκετές μελέτες έχουν γίνει και για την αμοιβαία συνεργασία των anti-VEGF ενέσεων με τη χρήση τοπικών στεροειδών φαρμάκων [1].

Οι μετα-αναλύσεις και οι συστηματικές ανασκοπήσεις βρίσκονται στην κορυφή της πυραμίδας σχετικά με την εγκυρότητα και σημαντικότητα της αποδεικτικής ιατρικής. Μέσα από τη δημιουργία μετα-αναλύσεων

είναι εφικτό να εξαγάγουμε ασφαλή και έγκυρα συμπεράσματα σε διάφορα πεδία ενδιαφέροντος [16]. Η πρώτη συμβουλευτική εργασία για τη σωστή διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης δημοσιεύτηκε από την Cochrane Collaboration [16] και αποτελείται από συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές που πρέπει να ακολουθηθούν από αξιολογητές και αναθεωρητές που εκτελούν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις [17]. Το 2009, ένα ακόμη εργαλείο δημοσιεύτηκε για να προσδώσει βοήθεια στην κατανόηση της πληροφορίας, των πλεονεκτημάτων και περιορισμών μιας έρευνας σε μια δημοσιευμένη εργασία. Το εργαλείο αυτό ονομάζεται PRISMA statement (δήλωση PRISMA) και θεωρείται απαραίτητο για την αξιολόγηση μετα-αναλύσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων [18] [19]. Αποτελείται από 27 διαφορετικά αντικείμενα. Η λίστα από τη συγκεκριμένη δήλωση είναι ευρέως διαθέσιμη στον ιστό και μπορεί κάθε ενδιαφερόμενος να την χρησιμοποιήσει για να αυξήσει την εγκυρότητα και τη χρησιμότητα στην ιατρική πράξη [2]. Καθώς δεν υπάρχει επαρκής αριθμός αξιολογήσεων των μετα-αναλύσεων για τη θεραπεία της νεοαγγειακής εκφύλισης, προχωρήσαμε σε μία μελέτη με αντικείμενο την αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς αυτών, από το 2015 έως το 2020, χρησιμοποιώντας το PRISMA statement.

2 Μέθοδοι

2.1 Στρατηγική αναζήτησης, κριτήρια επιλογής μελετών

Ο στόχος είναι να αξιολογήσουμε την ποιότητα αναφοράς των μετα-αναλύσεων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών χρησιμοποιώντας το Prisma statement σαν εργαλείο και σαν συμβουλευτικό οδηγό. Η PubMed, η Cochrane Library, καθώς και η Web of Science βάσεις δεδομένων ελέγχθηκαν για την αναζήτηση άρθρων που καλύπτουν τις ανάγκες της συγκεκριμένης μελέτης. Η στρατηγική της αναζήτησης βασίστηκε σε εκφράσεις και λέξεις κλειδιά “age-related macular degeneration”, “anti-VEGF”, “amd treatment”, “wet amd”, “neovascular amd degeneration”, “anti-vascular endothelial growth factor”. Επειδή έπρεπε να ασχοληθούμε μονάχα με μετα-αναλύσεις και RCTs, χρησιμοποιήθηκαν σαν φίλτρο και οι όροι meta-analysis και RCTs. Επιλέχθηκαν άρθρα που είχαν την λέξη “amd” ή παρόμοιο ιατρικό όρο στον τίτλο τους.

2.2 Κριτήρια καταλληλότητας

Όλες οι μετα-αναλύσεις που επιλέχθηκαν έπρεπε να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια. Τα κριτήρια αυτά είναι τα ακόλουθα : να αποτελούν όλα μετα-αναλύσεις, οι μελέτες που είχαν αναλυθεί να είναι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η νεοαγγείωση που είχε προκύψει στους ασθενείς ως μέρος του νοσήματός τους να είναι η νεοαγγειακού (υγρού) τύπου εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και όχι κάποιος άλλος παράγοντας νεοαγγείωσης, η ημερομηνία δημοσίευσης της μελέτης να είναι από το 2015 έως και το 2020 και τέλος να ερευνώνται στις μελέτες θέματα που αφορούν τη θεραπεία της υγρού τύπου AMD. Μελέτες που δεν ήταν RCTs ή δεν είχε διεξαχθεί μετα-ανάλυση, μελέτες που αφορούσαν νεοαγγειακή νόσο σε άλλες παθήσεις του βυθού του οφθαλμού δεν έγιναν δεκτές.

2.3 Εξαγωγή δεδομένων

Συνολικά επιλέχθηκαν 8 μελέτες που πληρούσαν αυστηρά τα παραπάνω κριτήρια και χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση (8 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών). Οι ακόλουθες πληροφορίες εξήχθησαν από κάθε μετα-ανάλυση, όπως ο τύπος των μελετών τους, ο αριθμός των συγγραφέων, ο αριθμός των ασθενών και των μελετών κάθε ανάλυσης, το έτος δημοσίευσης, καθώς και το Journal's Impact Factor. Το Impact Factor εξήχθησε από το Academic Accelerator Website και στη συνέχεια αναλύθηκαν τα PRISMA Statement criteria για κάθε μία από τις 8 μελέτες.

2.4 Έλεγχος ποιότητας

Η δήλωση PRISMA (PRISMA statement) αποτελείται από 27 ξεχωριστά αντικείμενα (items) : title και abstract (1 to 2 items), introduction (3 to 4 items), methods (5 to 15 items), results (16 to 22 items), discussion (23 item), και τέλος other information (24 to 27 item). Ένα σκορ του “ενός” (1) δινόταν σε κάθε αντικείμενο που παρουσιαζόταν ξεκάθαρα στη μελέτη, ένα σκορ “μισό” (0,5) δινόταν στα αντικείμενα των οποίων η πληροφορία παρουσιαζόταν εν μέρει και ένα σκορ “μηδέν” (0) δινόταν στα αντικείμενα που δεν παρουσιάζονταν καθόλου. Κάποιες κατηγορίες του PRISMA statement έχουν υποκατηγορίες, οπότε διαμορφώθηκε ανάλογα η βαθμολογία σε αυτές σύμφωνα με τον αριθμό των υποκατηγοριών. Εάν μια υποκατηγορία δεν εμφανιζόταν καθόλου στην υπό διερεύνηση μελέτη έπαιρνε ένα σκορ “N/A”. με αυτό τον τρόπο, κάθε μελέτη/μετα-ανάλυση έπαιρνε ένα σκορ από 0 έως και 27. Η βαθμολόγηση έγινε από έναν μόνο αναγνώστη και αυτό μπορεί να έχει αντίκτυπο στο source of bias.

2.5 Στατιστικές μέθοδοι

Έγινε έλεγχος αν τα δεδομένα μας ακολουθούσαν την κανονική κατανομή με το Shapiro-Wilk test, με παρουσίαση της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης (SD) και του 95% Confidence Interval (CI). Υπολογίστηκε το ποσοστό για κάθε PRISMA item και sub-item για όλες τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν και παρουσιάστηκε σε πίνακα. Ταυτόχρονα, έγινε υπολογισμός της ποσοστιαίας αναπαραγωγής και χρήσης του statement. Ακολουθώντας, προχωρήσαμε σε σύγκριση των PRISMA SCORES μεταξύ των διχότομων δεδομένων, με τη βοήθεια του t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Τα 2 group χωρίστηκαν για το IF στη μέση τιμή του (5,93), για τον αριθμό των ασθενών στο 1000, για τον αριθμό των RCTs που περιείχαν στο 10, τον αριθμό των συγγραφέων στο 6 και τέλος για το έτος δημοσίευσης στο 2017. Ο περιορισμένος σχετικά αριθμός των μετα-αναλύσεων (n=8) που χρησιμοποιήθηκε, ίσως επηρεάσει το potential bias. Ένα p-value στο 0,05 λήφθηκε υπόψιν για τα στατιστικώς σημαντικά ή μη αποτελέσματα. Η στατιστική ανάλυση έγινε εφαρμόζοντας το SPSS 29.0.0.0 Statistics Software (IBM Corporation).

3 Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών και χαρακτηριστικά τους

Μετά από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων, επιλέχθηκαν 8 μετα-αναλύσεις που πληρούσαν τα inclusion criteria και αποτελούνταν μονάχα από RCTs και όχι από άλλους τύπους μελετών. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που εξήχθησαν από τις μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Χαρακτηριστικά μελετών που επελέγησαν

Studies	1	2	3	4	5	6	7	8
Journal's IF	4,37	7	4,93	2,09	11,88	11,88	1,65	3,7
Study design	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
No. of Studies	12	8	16	15	16	2	8	6
No. of authors	7	3	4	5	6	11	7	5
No. of Patients	5225	817	587	8320	6347	2457	800	278
Year of Publication	2015	2018	2018	2018	2019	2016	2016	2017

3.2 Υιοθέτηση της δήλωσης PRISMA

Η ποσοστιαία αναλογία της υιοθέτησης της δήλωσης PRISMA από τις μελέτες που αποσπάστηκαν, παρουσιάζεται στον ακόλουθο Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Η ποσοστιαία αναλογία της υιοθέτησης της δήλωσης PRISMA

Adherence to the PRISMA Reporting Criteria			
Section and Topic	Item No.	Check list item	Fully or Partly Reported (%)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	8 (100)
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2 (20)
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	8 (100)
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	8 (100)
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	8 (100)
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	8 (100)
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	8 (100)
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8 (100)
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8 (100)
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	1 (12.5)
		List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
	10b	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	3 (37.5)
Study risk of bias assessment	11	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	7 (87.5)
Effect measures	12	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	6 (75)
Synthesis methods	13a	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	6 (75)
	13b	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software packages used.	4 (50)
	13c	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	0 (0)

Adherence to the PRISMA Reporting Criteria (continue)			
	13d	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	5 (62.5)
	13e	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	5 (62.5)
	13f	Describe any methods used to assess certainty (or confidence)	4 (50)
Reporting bias assessment	14	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8 (100)
Certainty assessment	15	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	7 (87.5)
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	8 (100)
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	7 (87.5)
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	8 (100)
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	8 (100)
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	7 (87.5)
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	8 (100)
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	6 (75)
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	2 (25)
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	3 (37.5)
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	5 (62.5)
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	3 (37.5)
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	8 (100)
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	6 (75)
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	5 (62.5)
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	7 (87.5)
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	7 (87.5)
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	3 (37.5)
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	0 (0)
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	4 (50)
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	2 (25)
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	5 (62.5)

Ο μέσος όρος της συνολικής υιοθέτησης που αποκόμισε το PRISMA ήταν 69,52%. Η μέτρηση αυτή βασίστηκε σε όλα τα items και sub-items που υπάρχουν στο PRISMA. Πιο αναλυτικά, ο μέσος όρος ανταπόκρισης στο Title ήταν 100%, στο Abstract 20%, το οποίο δείχνει χαμηλή δήλωση για τη χρήση του PRISMA statement για τις ξεχωριστές μελέτες, το Introduction 100%, το Methods 70,6%, το Results 73,86%, το Discussion 81,25% και τέλος, το Other Information 43,75%. Τα πιο συχνά αναφερόμενα αντικείμενα του Statement ήταν τα 1,3,4,5,6,7,8,9 με 100 ποσοστό. Ενώ αντιθέτως, τα αντικείμενα 2,10,22,26 ήταν τα λιγότερο αναφερόμενα με ποσοστά 20%, 50%, 37,5% και 25% αντίστοιχα.

3.3 Score της δήλωσης PRISMA

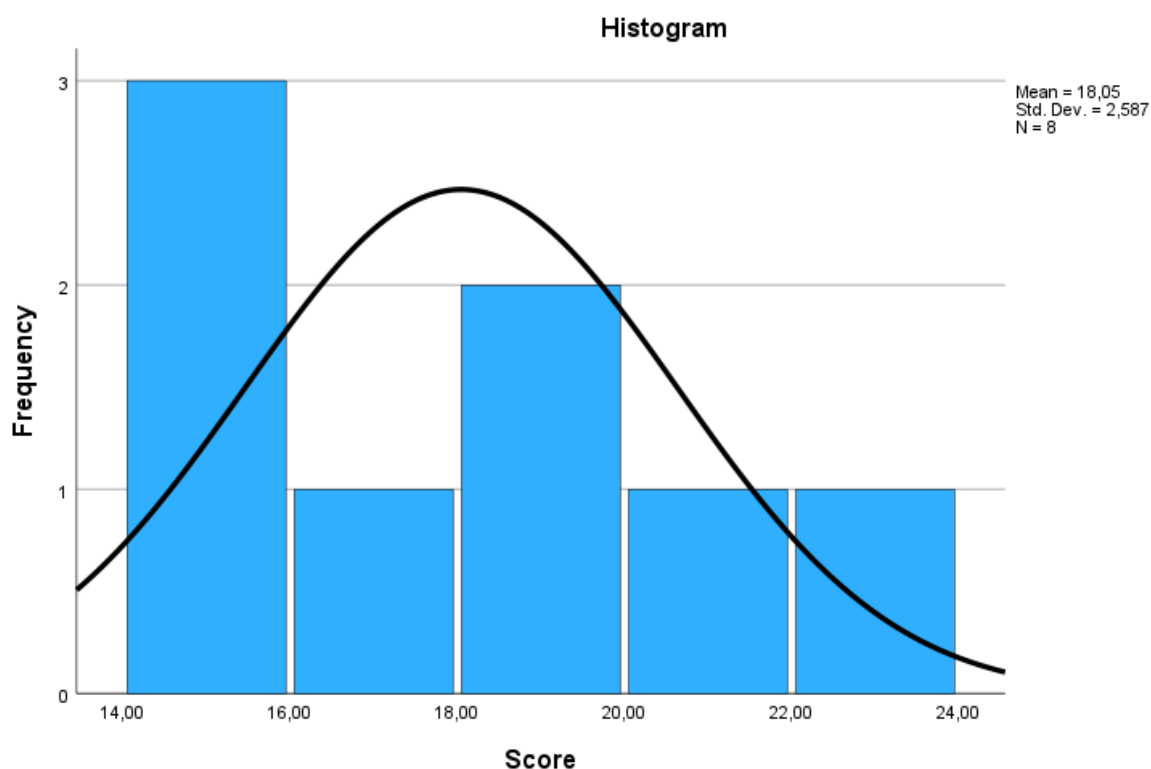
Αναλύσαμε το PRISMA score της κάθε μετα-ανάλυσης ξεχωριστά και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Ανάλυση PRISMA score κάθε μετα-ανάλυσης

PRISMA CHECKLIST		Study 1	Study 2	Study 3	Study 4	Study 5	Study 6	Study 7	Study 8
1 (1)		1	1	1	1	1	1	1	1
2 (1)		0	0	1	N/A	0	0	0	1
3 (1)		1	1	1	1	1	1	1	1
4 (1)		1	1	1	1	1	1	1	1
5 (1)		1	1	1	1	1	1	1	1
6 (1)		1	1	1	1	1	1	1	1
7 (1)		1	1	0,5	0,5	1	1	1	1
8 (1)		0,5	1	1	1	1	1	1	1
9 (1)		0,5	1	1	1	1	1	1	1
10 (1)	a	N/A	0,5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	b	N/A	0	N/A	0,5	0,25	N/A	N/A	0,5
11 (1)		0,5	1	1	1	1	0,5	0	1
12 (1)		0,5	1	N/A	1	1	1	1	N/A
13 (1)	a	N/A	N/A	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
	b	N/A	N/A	0,16	N/A	0,16	0,16	N/A	0,16
	c	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	N/A	N/A
	d	0,16	N/A	0,16	0,16	N/A	0	0,16	0,16
	e	N/A	N/A	0,16	0,16	0,16	0,16	N/A	0,16
	f	0,16	N/A	N/A	N/A	0,16	N/A	0,16	0,16
14 (1)		1	1	1	0,5	1	0,5	0	1
15 (1)		0	0	N/A	0,5	0,5	0,5	0	1
16 (1)	a	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	b	0,5	0,5	N/A	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
17 (1)		1	0,5	1	1	1	1	1	1
18 (1)		0	1	1	1	1	1	0	1
19 (1)		0,5	N/A	1	1	1	1	1	1
20 (1)	a	0,25	0,25	0,12	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	b	N/A	0,25	0,25	N/A	0,12	0,25	0,25	0,25
	c	0	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0,25	0,16
	d	N/A	N/A	0,25	N/A	N/A	N/A	0,16	0,16
21 (1)		0	N/A	0,5	1	0,5	0,5	0	0,5
22 (1)		N/A	N/A	N/A	N/A	0,5	0,5	0	0,5
23 (1)		a	0,12	0,12	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

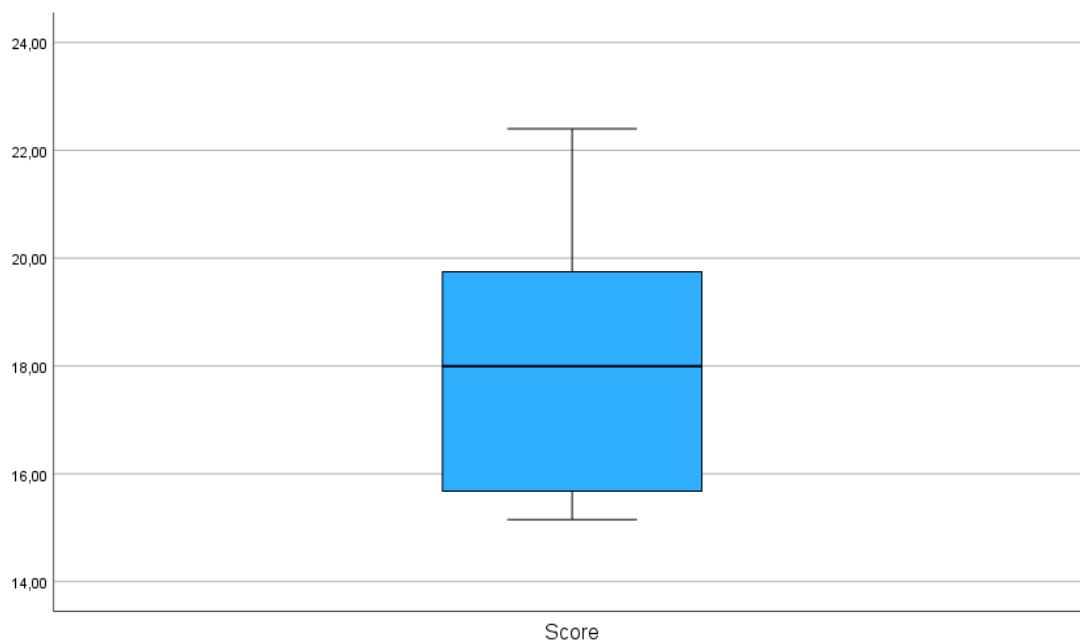
PRISMA CHECKLIST (continue)									
	b	0,25	0,25	0,25	N/A	0,25	0,25	N/A	0,25
	c	0,25	0,12	N/A	N/A	0,12	0,12	N/A	0,25
	d	0,12	0,25	0,25	N/A	0,25	0,25	0,12	0,25
24 (1)	a	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	0,33	N/A	0,25
	b	N/A	N/A	N/A	0,33	0,16	0,16	N/A	N/A
	c	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
25 (1)		1	0	0	0	0,5	0	1	1
26 (1)		1	0	0	0	0	0	1	0
27 (1)		0	0	0,5	1	1	1	N/A	1
PRISMA SCORE		15,15	15,58	17,34	18,65	20,64	18,85	15,77	22,40

Το εύρος του σκορ που πήραν οι μελέτες κυμάνθηκε από 15,15 έως 22,40. Ο μέσος όρος βρισκόταν στο 18,05 με SD 2,59. Η συχνότητα του PRISMA score εμφανίζεται παρακάτω στην Εικόνα 3.1, όπου βλέπουμε πως ακολουθεί κατά προσέγγιση καλά την κανονική κατανομή.



Εικόνα 3.1 Η συχνότητα του PRISMA score

Στην Εικόνα 3.2 βλέπουμε τη διακύμανση του PRISMA score.



Εικόνα 3.2 Διακύμανση του PRISMA score

Στον Πίνακα 4. παρουσιάζονται τα test κανονικότητας, έτσι ώστε να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε τα t-test.

Πίνακας 4 Test κανονικότητας

Test of Normality – Shapiro - Wilk	p-value
PRISMA score - IF	0.499/0.680
PRISMA score - studies	0.326/0.998
PRISMA score - authors	0.966/0.300
PRISMA score - patients	0.111/0.513
PRISMA score – publication year	0.484/0.996

Τα αποτελέσματα των t-test βρίσκονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα των t-test

Characteristics	Mean (SD)	p-value	95% CI of Difference
Journal's IF			
≤5.93	17.86 ± 2.88	0.812	(-5.61 , 4.62)
>5.93	18.35 ± 2.56		
Studies			
≤10	18.15 ± 3.21	0.920	(-4.75 , 5.16)
>10	17.95 ± 2.35		
Authors			
≤6	18.92 ± 2.68	0.214	(-1.81 , 6.48)
>6	16.59 ± 1.98		
Patients			
≤1000	17.77 ± 3.18	0.790	(-5.47 , 4.37)
>1000	18.32 ± 2.30		
Publication Year			
≤2017	18.04 ± 3.32	0.996	(-5.05 , 5.03)
>2017	18.05 ± 2.13		

Από την στατιστική αυτή ανάλυση που έγινε δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, καθώς όλα τα p-value ελέγχονται με $p > 0.05$.

4 Συμπεράσματα

Τελικά, 8 μελέτες που αποτελούσαν μετα-αναλύσεις RCTs χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας. Ο μέσος όρος της ποιότητας αναφοράς από τη χρήση του PRISMA statement ήταν στο 18 (18/27), φτωχότερος δηλαδή από άλλες αντίστοιχες μελέτες σε διαφορετικά πεδία, πέρα από αυτό της οφθαλμολογίας. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα κατά τον έλεγχο των επιμέρους δεδομένων που συλλέχθηκαν από τις μελέτες. Μόνο το 20% των μελετών ακολουθούσε ή/και έκανε αναφορά στο εργαλείο PRISMA για την αξιολόγηση. Πολύ υψηλά ποσοστά παρατηρήθηκαν στον Τίτλο, στην Εισαγωγή και στην ανάλυση των κριτηρίων καταλληλότητας των μελετών. Αρκετά μεγάλα ποσοστά παρατηρήθηκαν σε άλλα items του statement, ειδικά στο Results από 16 έως 20b, ενώ υψηλό score έλαβε και το Discussion, το οποίο αποτελούνταν όμως από 1 item (4 sub-items). Να σημειωθεί πως πολλά sub-items παρέμεναν κενά με βαθμολογία "0" ή "N/A", καθώς έλειπαν δεδομένα από τις μελέτες, με αποτέλεσμα να πέφτει ο μέσος όρος του συνολικού score για κάθε ξεχωριστή μετα-ανάλυση.

Σχετικά με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αυτή είναι η δεύτερη φορά που επιχειρείται να γίνει αξιολόγηση τέτοιου είδους πάνω στο συγκεκριμένο θέμα χρησιμοποιώντας το PRISMA statement. Υπήρξαν και άλλες μελέτες που προσπάθησαν να αξιολογήσουν την ποιότητα αναφοράς της wet ή αλλιώς neovascular AMD με τα εργαλεία CONSORT και STROBE, όμως [20]. Σε μία μελέτη στον κλάδο της ορθοδοντικής, όπου χρησιμοποιήθηκε το PRISMA statement, Ο μέσος όρος της συνολικής υιοθέτησης που αποκόμισε το PRISMA ήταν 64,1%, αρκετά κοντά στη δική μας μελέτη με 69,52% [21]. Σε αντίστοιχη προσπάθεια για αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων στην ωτορινολαρυγγολογία, είχαμε ένα συνολικό ποσοστό της τάξης του 55% [22]. Να αναφερθεί ακόμη, πως υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη συγκεκριμένη μελέτη, πράγμα που οδηγεί σε σφάλματα. Για παράδειγμα, ένας περιορισμός είναι πως το scoring του

statement έγινε από έναν μόνο αξιολογητή και υπάρχει το κριτήριο της υποκειμενικότητας. Άλλος περιορισμός είναι το μικρό δείγμα μελετών που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυσή μας. Κλείνοντας, η ανάλυση η συγκεκριμένη έγινε για μελέτες εντός πολύ συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος, γεγονός που περιορίζει επιπροσθέτως τα αποτελέσματα και τις εκτιμήσεις μας.

Είναι ανάγκη να βελτιωθούν οι μέθοδοι αξιολόγησης της ποιότητας. Πιθανώς, μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και περισσότεροι αξιολογητές του statement να οδηγούν σε ασφαλέστερα συμπεράσματα. Τέλος, θα συνιστούσαμε το πεδίο της Οφθαλμολογίας να υιοθετήσει τις αρχές του PRISMA statement (δήλωση PRISMA) για να δημιουργήσει μια επιστημονική κοινότητα με ποιοτικότερες μετα-αναλύσεις και αναφορές.

5 Βιβλιογραφία

- [1] S. Li, A. Hu, W. Wang, X. Ding, and L. Lu, "Combinatorial treatment with topical NSAIDs and anti-VEGF for age-related macular degeneration, a meta-analysis," *PLoS One*, vol. 12, no. 10, Oct. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0184998.
- [2] O. Tounakaki, A. Tsakou, A. Malamas, D. Chrisoula, S. Ioannis, and Z. Elias, "Assessment of reporting quality of meta-analyses of randomized controlled trials in neovascular age-related macular degeneration published from April 2014 to May 2018 using prisma statement," *Int Ophthalmol*, vol. 40, no. 5, pp. 1163–1180, May 2020, doi: 10.1007/s10792-019-01282-7.
- [3] D. S. Friedman *et al.*, "Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States A," 2004. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
- [4] R. Kawasaki *et al.*, "The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians. A Systematic Review and Meta-Analysis," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 5, pp. 921–927, May 2010, doi: 10.1016/j.ophtha.2009.10.007.
- [5] W. L. Wong *et al.*, "Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis," *Lancet Glob Health*, vol. 2, no. 2, Feb. 2014, doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [6] H. Vyawahare and P. Shinde, "Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment," *Cureus*, Sep. 2022, doi: 10.7759/cureus.29583.
- [7] S. Sarwar *et al.*, "Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2016, no. 2. John Wiley and Sons Ltd, Feb. 08, 2016. doi: 10.1002/14651858.CD011346.pub2.
- [8] Y. Tong *et al.*, "Comparison of the efficacy of anti-VEGF monotherapy versus PDT and intravitreal anti-VEGF combination treatment in AMD: A meta-analysis and systematic review," *Int J Ophthalmol*, vol. 9, no. 7, pp. 1028–1037, Jul. 2016, doi: 10.18240/ijo.2016.07.16.
- [9] J. Ba *et al.*, "Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis," *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 9. Dove Medical Press Ltd., pp. 5397–5405, Sep. 28, 2015. doi: 10.2147/DDDT.S86269.
- [10] J. R. Evans, C. Igwe, T. L. Jackson, and V. Chong, "Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2020, no. 8. John Wiley and Sons Ltd, Aug. 25, 2020. doi: 10.1002/14651858.CD004004.pub4.

- [11] Y. Gao, T. Yu, Y. Zhang, and G. Dang, "Anti-VEGF monotherapy versus photodynamic therapy and anti-vegf combination treatment for neovascular age-related macular degeneration: A meta-analysis," *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 59, no. 10, pp. 4307–4317, Aug. 2018, doi: 10.1167/iovs.17-23747.
- [12] Y. Su, J. Wu, and Y. Gu, "Photodynamic therapy in combination with ranibizumab versus ranibizumab monotherapy for wet age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis," *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 22. Elsevier B.V., pp. 263–273, Jun. 01, 2018. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.05.002.
- [13] M. Thomas, S. S. Mousa, and S. A. Mousa, "Comparative effectiveness of aflibercept for the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration," *Clinical Ophthalmology*, vol. 7. pp. 495–501, Mar. 07, 2013. doi: 10.2147/OPHTH.S29974.
- [14] A. F. Cruess *et al.*, "Canadian expert consensus: Optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration," *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 47, no. 3, pp. 227–235, 2012, doi: 10.1016/j.jcjo.2012.03.007.
- [15] S. D. Solomon, K. Lindsley, S. S. Vedula, M. G. Krzystolik, and B. S. Hawkins, "Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2019, no. 3. John Wiley and Sons Ltd, Mar. 04, 2019. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub4.
- [16] K. Dwan, C. Gamble, P. R. Williamson, and J. J. Kirkham, "Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias - An Updated Review," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 7. Jul. 05, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0066844.
- [17] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- [18] A. Liberati *et al.*, "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration," *PLoS Medicine*, vol. 6, no. 7. Jul. 2009. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- [19] D. Moher *et al.*, "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement," *PLoS Medicine*, vol. 6, no. 7. Public Library of Science, Jul. 01, 2009. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- [20] A. E. Fung, R. Palanki, S. J. Bakri, E. Depperschmidt, and A. Gibson, "Applying the CONSORT and STROBE Statements to Evaluate the Reporting Quality of Neovascular Age-related Macular Degeneration Studies," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 2, 2009, doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.014.
- [21] P. S. Fleming, J. Seehra, A. Polychronopoulou, Z. Fedorowicz, and N. Pandis, "A PRISMA assessment of the reporting quality of systematic reviews in orthodontics," *Angle Orthodontist*, vol. 83, no. 1, pp. 158–163, Jan. 2013, doi: 10.2319/032612-251.1.
- [22] J. P. M. Peters, L. Hooft, W. Grolman, and I. Stegeman, "Reporting quality of systematic reviews and meta-analyses of otorhinolaryngologic articles based on the PRISMA statement," *PLoS One*, vol. 10, no. 8, Aug. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0136540.