

University of Thessaly
School of Medicine
Laboratory of Biomathematics
Director: Prof. Zintzaras Elias

**Master of Science program: Biomedical Research
Methodology, Biostatistics and Clinical Bioinformatics**



**The reporting quality of Meta-analysis of RCTs in laparoscopic
appendectomy published from 1994 to date, based on
PRISMA statement**

Η ποιότητα καταγραφής των Μετα-αναλύσεων
Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Δοκιμών στην λαπαροσκοπική
σκωληκοειδεκτομή από το 1994 έως σήμερα με βάση το
PRISMA statement

Katsanos Dimitrios

Supervisor: Stefanidis Ioannis

Evaluator 1: Doxani Chrysoula

Evaluator 2: Zintzaras Elias

Larissa, Greece, September 2017

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι γιατροί στις μέρες μας κατακλύζονται με τεράστιες ποσότητες νέων κλινικών ερευνών σε καθημερινή βάση, γεγονός που καθιστά δύσκολο και χρονοβόρο το να συμβαδίζει κάποιος με την τελευταία βιβλιογραφία. Οι μετα-αναλύσεις αποτελούν κάποιες φορές υποσύνολο των συστηματικών ανασκοπήσεων που χρησιμοποιούν στατιστικές τεχνικές για τη συγκέντρωση δεδομένων από τη βιβλιογραφία, προκειμένου να υπολογιστεί ένα σταθμισμένο αποτέλεσμα. Λόγω της αυξανόμενης δημοφιλίας τους στη βιβλιογραφία, είναι φρόνιμο οι μετα-αναλύσεις να εξετάζονται διεξοδικά όσον αφορά στην ποιότητα καταγραφής και τη μεθοδολογία τους.

Στόχοι: Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο την αξιολόγηση της ποιότητας καταγραφής και της μεθοδολογίας των μετα-αναλύσεων στην λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή από το 1994 έως σήμερα σύμφωνα με το PRISMA statement.

Μέθοδοι: Διενεργήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας χρησιμοποιώντας το PubMed για να εντοπιστούν όλες οι μετα-αναλύσεις που πληρούσαν τα επιθυμητά κριτήρια. Κάθε μετα-ανάλυση εξετάστηκε λεπτομερώς χρησιμοποιώντας το PRISMA, και καταχωρήθηκε μια βαθμολογία (score) στη μελέτη. Στη συνέχεια τα άρθρα χωρίστηκαν σε δύο περιόδους δημοσίευσης: 1994 – 2009 (pre-PRISMA) και 2009 – 2017 (post-PRISMA). Τελικά έγινε σύγκριση μεταξύ των δύο περιόδων.

Αποτελέσματα: 20 μετα-αναλύσεις που αφορούσαν στην λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή δημοσιεύθηκαν στο PubMed μεταξύ 1994 και 2017. Παρατηρήθηκε σαφής αύξηση του αριθμού των δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων τα τελευταία χρόνια. Ο μέσος όρος του score του PRISMA για όλες τις μελέτες ήταν 73,6%. Μεταξύ των δύο περιόδων δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=1$), δηλ. η έλευση του PRISMA δεν φαίνεται να βελτίωσε το reporting quality των μετα-αναλύσεων οι οποίες πραγματεύονται την λαπαροσκοπική και ανοικτή σκωληκοειδεκτομή.

Συμπέρασμα: Η έλευση του PRISMA δεν έφερε σημαντικές αλλαγές στην αναφορά και τη μεθοδολογία των μετα-αναλύσεων σχετικά με την λαπαροσκοπική και την ανοικτή σκωληκοειδεκτομή η οποία σε γενικές γραμμές είναι ήδη καλή. Η συνολική ποιότητα παραμένει πρακτικά αμετάβλητη και ίσως η υιοθέτηση αυστηρών μέτρων στη χρήση του PRISMA να αποτελέσει ένα βήμα μπροστά.

Abstract

Background: Physicians nowadays are inundated with vast amounts of new clinical research on a daily basis, making it difficult and time-consuming to keep up with the latest literature. Meta-analyses are sometimes a part of systematic reviews that employ statistical techniques to pool the data from the literature in order to calculate a cumulative effect size. Due to their increasing popularity in the medical literature, it is advisable that meta-analyses are scrutinized in terms of reporting and methodology.

Object: The present paper aims to assess the reporting quality of Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs) in laparoscopic vs open appendectomy published from 1994 to date based on PRISMA statement.

Methods: The author performed a literature search using PubMed to locate all eligible meta-analyses. Each meta-analysis was scrutinized using PRISMA and a score was assigned to the paper. Afterwards, the papers were divided into two publishing periods: 1994 – 2009 (pre-PRISMA) and 2009 – 2017 (post-PRISMA). Eventually, the two periods were compared.

Results: 20 meta-analyses in laparoscopic appendectomy were published in PubMed from 1994 to 2017. A clear increase in the number of published meta-analyses in recent years was noted. Mean PRISMA score for all the papers was 73,6%. Statistical Significance was not found between the two periods ($p=1$), which means that the introduction of the PRISMA statement does not seem to have improved the reporting quality of Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs) in laparoscopic vs open appendectomy.

Conclusion: The introduction of the PRISMA statement did not bring significant changes in terms of reporting and methodology of meta-analyses of RCTs in laparoscopic vs open appendectomy, which generally is already above acceptable. The overall quality remains practically static and perhaps the application of strict measures in the use of PRISMA would be a step forward.

Εισαγωγή

Είναι αναντίρρητο ότι τα ιατρικά άρθρα παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση.^{1,2} Με την ραγδαία εξάπλωση της διαδικτυακής βιβλιογραφίας καθίσταται εξαιρετικά δύσκολο για τους ασκούντες την Ιατρική να παραμένουν ενημερωμένοι χωρίς να χρειάζεται να σπαταλούν ώρες αναζητώντας και διαβάζοντας άρθρα.

Οι μετα-αναλύσεις είναι χρήσιμες στο να συνοψίζονται ευρήματα από τα άρθρα που ανιχνεύονται χρησιμοποιώντας διεξοδικές στρατηγικές αναζήτησης και ικανοποιώντας συγκεκριμένα κριτήρια επιλεξιμότητας. Ο σκοπός της διεξαγωγής των μετα-αναλύσεων με έναν τέτοιο διεξοδικό τρόπο είναι να περιορίσουμε την ύπαρξη μεροληψίας (bias) - οποιαδήποτε διαδικασία που συστηματικά και μη τυχαία προκαλεί παρεκκλίσεις των αποτελεσμάτων από την αλήθεια - κάνοντας έτσι τα συμπεράσματα μιας έρευνας πιο αξιόπιστα και ακριβή.

Μια μετα-ανάλυση είναι συχνά τμήμα μιας συστηματικής ανασκόπησης (systematic review). Ενσωματώνει τα δεδομένα από τις μελέτες χρησιμοποιώντας τεχνικές της Στατιστικής για να ληφθεί ένα σταθμισμένο αποτέλεσμα με μεγαλύτερη ισχύ και επηρεάζεται λιγότερο από τα ευρήματα οποιασδήποτε μεμονωμένης μελέτης. Οι μετα-αναλύσεις έχουν γίνει ολοένα και πιο δημοφιλείς στο ιατρική βιβλιογραφία, αλλά κάποιες αμφισβητούνται τα αποτελέσματά τους.³ Για παράδειγμα, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες τα ευρήματα των μετα-αναλύσεων που βασίζονταν σε μικρές μελέτες, διαψεύστηκαν στη συνέχεια από μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη.^{4, 5} Η αυστηρή τήρηση της μεθοδολογίας είναι ουσιώδης ώστε οι μετα-αναλύσεις να είναι έγκυρες και ακριβείς και να αποφεύεται η δυσμενής κριτική (garbage in – garbage out).⁴

Μια σημαντική πρόοδος στην Ιατρική που βασίζεται σε αποδεικτικά στοιχεία (evidence-based medicine) ήταν η ανάπτυξη δομημένων λιστών ελέγχου για τη μεθοδολογία και αναφορά συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Η πρώτη λίστα ελέγχου ειδικά για τις μετα-αναλύσεις ήταν το Quality of Reporting of Meta-analyses (QUOROM),⁶ το οποίο δημοσιεύθηκε το 1999 και έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση των υποδεέστερων μετα-αναλύσεων. Το QUOROM είναι παρόμοιο με το Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT, www.consort-statement.org) για την αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, το οποίο δημοσιεύθηκε το 1996.^{7, 8} Το 2009, το QUOROM αναθεωρήθηκε και μετεξελίχθηκε στο Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA, www.prisma-statement.org) για να αντιμετωπιστεί η εννοιολογική και πρακτική πρόοδος στην επιστήμη της έρευνας.⁹

Η επαρκής αναφορά δεν διασφαλίζει αναγκαστικά ότι το περιεχόμενο του άρθρου είναι έγκυρο και ακριβές. Με άλλα λόγια, μια συστηματική ανασκόπηση ή μετα-ανάλυση μπορεί να είναι καλογραμμένη, αλλά εάν οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή μιας σταθμισμένης εκτίμησης του αποτελέσματος είναι λανθασμένοι, τότε ολόκληρη η διαδικασία είναι αμφίβολης αξίας. Πράγματι, οι δημιουργοί κατέστησαν σαφές ότι το PRISMA θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για κριτική εκτίμηση των δημοσιευμένων συστηματικών

ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων, αλλά δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως όργανο <<μέτρησης>> της ποιότητάς τους.⁹ Η συνολική ποιότητα μιας συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-αναλύσεως είναι θέμα ορθής αναφοράς αλλά, πολύ πιο σημαντικό, χρήσης της σωστής μεθοδολογίας ώστε να περιοριστεί η μεροληψία και να διασφαλιστεί η εγκυρότητα των ευρημάτων.

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα, η οποία είναι μία από τις συχνές αιτίες του οξέος κοιλιακού άλγους, έχει ένδειξη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση, με ετήσια συχνότητα εμφάνισης 250.000 ασθενείς στις ΗΠΑ και 50.000 ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο.¹⁰ Αν και η αντίληψη ότι η σκωληκοειδίτιδα μπορεί να επιλυθεί χωρίς χειρουργική επέμβαση έχει προσελκύσει μεγάλη υποστήριξη^{11,12,13}, η σκωληκοειδεκτομή παρέμεινε η τυπική προσέγγιση για τη θεραπεία των περισσότερων τύπων σκωληκοειδίτιδας^{14,15}. Ωστόσο, το ζήτημα της καλύτερης χειρουργικής προσέγγισης έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης διαμάχης. Από το 1983, μετά την αρχική περιγραφή του Semm¹⁶, η λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή (Laparoscopic Appendectomy - LA) έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της ανοικτής σκωληκοειδεκτομής (Open Appendectomy - OA), και έχει χρησιμοποιηθεί για διάφορους τύπους σκωληκοειδίτιδας. Γρηγορότερη ανάνηψη, μειωμένα ποσοστά λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου (Surgical Site Infections - SSIs), ταχύτερη επιστροφή στην εργασία, κ.λπ., ήταν τα κύρια πλεονεκτήματα που αποδείχθηκαν από μερικές μελέτες.^{17,18,19}

Πλήθος μετα-αναλύσεων έχουν δημοσιευτεί πάνω στο αντικείμενο και ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η ποιότητα των μετα-αναλύσεων στην λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή από το 1994 έως σήμερα σύμφωνα με το PRISMA.

Μέθοδοι

Επιλογή Μελετών και Εξαγωγή Δεδομένων

Έγινε προσπάθεια για τον εντοπισμό όλων των μετα-αναλύσεων που είχαν δημοσιευθεί από το 1994 έως και σήμερα και αφορούσαν στη σύγκριση της λαπαροσκοπικής και της ανοικτής σκωληκοειδεκτομής. Η έρευνα διεξήχθη στο PubMed και τα αποτελέσματα διασταυρώθηκαν μετά από αναζητήσεις που πραγματοποιήθηκαν στους ιστοτόπους των αντίστοιχων περιοδικών. Αναζητήθηκαν οι λέξεις “meta-analysis”, “laparoscopic appendectomy” και “laparoscopy” και στην επιλογή “Article Types” επιλέχθηκε το “Meta-Analysis”.

Συλλογή Δεδομένων

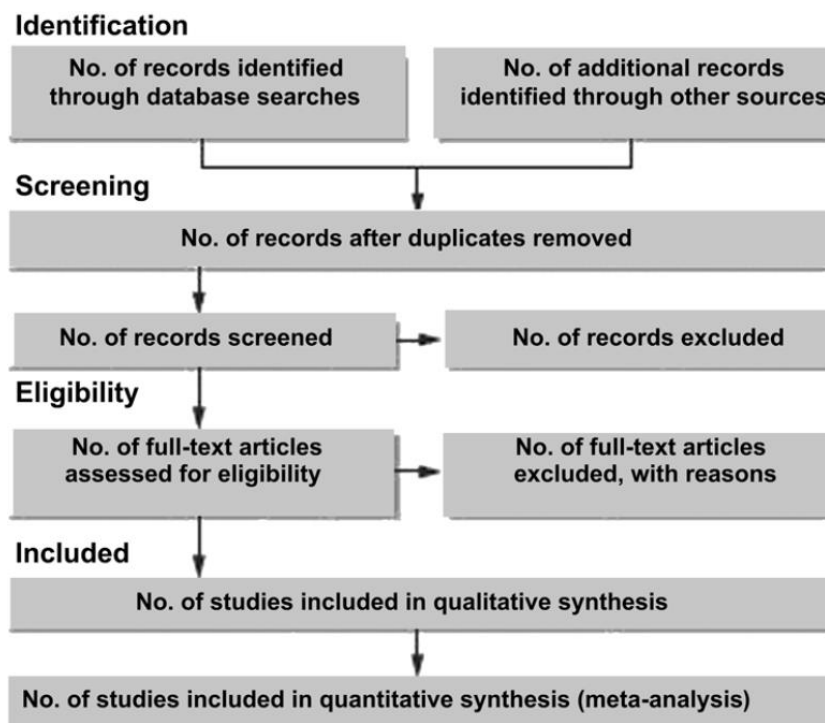
Το PRISMA είναι μια λίστα για τον έλεγχο και την αναφορά μετα-αναλύσεων και συστηματικών ανασκοπήσεων που έχει 27 καταχωρήσεις και χωρίζεται σε 7 τμήματα: Title, Abstract, Introduction, Methods, Results, Discussion και Funding (Appendix 2). Οι δημιουργοί του PRISMA μας έχουν τροφοδοτήσει με ένα εξηγηματικό έγγραφο που διευκρινίζει το νόημα και το σκεπτικό για κάθε στοιχείο που ελέγχουμε.²⁰ Εμείς καταγράφουμε μία από τις 2

απαντήσεις για κάθε στοιχείο: "ναι" ή "όχι". Ορισμένα από τα στοιχεία της λίστας ελέγχου περιέχουν πολλαπλούς τομείς που εξετάζονται. Συνεπώς, έστω κι αν πληρούνταν έστω και ένας από αυτούς, τότε επιλέξαμε για το στοιχείο αυτό "ναι". Κάθε μετα-ανάλυση εξετάστηκε λεπτομερώς χρησιμοποιώντας το PRISMA και καταχωρήθηκε μια βαθμολογία (score) στη μελέτη. Το score ήταν η αναλογία των παρόντων στοιχείων (δηλαδή, ο αριθμός των στοιχείων στα οποία δόθηκε το "Ναι" ως απάντηση) διαιρούμενα με τον συνολικό αριθμό των στοιχείων.

Στατιστική Ανάλυση

Η έλευση του PRISMA έγινε το 2009. Οπότε τα άρθρα χωρίστηκαν σε δύο περιόδους δημοσίευσης: 1994 – 2009 (pre-PRISMA) και 2009 – 2017 (post-PRISMA). Για κάθε μελέτη υπολογίστηκε το PRISMA score δηλ. τοποθετήθηκαν τα "Ναι" στον αριθμητή και στον παρονομαστή τα συνολικά εξεταζόμενα στοιχεία του PRISMA δηλ. 27. Τα PRISMA score οριοθετούνται λοιπόν μεταξύ 0 και 1 (0% και 100%).

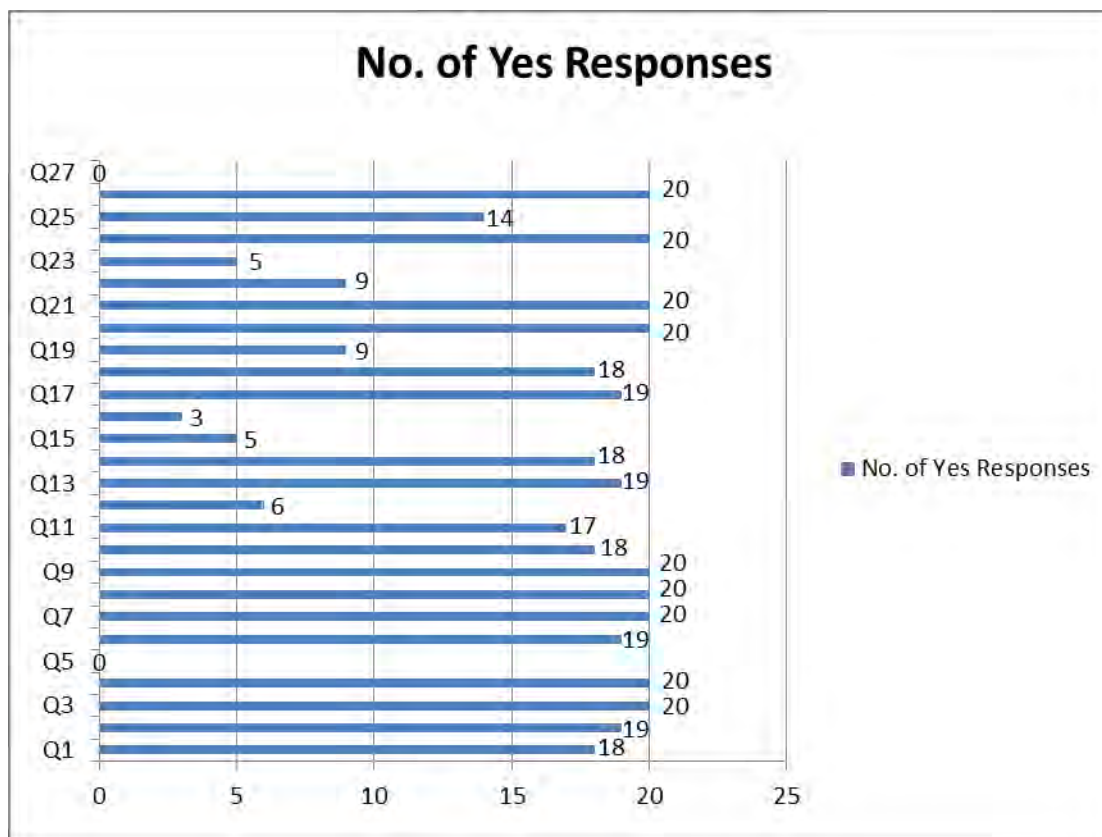
Η στατιστική ανάλυση στην παρούσα εργασία ήταν σε μεγάλο βαθμό περιγραφική. Υπολογίστηκαν οι συχνότητες που παρουσιάζουν την κατανομή των μελετών ανά περιοδικό και ανά χρονική περίοδο (1994-2009 και 2009-2017). Επειδή το δείγμα ήταν μικρο ($n=20$) έγινε χρήση Nonparametric Statistics και συγκεκριμένα Mann-Whitney test και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p=0,05$. Για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics 24.



Γραφ. 1. Ροή πληροφοριών στη διάρκεια των διαφόρων φάσεων της βιβλιογραφικής έρευνας για μια μετα-ανάλυση ή συστηματική ανασκόπηση.

Αποτελέσματα

Με τη στρατηγική ανίχνευσης που χρησιμοποιήσαμε, ανιχνεύθηκαν 57 άρθρα στο PubMed από το 1994 έως σήμερα. Ύστερα από φιλτράρισμα με το Flow Diagram του PRISMA, δεν ταυτοποιήθηκε κανένα άρθρο ως αντίγραφο, απορρίφθηκαν όμως 37 άρθρα ως μη σχετικά με το αντικείμενο με αποτέλεσμα στην τελική μας μελέτη να συμπεριληφθούν 20 άρθρα (Γραφ. 1). Το Γράφημα 2 απεικονίζει τον αριθμό των μετα-αναλύσεων στις οποίες δόθηκε η απάντηση "ναι" σε κάθε μία από τις 27 ερωτήσεις στο PRISMA. Σε 19 στοιχεία του PRISMA (70%) είχαν ως απάντηση το "ναι" πάνω από το 50% των άρθρων. Αντιθέτως, υπήρχε χαμηλή ανταπόκριση για τα υπόλοιπα 9 στοιχεία - 9 ή λιγότερες μελέτες απάντησαν επαρκώς σε αυτά τα στοιχεία. Υψηλή ανταπόκριση καταγράφηκε για τα στοιχεία του PRISMA που αφορούσαν στην αναφορά του τίτλου στη μελέτη, στο να έχουν μια δομημένη περίληψη, στο να περιγράφει επαρκώς το σκεπτικό και τους στόχους, στο να παρέχει κριτηρία ένταξης/αποκλεισμού και λεπτομέρειες σχετικά με τη στρατηγική αναζήτησης και στο να αναφέρει τη διαδικασία επιλογής μελετών και συλλογής δεδομένων.



Γραφ. 2. Αριθμός μελετών που απάντησαν θετικά σε κάθε στοιχείο της λίστας του PRISMA.

Σε καμία μελέτη δεν αναφέρεται ότι υπάρχει κάποιο καταχωρημένο και προσβάσιμο πρωτόκολλο. Ομοίως ήταν σπάνιο να εκτιμηθεί το bias μέσα στις μεμονωμένες μελέτες, δηλαδή να έχουμε κάποιο μέτρο ποιότητας στις μελέτες που περιλαμβάνονται (Q12, Q19) και ανάμεσα στις διαφορετικές μελέτες, δηλαδή το publication bias (Q15, Q22). Λίγες μελέτες περιέγραψαν επιπρόσθετες αναλύσεις - sensitivity analysis, subgroup analysis, meta-regression, (Q16, E23). Τα 3 στοιχεία του Discussion (Q24-26) - summary of evidence, study limitations and conclusions – έλαβαν θετικές απαντήσεις σε 14 ή περισσότερες μελέτες. Η χρηματοδότηση δεν αναφέρθηκε σε καμία μελέτη. Ο μέσος όρος του score του PRISMA για όλες τις μελέτες ήταν 73,6% . Ο αντίστοιχος μέσος όρος για τις επιμέρους περιόδους ήταν 71,6% για την post-PRISMA περίοδο (2009 – 2017) και 76,4% για την pre-PRISMA περίοδο (1994 – 2009).

Συμπεράσματα

Ο όρος "μετα-ανάλυση" προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Glass το 1976 και σημαίνει τη "στατιστική ανάλυση μιας μεγάλης συλλογής των αποτελεσμάτων αναλύσεων από μεμονωμένες μελέτες με σκοπό την ενσωμάτωση των ευρημάτων".²¹ Ο σκοπός μιας μετα-ανάλυσης είναι η αύξηση της στατιστικής ισχύος και της ακρίβειας των τελικών αποτελεσμάτων των μελετών, η επίλυση της αβεβαιότητας σε περίπτωση που οι διάφορες μελέτες διαφωνούν και η απάντηση ερωτημάτων που δεν είχαν τεθεί στην αρχή των μεμονωμένων μελετών.⁸⁸ Από μόνη της είναι μια μελέτη παρατήρησης και αντικαθιστά το μεμονωμένο ασθενή με τα ευρήματα μιας αρχικής μελέτης ως μονάδα ανάλυσης.

Η μελέτη μας δείχνει ότι η χρήση των μετα-αναλύσεων γίνεται ολοένα και συχνότερη στην ιατρική βιβλιογραφία. Από το 1994 έως το 2009 καταγράφηκαν 8 μετα-αναλύσεις που αφορούσαν στη λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή, ενώ από το 2009 έως το 2017 καταγράφηκαν 12. Αυτή η ταχεία εξάπλωση της Δευτερογενούς Έρευνας (Secondary Research), αντικατοπτρίζει την ανάγκη σύνθεσης και αξιολόγησης του τεράστιου όγκου των υφιστάμενων πληροφοριών από τους κλινικούς ιατρούς και παροχής στους ασθενείς των πιο σύγχρονων, βασισμένων σε τεκμήρια θεραπευτικών συστάσεων (Evidence Based Medicine). Ωστόσο, η αξία των μετα-αναλύσεων βασίζεται στην σωστή διεξαγωγή της δευτερογενούς έρευνας με ορθή μεθοδολογία και διαφάνεια. Μελέτες που μεροληπτούν ή έχουν ελλιπή μεθοδολογία μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένες εκτιμήσεις.

Αναλύσαμε όλες τις μετα-αναλύσεις που πληρούσαν τα κριτήρια της αναζήτησής μας, χρησιμοποιώντας το PRISMA. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω ο μέσος όρος του score του PRISMA για όλες τις μελέτες ήταν 73,6%, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι εν γένει οι μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν και είχαν ως αντικείμενο τη λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή, είχαν σε μεγάλο βαθμό υψηλή ποιότητα καταγραφής. Υπήρχαν όμως

κάποιοι τομείς οι οποίοι έχρηζαν βελτίωσης. Οι τομείς της καταχώρησης και πρόσβασης σε πρωτόκολλο μελετών, όπως και της αποκάλυψης φορέων χρηματοδότησης δεν καλύφθηκαν από καμία μελέτη. Ομοίως η εκτίμηση του bias μέσα στις μεμονωμένες μελέτες, δηλαδή η ύπαρξη κάποιου μέτρου ποιότητας στις μέσα στις μελέτες και ανάμεσα στις διαφορετικές μελέτες, δηλαδή το publication bias δεν καλύφθηκαν επαρκώς. Μικρός επίσης ήταν ο αριθμός των μελετών που περιέγραψαν επιπρόσθετες αναλύσεις - sensitivity analysis, subgroup analysis, meta-regression. Εκείνο που έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι οι μέσοι όροι για τις επιμέρους περιόδους, δηλ. της προ και μετά PRISMA εποχής οι οποίοι ήταν 71,6% για την post-PRISMA (2009 – 2017) και 76,4% για την pre-PRISMA (1994 – 2009). Μεταξύ των δύο περιόδων δεν ανευρέθη στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=1$), δηλ. η έλευση του PRISMA δεν φαίνεται να βελτίωσε το reporting quality των μετα-αναλύσεων οι οποίες πραγματοποιούνται την λαπαροσκοπική και ανοικτή σκληροκοιλεκτομή.

Είναι γεγονός ότι η παρούσα μελέτη δεν στερείται περιορισμών. Αν και συμπεριλάβαμε έναν ικανό αριθμό μετα-αναλύσεων στην αξιολόγησή μας, η αναζήτησή μας μπορεί να μην έχει εντοπίσει όλες τις μετα-αναλύσεις που δημοσιεύονται στο χρονικό διάστημα αναζήτησης καθώς περιορίστηκε στο PubMed. Ορισμένες μετα-αναλύσεις μπορεί επίσης να έχουν διαλάθει της προσοχής μας αν αποτελούσαν μέρος μιας συστηματικής ανασκόπησης και οι συγγραφείς δεν το είχαν αναφέρει στον τίτλο. Επίσης κάποια από τα στοιχεία του ερωτηματολογίου του PRISMA, ενέχουν ένα στοιχείο υποκειμενικότητας στις περιπτώσεις που υπήρχαν πολλαπλοί τομείς που εξετάζονταν εντός ενός μόνο στοιχείου (βλ. Παράρτημα). Χρησιμοποιήθηκε μια στρατηγική σύμφωνα με την οποία έστω κι αν πληρούνταν έστω και ένας από αυτούς, τότε επιλέξαμε για το στοιχείο αυτό την απάντηση "ναι", πράγμα το οποίο ενδέχεται να είναι παραπλανητικό, αυξάνοντας ψευδώς την εκλαμβανόμενη ποιότητα μιας μελέτης.²³

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας υπογραμμίζουν την ανάγκη τυποποίησης του τρόπου με τον οποίο σχεδιάζονται και καταγράφονται οι μετα-αναλύσεις. Η εφαρμογή του PRISMA σε μελλοντικές μετα-αναλύσεις θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο επίπεδο τόσο στην αναφορά όσο και στη μεθοδολογία και να συμβάλλει στη μείωση της ακατάλληλης και εσφαλμένης χρήσης των μετααναλυτικών τεχνικών και του όρου "μετα-ανάλυση". Σε αυτή την κατεύθυνση θα μπορούσε να μας οδηγήσει μια σειρά συστάσεων. Αρχικά, σε περίπτωση που οι μελλοντικοί συγγραφείς αποφασίσουν να χρησιμοποιήσουν τον όρο "μετα-ανάλυση" για να περιγράψουν τη μελέτη τους, θα έπρεπε να είναι απαραίτητη η εφαρμογή του PRISMA. Η λίστα ελέγχου του PRISMA θα πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμη μέσω της ιστοσελίδας του περιοδικού στο οποίο επιθυμούν να δημοσιεύσουν. Εάν η μελέτη τους δεν συμμορφώνεται με τον ορισμό της "μετα-ανάλυσης", τότε άλλοι όροι όπως "περιγραφική ανασκόπηση" (narrative review) ή "ανασκόπηση βιβλιογραφίας" (literature review) θα έπρεπε να χρησιμοποιηθούν με την παραδοχή ότι αυτές οι μελέτες δεν θα πληρούν τα ίδια κριτήρια. Οι κριτές των περιοδικών θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι ή "εκπαιδευμένοι" σε αυτές τις λίστες ελέγχου ώστε να

μπορούν να αναγνωρίσουν αν κάθε στοιχείο έχει καλυφθεί. Επίσης, οι γιατροί θα πρέπει να συνεργάζονται με ένα ή περισσότερα άτομα οι οποίοι διαθέτουν πείρα και εξειδίκευση στις στατιστικές τεχνικές των μετα-αναλύσεων. Τέλος θα ήταν φρόνιμο να δημιουργήσουν τα περιοδικά ένα σύνδεσμο στο website τους όπου θα είναι κατηγοριοποιημένες όλες οι μετα-αναλύσεις και οι συστηματικές ανασκοπήσεις που έχουν δημοσιευτεί στο περιοδικό και το οποίο θα είναι εύκολα προσβάσιμο από τους αναγνώστες. Οι εν δυνάμει συγγραφείς θα μπορούν να δουν με τον τρόπο αυτό τι μετα-αναλύσεις έχουν ήδη γίνει, και οι γιατροί θα μπορούν γρήγορα να βρουν μελέτες οι οποίες θα μπορέσουν να σταθούν αρωγός στην εφαρμογή του Evidence Based Medicine.

Σύμφωνα με τον Oxman et al.²⁴, "Το γεγονός ότι ένα review δημοσιεύεται σε ένα peer-reviewed journal, ακόμη και αν είναι υψηλού κύρους, δεν αποτελεί εγγύηση για την επιστημονική του ποιότητα. "Η μελέτη μας συμφωνεί με αυτόν τον ισχυρισμό. Δείξαμε ότι η έλευση του PRISMA δεν έφερε σημαντικές αλλαγές στην αναφορά και τη μεθοδολογία των μετα-αναλύσεων σχετικά με την λαπαροσκοπική και την ανοικτή σκληροειδεκτομή. Η συνολική ποιότητα παραμένει πρακτικά αμετάβλητη και ίσως η υιοθέτηση των αναφερόμενων πιο πάνω μέτρων να αποτελέσει ένα βήμα μπροστά για την βελτίωση της ποιότητας των μελετών.

Αναφορές:

1. Crowther M, Lim W, Crowther MA: Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* 116:3140–3146, 2010
2. Ressing M, Blettner M, Klug SJ: Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106:456–463, 2009
3. Egger M, Smith GD: Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ* 315:1371–1374, 1997
4. Egger M, Smith GD, Sterne JA: Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med* 1:478–484, 2001
5. LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 337:536–542, 1997
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 354:1896–1900, 1999

7. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al: Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 276:637–639, 1996
8. Moher D, Schulz KF, Altman D: The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 285:1987–1991, 2001
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339:b2535, 2009
10. Findlay JM, Kafsi JE, Hammer C, Gilmour J, Gillies RS, et al. (2016) Nonoperative Management of Appendicitis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Surg* 223: 814-824
11. Mason RJ (2008) Surgery for Appendicitis: Is It Necessary? *Surgical Infections* 9: 481-488
12. Gorter RR, van der Lee JH, Cense HA, Kneepkens CMF, Wijnen MHWA, et al. (2015) Initial antibiotic treatment for acute simple appendicitis in children is safe: Short-term results from a multicenter, prospective cohort study. *Surgery* 157: 916-923
13. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordstrom P, Aarnio M, et al. (2015) Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 313: 2340-2348
14. Rocha LL, Rossi FMB, Pessoa CMS, Campos FND, Pires CEF, et al. (2015) Antibiotics alone versus appendectomy to treat uncomplicated acute appendicitis in adults: what do meta-analyses say? *World Journal of Emergency Surgery* 10
15. Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, Takazawa S, et al. (2015) Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *Journal of Pediatric Surgery* 50: 1893-1897
16. Semm K (1983) Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 15: 59-64

17. Lee SL, Yaghoubian A, Kaji A (2011) Laparoscopic vs open appendectomy in children: outcomes comparison based on age, sex, and perforation status. *Arch Surg* 146: 1118-1121
18. Southgate E, Vousden N, Karthikesalingam A, Markar SR, Black S, et al. (2012) Laparoscopic vs open appendectomy in older patients. *Arch Surg* 147: 557-562
19. Enochsson L, Hellberg A, Rudberg C, Fenyo G, Gudbjartson T, et al. (2001) Laparoscopic vs open appendectomy in overweight patients. *Surg Endosc* 15: 387-392
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339:b2700, 2009
21. Glass GV: Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 5:3–8, 1976
22. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC: Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 316:450–455, 1987
23. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al: From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 4:84–91, 2010
24. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA, et al: Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 44:91–98, 1991

Παράρτημα



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	3,4
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	6
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	7
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	6
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	7
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	7
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	8
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	8
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	8
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	NA



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NR
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NR
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	9
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	9
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	9
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	9
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	9
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NR
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NR
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	10
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	11
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	12
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	13

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.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

NR: Notreported

NA: Notapplicable