



# LUNCH & LEARN

## Prognostische Reviews



**Referent\*in:** Nina Kreuzberger (Cochrane Haematology)

**Moderation:** Anja Dahten (Cochrane Deutschland)

Zuverlässige Evidenz.  
Informierte Entscheidungen.  
Bessere Gesundheit.

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages



# SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN



Intervention  
Diagnose (DTA)  
Prognose  
Overview  
Methodik



UNIKLINIK  
KÖLN



Cochrane  
Haematology

Lunch & Learn

# Systematische Übersichtsarbeiten prognostischer Studien

Nina Kreuzberger & Prof. Dr. med. Nicole Skoetz





- › Es bestehen keine Interessenkonflikte.

# Hintergrund: Nina Kreuzberger



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Cochrane Haematology an der Uniklinik Köln seit 2018
- › Prognosereview: Prognostische Modelle für die chronische lymphatische Leukämie
- › Mitglied der Cochrane Prognosis Methods Group (Utrecht)
- › GRADE für prognostische Modelle

# Überblick



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Einführung prognostische Studien
- › Unterschiede prognostische Reviews vs. systematischer Reviews zu Interventionen

# Was ist Prognose?



- › Vorhersage des Auftretens eines zukünftigen Zustands, Ergebnisses oder Endpunktes zu einem bestimmten Startpunkt
- › Die Nutzung verfügbarer Informationen für das Abschätzen eines Risikos für einen Zustand (jetzt = Diagnose, in der Zukunft = Prognose)
- › Longitudinale Beziehung zwischen Faktoren / Faktorenkombination und Endpunkt
- › Nicht notwendigerweise kranke Menschen

# Warum prognostizieren wir?



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Information für Patient\*innen und Angehörige
  
- › Für die klinische Entscheidungsfindung
  - Bestimmte Risikogruppen für bestimmte (zielgerichtete) Behandlung identifizieren
  - Zielgerichtete Therapie in bestimmter Patientengruppe in RCTs überprüfen
  
- › Einfluss auf Gesundheitspolitik, Entscheidungsträger

# Warum systematische Reviews zu Prognosestudien?



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Großes Interesse an Biomarkern, prognostischen Faktoren und Modellen
- › Starkes Wachstum der Zahl der Primärstudien, heterogene Ergebnisse und Vielzahl an Faktoren und Modelle
- › Oft gegenübergestellte Ergebnisse verschiedener Studien
- › Häufig kleine, allein wenig aussagekräftige Studien

# Arten prognostischer Studien



UNIKLINIK  
KÖLN

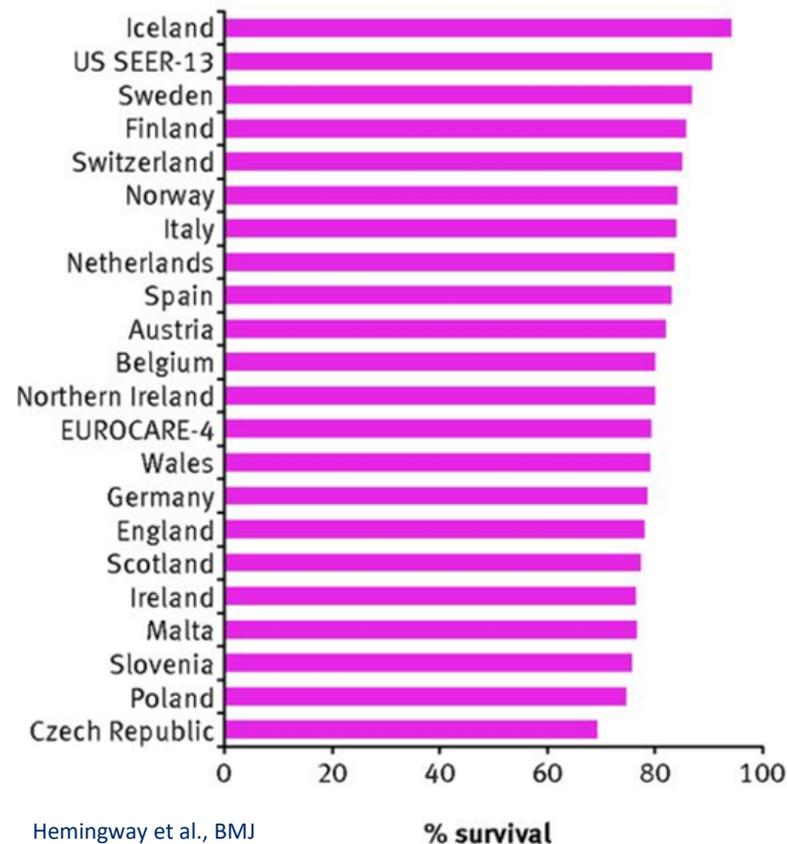


- › Gesamtprognose
- › Prognostische Faktoren
- › Prognostische/ (prädiktive) Modelle
- › Stratifizierte Medizin

# Gesamtprognose



- › Was ist das wahrscheinliche Outcome bei Patienten mit einer Erkrankung?
- › Beispiel: Gesamtprognose für Frauen mit Brustkrebs
  - Länderspezifisch
  - Endpunkt: 5-Jahresüberleben
  - Adjustiert



# Beispielfragen für Gesamtprognose



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Overall prognosis of preschool autism spectrum disorder diagnoses (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012749.pub2>)
  
- › The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis (<https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285>)

# Die Frage / PICOTS



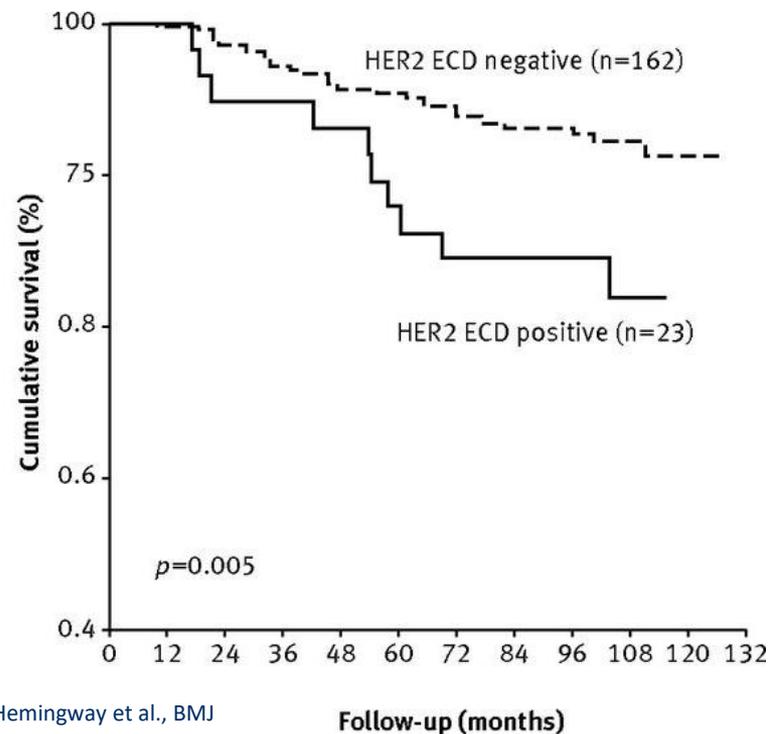
Item	Comments
<u>P</u> opulation	Zielpopulation für den Faktor / das Modell
<u>I</u> ndex model(s)	Der gewählte Faktor / das gewählte prognostisches Modell
<u>C</u> omparator(s)	Ggf. weitere prognostische Faktoren / Modelle
<u>O</u> utcome(s)	Outcome, das vorhergesagt werden soll
<u>T</u> iming	Wann soll der Faktor/ das Modell eingesetzt werden, für welchen Zeitpunkt soll der Endpunkt vorhergesagt werden
<u>S</u> etting	Setting zum Einsatz des prognostischen Modells

# Prognostische Faktoren



- › Welche Faktoren sind mit meinem Endpunkt assoziiert?
- › Beispiel: Prognostischer Faktor für Frauen mit Brustkrebs
  - Endpunkt: Gesamtüberleben
  - Prognostischer Faktor: extrazelluläre Domäne des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2 ECD)
    - ◆ Dichotomisiert (positiv >8.9 ng/mL, negativ ≤8.9 ng/mL)

b) Prognostic factor research



# Beispielfragen für prognostische Faktoren



- › Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012643.pub3>)
- › Anticholinergic burden (prognostic factor) for prediction of dementia or cognitive decline in older adults with no known cognitive syndrome (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013540.pub2>)
- › Protease activity as a prognostic factor for wound healing in venous leg ulcers (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012841.pub2>)

# Prognostische Modelle



- › Berechnung des individuellen Risikos für ein bestimmtes Outcome
- › Beispiel: Prognostisches Modell für Frauen mit Brustkrebs
  - Endpunkt: verschiedene, z.B. Gesamtüberleben in 10 Jahren
  - Faktoren: Alter, Komorbiditäten, Östrogenrezeptorstatus, etc.

## c) Prognostic model research

### Patient Information

Age: 46

Comorbidity: Minor Problems

ER Status: Positive

Tumor Grade: Undefined

Tumor Size: 0.1 - 1.0 cm

Positive Nodes: 0

Calculate For: Mortality

10 Year Risk: 3 Prognostic

### Adjuvant Therapy Effectiveness

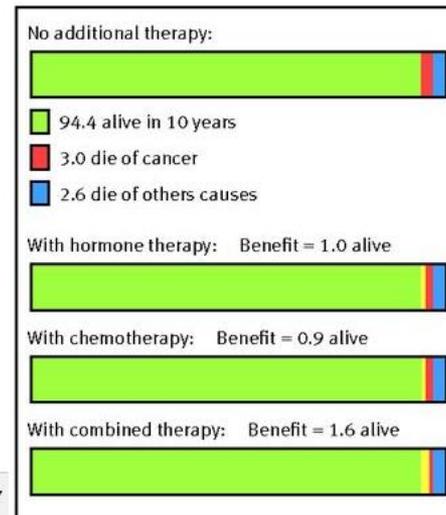
Horm: Tamoxifen (Overview 2000)

Chemo: CMF-Like (Overview 2000)

Hormonal Therapy: 32

Chemotherapy: 30

Combined Therapy: 52



Print Results PDF

Access Help and Clinical Evidence

Images for Consultants

# Beispielfragen für prognostische Modelle



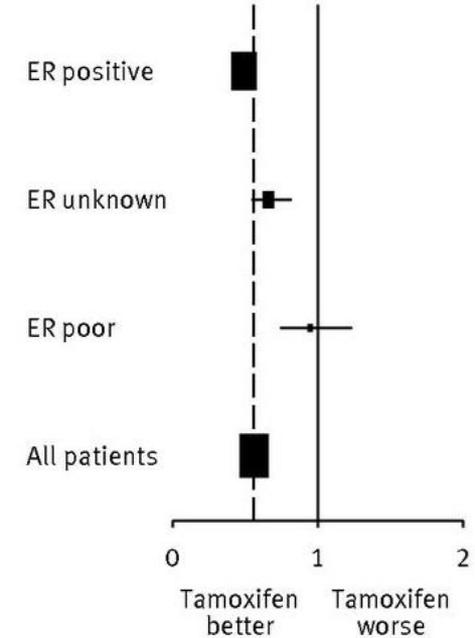
- › **Prognostic models** for chronic lymphocytic leukemia (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012022.pub2>)
- › Performance of the **Framingham risk models** and pooled cohort equations for predicting 10-year risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis (<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1340-7>)
- › The comparative and **added prognostic value** of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013139.pub2>)
- › **Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal**

# Stratifizierte Medizin

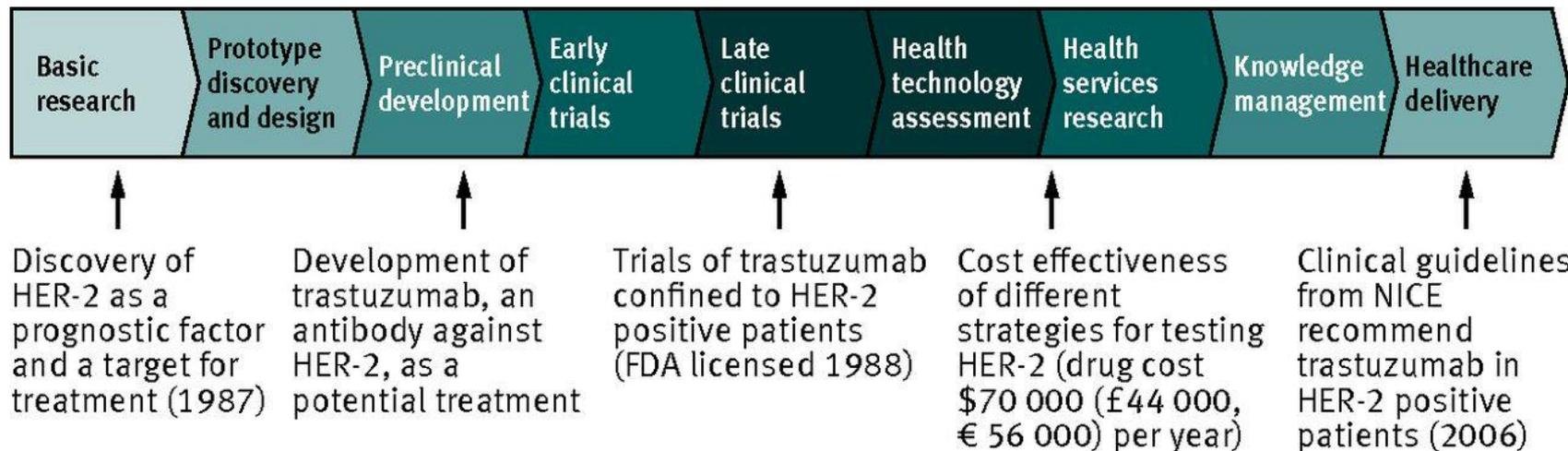


- › Anwendung prognostischer Informationen für therapeutische Entscheidungen von Individuen oder Gruppen bestimmter Merkmale
- › Beispiel: Frauen mit Brustkrebs
  - Prädiktor für unterschiedliches Ansprechen auf eine Behandlung: Östrogenrezeptor-Status (ER)
  - Behandlung: Tamoxifen
  - Endpunkt: Mortalität (5-Jahre)

d) Stratified medicine research



# Vom prognostischen Faktor zur stratifizierten Medizin

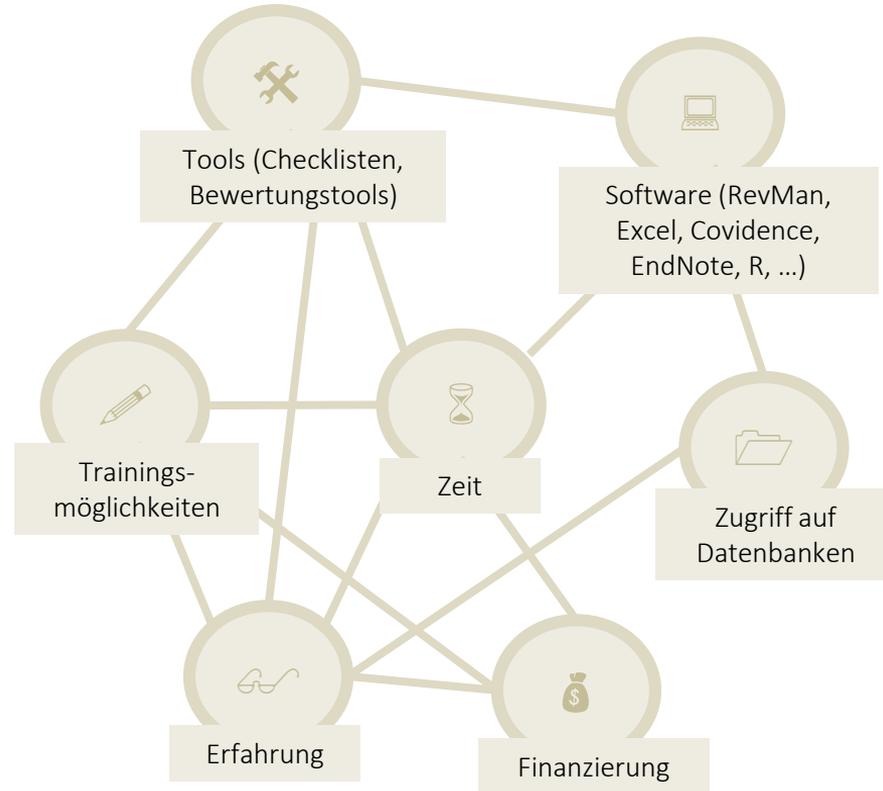


HER = human epidermal growth factor receptor  
FDA = Food and Drug Administration  
NICE = National Institute of Health and Clinical Excellence

# Der Reviewprozess



# Systematische Übersichtsarbeit

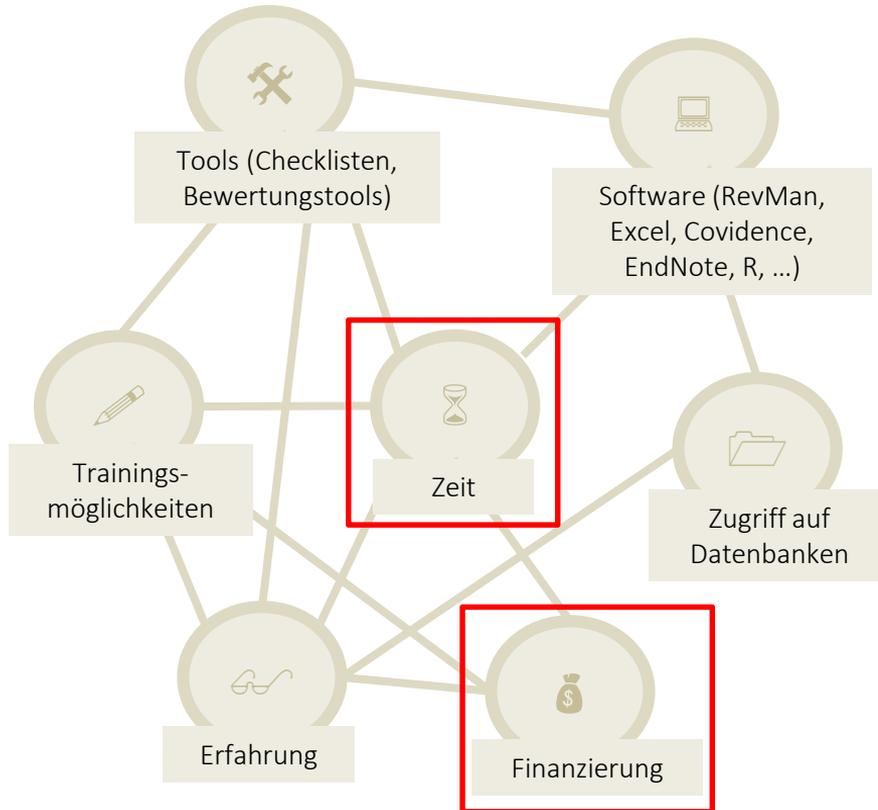


# Was ist bei prognostischen Reviews anders?



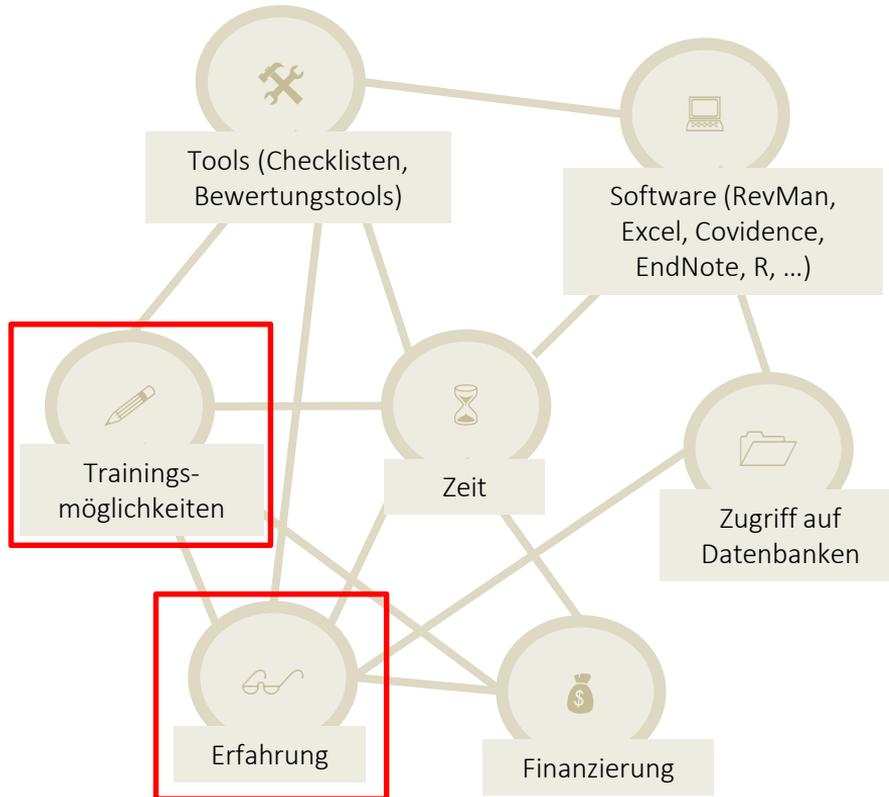
- › Reviews sind eine größere Herausforderung:
  - Eine Vielzahl möglicher Fragen
  - Variation in Studiendesigns
  - Variation in Effektmaßen
  - Keine Standardanalysen in RevMan für prognostische Modelle
  - RoB & GRADE
  - ...
  
- › Methoden
  - Sind teilweise noch in Entwicklung

# Systematische Übersichtsarbeit



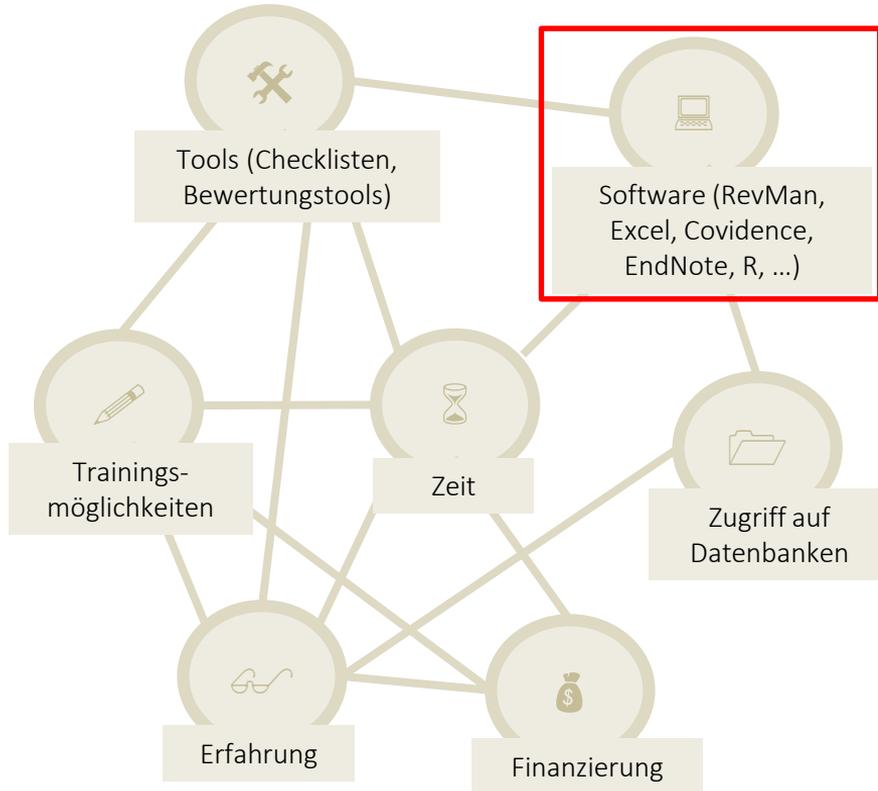
- › Im Vergleich zu Interventionsreviews zeitaufwändiger (vor allem das Screening)
- › Dementsprechend Finanz- und Zeitplan bedenken

# Systematische Übersichtsarbeit



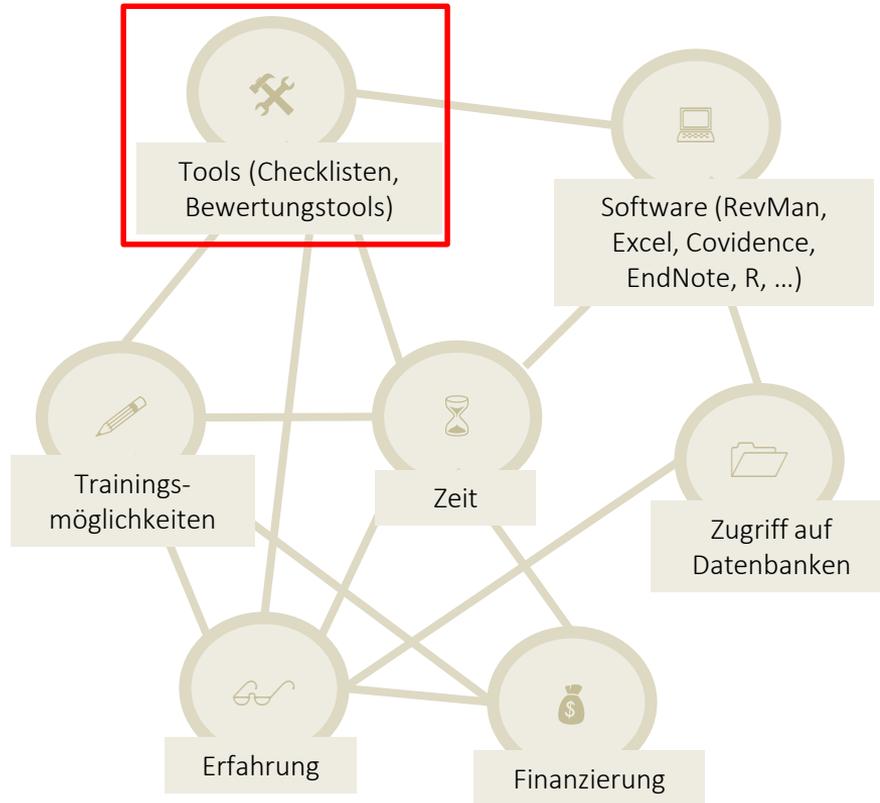
- › Idealerweise Erfahrung mit prognostischen systematischen Reviews im Team
  - › (z.B. Literatur-recherche, Screening, Analyse, Risk of Bias)
- › Trainingsmöglichkeiten:
  - › [Online Kurs](#) bei Cochrane (60 Minuten)
  - › [Online Kurs](#) Cochrane Deutschland April 2023
  - › [Online- oder Live-Kurse](#) am UMC Utrecht

# Systematische Übersichtsarbeit



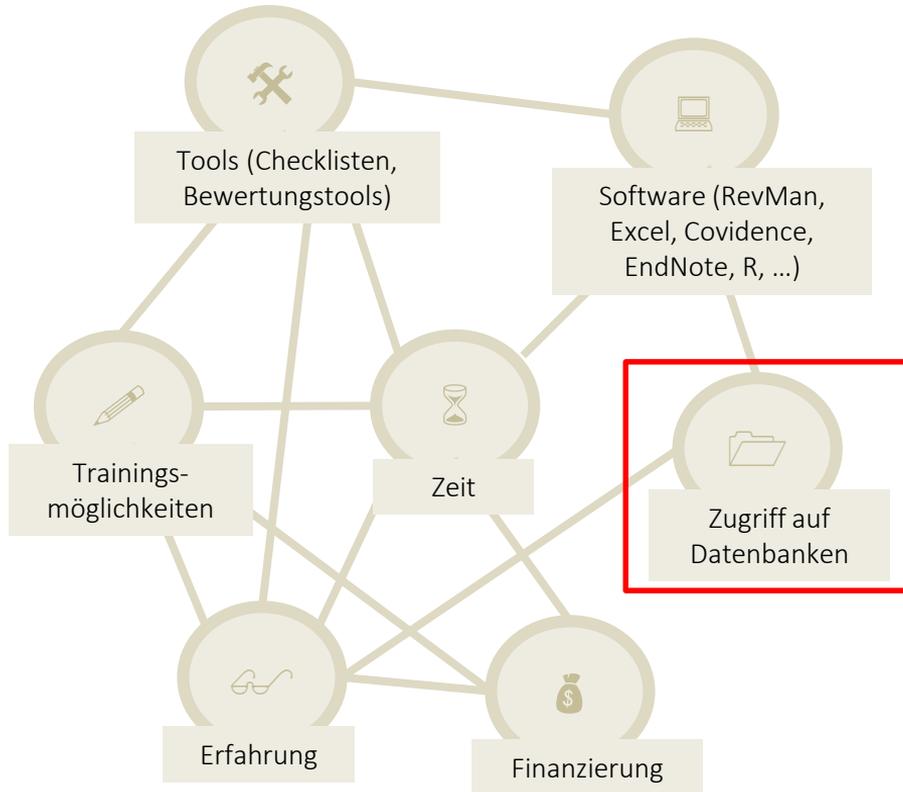
- › Was bleibt gleich:
  - › Erstellung des systematischen Reviews mit Review Manager Web
  - › Flexibler Reviewtyp
  - › Screenen mit üblicher Software (Covidence, Rayyan, Endnote, ...)
- › Datenextraktion
  - › individueller gestalten, Nutzung von Excel, Covidence, EppiReviewer...
- › Analyse
  - › RevMan Web, R, oder andere Software abhängig vom Reviewtyp

# Systematische Übersichtsarbeit



- › Review Format
  - › Protokoll- und Reviewtemplates: [PMG-Website](#)
- › Reporting Standards
  - › TRIPOD Statement für prognostische Modelle
- › Risk of Bias
  - › QUIPS für prognostische Faktoren
  - › PROBAST für prognostische Modelle
  - › Weitere Tools / Aktualisierungen im Prozess: QUIPS und PROBAST Updates, PROBAST AI, RoB-OPS für Gesamtprognosestudien
- › GRADE
  - › Faktoren: Foroutan et al.
  - › Modelle: in Entwicklung

# Systematische Übersichtsarbeit

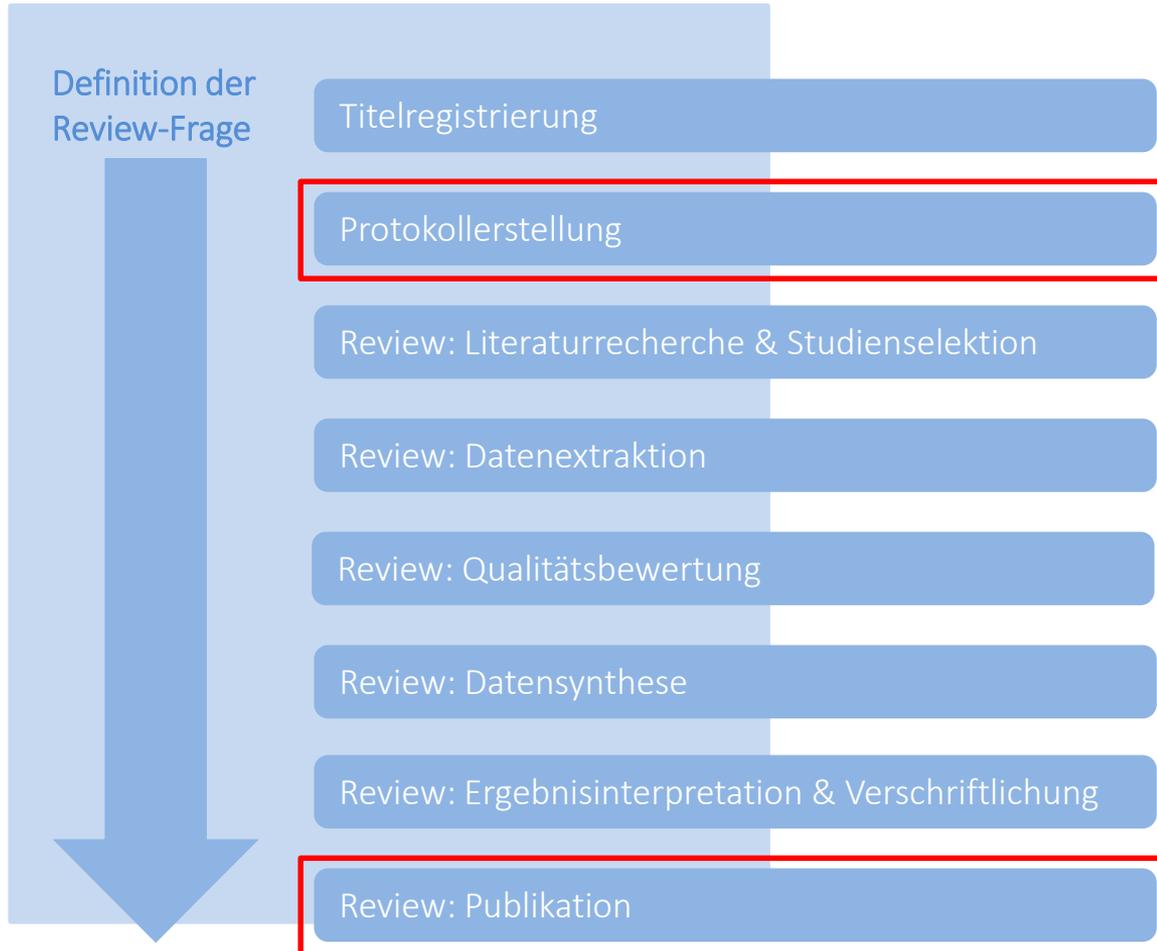


- › Themenspezifisch, genauso wie bei Standardreviews

# Der Reviewprozess



UNIKLINIK  
KÖLN



# Publikation von Protokoll und Review



UNIKLINIK  
KÖLN



## Review

- › Explizit Entscheidungsfindung bei Änderungen vom Protokoll notieren, ggf. als Anhang

## Publikationsprozess:

- › Zusätzliche\*r Methodenreviewer\*in

# Der Reviewprozess



UNIKLINIK  
KÖLN



# Herausforderungen



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Identifikation aller Studien
  - Hohe „Number needed to screen“
  - Suchfilter
  
- › Publikationsbias
  - Häufig eher positive Assoziationen publiziert

# Der Reviewprozess



# Herausforderungen



UNIKLINIK  
KÖLN



- › Unzureichende Berichterstattung der Methodik und Ergebnisse
- › Variation in Studiendesigns
- › Variation in eingeschlossenen Patient\*innenpopulationen
- › Variation in Faktordefinitionen, Endpunkterhebung und statistischer Methoden
- › Variation in Adjustierung

- › Die Zahl der Primärstudien zu Prognose steigt
  
- › Systematische Reviews, um diese zusammenzufassen, können sinnvoll sein - sie
  - Folgen dem generellen Ablauf „normaler“ systematischer Reviews, sind jedoch
  - Zeitaufwändig / ressourcenaufwändig und
  - Herausfordernd bzgl. Methoden und Berichterstattung.

- › Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden J A, Abrams K, Timmis A et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes *BMJ* 2013; 346 :e5595 doi:10.1136/bmj.e5595

## Tools and checklists:

- › TRIPOD statement: Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement.
- › QUIPS: Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013 Feb 19;158(4):280-6. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009. PMID: 23420236.
- › PROBAST: Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, Reitsma JB, Kleijnen J, Mallett S; PROBAST Group†. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 1;170(1):51-58. doi: 10.7326/M18-1376. PMID: 30596875.
- › GRADE prognostische Faktoren: Foroutan F, Guyatt G, Zuk V, Vandvik PO, Alba AC, Mustafa R, Vernooij R, Arevalo-Rodriguez I, Munn Z, Roshanov P, Riley R, Schandelmaier S, Kuijpers T, Siemieniuk R, Canelo-Aybar C, Schunemann H, Iorio A. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol.* 2020 May;121:62-70. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.12.023. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982539.

# Weiterführende Ressourcen



## Systematische Übersichtsarbeiten prognostischer Studien

20.-21.04. & 25.04.2023

**Online** (Wir verwenden Zoom als Schulungssoftware - weitere Informationen zur Nutzung finden Sie [hier](#).)

**Zielgruppe:** Dieser Workshop richtet sich an interessierte Gesundheitswissenschaftler\*innen und Studierende, Mediziner\*innen sowie Gesundheitsfachkräfte, die die Methodik systematischer Reviews zu prognostischen Faktoren oder Modellen kennenlernen möchten. Idealerweise kennen die Teilnehmenden die wesentlichen Prinzipien und methodischen Schritte der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit (z. B. Interventionsreviews), inkl. der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit nach GRADE.

**Inhalte und Ziele:** Dieser Kurs bietet eine Einführung in die Methodik systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel, prognostische Faktoren oder prognostische Modelle zusammenzufassen. Die Teilnehmenden setzen sich durch interaktive Vorträge und Kleingruppenarbeiten mit den folgenden Themen auseinander:

- Prognostische Studientypen
- Literaturrecherche prognostischer Studien
- Studienselektion für Fragestellungen zu prognostischen Studien
- Bewertung des Verzerrungsrisikos prognostischer Studien
- GRADE für prognostische Studien

<https://www.cochrane.de/veranstaltungen/workshops/systematische-uebersichtsarbeiten-prognostischer-studien>



# Lunch & Learn 2023

## Systematische Übersichtsarbeiten erstellen

- Systematische Literaturrecherche
- Grundlagen der Metaanalyse
- GRADE (2023)
- Tools z. B. Covidence, Rayyan, RevMan

*Änderungen vorbehalten*





**SAVE THE DATE!**

## **3. Symposium der Cochrane Deutschland Stiftung**

**Thema: Wie kann evidenzbasierte Gesundheitspolitik gelingen?**

**Wann: 11.-12.05.23**

**Wo: Freiburg (i. Br.)**





# Wir informieren Sie gern über neue Termine

Einfach online anmelden auf unserer

**Interessant\*innen-Liste für Veranstaltungen**

(Ihre Daten werden nach Ablauf von 12 Monaten gelöscht)

Oder einfach [hier](#) klicken und anmelden



Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

Teilen Sie uns gern Ihre **Themenwünsche**  
zu **Lunch & Learn** mit.

Ihr Feedback  (Start 07.12.22, 13:00)

Zuverlässige Evidenz.  
Informierte Entscheidungen.  
Bessere Gesundheit.



Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses  
des Deutschen Bundestages

