

Series

EQUATOR Network から得られる、 質の高い研究報告のための国際ルール —— ④

PRISMA：システマティック・レビュー報告のためのツール

大浦 智子^{*1} 中山 健夫^{*2}

はじめに

根拠に基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) は、「最善の根拠、臨床的熟練、患者の価値観、患者個々の臨床状態とおかれている環境を統合すること」¹⁾とされている。ある臨床疑問に対する最善の根拠として、その疑問に対する関連する研究の知見を集めたエビデンス総体 (body of evidence) という考え方が注目されている。このエビデンス総体を得るための研究手法がシステマティック・レビュー (systematic review : SR) である。SR とは、明確に作成された疑問について、関連する主要な研究を特定、選択、評価し、その結果を抽出し報告するために、体系的かつ明示的な方法を用いたエビデンスの要約であり、統計学的手法 (この部分をメタアナリシス [meta-analyses : MA] という) が用いられることもあれば、用いられないこともある²⁾。SR の知見は臨床家にとって足場となる確固たるエビデンスとなるだけでなく、ある臨床疑問のエビデンス総体として診療ガイドライン作成の基点としても利用される。

臨床疑問のカテゴリーのうち、診療ガイドラインとの関連からも介入の有効性について、SR が実施される場合が多いが、それ以外の目的 (リスク因子、予後、診断検査など) でも実施できる。介入の有効

性に関しては対象とする論文をランダム化比較試験に限定しているものもあれば、観察研究を含むものもある。

1996 年、MA 報告の最適化に取り組むため、国際専門家グループはランダム化比較試験の MA の報告に焦点を当てたガイダンス、QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) 声明を作成した³⁾。QUOROM から PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)⁴⁾へと名称を変更した理由のひとつとして、SR と MA の両方を包含することがあげられる。

PRISMA とは別に、SR を読む際の評価法として 11 項目からなる AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Review) が提案されている。総スコア 11 点中 8 点以上で high quality, 3 点以下では low quality とされている⁵⁾。

本稿では、PRISMA⁶⁾の概要を紹介し、今後の展望について述べる。

PRISMA 声明の作成

2005 年、QUOROM チェックリストとフローチャートの改訂、拡充を目的に、カナダのオタワで、レビュー著者、研究方法論の専門家 [methodologists], 医師、医学編集者、消費者 29 名

^{*1}星城大学リハビリテーション学部作業療法学専攻

^{*2}京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野

表 1 システマティック・レビューもしくはメタアナリシスを報告する際のチェックリスト (27 項目)

セクション/項目 [Section/topic]	#	チェックリスト項目 [Checklist item]	届出 資料名	報告頁 および行番号 [page #]
タイトル [Title]				
タイトル	1	「システマティック・レビュー」か「メタアナリシス」か、あるいはその両方であるかを明示する。		
抄録 [Abstract]				
構造化抄録 [Structured summary]	2	背景 [background], 目的 [objective], データ源 [data source], 研究の適格基準 [study eligibility criteria], 参加者 [participant], 介入 [intervention], 研究の評価と結合法 [study appraisal and synthesis method], 結果 [result], 限界 [limitation], 結論 [conclusion], 重要な知見の意義 [implication of key finding], システマティック・レビュー登録番号 [registration number] を適宜含む構造化抄録を提供する。		
はじめに [Introduction]				
論拠 [Rationale]	3	レビューの論拠を, 既知の事実にも照らして記述する。		
目的 [Objectives]	4	対処すべき明確なクエスチョン [question] のステートメントを, 参加者 [participant], 介入 [intervention], 比較 [comparison], アウトカム [outcome], 研究デザイン [study design] の PICOS 形式で提供する。		
方法 [Methods]				
プロトコールと登録 [Protocol and registration]	5	レビュー・プロトコールがあるか, レビュー・プロトコールにアクセスできるか, 可能な場合はその場所 (例: web address), また登録番号等の登録情報があればそれらを示す。		
適格基準 [Eligibility criteria]	6	適格性 [eligibility] の基準として用いた研究の特性 [study characteristic] (例: PICOS, 追跡期間) と報告の特性 [report characteristic] (例: 考慮した年数, 言語, 発表状態) 明記し, 論拠を与える。		
情報源 [Information sources]	7	検索におけるすべての情報源 (例: データベースと対象期間, データベース以外の研究を特定するための著者への連絡) と最終検索日を記述する。		
検索 [Search]	8	検索を再現できるよう, 少なくとも一つのデータベースについての電子的な検索式 [search strategy] を, 用いたすべての制限も含めて詳細に記述する。		
研究の選択 [Study selection]	9	選択プロセス (すなわち, スクリーニング, 適格性, システマティック・レビューへの採択, 該当する場合はメタアナリシスへ採択) を述べる。		
データの収集プロセス [Data collection process]	10	データ抽出方法 (例: パイロットフォームを用いている, 独立して行う, 二重に行う), ならびに研究実施者 [investigator] からのデータの入手と確認のあらゆるプロセス, を記述する。		
データ項目 [Data items]	11	検索されたすべてのデータ (例: PICOS, 資金), あらゆる仮定 [assumption] や単純化 [simplification] をリストアップし定義する。		
個別の研究のバイアス・リスク [Risk of bias in individual studies]	12	個別研究のバイアス・リスク評価に用いた方法 (研究レベル評価したか, アウトカムレベルで評価したかを含めて) と, あらゆるデータ結合においてこの情報をどのように使用したかを記述する。		
要約尺度 [Summary measures]	13	主な要約尺度 [summary measures] (例: リスク比 [risk ratio], 平均差 [difference in mean]) を述べる。		
結果の統合 [Synthesis of results]	14	実施した場合は, データの取り扱いと研究結果の結合の方法を, 各メタアナリシスの一貫性 [consistency] の尺度 (例: I ² 統計量) も含めて記述する。		

表 1 システマティック・レビューもしくはメタアナリシスを報告する際のチェックリスト (27 項目) (つづき)

セクション/項目 [Section/topic]	#	チェックリスト項目 [Checklist item]	届出 資料名	報告頁 および行番号 [page #]
全研究のバイアス・リスク [Risk of bias across studies]	15	累積エビデンス [cumulative evidence] に影響を及ぼしうるバイアス・リスク (例: 出版バイアス [publication bias], 研究内での選択的報告 [selective reporting] など) の評価について明示する。		
追加的解析 [Additional analyses]	16	追加的解析 (例: 感度分析またはサブグループ解析, メタ回帰) があればその方法を, 事前に規定していたか否かを含めて記述する。		
方法 [Methods]				
研究の選択 [Study selection]	17	スクリーニングした研究, 適格性を評価した研究, レビューに含めた研究の, 各件数と各段階での除外理由を, できればフローチャートで示す。		
研究の特性 [Study characteristics]	18	各研究について, どのデータを抽出したか (例: 研究のサイズ [study size], PICOS, 追跡期間) と出典を示す。		
研究内のバイアス・リスク [Risk of bias within studies]	19	各研究のバイアス・リスクのデータと, もしあればあらゆるアウトカムレベルでの評価を提示する (項目 12 を参照)。		
個別の研究の結果 [Results of individual studies]	20	考慮した全アウトカム (利益または害) について, 各研究における (a) 各介入群の単純な要約データ [simple summary data] と, (b) 効果の推定量 [effect estimate] と信頼区間 [confidence interval] を, できればフォレストプロット [forest plot] で示す。		
結果の統合 [Synthesis of results]	21	実施した各メタアナリシスの結果を信頼区間 [confidence interval] と均一性 [consistency] の尺度も含めて提示する。		
全研究のバイアス・リスク [Risk of bias across studies]	22	全研究のバイアス・リスク評価の結果を提示する (項目 15 を参照)。		
追加的解析 [Additional analysis]	23	追加的解析 (感度分析またはサブグループ解析, メタ回帰など) があれば, その結果を示す (項目 16 を参照)。		
考察 [Discussion]				
エビデンスの要約 [Summary of evidence]	24	各主要アウトカムのエビデンスの強さを含めて主要な知見をまとめ, それらと鍵となるグループ (例: 医療提供者, 使用者, 政策決定者) とその関連性 [relevance] を考察する。		
限界 [Limitations]	25	研究レベルとアウトカムレベルでの限界 (バイアス・リスクなど), レビューレベルでの限界 (例: 同定した研究の収集が不完全 [incomplete retrieval of identified research], 報告バイアス) について議論する。		
結論 [Conclusions]	26	その他のエビデンスと照らし合わせた全般的な結果の解釈と, 今後の研究への意味合い [implication] を提供する。		
資金 [Funding]				
資金源 [Funding]	27	システマティック・レビューの資金源と, その他の支援 (例: データ提供), システマティック・レビューにおける資金提供者 [funder] の役割を説明する。		

本表は, 文献 6: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6 (6): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097 (Creative Commons Attribution License) の Table 1 の日本語訳である。

が参加して 3 日間の会議が開催された。現行の QUOROM チェックリストの利点などの調査や作業の結果が会議中に報告され, その概要は PRISMA ウェブサイト⁴⁾に公開された。

チェックリストには, きわめて重要な項目のみが残され, 他の必要な項目が追加された。追加項目には, 妥当と判断された項目が含まれるべきである⁷⁾。たとえば, 対象とする SR が過去に報告された同

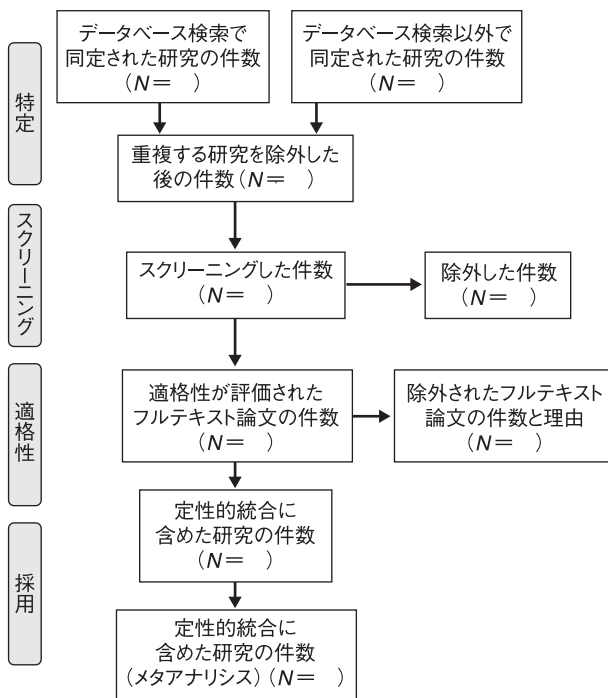


図1 システマティック・レビューの各段階における情報の流れ

PRISMA web サイトにて word テンプレートのダウンロードが可能である。

URL: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
(2015 年 3 月 27 日)

テーマの SR の更新情報であることを示すこと⁸⁾や、SR の実施に際して作成したプロトコルに記載した手順が変更された場合の説明などが求められている。

医学雑誌編集者国際委員会 [International Committee of Medical Journal Editors]⁹⁾に参加している雑誌は透明性 [transparency] と説明責任 [accountability] を高めるため、すべての臨床試験の登録を要求している¹⁰⁾。多数のレビューが同一の疑問を検討するリスクの軽減¹¹⁾と、更新する際の透明性の向上が期待されている。

PRISMA 声明

1 QUOROM から PRISMA への発展における概念的課題

1) SR の完成は反復プロセス [Iterative process] であること

SR は、レビュー対象とする研究の対象と質に大きく依存するため、実施中にプロトコルの変更を余儀なくされることがある。SR 報告のガイドラインは、そのような変更を不適切とするのではなく、変更したことを報告すること、なぜそれを行ったのか説明することを提言するものである。PRISMA 声明は SR において、このような反復プロセスを認識している (項目 5, 11, 16, 23)。コクラン・レビューを除くと、プロトコルの使用を報告したレビューアーは 10% 程度にとどまる¹²⁾。だれにでもアクセスできるプロトコルがなければ、その変更の適否を判断することが困難である。

2) 研究の実施と報告は異なる概念であること

SR の場合、実施と報告の違いは、個別の研究報告の評価ほど単純ではない。それは、SR の報告と実施が本質的に密接に結び付いているからである。たとえば、SR の実施プロセスにおいて、対象とした各論文のバイアス・リスクの評価は重要であるので、そのような対象論文のバイアス・リスクの評価を報告していない SR は、不十分なものとみなされるであろう¹³⁾。

3) 研究レベルでの評価とアウトカムレベルでのバイアス・リスクの評価

SR の対象研究のバイアス・リスクの徹底的な評価には、研究の実施過程レベルでの評価 (ランダム割付のコンシールメントの妥当性など) だけでなく、一部の項目ではアウトカムレベルでの評価も必要である。アウトカムレベルでの評価には、個別の研究の重要なアウトカムの評価方法ごとに信頼性と妥当性を評価することが含まれる¹⁴⁾。エビデンスの質は、同一研究内でも慎重かつ体系的に評価される可能性の高い主要有効性アウトカムと、研究者からの自発的な報告に頼る重篤な害の評価¹⁵⁾に違いがあるように、アウトカム全体で異なる場合がある。効果の推定の正確性を詳細に評価できるよう、この情報を報告する必要がある¹⁴⁾。

4) 報告バイアスの重要性

さまざまな種類の報告バイアスは、SR の実施と解釈の妨げとなりうる。一部の研究で、アウトカムの選択的報告が SR でも起こりうる事が確認されている¹⁶⁾。出版バイアスや個別の研究におけるアウトカムの報告バイアスを考慮する必要がある。

表 2 QUOROM チェックリストと PRISMA チェックリストとの主な変更点

セクション/トピック	項目	QUOROM	PRISMA	コメント
抄録		✓	✓	QUOROM と PRISMA は抄録の報告を求める。しかし、PRISMA はフォーマットを指定しない。
はじめに	目的		✓	新しい項目 (4) は、研究デザインの種類の特性とともに PICO レポートシステム (システムティック・レビューの対象者、介入、比較、アウトカム) を使用して、レビューで扱う疑問を明確に記す。項目は、チェックリストの 6・11・18 とリンクしている。
方法	プロトコル		✓	新しい項目 (5) は、著者にレビュー・プロトコルを有するかどうか、もし有する場合はアクセス可能か、について報告を求める。
	検索	✓	✓	QUOROM と PRISMA チェックリストともに検索の報告を要するが、PRISMA は少なくとも 1 つの電子検索の全記載を著者に求めている (項目 8)。このような情報がなければ、著者の検索を再現することは不可能である。
	含まれた研究におけるバイアスのリスク評価	✓	✓	QUOROM の「質の評価」から改名された。この項目 (12) は、結果における情報の報告 (項目 19) とリンクしている。「アウトカムレベル」の評価という新しい概念が導入された。
	研究を通じたバイアス・リスクの評価		✓	新しい項目 (15) は、レビューにおけるバイアスリスクの評価についての記述を著者に求めている。たとえば、包含した研究内の選択的報告などである。この項目は、結果における情報の報告 (項目 22) とリンクしている。
考察		✓	✓	QUOROM と PRISMA チェックリストともに考察セクションの記載があるが、PRISMA は考察に 3 項目が当てられている (24-26)。PRISMA では、限界の主なタイプを明確に記述することと、これらの議論を要する。
資金			✓	新しい項目 (27) は、システムティック・レビューのための資金源についての情報提供を著者に求める。

本表は、文献 6 : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. PLoS Med 2009 ; 6 (6) : e1000097. doi : 10.1371/journal.pmed.1000097 (Creative Commons Attribution License) の Table 2 の日本語訳である。

2 PRISMA 声明の概要

PRISMA 声明は 27 項目のチェックリスト (表 1) と 4 段階のフローチャート (図 1) で構成される。PRISMA 声明は、SR と MA の報告の改善を目的としている。PRISMA は、ランダム化比較試験の SR の報告に焦点を当てているが、この他の介入評価を対象とした報告にも、原則として使用できる。また、SR の批判的吟味にも役立つ可能性があるが、その質を評価するツールではない。

PRISMA チェックリストは、いくつかの点で QUOROM チェックリストと異なる (表 2)。全般的に、PRISMA チェックリストは QUOROM に含まれ

るいくつかの項目を分割するとともに、報告全体の一貫性を高めるために、いくつかの項目を関連付けてまとめている。

また、フローチャートにも変更が加えられた。研究の包含・除外の理由を提示する前に、まず論文を検索し、検索結果を記録する。この検索結果をスクリーニングし、適格基準を適用し、論文が絞り込まれる。一つの論文が複数の研究について報告、もしくは特定の研究結果が複数の論文で報告され、採択論文数が研究数と一致しないことがある。この情報を把握するために、PRISMA フローチャートでは、レビュープロセスの各段階における情報の提示が求

められている。

PRISMA 声明に加えて、その有用性を高める解説補充資料 [explanation and elaboration document] が作成されている¹⁷⁾。これは SR の方法論を指導する立場の者にとっても、有用な資源となりうる。今後、QUOROM 声明を支持してきた雑誌では、PRISMA 声明が支持されるだろう。PRISMA ウェブサイトには、PRISMA を支持する組織や雑誌が掲載されている⁴⁾。

3 SR の報告の質の現状

SR の報告の質は、いまだ十分なレベルには達していない^{12,18~22)}。既存の SR をレビューした結果、出版バイアスの評価を報告した著者は限られており¹²⁾、たとえ報告されていても適切に評価、解釈した保証はない²³⁾。評価の報告がないことが、必ずしも評価の未実施を意味するわけではないが、出版バイアスの評価の報告は SR 実施の徹底度 [thoroughness] を示す指標となる。

これまで、費用対効果²⁴⁾、診断²⁵⁾、予後²⁶⁾、遺伝的関連性²⁷⁾、および政策決定²⁸⁾を検討するために、SR が実施されている。PRISMA の一般概念や含まれるトピックスはヘルスケア介入の効果の要約のみならず、どの SR にも当てはまる。その場合、状況によっては、チェックリスト項目やフローチャートの修正を要するかもしれない。たとえば、バイアス・リスクの評価は重要な概念だが、診断のレビューでバイアス・リスクの評価に用いられる項目は、介入の場合とは異なり、患者の範囲や疾患状態の検証などに焦点を当てたものとなる可能性が高い。個々の患者データの MA を報告する場合には、フローチャートの調整も必要となる²⁹⁾。

4 さらなる発展：PRISMA-Equity, PRISMA for Abstracts, PRISMA for Protocols

PRISMA は、さまざまなかたちで発展しつつある。2012 年に健康の格差と平等・不平等 (health equity) を扱う領域の SR に焦点をあてた報告ガイドラインとして PRISMA-Equity³⁰⁾、2013 年に介入評価の SR の抄録に焦点をあてたチェックリストとして PRISMA for Abstracts³¹⁾、2015 年に SR のプロトコルの質向上のために PRISMA for Protocols (PRIS-

MA-P)³²⁾が公表されており、場面に応じた活用が可能である。

結 語

PRISMA は QUOROM からの改訂を経て、質の高い SR と MA を可能とするツールとして提案された。PRISMA に準拠した質の高い SR と MA が普及することで、EBM 推進の一助となることが期待される。

文 献

- 1) Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, et al. Evidence-based Medicine : How to practice and teach it. 4th ed. Elsevier ; 2011.
- 2) Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, et al. Systematic reviews to support evidence-based medicine : How to review and apply findings of healthcare research. London : Royal Society of Medicine Press Ltd ; 2003.
- 3) Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of meta-analysis of randomized controlled trials : The QUOROM statement. Lancet 1999 ; 354 : 1896-1900.
- 4) Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. <http://www.prisma-statement.org> [accessed 23 April 2015]
- 5) Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol 2009 ; 62 (10) : 1013-20.
- 6) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. PLoS Med 2009 ; 6 (6) : e1000097. doi : 10.1371/journal.pmed.1000097
- 7) Strehl D, Tilburt J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. J Clin Epidemiol 2008 ; 61 : 521-4.
- 8) Moher D, Tsertsvadze A. Systematic reviews : when is an update an update? Lancet 2006 ; 367 : 881-3.
- 9) De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration : a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. CMAJ 2004 ; 171 : 606-7.
- 10) Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression : systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004 ; 363 : 1341-5.
- 11) Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy : A case study of the pitfalls in the evolution of evidence.

- Arch Intern Med 2006 ; 166 : 161-6.
- 12) Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, et al. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e78, doi : 10.1371/journal. pmed. 0040078.
- 13) Moja LP, Telaro E, D'Amico R, et al. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews : results of the metaquality cross sectional study. *BMJ* 2005 ; 330 : 1053-5.
- 14) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al., for the GRADE Working Group. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 ; 336 : 924-6.
- 15) Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement : Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 605-14.
- 16) Silagy CA, Middleton P, Hopewell S. Publishing protocols of systematic reviews : Comparing what was done to what was planned. *JAMA* 2002 ; 287 : 2831-4.
- 17) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions : Explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009 ; 6 : e1000100. doi : 10.1371/journal. pmed. 1000100.
- 18) Bhandari M, Morrow F, Kulkarni AV, et al. Meta-analyses in orthopaedic surgery : A systematic review of their methodologies. *J Bone Joint Surg Am* 2001 ; 83-A : 15-24.
- 19) Kelly KD, Travers A, Dorgan M, et al. Evaluating the quality of systematic reviews in the emergency medicine literature. *Ann Emerg Med* 2001 ; 38 : 518-26.
- 20) Richards D. The quality of systematic reviews in dentistry. *Evid Based Dent* 2004 ; 5 : 17.
- 21) Choi PT, Halpern SH, Malik N, et al. Examining the evidence in anesthesia literature : A critical appraisal of systematic reviews. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 700-9.
- 22) Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, et al. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Crit Care* 2005 ; 9 : R575-R582.
- 23) Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, et al. The case of the misleading funnel plot. *BMJ* 2006 ; 333 : 597-600.
- 24) Ladabaum U, Chopra CL, Huang G, et al. Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer : A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 769-81.
- 25) Deeks JJ. Systematic reviews in health care : Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001 ; 323 : 157-62.
- 26) Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001 ; 323 : 224-8.
- 27) Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, et al. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 306-9.
- 28) Lavis J, Davies H, Oxman A, et al. Towards systematic reviews that inform health care management and policy-making. *J Health Serv Res Policy* 2005 ; 10 : 35-48.
- 29) Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Cochrane Working Group. Stat Med* 1995 ; 14 : 2057-79.
- 30) Welch V, Petticrew M, Tugwell P, et al. ; PRISMA-Equity Bellagio group. PRISMA-Equity 2012 Extension : Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. *PLoS Med* 2012 ; 9 (10) : e1001333. doi : 10.1371/journal. pmed. 1001333.
- 31) Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, et al. ; PRISMA for Abstracts Group. PRISMA for Abstracts : Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstracts. *PLoS Med* 2013 ; 10 (4) : e1001419. doi : 10.1371/journal. pmed. 1001419.
- 32) Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. ; the PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 : elaboration and explanation. *BMJ* 2015 ; 349 : g7647.