

Revisioni sistematiche - Breve guida all'uso

Valeria Sala, Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Sabrina Bidoli, Vanna Pistotti, Alessandro Liberati
Centro Cochrane Italiano 2006

E' ormai difficile affacciarsi sulla letteratura bio-medica e non imbattersi in una **revisione sistematica (RS)** che affronti l'efficacia di un farmaco o di un intervento sanitario. In effetti, molte delle più importanti riviste scientifiche pubblicano almeno una RS per ogni nuovo numero. Così all'interno dei database internazionali la quantità di questa tipologia di articolo sta crescendo enormemente, a riflettere il suo passaggio definitivo da uno status emergente (primi anni '80) ad uno status di riconosciuto valore accademico e scientifico.

Le RS hanno importanti ricadute pratiche: sono utilizzate per sviluppare linee guida, possono orientare le scelte in ambito sanitario e, più in generale, forniscono a ricercatori, medici e pazienti una valida sintesi della conoscenze in merito alla cura di importanti patologie e alla loro diagnosi. Sempre più medici e ricercatori concordano sulla necessità di affidarsi ad esse per operare, in ambito clinico, scelte consapevoli, basate sulla prove di efficacia.

La **Cochrane Collaboration** è un'organizzazione internazionale costituita con il principale scopo di sviluppare RS in ambito sanitario. Fondata nel 1993 ad Oxford, sul nascere del movimento **EBM (Evidence Based Medicine)**, raccoglie oggi al suo interno più di 11500 persone, tra medici, ricercatori, pazienti e membri di associazioni, organizzate a livello internazionale in cinquanta gruppi interdisciplinari. Ognuno di questi gruppi concentra la sua ricerca su specifiche patologie o problemi di salute, contribuendo così, nel proprio settore di competenza, alle oltre duecento RS che ogni anno vengono prodotte seguendo la rigorosa metodologia Cochrane. Queste, insieme alle revisioni pubblicate da altri gruppi editoriali e giudicate di buona qualità metodologica, andranno ad aggiungersi al novero di quelle incluse nella **Cochrane Library**, la più grande base dati di questo settore. Qui, infatti, sono raccolte più di 2893 RS, che insieme agli oltre 1646 protocolli di revisione e agli altri documenti riguardanti la valutazione economica degli interventi sanitari, vanno a costituire un corpus informativo di enorme portata e facilmente accessibile.

E' dunque attraverso l'impegno nella produzione e nella messa in rete di RS, unito all'attiva e forte presenza nei settori della formazione e della divulgazione, che la Cochrane Collaboration raccoglie l'importante sfida del medico inglese cui deve il nome, **Archibald Cochrane**: garantire che le decisioni in ambito sanitario, relative sia alle terapie sia alle future linee di ricerca, si basino su una sintesi accurata e su una valutazione critica di tutte le prove ed evidenze disponibili in letteratura.

Per poter utilizzare e comprendere meglio questa importante fonte di informazione scientifica è necessario, tuttavia, possedere alcuni semplici strumenti conoscitivi. Lo scopo di questo breve documento è quello di fornire al lettore tali strumenti, utili, a nostro avviso, per basare, in futuro, alcune risposte a quesiti clinici sulle RS di letteratura.

Cosa sono?

Le RS sono veri e propri progetti di ricerca che sintetizzano e valutano criticamente in un unico documento gli esiti di tutti gli studi sperimentali condotti riguardo ad un determinato e ben definito quesito clinico o intervento sanitario.

Per ridurre al minimo i rischi di distorsione i revisori si avvalgono, in ogni fase del processo di elaborazione, di un metodologia scientifica standardizzata.

Le principali tappe di questo processo sono:

1. Formulazione di un chiaro quesito clinico.
2. Ricerca esaustiva e riproducibile di tutte le informazioni rilevanti (studi pubblicati e non) riguardanti la problematica in esame.
3. Selezione sistematica, in base a criteri di inclusione predefiniti, degli studi eleggibili.
4. Analisi della qualità metodologica degli studi inclusi.
5. Sintesi quantitativa o qualitativa delle informazioni, a seconda della natura, complessità del quesito e della disponibilità di dati.
6. Discussione delle ragioni di concordanza e discordanza tra i risultati dei diversi studi.



Nell'ambito di una RS può (se sussistono le condizioni di similarità tra tipi di pazienti e di trattamenti indagati) venire realizzata una **meta-analisi**, ovverosia una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi. Una RS non si conclude quindi forzatamente con una meta-analisi. La dove è prevalente un alto grado di eterogeneità degli studi può essere fuorviante sviluppare una meta-analisi. In questi casi la RS dovrebbe privilegiare un approccio qualitativo.

Differenze tra revisioni sistematiche e revisioni narrative

Revisioni narrative

Le revisioni narrative danno una visione panoramica di un determinato argomento, di cui generalmente affrontano ogni aspetto. L'esempio più classico di revisioni narrative sono i capitoli di un libro di testo. Questi rispondono a domande molto ampie e generiche che indagano l'intero contesto, clinico ed epidemiologico, di una certa patologia, e mirano a fornire una conoscenza di base dell'argomento.

“Cosa ha causato la malattia?”, “Come si manifesta?”, “Quali sono le opzioni terapeutiche disponibili?”, queste alcune delle domande tipiche di una revisione narrativa.

I capitoli dei libri sono suscettibili a distorsioni, particolarmente nel processo di selezione delle fonti: la scelta degli studi da includere, infatti, dipende esclusivamente dal singolo autore che presenta gli studi di cui è venuto a conoscenza in archi di tempo più o meno lunghi. Questi studi rappresentano solo una parte delle conoscenze accumulate all'interno della letteratura medica. L'esperto poi seleziona gli studi in cui si è imbattuto spesso in base a criteri soggettivi, e ne dà una descrizione solamente qualitativa.

Revisioni sistematiche

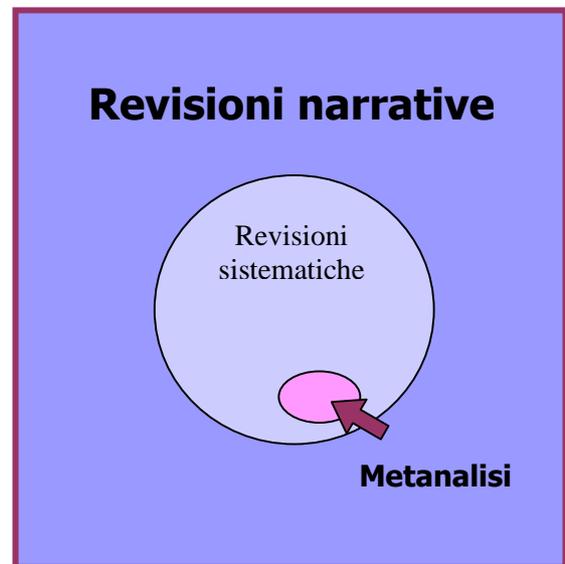
Le RS concentrano l'analisi su aspetti specifici di una data patologia o intervento sanitario, cercando di rispondere a pochi e ben definiti quesiti clinici.

Ecco una tipica domanda a cui risponde una RS: “Quale tra questi due interventi terapeutici è più efficace nel ridurre la mortalità in questo tipo di pazienti?”

Usano criteri rigorosi e prestabiliti, esplicitati in un protocollo, per selezionare gli studi che verranno inclusi nell'analisi, minimizzando i rischi di distorsione. La ricerca delle fonti è estesa a molti

database della letteratura tramite strategie di ricerca validate, cercando di arrivare a valutare studi pubblicati in paesi lontani e in lingue differenti dall'inglese.

Possono, nel caso venga effettuata una meta-analisi, confrontare, sulla base di puntuali analisi statistiche, i rischi e i benefici dei diversi trattamenti considerati, arrivando a individuare il beneficio netto.



Come interpretare i risultati di una revisione sistematica

Generalmente, ma non è sempre così, l'efficacia di un nuovo intervento sanitario viene valutata confrontando, in un trial clinico, gli effetti del trattamento in esame con quelli del migliore intervento alternativo. Qualora, per la patologia di interesse, non siano disponibili trattamenti diversi da quello considerato, i suoi effetti sono confrontati con l'assenza di trattamento (placebo).

Per stabilire con sufficiente certezza l'utilità di un intervento, non basta però un singolo trial ben progettato, ma è necessario effettuare diverse analisi. I risultati degli studi primari, infatti, sono talvolta ambigui o addirittura discordanti tra loro anche se le condizioni e gli outcome valutati sono simili. Basare dunque le proprie scelte sulla lettura di un singolo studio o dare eccessivo credito a notizie che riguardano l'ultima scoperta farmacologica spesso può rivelarsi un errore.

Meglio invece fondare il proprio giudizio sulla lettura di una RS. Il giudizio critico di tutti gli studi porta ad una valutazione complessiva, e aggiornata, quand'anche non definitiva, degli effetti del trattamento.

I risultati di una RS possono essere presentati in diverse forme: commenti scritti, espressioni numeriche, grafici o tabelle. In qualunque caso, i risultati di una revisione fanno sempre riferimento a precise misure di effetto espresse come odds ratio, rischio relativo, o differenza di rischio.

Il **Forest Plot** rappresenta la modalità di presentazione delle componenti di una meta-analisi. Permette di visualizzare la “foresta” dell’evidenza senza perdere di vista gli “alberi” dei singoli studi. Il grafico facilita infatti la comprensione intuitiva dei risultati e fornisce, nel contempo, a chi lo legga con attenzione, tutte le informazioni principali su obiettivi, modalità e risultati della meta-analisi. Insomma, semplice e completo!

Il Forest Plot

Questo grafico riporta i risultati di tutti gli studi eleggibili dal protocollo della revisione e, se possibile, l’esito della meta-analisi. Questi studi, in genere, confrontano gli effetti del trattamento in esame con un trattamento alternativo (standard).

Le informazioni relative al tipo di confronto impostato e agli outcome di interesse si trovano esplicitamente nella didascalia.

Il grafico è diviso in due da una linea verticale, detta di non significatività statistica, che indica l’assenza di differenze rilevabili negli effetti dei trattamenti confrontati.

Gli studi le cui stime di effetto favoriscono il trattamento sperimentale cadono, per convenzione, alla sinistra di questa linea, mentre quelli le cui stime favoriscono il trattamento standard cadono alla sua destra.

Semplicemente guardando da che parte del grafico si trova uno studio è possibile capirne gli esiti. Prima di giungere a conclusioni è però sempre bene verificare la didascalia del Forest Plot e che la disposizione convenzionale sia rispettata. In caso contrario, infatti, si rischia di interpretare male sia gli esiti dei singoli studi che quelli della revisione!

Ogni studio è rappresentato da una linea orizzontale con un quadratino al centro.

La collocazione del quadratino indica la stima puntuale di effetto. La grandezza è invece proporzionale al peso che lo studio ha nella meta-analisi, a sua volta dipendente dal numero di partecipanti al trial e dal numero di esiti verificatisi.

La linea orizzontale indica l’**intervallo di confidenza**, ovvero il grado di incertezza dello studio. Tanto più grande è questa linea tanto più i risultati

sono incerti: potenzialmente attribuibili, cioè, al solo effetto del caso.

Se l’intervallo di confidenza attraversa la linea verticale, i risultati dello studio, convenzionalmente, vanno considerati come statisticamente non significativi ($\alpha=0.05$).

Questo non significa che non siano “veri” o “validi” ma piuttosto che il numero di pazienti analizzati nello studio non è sufficiente a garantire che i risultati siano indipendenti dal “caso”.

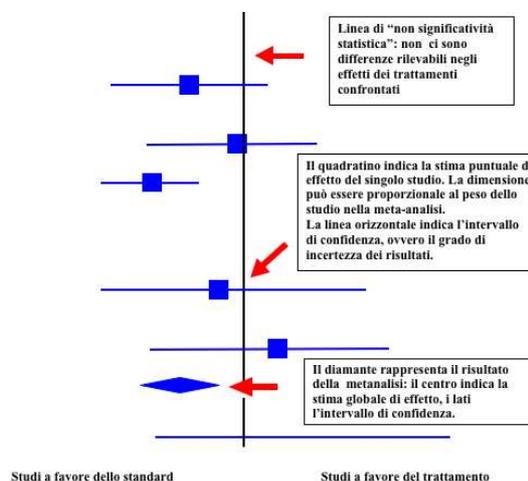
All’aumentare del numero dei partecipanti al trial l’intervallo di confidenza si riduce: ecco perché, spesso, per poter considerare i risultati di piccoli studi è assolutamente necessario accorparli ad altri nel contesto di una meta-analisi, così da raggiungere un numero più elevato di pazienti. Gli studi con un elevato numero di pazienti, indicati da quadratini di grandi dimensioni, incidono maggiormente sul risultato complessivo della meta-analisi.

La meta-analisi, tramite il pooling dei risultati, permette di ottenere:

- una valutazione globale e quantitativa degli effetti del trattamento
- una riduzione dell’incertezza.

Il risultato finale della metanalisi è rappresentato da un diamante: il centro indica la stima puntuale e complessiva dell’effetto, l’ampiezza dei lati l’intervallo di confidenza.

I risultati di una meta-analisi condotta con rigore, rappresentano la “migliore evidenza” sull’efficacia di un trattamento disponibile. Tuttavia non sono definitivi: includendo nuovi studi i risultati della metanalisi potrebbero cambiare. Ecco perché molti revisori si impegnano a mantenere il loro lavoro continuamente aggiornato, seguendo sia gli avanzamenti che gli indietroggiamenti di una scienza in continuo divenire.



Criteria per la valutazione della qualità delle revisioni sistematiche

Se, in futuro, le RS orienteranno, sempre di più, le scelte sanitarie, risulta fondamentale stabilire degli adeguati criteri di validità. La gran parte dei ricercatori concorda nel definire i requisiti fondamentali che garantiscono tale validità.

Vediamo, dunque, quali sono, secondo i ricercatori dei gruppi Cochrane, le caratteristiche di una buona RS. Ci saranno utili sia per giudicare in autonomia l'attendibilità delle fonti letterarie sia per capire come stilare, eventualmente, una revisione.

Un quesito clinico rilevante e ben definito

Il quesito clinico cui si propone di rispondere la RS dovrebbe, in primo luogo, essere importante sia per i pazienti che per la ricerca clinica: focalizzarsi su aree della medicina nelle quali o esistono ancora delle incertezze o sono possibili miglioramenti. Inutile, dunque, proporre semplici speculazioni teoriche. Al contrario, è significativo indi-

rizzare gli sforzi verso un miglioramento effettivo della qualità delle offerte di cura, dei servizi e delle condizioni di vita dei pazienti.

Il quesito clinico deve essere il più possibile specifico e chiaro. Sarà più facile trovare una risposta adeguata ed evitare di cadere nell'indeterminatezza che spesso accompagna le questioni troppo ampie.

L'acronimo PICO (Patient Intervention Control Outcome) di cui è esemplificata l'applicazione in Tabella 1, riassume efficacemente le fasi del processo di specifica del quesito clinico. Prima di applicare il P.I.C.O. è opportuno però opportuno farsi due domande riguardo:

Tipo di problematica clinica:

Mi interessa la diagnosi, l'eziologia, la terapia, la prognosi o la prevenzione?

Tipologia di studi:

Qual'è, per il tipo di domanda che mi pongo, il disegno di studio più appropriato?

Tabella 1. Applicazione del P.I.C.O.

	1	2	3	4
	Pazienti, popolazione o problema	Intervento, fattore prognostico o fattore di rischio	Confronto	Outcome di interesse
Suggerimento	Come descriverai un gruppo di pazienti simile al mio?	Quale l'intervento, fattore prognostico o di rischio mi interessa?	Qual è la migliore alternativa all'intervento considerato?	Rispetto a quale condizione o esito mi attendo dei miglioramenti?
Esempio	Pazienti con scompenso cardiaco da cardiomiopatia dilatativa con ritmo sinusale...	... il trattamento anti-coagulante con varfarina in aggiunta alla terapia standard per lo scompenso cardiaco quando confrontato con la sola terapia standard è associato a una minore mortalità o morbilità per tromboembolismo. Questo beneficio supera il rischio di sanguinamenti dovuti al trattamento con anti-coagulante?

Tradotto da Oxford Centre for Evidence-Based Medicine http://www.cebm.net/focus_quest.asp.

Strategia di ricerca esaustiva e replicabile

La strategia di ricerca ideale è quella che consente di reperire, su scala internazionale, tutti gli studi, pubblicati e non, che riguardano l'argomento della revisione. Una domanda ben posta aiuta nell'identificare gli studi eleggibili, ovvero quegli

studi che dal titolo o dall'abstract sembrano poter fornire dei risultati utili.

Per garantire un'elevata completezza, le ricerche devono essere condotte considerando molte e diverse fonti: database elettronici (Medline, Embase, Cinhal, etc), registri nazionali ed internazionali, periodici non indicizzati, referenze bibliografiche degli studi inclusi.

La strategia di ricerca adottata, inoltre, dovrebbe essere adeguatamente descritta in modo da poter essere replicata da altri autori.

Criteri di inclusione

Una volta individuati gli studi eleggibili, al full-text vanno applicati i criteri di inclusione. I criteri di inclusione degli studi dovrebbero essere descritti nei materiali e metodi della RS e riguardare la tipologia di pazienti, gli interventi, il confronto, e gli esiti oltre al disegno degli studi.

Trasparenza nella valutazione della qualità degli studi

La valutazione della qualità degli studi prevede che i revisori giudichino, sulla base di criteri ben definiti, il rigore metodologico dei trial e che accertino, inoltre, l'eventuale presenza di conflitti di interesse.

Implicando un giudizio, questo passaggio del processo di revisione è potenzialmente soggetto a errori e distorsioni; dovrebbe essere, dunque, condotto da due revisori in modo indipendente.

Trattamento dei risultati

Una revisione non si limita ad assemblare informazioni ma, come abbiamo visto, le seleziona, prima, e le giudica, poi.

Attraverso l'elaborazione delle strategie di ricerca e la definizione dei criteri di inclusione i revisori prendono delle decisioni che, oltre a dare valore al processo di revisione stesso, incidono significativamente sui risultati finali.

Se, infatti, gli studi su un determinato trattamento sono molto eterogenei, il criterio con cui si sceglie di trattare questa diversità può essere fondamentale sia ai fini della valutazione di efficacia sia del suo dominio di applicabilità.

Decidere di escludere studi favorevoli all'intervento ma non randomizzati, può cambiare la stima di effetto di un trattamento.

Decidere di considerare solo un certo tipo di pazienti, come i giovani, delimita il campo cui i risultati della revisione sono riferibili.

Nei casi sopra citati, la diversità degli studi è sia metodologica (disegno di studio) sia clinica (tipo di pazienti). Oltre a questa esiste, poi, un'altro ti-

po eterogeneità, quella statistica, che riguarda differenze significative nei risultati degli studi.

L'eterogeneità clinica è la più importante e, se accentuata, rende impossibile il pooling dei risultati nella meta-analisi. L'eterogeneità statistica è rilevata attraverso un test e evidenzia situazioni "conflittuali" tra gli studi inclusi nella meta-analisi, in cui si ha un eccesso di differenza nei risultati. L'eterogeneità statistica non spiega però l'origine di queste differenze.

Per i revisori è importante, quindi, saper distinguere sia il tipo di eterogeneità cui si trovano di fronte sia operare delle scelte al suo interno.

L'effetto di queste scelte sui risultati finali, può essere, successivamente, valutato tramite un'analisi di sensibilità. Questa, infatti, verifica la consistenza dei risultati al variare dei parametri di inclusione e li descrive, poi, come robusti (non variabili) o sensibili (variabili) rispetto ad ogni parametro.

Una buona revisione include, in genere, questo tipo di analisi e ne commenta, inoltre, i risultati. I fattori cui i risultati della revisione sono sensibili sono così esplicitati garantendo, quindi, la trasparenza del processo.

Dove saperne di più

Online

The Cochrane Collaboration

La Cochrane Collaboration (<http://www.cochrane.org>) è una iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia degli interventi sanitari. Nel sito sono presenti diverse sezioni dedicate ai ricercatori, consumer, giornalisti scientifici, oltre a diversi strumenti (per es. software per meta-analisi) per aiutare a comprendere e sviluppare RS.

Network Cochrane Italiano

Centro Cochrane Italiano (<http://www.cochrane.it/>)

Il Centro Cochrane Italiano (CCI) è nato nel 1994 con lo scopo di promuovere in Italia e paesi limitrofi le attività della Cochrane Collaboration (CC). Il CCI condivide le finalità generali della CC e insieme agli altri 12 centri Cochrane attualmente esistenti nel mondo (3 negli USA e uno ciascuno in Australia, Brasile, Canada, Cina, Inghilterra, Danimarca, Germania, Olanda, Spagna e Sud Africa), opera per portare a conoscenza di tutti gli operatori sanitari le attività della CC. In questo



contesto il CCI offre assistenza tecnica e metodologica agli operatori sanitari italiani che collaborano ai gruppi Cochrane internazionali e organizza corsi brevi e workshop sulle metodologie delle revisioni sistematiche.

In Italia hanno sede i Centri di Coordinamento di due Gruppi Collaborativi di Revisione (GCR), di un Network e di un field.

Gruppo Drugs & Alcohol, che ha sede presso la Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio, a Roma (Coordinating Editor Marina Davoli).

Multiple Sclerosis Group, che ha sede presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano (Coordinating Editor Graziella Filippini).

Cochrane Neurological Network (CNN – <http://www.cochraneneuronet.org/>), che ha sede presso la Clinica Neurologica dell'IRCCS Policlinico di Milano (coordinato da Livia Candelise).

Cochrane Vaccines Field (http://www.asl20.piemonte.it/SEPI/index_cochrane.html) opera presso il Servizio Sovrazonale di Epidemiologia della ASL 20 di Alessandria (Coordinating Editor è Tom Jefferson).

The Cochrane Library

La Cochrane Library è il prodotto della Cochrane Collaboration. E' pubblicata trimestralmente e include:

- revisioni regolarmente aggiornate sull'efficacia della assistenza sanitaria;
- valutazioni e abstracts strutturati di revisioni sistematiche pubblicate sulle maggiori riviste;
- informazioni bibliografiche su oltre 446.000 studi clinici controllati;
- un manuale, un glossario ed altre referenze sulla metodologia delle revisioni sistematiche;
- informazioni sui Gruppi Collaborativi di Revisione ed altre entità della Cochrane Collaboration
- riferimenti a Internet per ulteriori informazioni sull'efficacia degli interventi sanitari.

La Cochrane Library è edita da John Wiley e è consultabile all'indirizzo www.thecochranelibrary.org.

Libri

- Alessandro Liberati. *Etica, conoscenza e sanità: Evidence-based medicine fra ragione e passione*. Il Pensiero Scientifico Editore 2005

- Archibald Leman Cochrane. *Efficienza ed efficacia*. Il Pensiero Scientifico Editore 2005
- Altman Douglas et al. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2nd ed. BMJ Books 2001
- Alderson Phil e Green Sally. *Cochrane Open Learning Materials for Reviewers*. The Cochrane Collaboration 2006. Scaricabile a: <http://www.cochrane-net.org/openlearning/> (disponibilità verificata il 22/05/2006).

E' possibile inviare commenti scrivendo a: sala@marionegri.it oppure a Valeria Sala, Centro Cochrane Italiano, Istituto Mario Negri, Via Eritrea 62, 20157 Milano.

