



Con il Patrocinio di



STUDI CLINICI: METODOLOGIA

Coordinatore
Dr.ssa Stefania Gori

Evento ECM MODULO 4

REVISIONI SISTEMATICHE E METANALISI



NEGRAR
5/6 Aprile
2019

Centro Formazione
IRCCS Ospedale Sacro Cuore
Don Calabria

Tipologia delle revisioni della letteratura scientifica. Obiettivi di una revisione sistematica

Negrar, 5 aprile 2018

- Dogma Natural is best
- Tradition We've always done it that way
- Convention Everyone does it this way
- Evidence Evidence supports this way

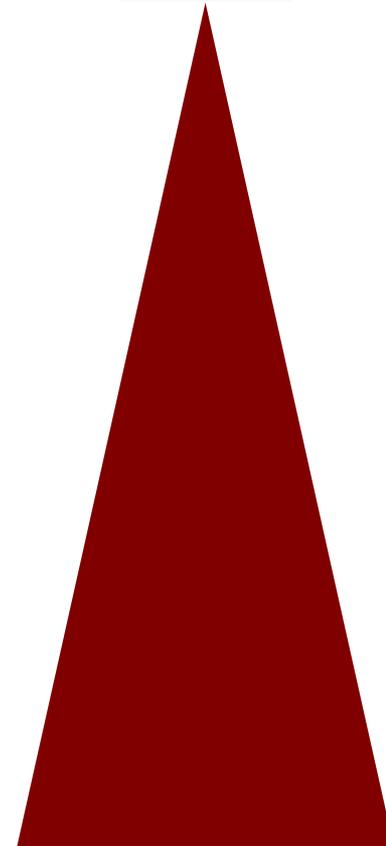
La Piramide delle evidenze



STUDY DESIGN

- Randomized Controlled Trials
- Cohort Studies and Case Control Studies
- Case Reports and Case Series, Non-systematic observations
- Expert Opinion (personal clinical experience)

BIAS



Expert Opinion

Revisioni sistematiche ...

controlled trials of parachute intervention.

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational

data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.

not been proved with randomised controlled trials

DAL SINGOLO STUDIO A PIU' STUDI INSIEME

La letteratura scientifica...

- Il mezzo più antico per diffondere le scoperte scientifiche
- Il mezzo più antico per fare carriera

Le dimensioni della letteratura sull'assistenza sanitaria nelle decenni recenti sta aumentando drammaticamente e come risultato i professionisti sanitari non sono più in grado di districarsi fra tutte le pubblicazioni della loro area di pratica.

In aggiunta a questa grande quantità, i clinici spesso hanno a che fare con risultati delle ricerche contraddittori

Questo crea delle difficoltà nell'assicurare che la pratica clinica sia basata su fonti di ricerca affidabili.



Pila di articoli pubblicati ogni otto ore

Cosa si pubblica?

- **Ricerche di laboratorio**
- **Studi preliminari sull'uomo**
- **Studi rigorosi su un campione di popolazione**



BMJ Vol. 320 8 April 2000



This 38 year old man attended his local hospital with an apparently minor head injury after a work colleague dropped a nail gun on his head. His small scalp wound was dressed, and he was discharged. Ten days later he had a grand mal fit. On examination he had no neurological deficit but a positive Babinski's sign on the left. A computed tomogram of the head showed a 7 cm nail embedded in the right cerebral hemisphere. It was removed via a burr hole, and he made a full recovery.

Arup Ray, *registrar*, Alope Sen, *senior house officer*, A T King, *consultant*, John Thorne, *registrar*, department of neurosurgery, Hope Hospital, Manchester M6 8HD

Per chi si pubblica?

- **Ricercatori**
- **Operatori sanitari**
- **Pazienti**



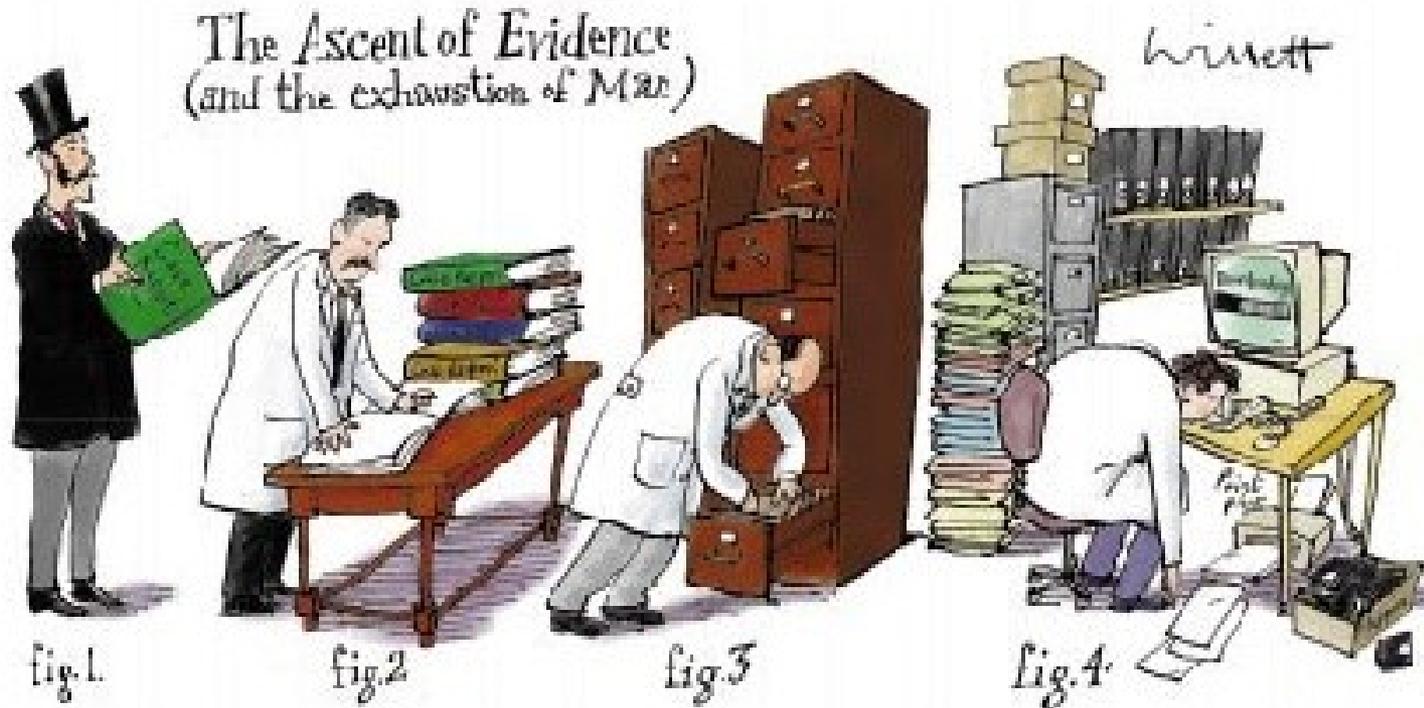
I limiti “strutturali” della letteratura scientifica

Gli articoli pubblicati rappresentano uno scambio di informazioni tra:

- **ricercatore VS ricercatore** (- maggioranza dei lavori pubblicati. - Scarsa rilevanza clinica o decisionale)
- **ricercatore VS clinico** (-minoranza dei lavori.
➤ - finiscono “persi” o letti con ritardo)
- **clinico VS clinico** (editoriali, review narrative su “stato dell'arte”. - Standard metodologici variabili, spesso carenti)
- **clinico VS ricercatore** (singoli casi o serie di casi che hanno un ruolo di ipotesi da valutare)

Haynes B, 1991

Necessita di effettuare raccolte accurate della ricerca passata.



RS sono nate per rispondere a questa necessità.
Devono fornire sintesi complete e «**prive di bias**»

Revisione tradizionale

- Paragonabile al **capitolo** di un libro
- **Non esplicita** il metodo di **selezione, sintesi ed interpretazione** delle evidenze
- Complicato fare una valutazione critica
riproducibile
- Obiettivi molto **ampi**
- Spesso fatte su commissione (conflitto Int.)

Revisione sistematica

- Una revisione sistematica è una **sintesi** della letteratura biomedica che utilizza **metodi espliciti** per la **ricerca** sistematica, la **valutazione** critica e la **sintesi** della letteratura mondiale su un argomento **specifico**.

The Concept of a Systematic Review



Cosa è una RS?

- Una revisione che è stata realizzata attraverso un approccio **scientifico rigoroso**, per ridurre gli errori sistematici e casuali, in un modo documentato nei materiali e metodi.
- Una revisione sistematica **può includere, o meno, una metanalisi**: un'analisi statistica dei risultati degli studi indipendenti che ha, generalmente, come obiettivo di produrre una singola stima numerica dell'effetto del trattamento.

Chalmers I and Altman DG, 1995

Principi di una meta-analisi

Una meta-analisi può:

- **Combinare** i risultati dei singoli studi per ottenere una **stima complessiva** dell'effetto del trattamento;
- Esplorare l'**eterogeneità** tra gli studi e le relative **fonti** di eterogeneità).

NB: una **revisione sistematica** non si conclude forzatamente con una **meta-analisi**.

Revisioni sistematiche vs Revisioni narrative

Le revisioni tradizionali vs le revisioni sistematiche

CARATTERISTICHE	REVISIONE TRADIZIONALE	REVISIONE SISTEMATICA
Domanda	Ampia	Focalizzata su un unico quesito clinico
Fonti e ricerca	Non specificate	Complete ed esplicita
Selezione	Solitamente non specificata	Basata su criteri specifici
Valutazione critica	Variabile	Rigorosa
Sintesi	Qualitativa	Qualitativa/quantitativa (meta-analisi)

**Perché sono utili le
revisioni sistematiche?**

'In God we trust, all others (must) bring data'

W Edwards Deming

Perché sono utili le RS?

- Le revisioni sistematiche sono utili perché aiutano ad **identificare o risolvere le incertezze** riguardanti gli effetti (benefici e danni) degli interventi in sanità

Perché sono utili le RS?

- Perché il numero di pubblicazioni e ricerche su un determinato argomento è troppo grande
- Perché considerare solo parte delle informazioni disponibili può creare errori
- Perché la qualità metodologica degli studi può non essere omogenea
- Perché spesso risultati di studi condotti su uno stesso argomento possono differire tra loro

Situazioni di particolare utilità

- Quando risultati conflittuali si accumulano rapidamente con risultati incerti
- Quando una patologia è percepita in modo “drammatico” dalla popolazione
- Quando un trattamento potenzialmente efficace rischia di essere abbandonato
- Quando la ricerca clinica deve essere “ri-orientata”
- Quando bisogna esplicitare la limitazione delle informazioni scientifiche disponibili per le decisioni sanitarie
- Ogni volta che si deve costruire un progetto di ricerca

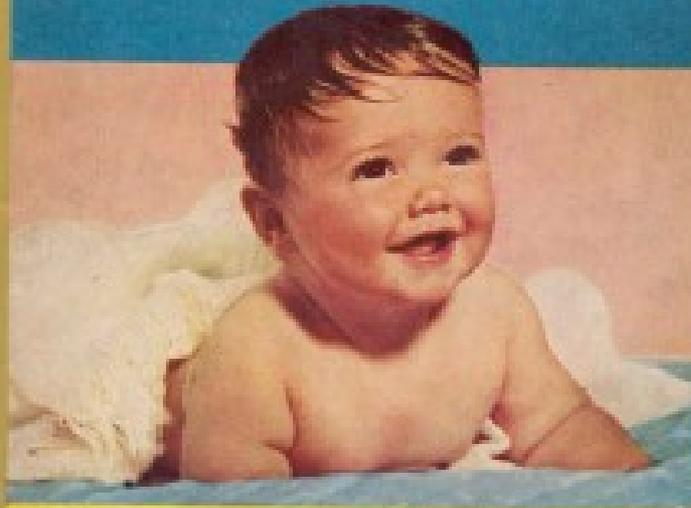
50c



CC-48

DR. BENJAMIN SPOCK

BABY AND CHILD CARE



The
Complete
Book
FOR
MOM

The most widely recommended hand-
book for parents ever published—
Authoritative, illustrated, indexed

Over 19,000,000 copies sold

Benjamin McLane Spock (New Haven, 2 maggio 1903 – La Jolla, 15 marzo 1998) - pediatra statunitense

- fama con la pubblicazione del libro: ***Common Sense Book of Baby and Child Care.***

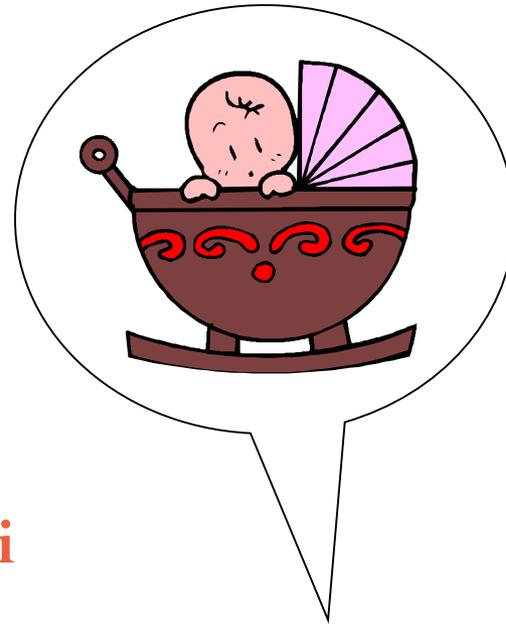
Il libro venne **pubblicato** per la prima volta nel **1946** e fu tradotto in tutte le principali lingue del mondo; fu uno dei **maggiori successi editoriali** dell'immediato dopoguerra, vendendo per circa un decennio un milione di copie all'anno e raggiungendo, **nel 2011**, un volume complessivo di vendite di circa **50 milioni** di copie. Spock aveva avuto l'abilità di trattare temi molto popolari (soprattutto presso le donne), come la gravidanza, il parto, l'alimentazione e le cure del bambino, con un linguaggio semplice e brillante, spregiudicato e anticonformista, presentando progressi e orientamenti della ginecologia e della pediatria come novità rivoluzionarie derivanti anche dalla sua esperienza professionale.

Scenario: 1970 – reparto di ostetricia

Madre primipara, spaventata dalla “**morte in culla**”, alla dimissione dal reparto dopo il parto, **chiede:**

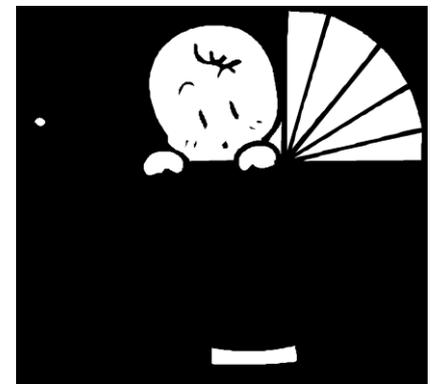
Qual è la posizione migliore in cui porre il neonato durante il sonno ?

Il medico di stanza scrupoloso commissiona allo specializzando una **ricerca bibliografica ...**



Alcune possibile conseguenze di
questo modo di procedere:

una strage silenziosa



Int. J. Epidemiol. Advance Access published April 20, 2005

Published by Oxford University Press on behalf of the International Epidemiological Association
© The Author 2005; all rights reserved.

International Journal of Epidemiology
doi:10.1093/ije/dy1888

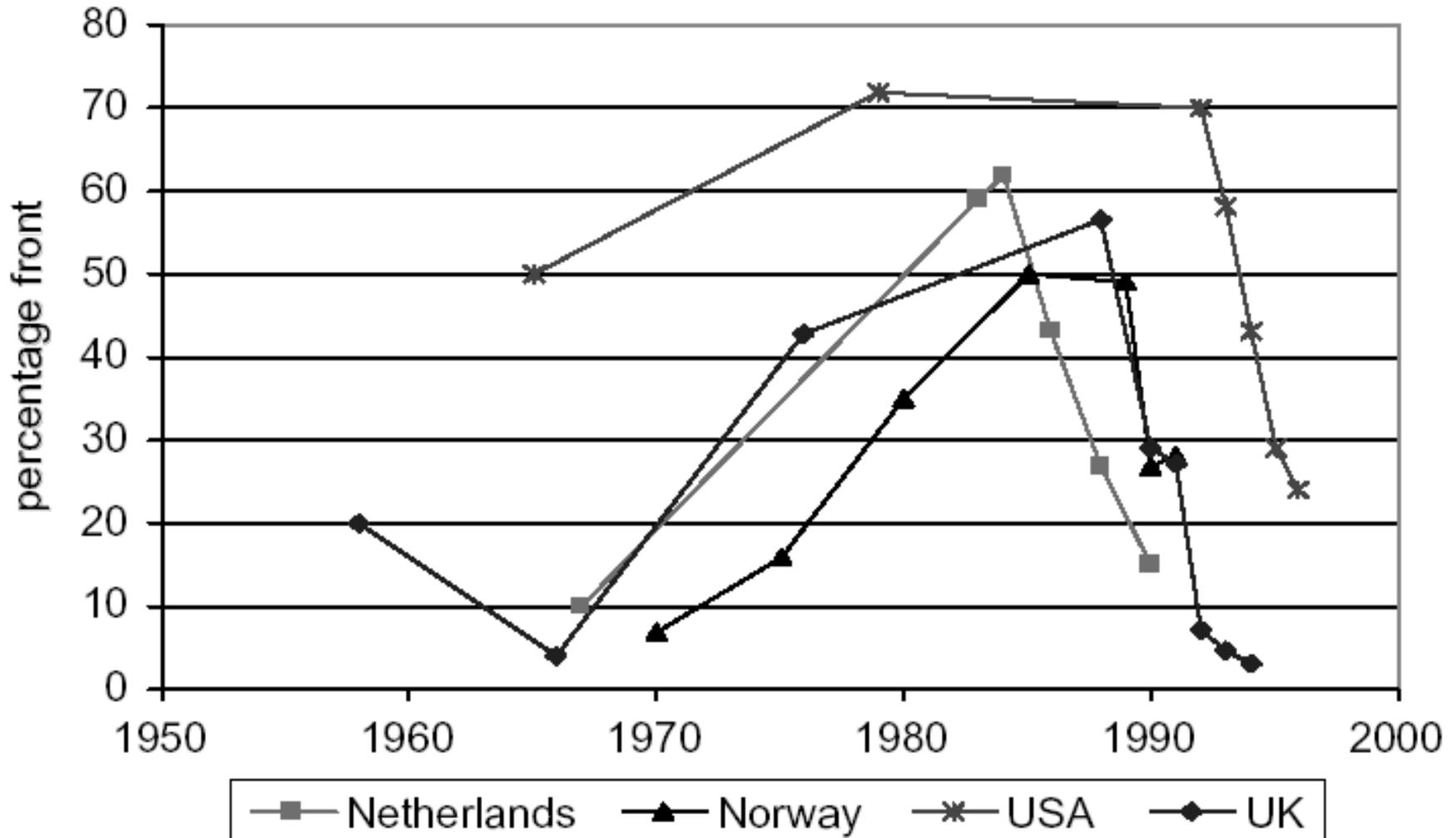
Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002

Ruth Gilbert,^{1*} Georgia Salanti,² Melissa Harden¹ and Sarah See^{1,3}

- Morte in culla

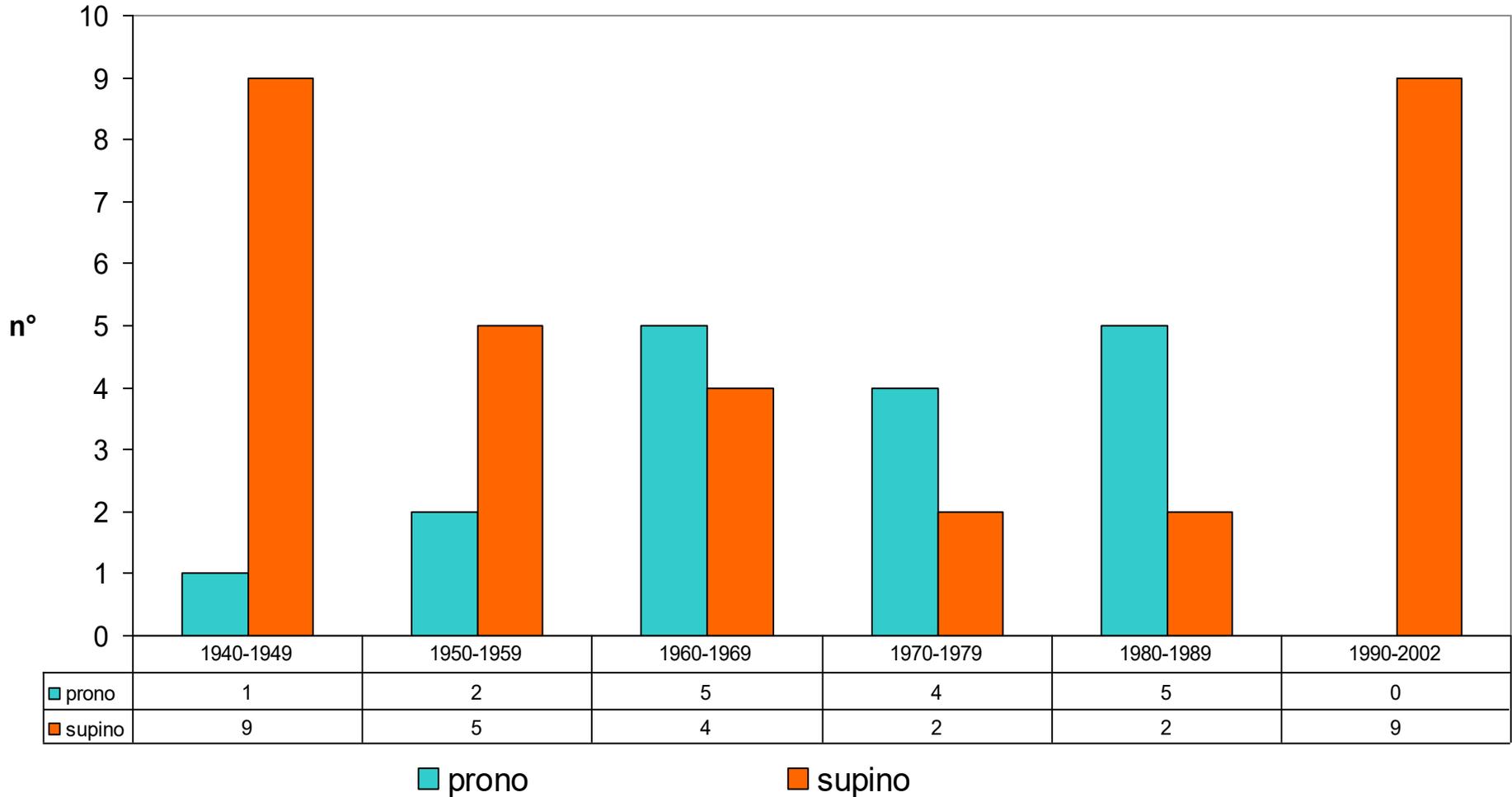


Frequenza della posizione prona del lattante nel sonno



(Gilbert 2005)

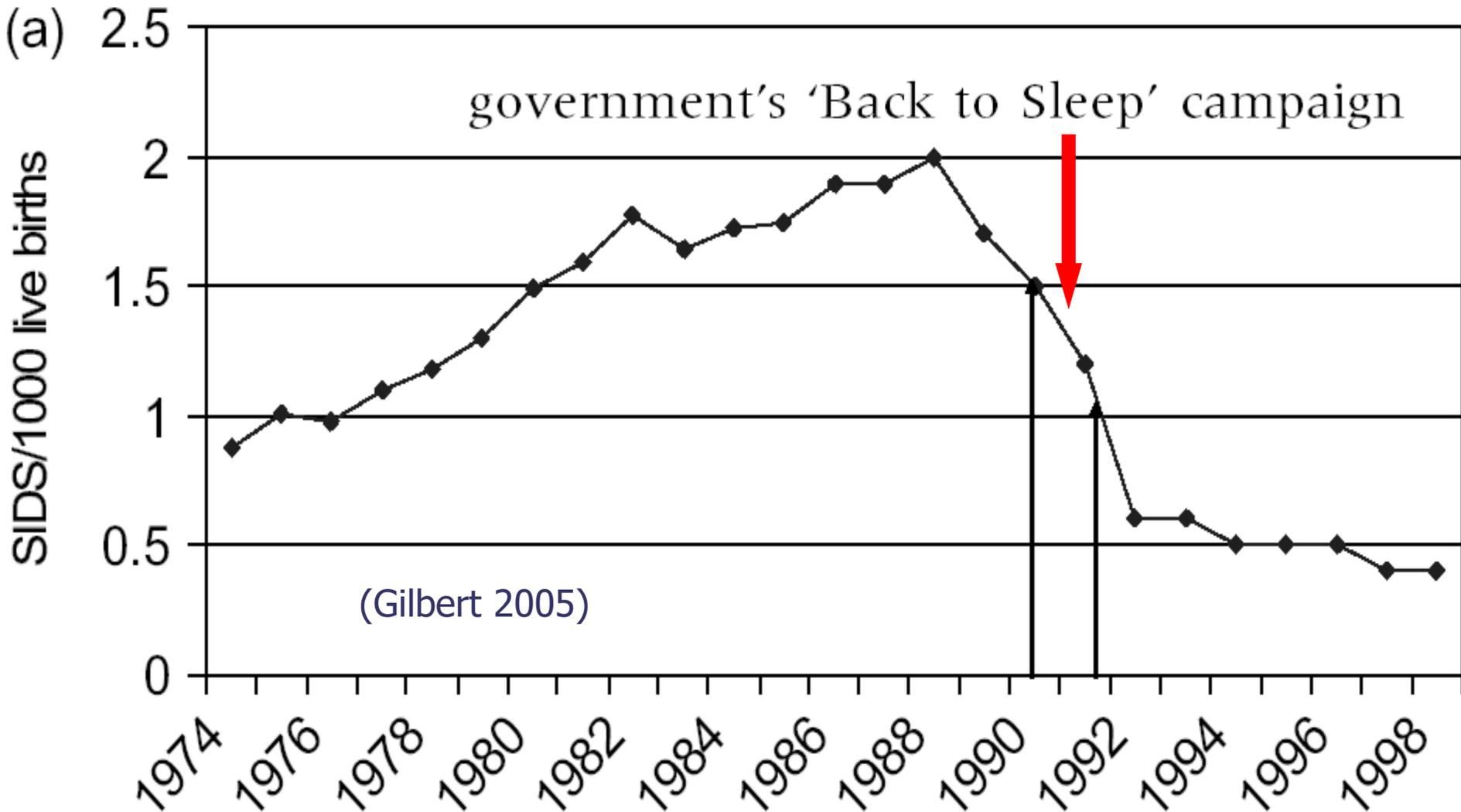
Raccomandazioni sulle posizioni del sonno nel lattante: letteratura inglese



(Gilbert 2005)

Morte in culla

Incidenza della morte in culla: Time trend in UK

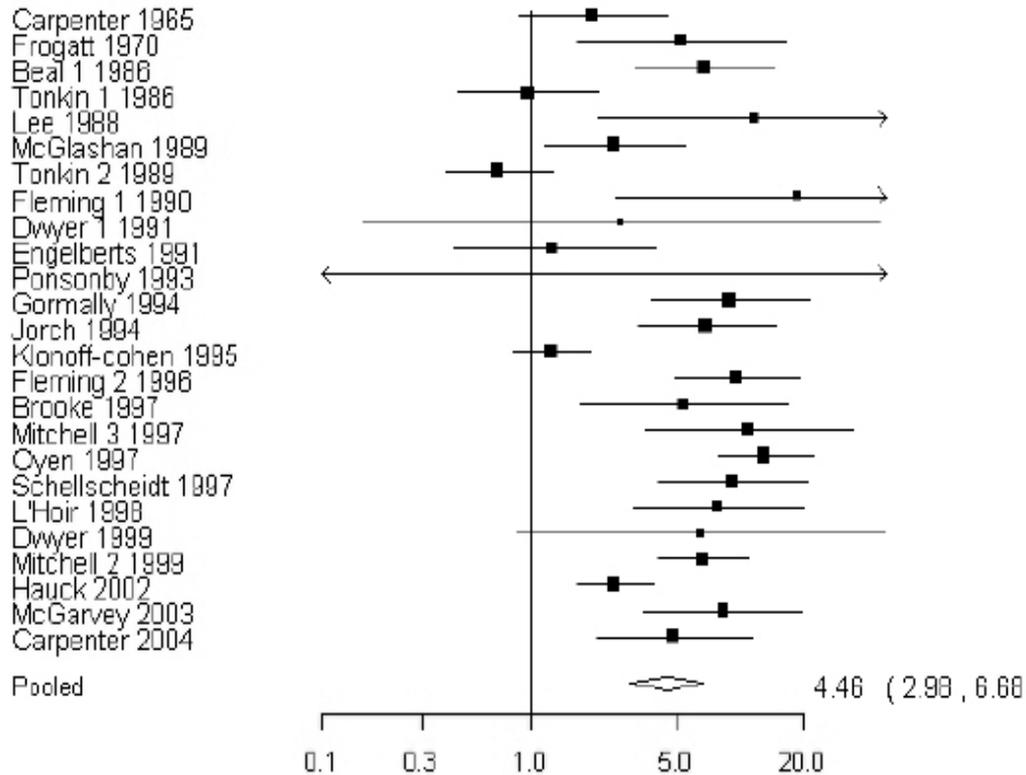


Morte in culla

Metanalisi degli studi epidemiologici sulla posizione prona e rischio di morte del lattante nel sonno



(a) Study



(Gilbert 2005)

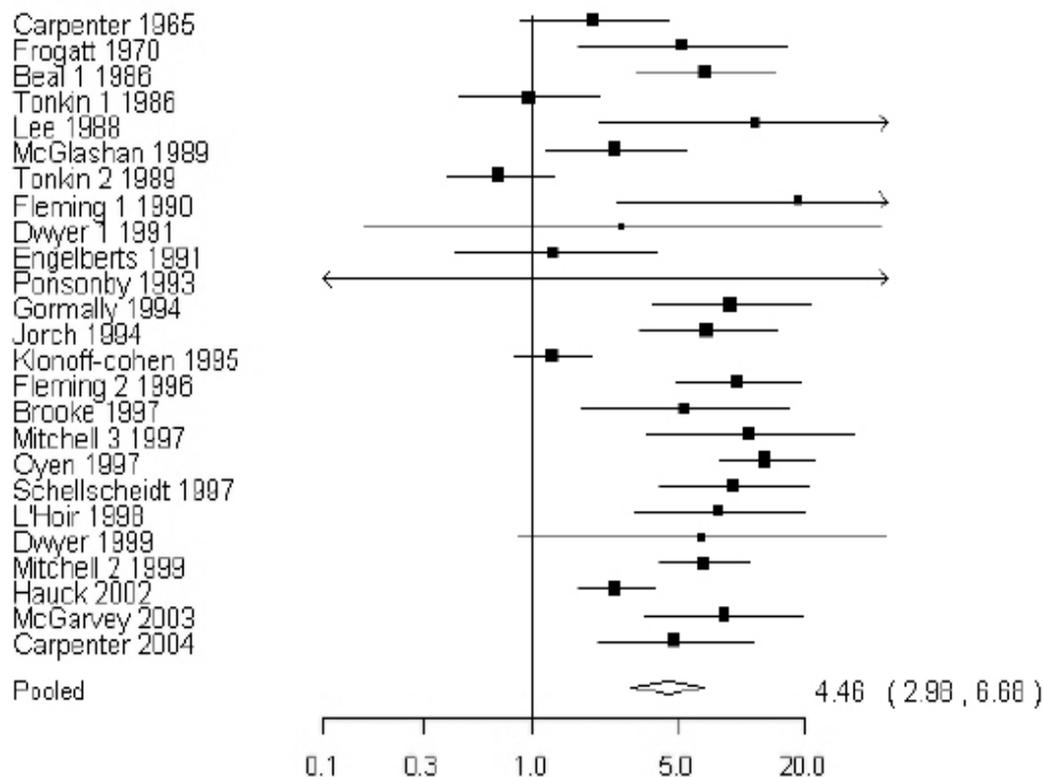
odds ratio
prone position better ← → prone position worse

Morte in culla

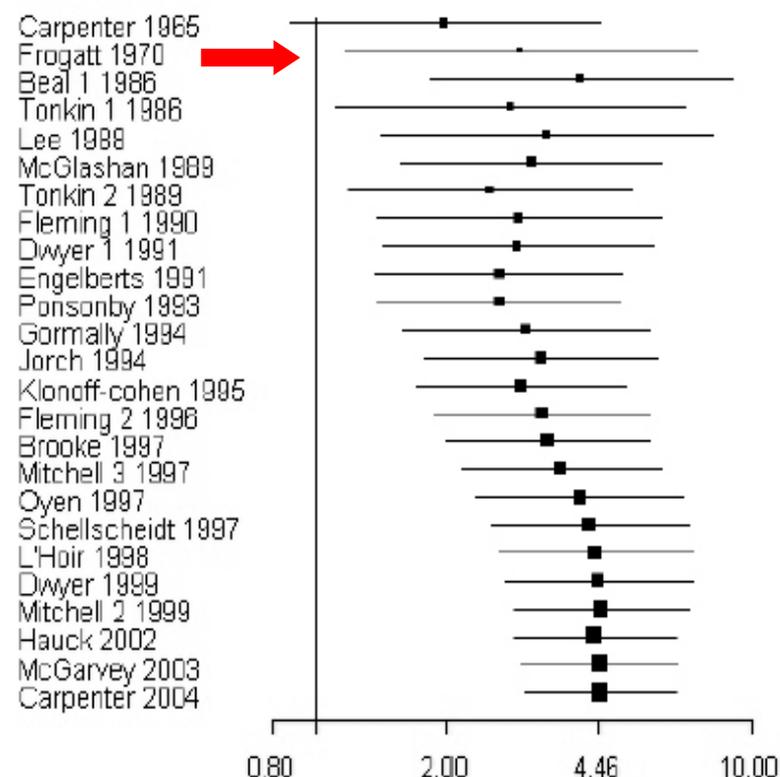


Meta analisi CUMULATIVA

(a) Study



(b) Study



(Gilbert 2005)

prone position better ← → prone position worse

prone position better ← → prone position worse

Morte in culla

Gilbert 2005:



- La raccomandazione di **tenere il neonato in culla in posizione prona** è **proseguita per circa 50 anni** senza tener conto dell'**evidenza disponibile** già dal **1970** che la posizione prona era dannosa
- **Una revisione sistematica** dei fattori di rischio prevenibili per evitare la morte in culla avrebbe permesso a partire **dal 1970** di **conoscere** che la posizione prona era dannosa e avrebbe **evitato** più di **10.000** morti in **Gran Bretagna** e almeno **50.000** tra **Europa, Stati Uniti e Australia**.

CON CHI?

- Non da soli!
- Multidisciplinare
- Esperti dell'argomento bilanciati da 'ignari'
- Metodologi, epidemiologi clinici o statistici
- Un po' di esperienza e un po' di training non guastano (ecco perché siete qui)
- Coinvolgere pazienti/users (molto Cochrane)

COSA VOGLIAMO FARE?

- The 'splitting' rationale is that it is only appropriate to combine trials which are very similar in design, patient selection, intervention characteristics and outcome recording.
- Split reviews avoid combining 'apples and oranges'
- Reviews can be split by participants, interventions or outcome
- Very narrowly focused reviews are de facto subgroup analyses

Fasi di produzione di una LG

- Scelta dell'argomento
- Composizione di un gruppo multidisciplinare
- Definizione dei quesiti clinici
- **Revisione sistematica della letteratura**
- Valutazione critica dei risultati della ricerca (qualità dell'evidenza)
- Formulazione delle raccomandazioni
- Esplicitazione della forza delle raccomandazioni
- Peer review
- Diffusione e implementazione

Il protocollo di una revisione sistematica

Protocollo -contenuti

- Background
- Obiettivi della revisione
- Metodi
 - ✓ I criteri di inclusione degli studi
 - ✓ La strategia di ricerca bibliografica
 - ✓ I metodi con cui verranno estratti i dati
 - ✓ I criteri di valutazione di qualità metodologica degli studi che verranno usati
 - ✓ Il metodo usato per l'eventuale sintesi statistica
 - ✓ Eventuali analisi per sottogruppi
 - ✓ Metodo per valutare la qualità dell'evidenza (GRADE)

Protocollo

- Scriverlo: fondamentale
 - ✓ più revisori
 - ✓ avere idee chiare di quello che si vuole fare
 - ✓ evitare il selection bias (criteri di inclusione)
 - ✓ evitare il reporting bias (solo i risultati significativi)
- Pubblicarlo: raccomandato

Welcome to PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

Register a review

Registering a review is quick and easy. Just follow these simple steps to register your review in PROSPERO

[Register your review now](#)

[Accessing and completing the registration form](#)

Search PROSPERO

Search for PROSPERO registrations by entering words in the record or the registration number below

[Go](#)

What you will find in PROSPERO

<http://www.crd.york.ac.uk/prosp/ero/aboutreg.php?reg=help>

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [Help with registration](#)

[Search](#) | [Log in](#) | [Join](#)

Help with registration

The registration data set

Accessing and completing the registration form

What happens after submitting a form

Making changes, amendments and updating a published record

What to do after completing a review and after publishing the

Help with registration

Download the guidance notes for registering a systematic review on PROSPERO.

