

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

Negrar, 6 aprile 2018

# EVIDENCE BASED MEDICINE

- “L’EBM è il processo attraverso il quale si cercano in modo sistematico, si valutano criticamente e si utilizzano i risultati della ricerca clinica più recente come base per prendere decisioni cliniche”.
- “L’EBM può essere utilizzata in ogni situazione in cui vi sia un dubbio su un aspetto della diagnosi , della prognosi o della terapia”

Rosemberg W. BMJ 1995;310:1122-6

# Quando e perché è nata l'EBM

- Il 1992 è l'anno del battesimo ufficiale del termine evidence-based medicine (EBM) e dell'apparizione del primo di una serie di articoli pubblicati sul Journal of the American Medical Association (JAMA)
- Di molti trattamenti normalmente prescritti non è mai stata verificata l'efficacia con studi ben condotti
- La necessità di contenere i costi sanitari senza ridurre la qualità dell'assistenza
- La ricerca scientifica e la clinica sono stati fino ad ora mondi separati
- La crescita esponenziale della letteratura scientifica
- Gli studi pubblicati non sono facili da leggere e da capire da parte dei clinici

# Obiettivo dell 'EBM

- Ridurre la variabilità e la inappropriatezza dell'assistenza attraverso l'utilizzo sistematico e rigoroso delle migliori evidenze scientifiche disponibili

# EVIDENCE BASED MEDICINE

- “L’EBM è l’uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori e più aggiornate prove di efficacia per prendere decisioni sulla assistenza dei pazienti. Applicare l’approccio EBM significa **integrare** l’esperienza clinica individuale con la **migliore evidenza scientifica disponibile** reperita attraverso una ricerca sistematica”

Sackett DL. BMJ 1996;312:71-72

# Medicina basata sulle prove di efficacia

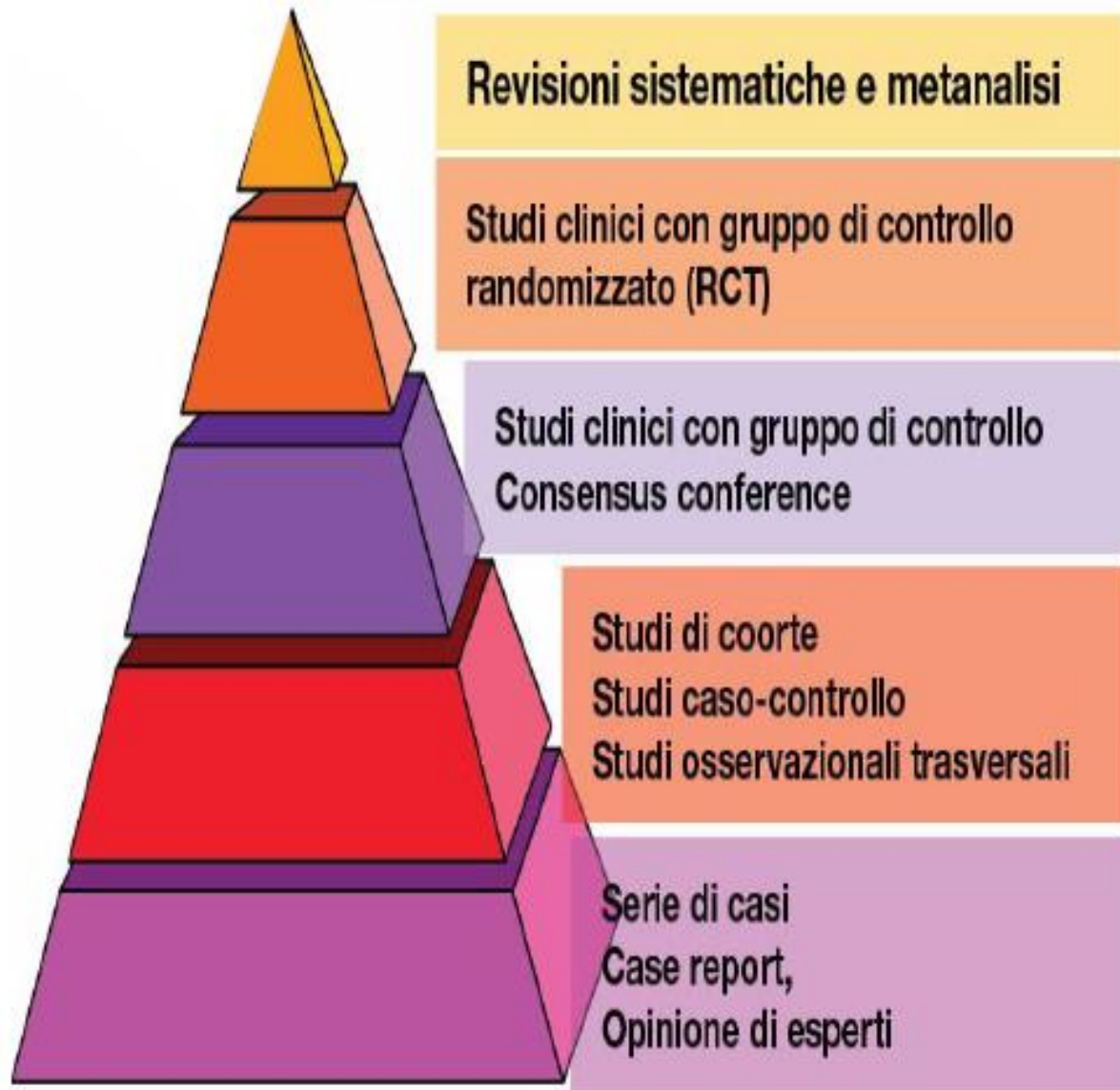
- Il contributo più importante è stato quello di fornire un metodo per fare questa operazione in **modo sistematico e rigoroso** :
- Metodologia per fare ricerche bibliografiche esaustive
- Metodologia per valutare la validità (qualità metodologica) delle prove reperite
- Metodologia per sintetizzare i risultati (SR e meta-analisi)

# Strumenti , metodi e prodotti dell'EBM

- Definizione precisa del quesito clinico: **il modello PICO**
- **Ricerca sistematica della letteratura** attraverso la consultazione delle banche dati biomediche (Medline, altre banche dati)
- Valutazione critica della qualità degli studi
- Sintesi delle evidenze disponibili: **revisioni sistematiche**, meta-analisi
- Elaborazione di raccomandazioni di comportamento clinico basate sui dati della letteratura, l'esperienza clinica, il punto di vista dei pazienti, gli aspetti organizzativi e i costi: **Le linee guida**

- 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



# 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

# 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.)

# Revisioni narrative **VS** Revisioni Sistematiche

- Le Revisioni tradizionali,  
obiettivi molto ampi, basate su una ricerca non  
sistematica delle evidenze disponibili per  
reperibilità, accessibilità linguistica, sintonia con le  
idee dell'autore
- Nelle Revisioni Sistematiche,  
protocollo che definisce un preciso obiettivo e  
descrive fonti e metodi utilizzati per ricercare,  
selezionare e sintetizzare gli studi primari

Cartabellotta A. Rec Prog Med 1998

# 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**.

**Perché sono utili le RS?**

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

W Edwards Deming

50c



65-18

DR. BENJAMIN SPOCK

# BABY AND CHILD CARE



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

Over 19,000,000 copies sold

The  
Complete  
Book  
FOR  
PARENTS

**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***.

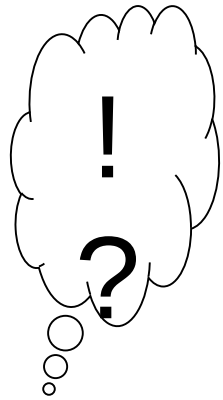
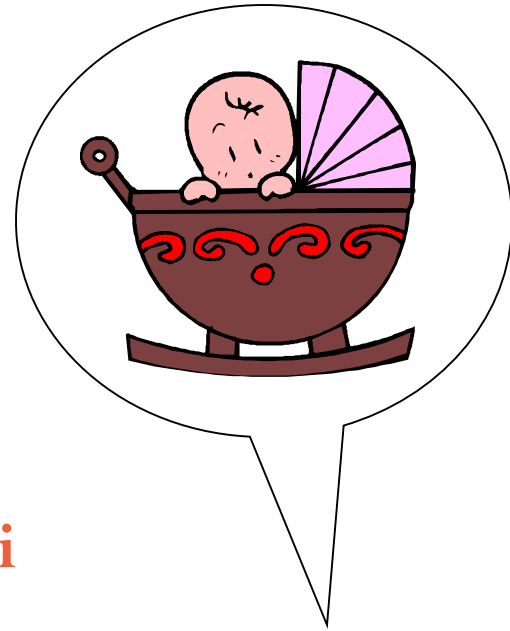
Il libro venne **pubblicato** per la prima volta nel **1946** e fu tradotto in tutte le principali lingue del mondo; fu uno dei **maggiori successi editoriali** dell'immediato dopoguerra, vendendo per circa un decennio un milione di copie all'anno e raggiungendo, **nel 2011**, un volume complessivo di 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 ...**

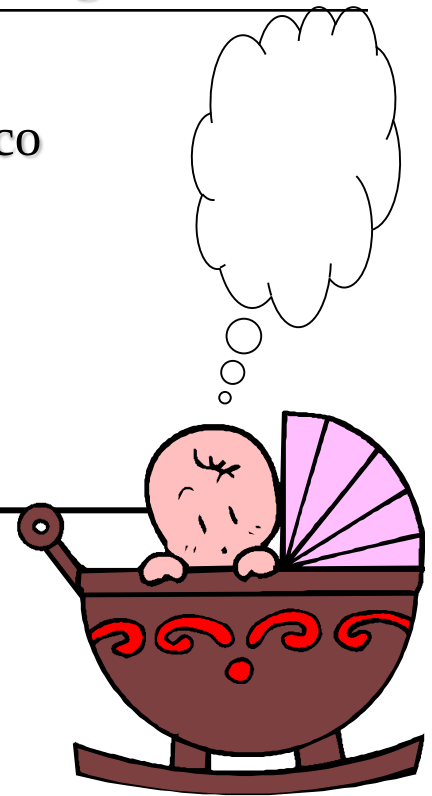


# Scenario: 1970 – reparto di ostetricia

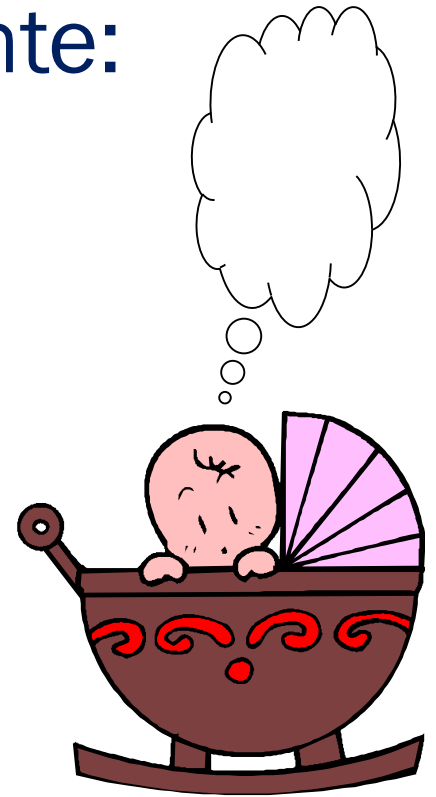
## Ricerca Bibliografica:

| Testo                                 | Posizione consigliata |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Mollon 1967 1° ed.                    | Supina                |
| Potts 1967 1° ed.                     | Prona o fianco        |
| Illingworth & Illingworth 1968 4° ed. | Indifferente          |
| Illingworth 1968 4° ed.               | Prona                 |
| Mollon 1968 2° ed.                    | Supina                |
| Spock 1969 3° ed.                     | Prona                 |

... nella lettera di dimissione, tra le raccomandazioni, viene riportato che *la posizione migliore del neonato nella culla, durante il sonno, è quella **prona (pancia in giù)***

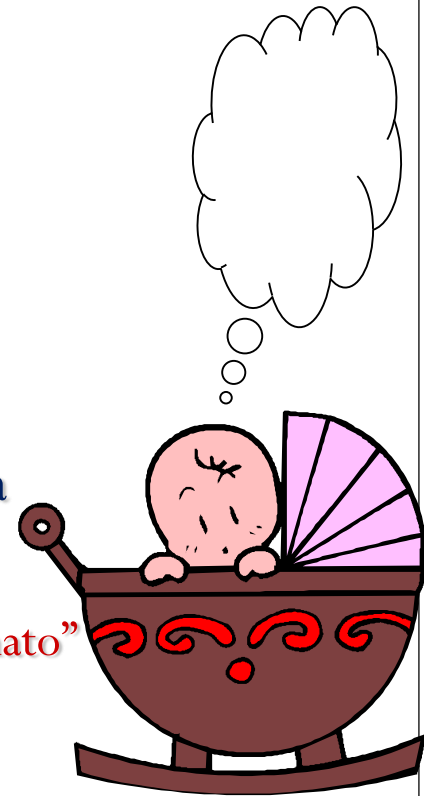


...ancora sulla posizione del lattante:  
Facoltà di Medicina  
Anni 90



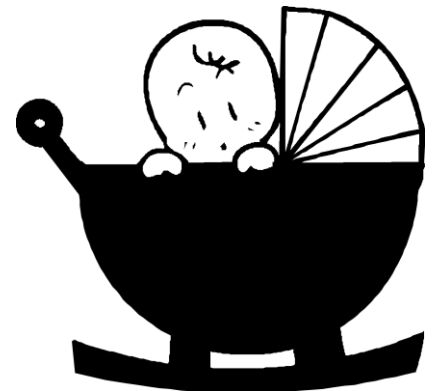
# Dal testo consigliato per l'esame di pediatria

- Dalla edizione 1990 e dalla edizione 1997:
  - Sulla morte in culla: 5 (cinque) righe
    - Possibile causa: shock anafilattico da latte vaccino
    - 1-2 casi per 1000 nati vivi
    - Prima causa di morte tra 1 e 12 mesi
  - Sulla posizione dei lattanti nel sonno, riportata per terapia del reflusso gastro-esofageo:
    - “Corretta posizione: prona e su un letto tenuto leggermente inclinato”



Alcune possibile conseguenze di  
questo modo di procedere:

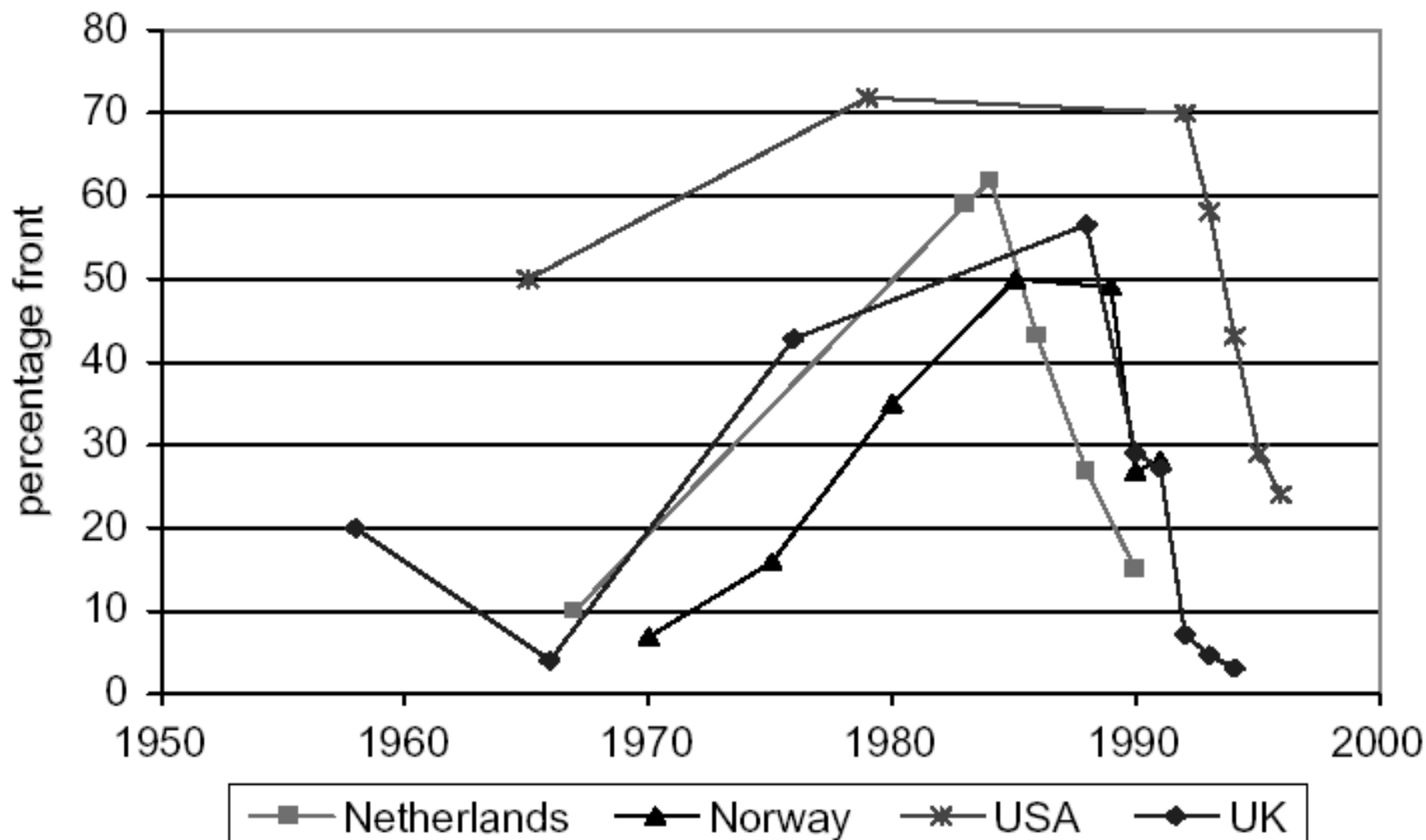
una strage silenziosa



# - Morte in culla



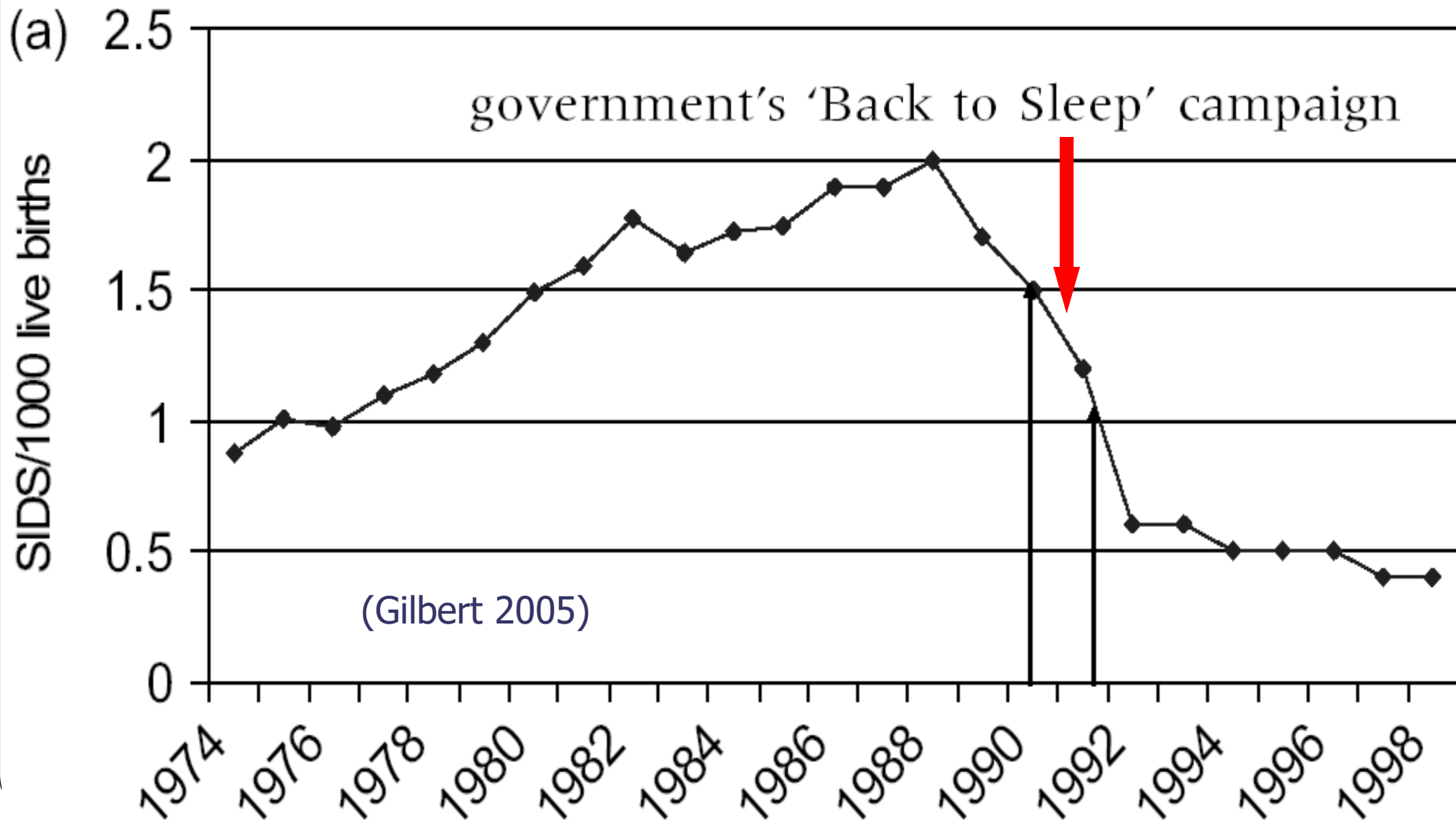
Frequenza della posizione prona del lattante nel sonno



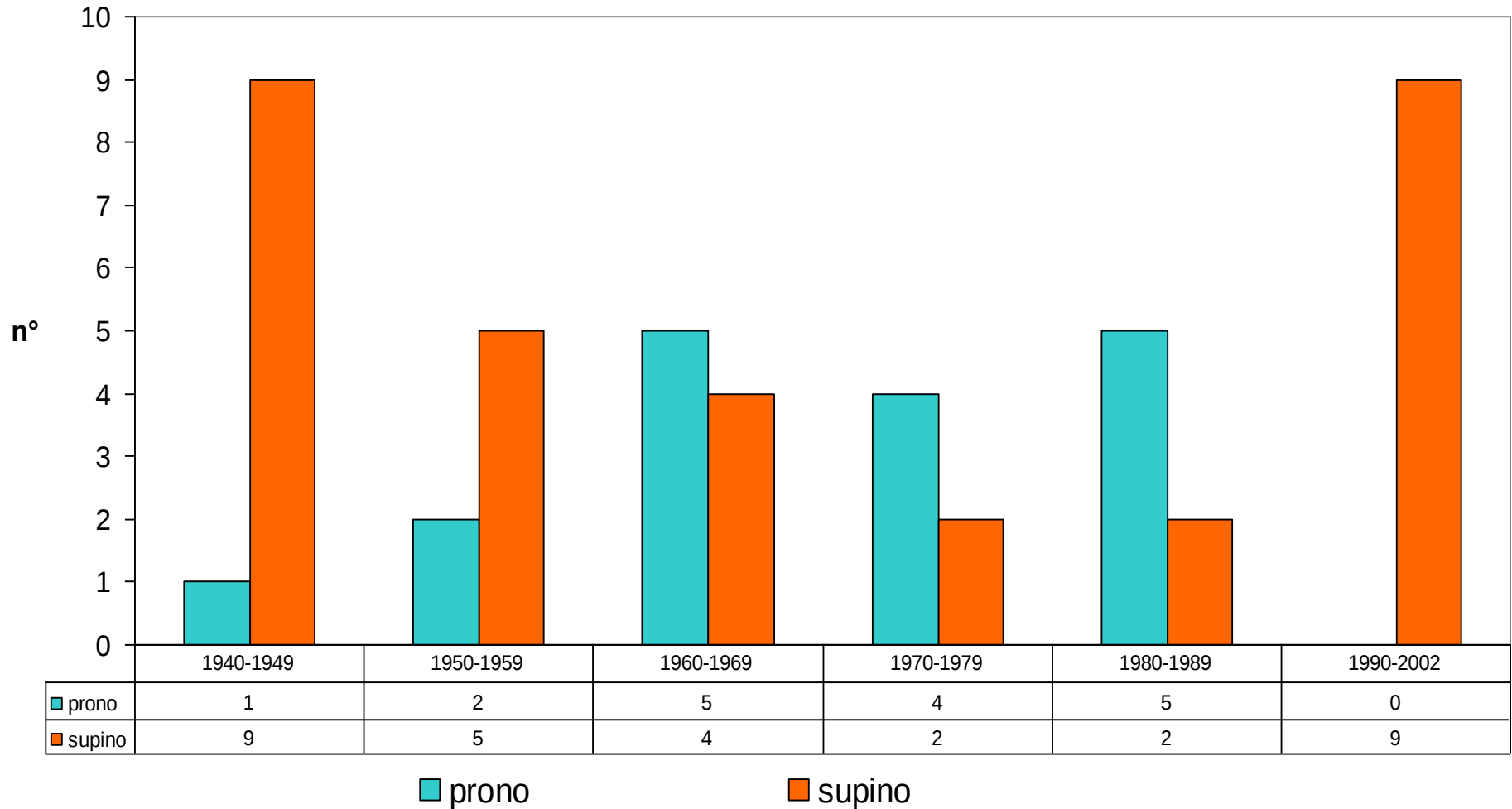
(Gilbert 2005)

# Morte in culla

Incidenza della morte in culla: Time trend in UK



# Raccomandazioni sulle posizioni del sonno nel lattante: letteratura inglese



(Gilbert 2005)

---

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

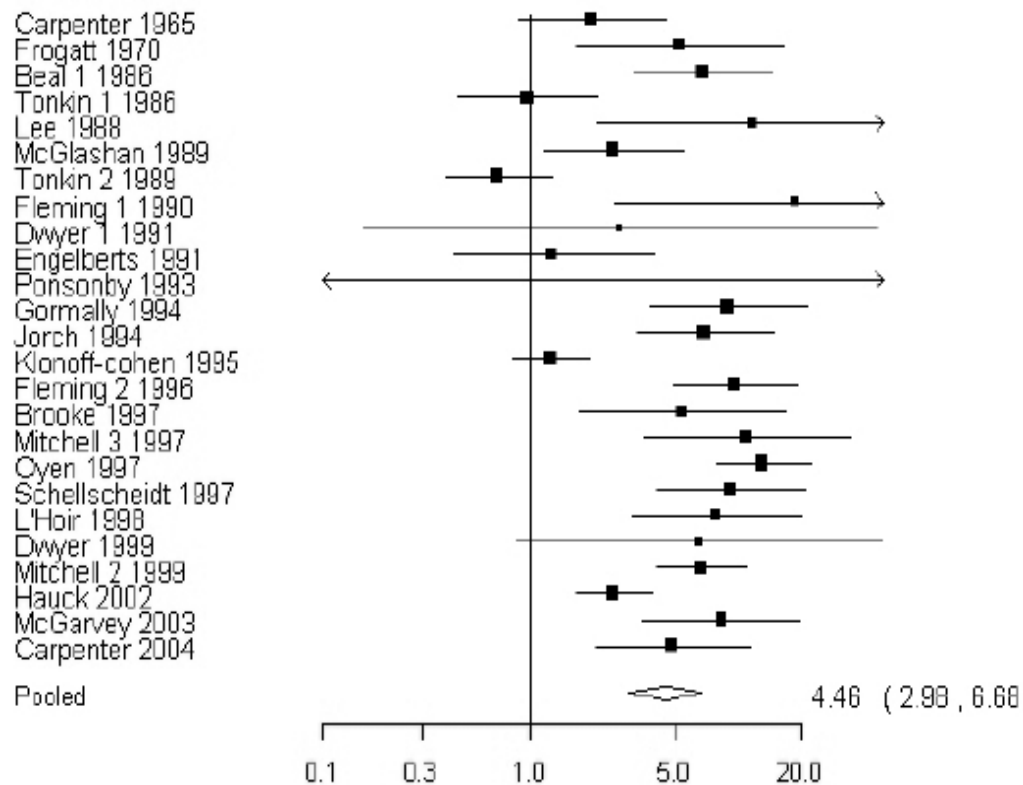
Ruth Gilbert,<sup>1\*</sup> Georgia Salanti,<sup>2</sup> Melissa Harden<sup>1</sup> and Sarah See<sup>1,3</sup>

# Morte in culla

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



(a) Study



(Gilbert 2005)

odds ratio

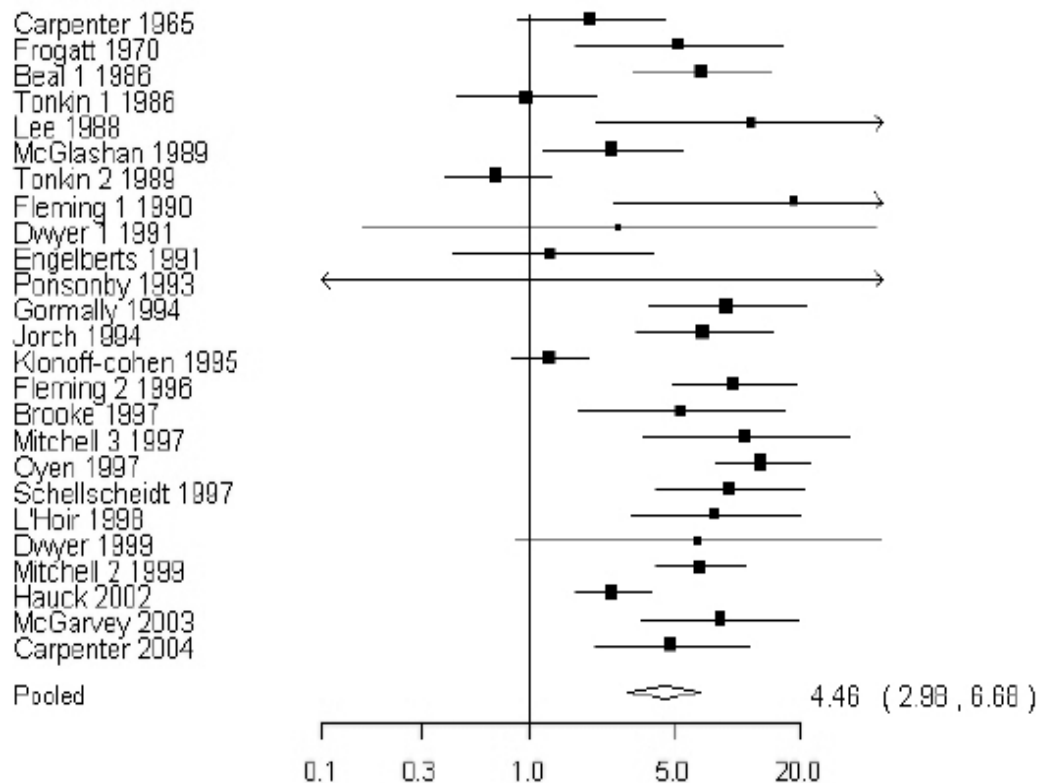
prone position better ← → prone position worse

# Morte in culla

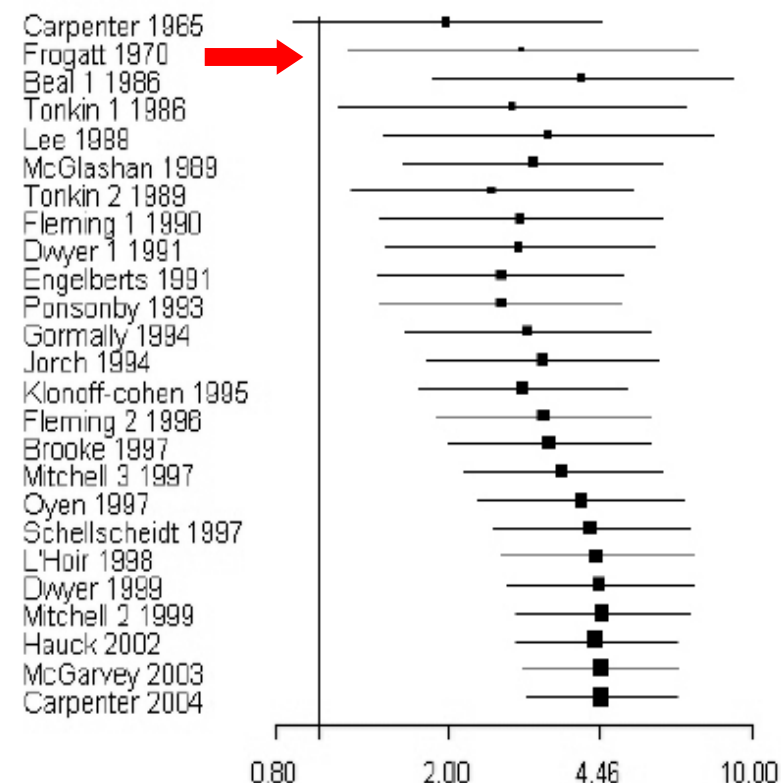


## Meta analisi CUMULATIVA

(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**.

# Caratteristiche delle RS (1)

- Chiara definizione del titolo e dell'obiettivo;
- Strategia di ricerca esaustiva che risponda agli obiettivi della RS (studi rilevanti) per includere sia gli studi pubblicati che i non pubblicati;
- Criteri di inclusione/esclusione adottati esplicitati e motivati;
- Lista esaustiva di tutti gli studi identificati;
- Presentazione chiara delle caratteristiche di ogni studio incluso e analisi della loro qualità metodologica;

# Caratteristiche delle RS (2)

- Lista degli studi esclusi e motivazione dell'esclusione;
- Analisi trasparente dei risultati degli studi eleggibili utilizzando tecniche di sintesi statistica (meta-analisi) se appropriato e possibile;
- Analisi di sensibilità dei dati se appropriate e possibili;
- Stesura di un rapporto finale che presenti chiaramente l'obiettivo, descriva i materiali e metodi e riporti i risultati.

# Situazioni di particolare utilità

- Quando la ricerca clinica deve essere “ri-orientata”
- 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 bisogna esplicitare la limitazione delle informazioni scientifiche disponibili per le decisioni sanitarie
- Ogni volta che si deve costruire un progetto di ricerca

# CON CHI?

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

# **IL PROTOCOLLO**

# Cos'è?

“a protocol is a document that presents **an explicit plan** for a systematic review”

Moher et al. *Systematic Reviews* 2015

“a protocol for a systematic review should describe the rationale for the review, the objectives, and the methods that will be used to locate, select, and critically appraise studies, and to collect and analyse data from the included studies”

Cochrane Library, <http://community-archive.cochrane.org/glossary>

Contratto tra il ricercatore e la comunità scientifica (e i pazienti)  
circa quello che verrà fatto

# Vantaggi della registrazione del protocollo

- Riduce il rischio che le scelte siano influenzate dai dati disponibili “selective reporting of outcomes”
- Riduce il publication bias
- Evita pubblicazioni doppie (non necessarie)
- Promuove la collaborazione fra gruppi stabilendo le priorità sul completamento delle revisioni
- Promuove la trasparenza sui metodi, sulla condotta e le analisi delle revisioni
- Promuove l’update delle revisioni

# Registrare il protocollo

- PROSPERO (International prospective register of systematic review)
- Cochrane Collaboration
- Campbell Collaboration- produce RS negli interventi sociali

Home

Register a review

My PROSPERO records

My details

Search PROSPERO

Search CRD databases

About PROSPERO

Inclusion criteria

Help with registration

News

Support for PROSPERO

References and resources

Contact

Disclaimer

Home

Sign in or Join



## Welcome to PROSPERO

### International prospective register of systematic reviews

#### Latest news

##### PROSPERO registrations reach milestone

Thanks to the enthusiastic response from the international research community there are now over 10,000 records available in PROSPERO.

By prospectively submitting systematic review protocol details to PROSPERO registrants are helping reduce unplanned duplication and increasing transparency, helping safeguard against selective reporting; making it possible for editors, peer reviewers and others to compare planned methods with the final report.

[Read more...](#)

#### Latest new and updated records

[Internet-based psychological interventions for employees experiencing psychological distress: a systematic review and planned meta-analysis](#)

[Effects of brief mindfulness interventions on symptoms of anxiety and depression: a systematic review](#)

[A systematic review and meta-analysis of the topical administration of fibrin sealant in total hip arthroplasty](#)

[The epidemiology and economic burden of cardio-metabolic diseases and cancer in the United Arab Emirates: a systematic review](#)

[Bone mineralization in children and adolescents with celiac disease: a systematic review and meta-analysis](#)

<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

# PROSPERO

registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche

- Open register for review protocols (Cochrane and Campbell Collaboration protocol registration limited to their own organisations)
- Web based
- Free to register
- Free to search
- Minimum data set required
- Users create and update their own records
- Record content is the responsibility of review lead
- Administrators check for “sense” **not** peer review
- A public audit trail of amendments is maintained

<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

**Il Quesito/obiettivo della  
vostra revisione sistematica  
detta titolo e criteri di  
inclusione/esclusione  
(i.e. PICO)**

*A clearly defined, focused review begins with a well framed  
question*

# Errore temporale nel generare il quesito

- Just on time
  - Ritardo (buon quesito ma altri arrivano prima)
    - “Definizione dei fattori di rischio per la chirurgia riparativa delle fratture di femore: qual è il tempo d’attesa preoperatorio ottimale?”

A meta-analysis published in **2008** investigated the effect of surgical delay on mortality at 30 days and at one year showing a significant increased ... (14). In **2009** Khan et Al. published a qualitative systematic reviews including the vast majority of published studies...(15). (Mò arriviamo noi, ma la sottomettiamo insieme a Guyatt)... it is important to undertake a comprehensive meta-analysis and meta-regression of all available evidence
  - Anticipo (buon quesito ma alto rischio perché pochi studi o immaturi o i peer-reviewer non intuiscono la bontà del quesito)

# Errori nel generare il quesito

(questa slide è intrisa del sangue dei revisori)



- Distinzione tra questioni dibattute e quesiti di ricerca
  - I medici non fanno il vaccino H1N1
  - Subjective barriers that prevent medical doctors from H1N1 self-vaccination
  - Tailored interventions to overcome identified barriers to H1N1 self-vaccination in health professionals: effects on adhesion rates, health care and social outcomes

- Distinzione tra affrontabile e non affrontabile
  - Chemioterapia nel tumore della prostata
  - Statins to prevent cardiovascular events
  - Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies

