

Con il Patrocinio di



# REVISIONI SISTEMATICHE E META-ANALISI

Coordinatore:  
**Dr.ssa Stefania Gori**

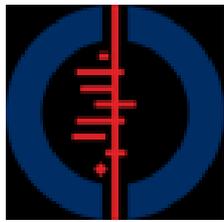
*Evento ECM MODULO 3  
(formazione di base)*



**NEGRAR**  
**6-7 Maggio 2016**  
Centro Formazione  
Ospedale Sacro Cuore  
Don Calabria

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

Negrar, 06 maggio 2016



# Revisioni sistematiche e meta-analisi

**DAL SINGOLO STUDIO A PIU' STUDI INSIEME**

## La Piramide delle evidenze



# 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.

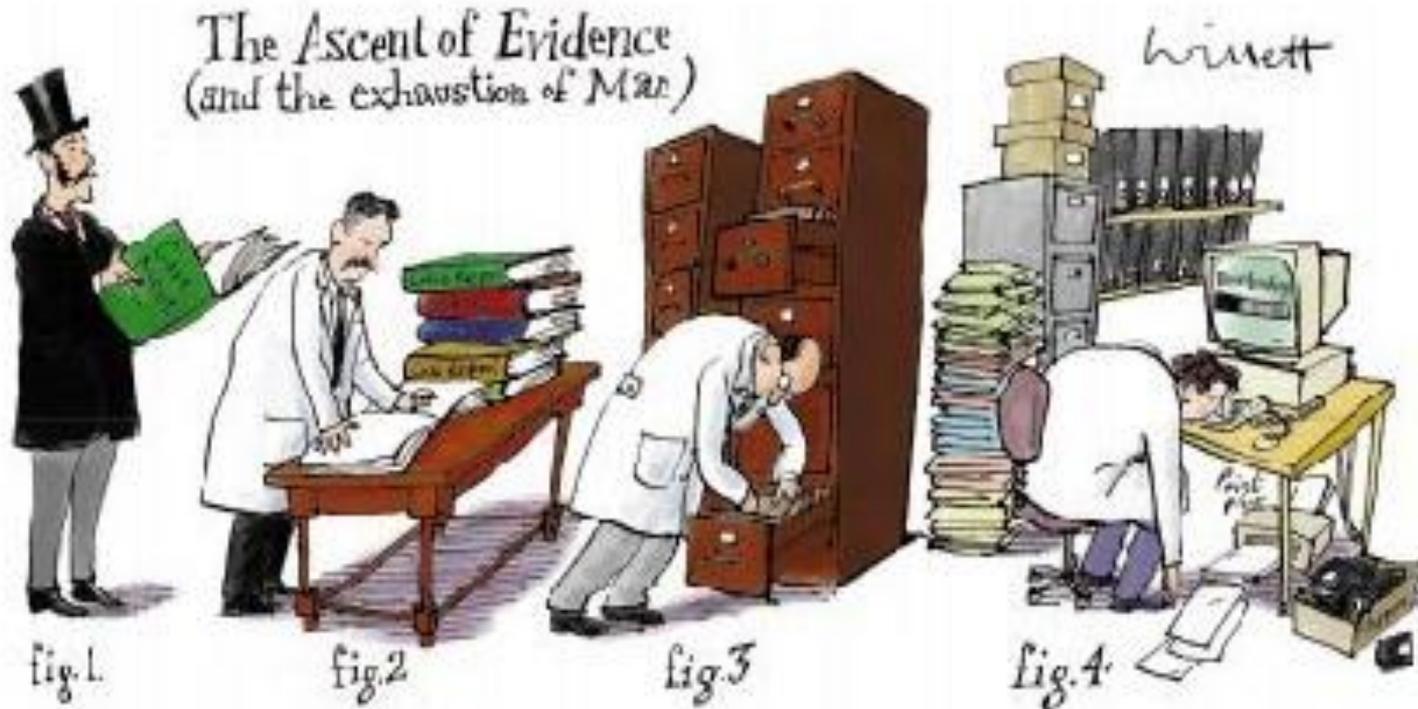
In aggiunta a questa grande quantità, i clinici spesso hanno a che fare con risultati delle ricerche contraddittori

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



**Pila di articoli pubblicati ogni otto ore**

Necessita di effettuare raccolte accurate della ricerca passata.



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

# 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*

# 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**.

# 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

**Perché sono utili le RS?**

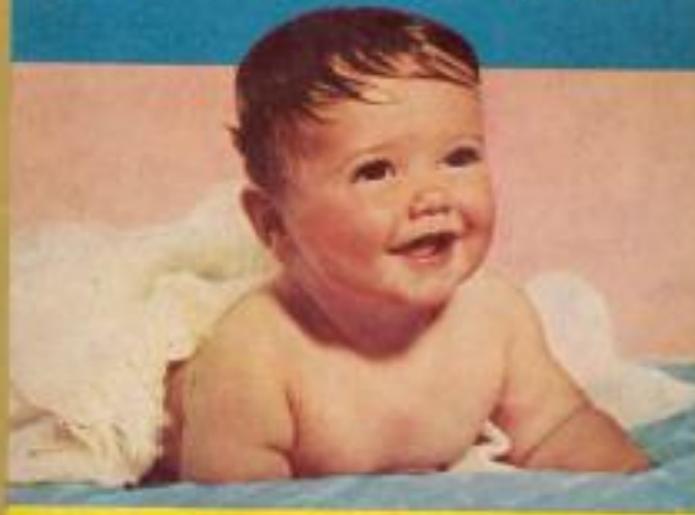
50c



EE-148

DR. BENJAMIN SPOCK

# BABY AND CHILD CARE



The Complete Book FORGET NOTHING

The most widely recommended handbook 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.***

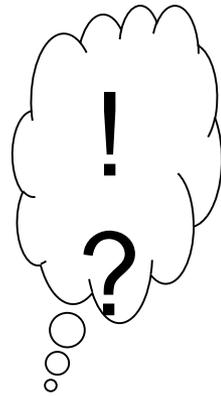
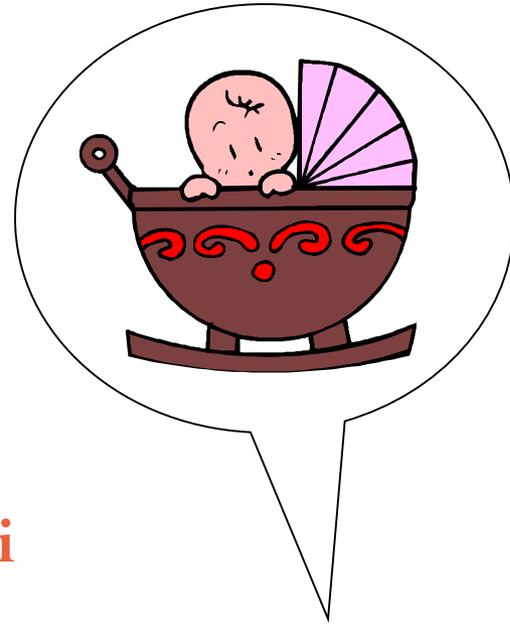
Il libro venne **pubblicato** per la prima volta nel **1946** e fu tradotto in tutte le principali lingue del mondo; fu uno dei **maggiori successi editoriali** dell'immediato dopoguerra, vendendo per circa un decennio un milione di copie all'anno e raggiungendo, **nel 2011**, un volume complessivo di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

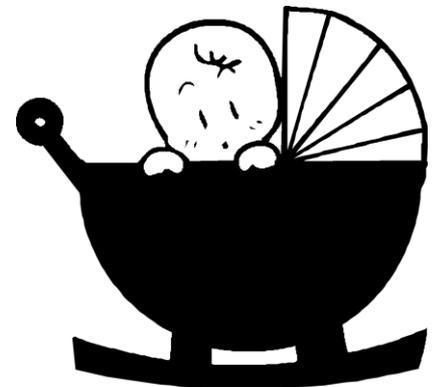
**Qual è la posizione migliore in cui porre il neonato durante il sonno ?**

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

---

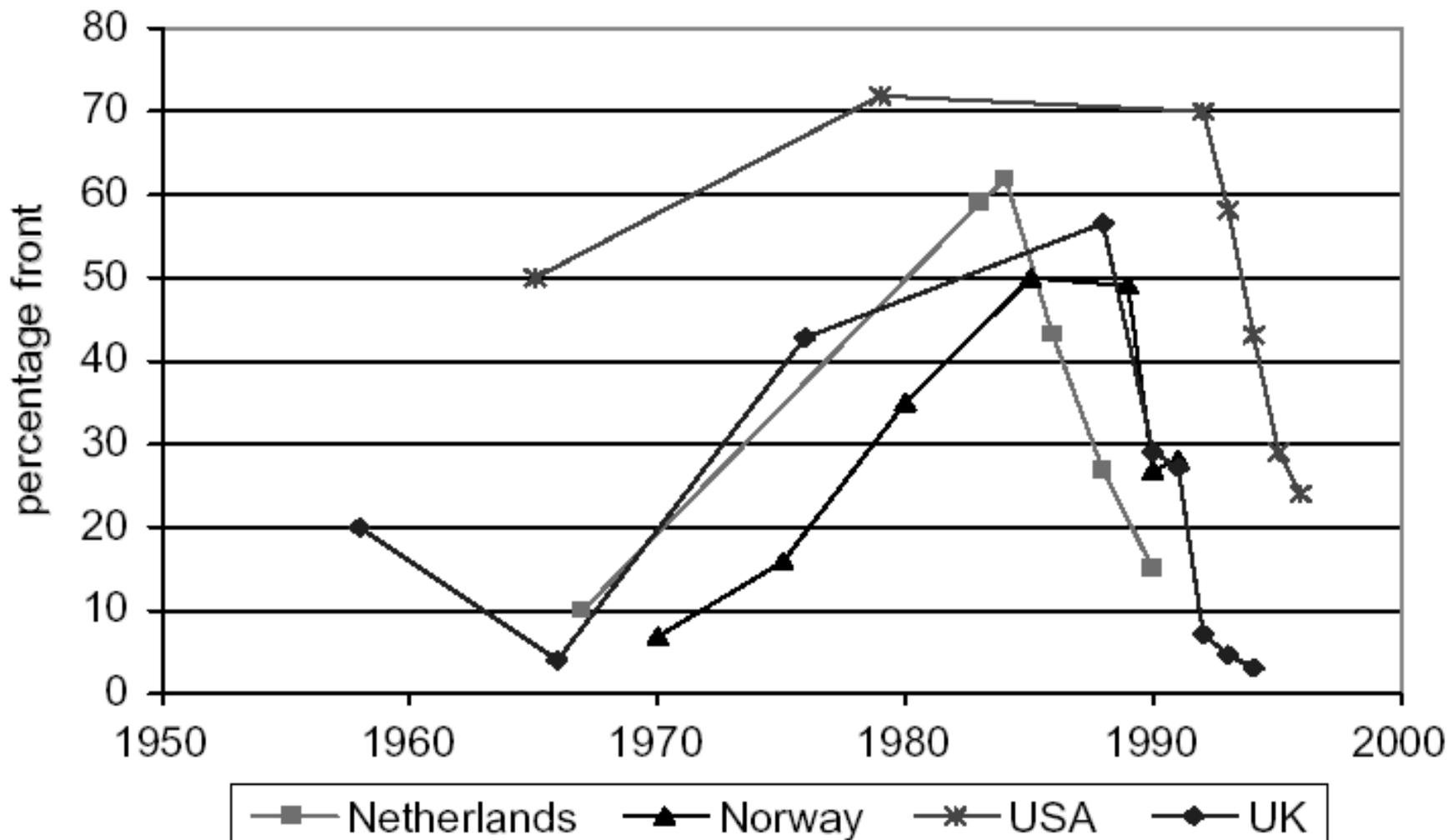
# Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002

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

# - Morte in culla

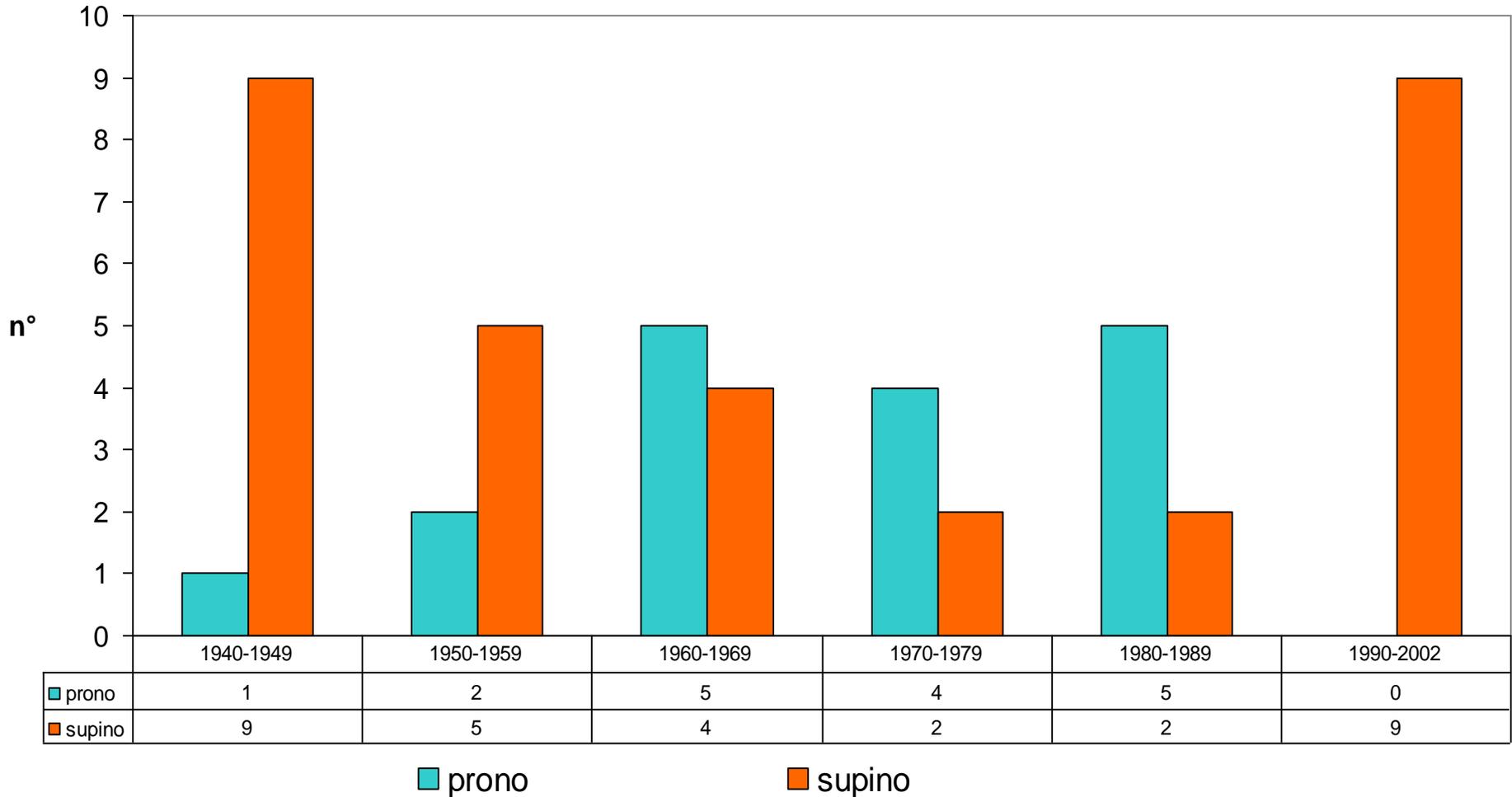


Frequenza della posizione prona del lattante nel sonno



(Gilbert 2005)

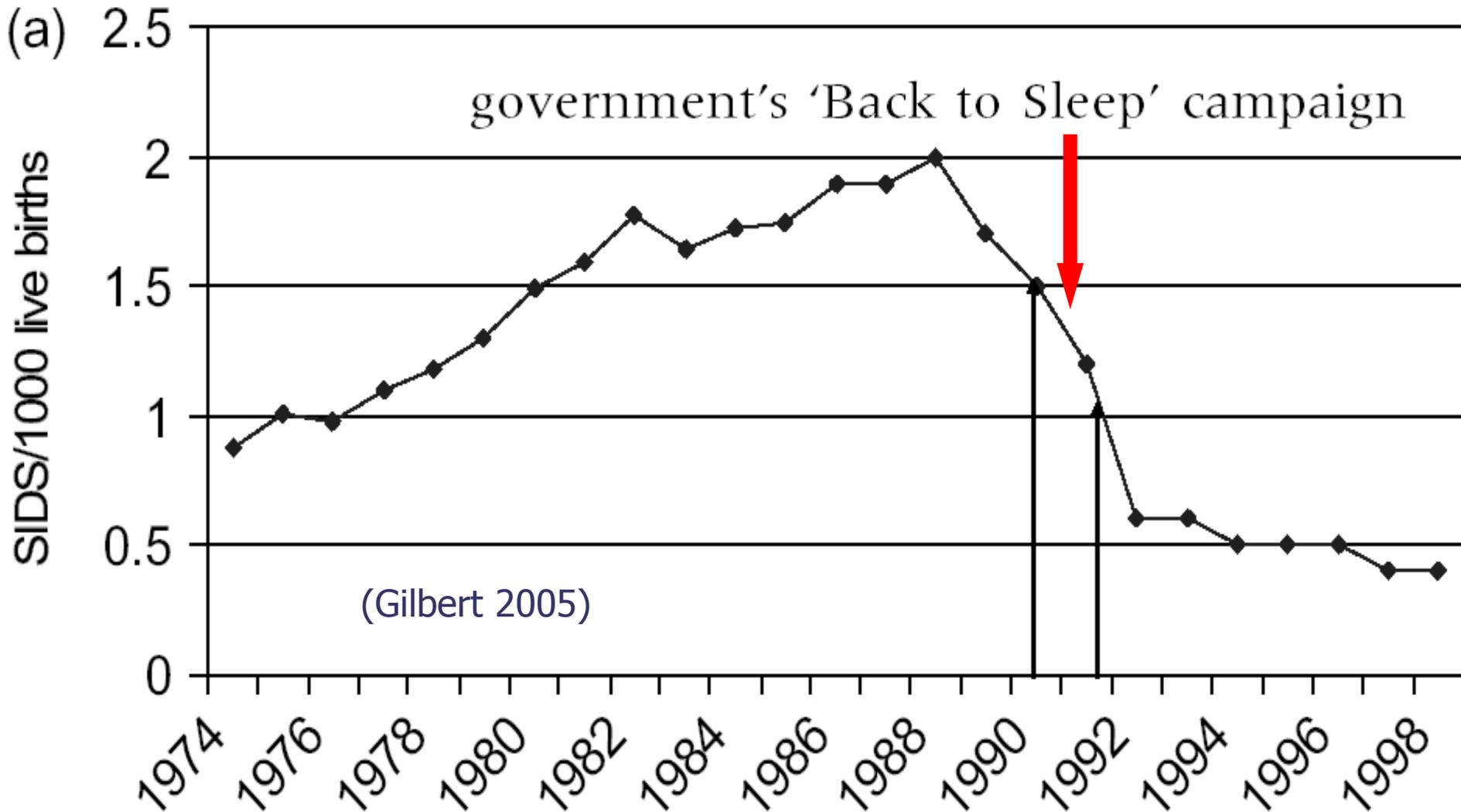
# Raccomandazioni sulle posizioni del sonno nel lattante: letteratura inglese



(Gilbert 2005)

# Morte in culla

Incidenza della morte in culla: Time trend in UK

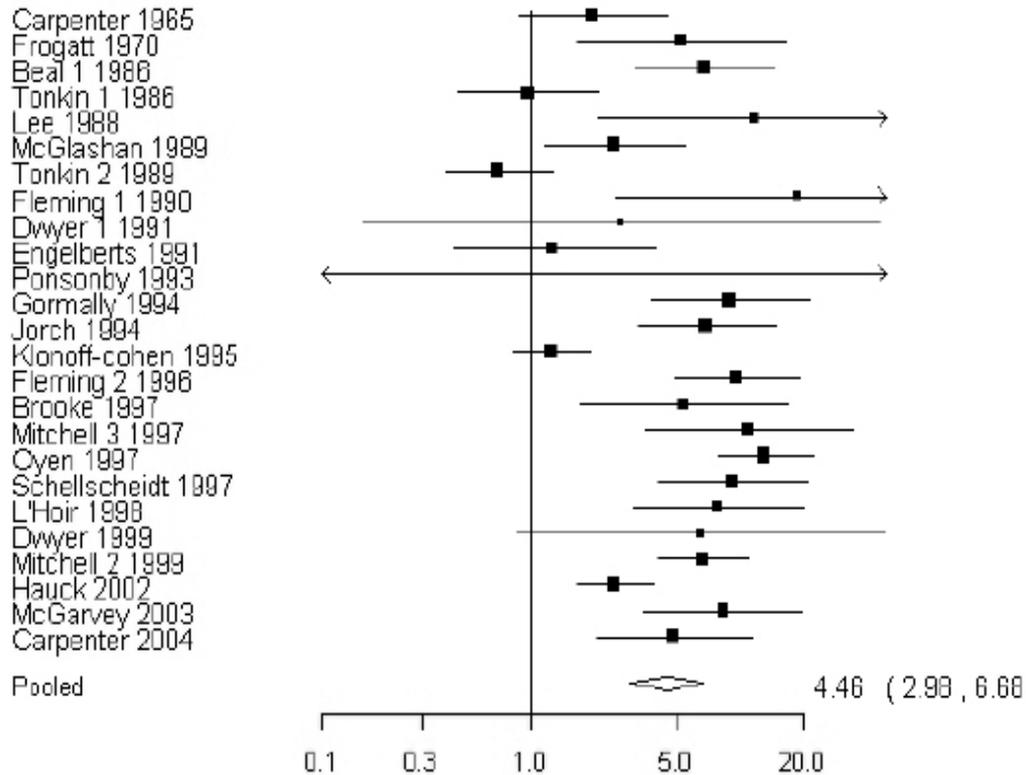


# Morte in culla

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



(a) Study



(Gilbert 2005)

odds ratio

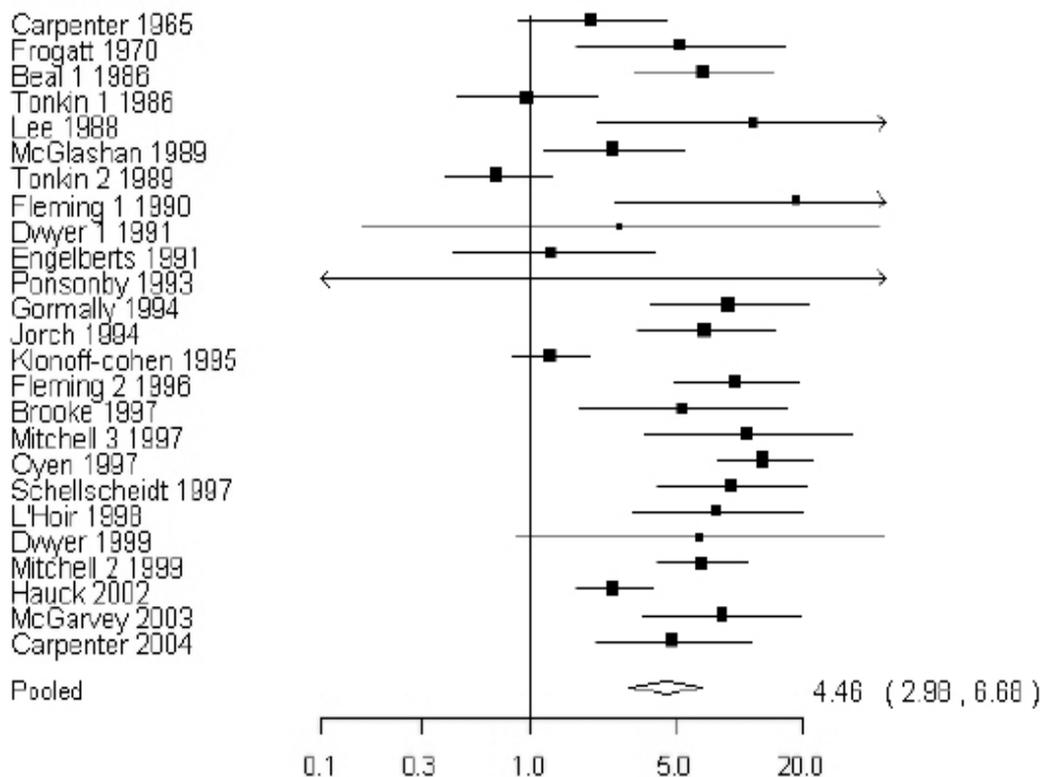
prone position better ← → prone position worse

# Morte in culla

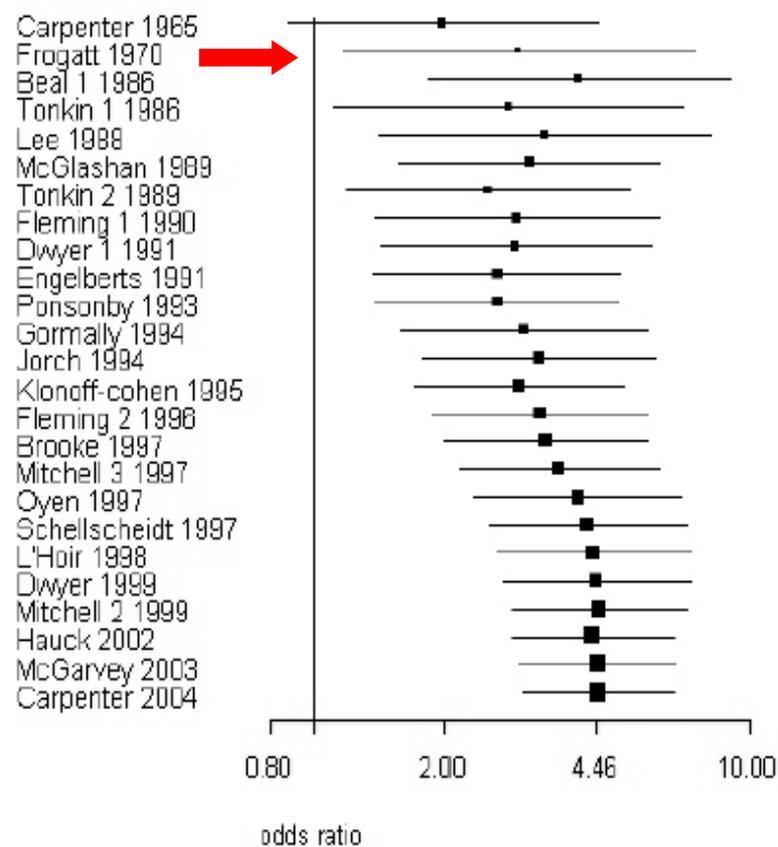


## Meta analisi CUMULATIVA

(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**.

I **cittadini** hanno bisogno di essere **informati** in modo completo e trasparente **sulla incertezza** quando essi prescrivono, utilizzano, ricevono un intervento.

*SINTESI DELLE MIGLIORI  
EVIDENZE DISPONIBILI*

# LE PUBBLICAZIONI SECONDARIE

- **Pubblicazioni secondarie**: documenti che in modo diverso sintetizzano i risultati di studi primari: articoli, volumi, revisioni di letteratura, linee guida per la pratica clinica.
  - L'unità di analisi è costituita dagli **studi primari**
- **Studio primario**: RCTs, studi sperimentali non randomizzati, studi prospettici, caso controllo, serie di casi, etc.
  - L'unità di analisi è costituita da soggetti (**pazienti**)

# Una visione insiemistica



# 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 o statistici
- Un po' di esperienza e un po' di training non guastano (ecco perché siete qui)
- Coinvolgere pazienti/users (molto Cochrane)

# 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



# 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)

# What is a systematic review?

State objectives of the review,  
and outline eligibility criteria

Search for studies that seem  
to meet eligibility criteria

Tabulate characteristics of each study identified  
and assess its methodological quality

Apply eligibility criteria,  
and justify any exclusions

Assemble the most complete dataset feasible,  
with involvement of investigators, if possible

Analyse results of eligible studies,  
use statistical synthesis of data  
(meta-analysis), if appropriate and possible

Perform sensitivity analysis, and subgroup  
analysis, if appropriate and possible

Prepare a structured report of the review,  
stating aims, describing materials and methods,  
and reporting results

## I passi di una RS

**Definizione del quesito**

**Ricerca sistematica delle  
fonti**

**Valutazione dei criteri di  
inclusione ed esclusione e della  
qualità degli studi eleggibili**

**Ricerca della migliore sintesi  
qualitativa delle informazioni**

**Sintesi quantitativa dei  
risultati (Metanalisi) se  
fattibile ad appropriata**

**Scrittura del paper finale**

# **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

# Cos'è?

Spesso ha una natura esplorativa: può essere il primo step di una RS (fattibilità)

## *Reasons for withdrawing*

- The protocol is out of date and does not meet the current methodological standards of systematic review.
- Authors have made no progress with this protocol in XX months/years. New authors are being sought to take over this protocol.
- The protocol has been split into these protocols
- The protocol has been merged with another

.....

Cochrane Library



# Background: la necessità di registrazione

- Systematic reviews usually provide the evidence base upon which health and social care decisions are made so they should be robust and free from bias
- Evidence that reviews change between protocol and final report (*Silagy et al JAMA 2002*) and of outcome reporting biases (*Kirkham et al PLoS ONE 2010*)
- Unplanned duplication of reviews is a waste of resource
- PRISMA 2009 Checklist: asks for protocol and registration details



# 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



**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/>

