

Come scrivere Revisioni Sistematiche e Meta-Analisi... anche in Medicina Nucleare

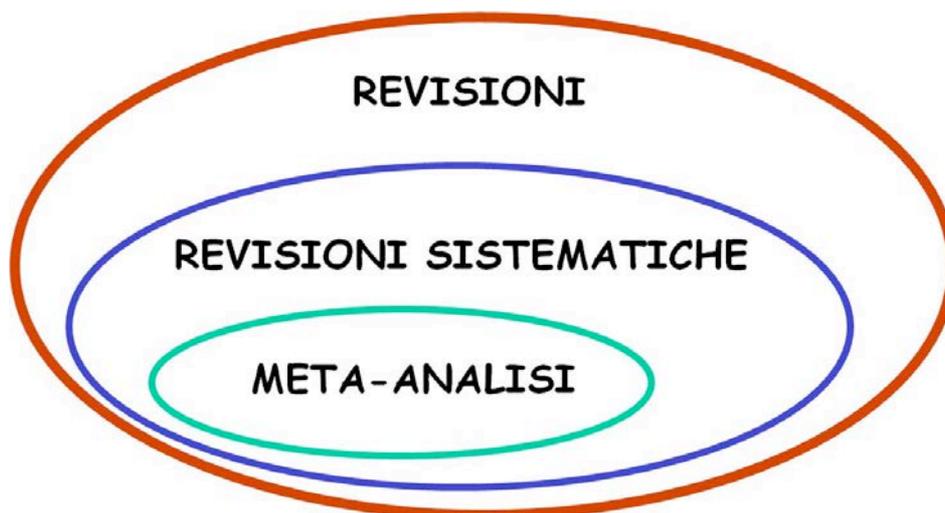
Cosa sono le Revisioni Sistematiche e le Meta-Analisi?

Le Revisioni Sistematiche (RS) e le Meta-Analisi (MA) sono strumenti di ricerca secondari che riassumono dati provenienti da studi di ricerca primaria, come ad esempio gli studi clinici e gli studi di accuratezza diagnostica.

Le RS identificano, valutano e riassumono i risultati degli studi primari e attraverso la tecnica statistica della MA esprimono in maniera quantitativa i dati presentati nei singoli studi al fine di minimizzare gli errori e di generalizzare le conclusioni.

In alcune comunità scientifiche i termini RS e MA vengono utilizzati come sinonimi, mentre altri ricercatori preferiscono, in maniera più corretta, considerare la MA come la componente statistica (analisi quantitativa) di una RS (analisi qualitativa) [Fig.1].

Fig. 1



Negli ultimi anni si è assistito ad un costante incremento del numero di tali articoli in tutti i campi della medicina, inclusa la medicina nucleare. Viene stimato che solo su Medline ogni anno vengano inserite oltre 2.500 nuove RS in lingua inglese. Una delle principali fonti è la Cochrane Library, archivio elettronico della Cochrane Collaboration, rete internazionale di esperti che produce ed aggiorna periodicamente circa 300 nuove revisioni l'anno, suddivise per specialità ed elaborate con rigorosi criteri metodologici.

Il grande interesse verso questo tipo di pubblicazioni si basa su motivi di tipo scientifico e di ordine socio-politico. Uno dei principali è rappresentato dai limiti spesso presenti nelle singole pubblicazioni relative ad un determinato argomento; spesso il loro numero è troppo ampio, i risultati a volte discordanti, la qualità metodologica variabile, le casistiche a volte limitate, e tutto questo può essere fonte di errori ("bias").

Perché sono utili le Revisioni Sistematiche e le Meta-Analisi?

Le RS e le MA offrono un quadro riassuntivo, accurato ed affidabile, di uno specifico argomento e forniscono, con dimensione campionaria e potenza maggiore dei singoli studi analizzati, misure globali di efficacia più precise e riproducibili. Esistono quindi diversi motivi per i quali oggi è importante saper produrre ed interpretare questo tipo di pubblicazioni.

Il primo è rappresentato dal sistema **Evidence-Based Medicine (EBM)**, secondo il quale la pratica della medicina è basata sui risultati della ricerca clinica e le RS/MA occupano il gradino più alto nella scala gerarchica delle evidenze scientifiche, al di sopra dei trial clinici randomizzati [Fig.2]. Esse costituiscono le prove più valide dell'efficacia o meno di un determinato intervento e le basi più affidabili per raccomandazioni in ambito diagnostico o terapeutico.

Fig. 2



Le RS e le MA sono utili nel redigere **linee guida e raccomandazioni procedurali**, sempre più utilizzate da Società Scientifiche ed Organismi Istituzionali per orientare il medico nella pratica clinica quotidiana .

Le RS e le MA sono poi considerate strumenti ideali per prendere decisioni in campo sanitario in modo razionale. Esse permettono infatti di valutare quanto gli strumenti dell'assistenza sanitaria siano efficaci e le risorse economiche disponibili siano impiegate in modo ottimale, in una moderna ottica di costo-efficacia e di **Health Technology Assessment (HTA)**.

Infine le RS e le MA guidano e orientano **la ricerca clinica** perché, sintetizzando i risultati di precedenti studi, stimolano la formulazione di nuove ipotesi e pianificano la necessità di futuri progetti di ricerca. Tale tipo di pubblicazioni presenta comunque anche dei limiti che è indispensabile conoscere.

In primo luogo, il loro valore dipende dalla completezza della ricerca bibliografica e dalla qualità degli studi inclusi. MA condotte su pochi trials clinici e su un basso numero totale di pazienti risultano poco affidabili e possono condurre a sovrastime di effetto dovute a bias di pubblicazione o di selezione.

Una MA dovrebbe poi dar luogo ad una sola conclusione (efficacia/non efficacia di interventi sanitari), ma questo a volte non avviene in quanto i trials esaminati risultano troppo eterogenei per caratteristiche cliniche della popolazione studiata, modalità di trattamento, scelta degli end-point e risultati conseguiti. Al contrario, eventuali differenze riscontrate ad una prima analisi complessiva dei dati possono essere dovute al caso, come si può osservare mediante successive analisi addizionali, come quelle condotte per sottogruppi di pazienti o con analisi di sensibilità.

Come si scrivono le Revisioni Sistematiche e le Meta-Analisi?

Un'accurata stesura di RS e MA si basa sul rispetto di un rigoroso protocollo di lavoro standardizzato, elaborato da un gruppo di esperti nel 2005 e noto con l'acronimo di **PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Analizzando in dettaglio tale protocollo, si possono evidenziare 27 punti (riportati di seguito tra parentesi) ai quali è necessario far riferimento qualora si voglia elaborare una RS o una MA su argomenti di interesse scientifico.

Titolo e abstract

Il **titolo** (1) dovrebbe informare sulla tipologia del lavoro, sulle caratteristiche principali e sullo scopo dello studio facilitando l'accesso dei potenziali lettori e di chiunque effettuerà, a sua volta, ricerche bibliografiche mediante database elettronici.

Un **abstract** (2) ben strutturato dovrebbe poi riportare, con completezza e chiarezza, tutte le informazioni chiave del lavoro, in maniera da permettere ai lettori di comprenderne finalità e risultati e di decidere se leggere il testo in maniera completa o meno.

Introduzione

Una buona **introduzione** (3) deve riportare le conoscenze già a disposizione sull'argomento e il rationale su cui si fonda il lavoro o ciò che può essere aggiunto alle evidenze già a disposizione.

Devono poi essere definiti in modo chiaro **obiettivi e specifiche questioni** (4) alle quali si intende dare risposta. Per formulare più facilmente e correttamente il quesito di ricerca si può utilizzare l'approccio comunemente chiamato

“PICOS”, acronimo in cui P sta per “patient” (tipologia di pazienti arruolati nello studio), I sta per “intervention” (tipo di intervento o di esposizione oggetto di studio), C sta per “control/comparison” (intervento utilizzato come controllo o confronto), O sta per “outcome” (outcome o end-point considerati) e S sta per “study design” (tipologia di studi inclusi nella RS o MA). E’ infine necessario definire la strategia statistica che si intende utilizzare.

Metodi

Deve essere sempre indicato se la revisione preveda un **protocollo** (5), dove questo possa essere consultato ed il suo eventuale numero di registrazione. E’ poi necessario specificare tutti i **criteri di selezione usati** (6) riguardo le caratteristiche cliniche ed editoriali degli studi selezionati (tipologia dell’intervento sanitario, durata del follow-up, caratteristiche dei pazienti, anno di pubblicazione, lingua e tipologia di pubblicazione, ecc.).

Segue una definizione della **strategia di ricerca bibliografica** (7), con la descrizione di tutte le fonti di banche-dati consultate (banche-dati elettroniche, bibliografie delle review e dei singoli studi individuati, contatti con gli autori, ecc.) ed i limiti temporali della ricerca bibliografica usata, informazione utile per facilitare un successivo aggiornamento della revisione. Una buona ricerca bibliografica deve essere sistematica, esaustiva ed aggiornata e deve comprendere più fonti. Nell’ambito di PubMed è utile impiegare come parole-chiave termini “controllati” (“MeSH terms”), utilizzare operatori booleani (and/or/not) per aumentare la sensibilità della ricerca o racchiudere il termine tra virgolette in maniera da effettuare una ricerca più specifica.

Successivamente deve essere riportata la **strategia di ricerca completa** (8) per almeno una banca-dati utilizzata (limiti utilizzati, parole-chiave della ricerca, ecc.). Questo permette ai lettori di verificare la completezza della ricerca, di confrontarla con altre revisioni sullo stesso argomento ed, eventualmente, di replicarla.

E’ importante riportare il **processo di selezione degli studi** (9) indicando i criteri di inclusione ed esclusione applicati, il nome dei ricercatori e come questi abbiano risolto eventuali disaccordi. La partecipazione di almeno due ricercatori riduce la possibilità di escludere lavori rilevanti ed aumenta obiettività e correttezza della selezione.

Deve poi essere descritto il **metodo di estrazione dei dati** (10) dagli studi selezionati ed ogni processo impiegato per ottenere e confermare i dati da parte dei ricercatori. In questa fase è importante che i ricercatori non conoscano a priori i nomi degli autori, delle istituzioni di appartenenza o delle riviste e che i dati siano estratti in modo indipendente da almeno due diversi valutatori, al fine di ridurre le possibilità di errore. Poiché alcuni studi sono pubblicati più di una volta e la loro inclusione può introdurre dei bias, i valutatori dovrebbero anche descrivere le procedure applicate per individuare ed escludere eventuali duplicati. Risulta anche utile avvalersi di una scheda di estrazione-dati standardizzata e di un programma per l’archiviazione dei dati (Excel, Access, ecc.).

Successivamente vanno elencate e definite tutte le **variabili di interesse** (11) per le quali sono stati estratti i dati e qualunque dato semplificato o secondariamente calcolato/ricavato dai ricercatori perché non chiaro o mancante. I dati mancanti dovrebbero essere recuperati contattando direttamente gli autori.

E’ importante inoltre *descrivere* i metodi utilizzati per stabilire la presenza di **potenziali bias** (12) clinici o metodologici nei singoli studi esaminati e come questa informazione sia stata considerata al momento della sintesi dei dati. In questa fase rientra anche la valutazione della qualità metodologica degli studi: piccoli studi di bassa qualità tendono a dare stime distorte (bias metodologici), ovvero una bassa qualità metodologica può influenzare i risultati di uno studio portando ad una sovra- o sotto-stima dell’effetto dell’intervento in esame. Esistono, a questo scopo, diverse “scale” standardizzate (scale di Jadad e di Chalmers per trials clinici, scale di Newcastle-Ottawa per studi osservazionali, scala Quadas per studi di accuratezza diagnostica), ma il loro utilizzo è ancora controverso.

Vanno poi specificate le principali **misure di sintesi** (13) scelte per combinare i dati (rischio relativo, odds ratio, differenza tra medie, sensibilità e specificità, ecc.). La scelta dipende dal tipo di “outcome” in studio (binario/continuo), dalle caratteristiche degli studi e dalle ipotesi che si è scelto di testare al momento della stesura del protocollo di ricerca.

La fase successiva prevede la descrizione dei **metodi impiegati per gestire i dati** (14) e, nelle MA, i metodi per combinare i risultati dei vari studi esaminati e calcolare le misure di effetto di ogni singolo studio e la misura di effetto globale. Diversi software consentono la combinazione statistica dei dati. E’ utile sottolineare come la misura di effetto globale rappresenti una media “pesata” delle misure di effetto dei singoli studi: ogni singolo studio incluso “pesa” diversamente in relazione alla quantità di informazioni fornite. Rientra in questa fase anche il testare l’omogeneità statistica tra gli studi, ovvero investigare la consistenza della misura di effetto tra gli studi inclusi. Ricercare un’eventuale eterogeneità tra gli studi vuol dire verificare se le misure di effetto dei vari studi siano identiche tra loro e differiscano solo per effetto del caso, oppure esista una reale variabilità, una reale disuguaglianza delle stime riportate dai singoli studi non attribuibile al caso. L’eterogeneità può essere su base clinica (differenze nei criteri di inclusione dei pazienti o nella provenienza geografica, nell’intensità, dose, durata o modalità di somministrazione dell’intervento, nel tipo di controllo scelto, nella durata del follow-up, nella definizione e misura dell’outcome) o metodologica (studi osservazionali vs studi sperimentali, studi randomizzati vs non randomizzati, ecc.). I più comuni test impiegati per valutare l’eterogeneità sono la statistica Q di Cochrane (che segue la distribuzione χ^2) e la statistica I^2 di Higgins, che esprime l’eterogeneità in valori percentuali. In base alla presenza o meno di eterogeneità si può decidere di non combinare i dati in una MA, oppure si sceglie il metodo

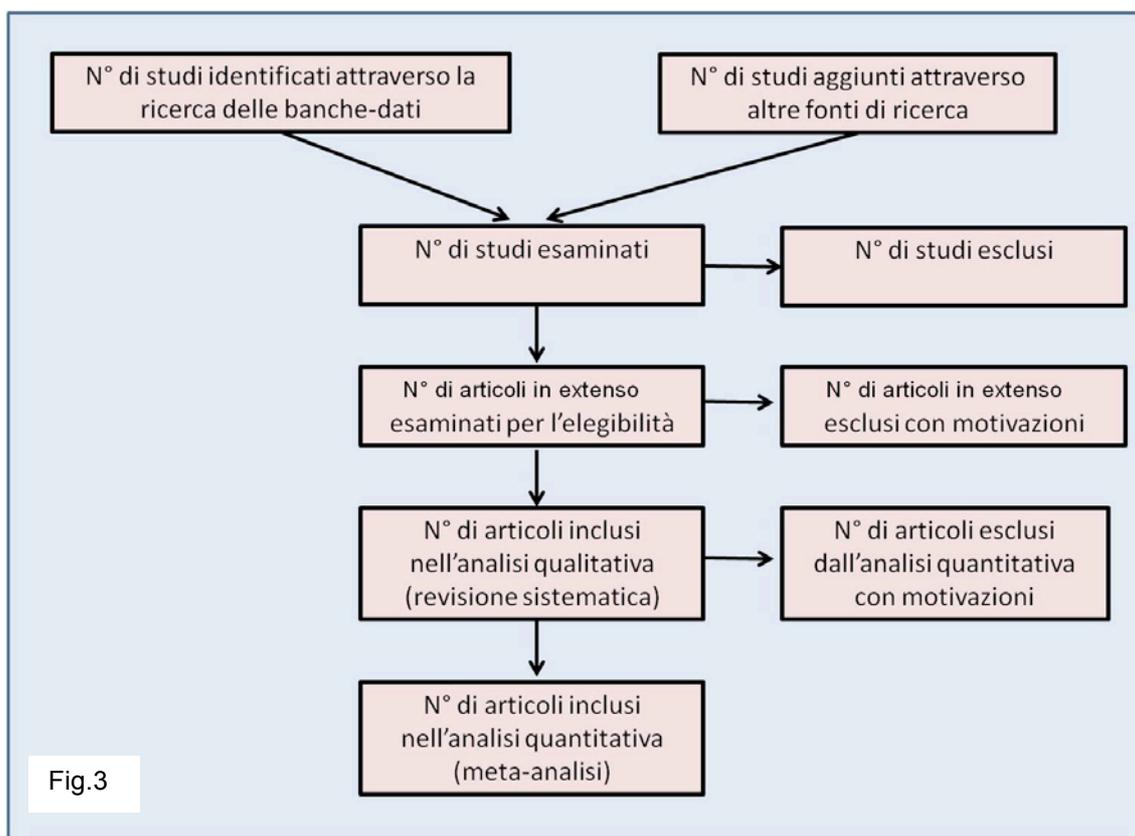
statistico più idoneo per combinare i dati e calcolare, quindi, la misura di effetto globale (metodo ad effetti random in presenza di eterogeneità e metodo ad effetti fissi in assenza di eterogeneità). Anche nel caso in cui non si effettui una combinazione statistica dei dati, è possibile dover intervenire sui dati estratti ed operare qualche trasformazione prima di passare all'analisi dei dati o alla presentazione dei risultati. Ad esempio, può essere necessario combinare i dati di due o più gruppi simili a partire da trials con vari gruppi di intervento, convertire gli score delle diverse scale utilizzate nei vari studi (alcune qualitative, altre quantitative) in un'unica scala o includere solo un sottogruppo di dati che rientrano nei criteri di inclusione prefissati.

E' necessario inoltre specificare se sono state effettuate valutazioni sui **potenziali bias** (15) che potrebbero interferire con le evidenze cumulative (bias di pubblicazione, bias riguardanti i dati riportati nei vari studi o bias di selezione, ecc). Ad esempio, è possibile che studi piccoli o che dimostrino assenza di effetti benefici di un intervento vengano più difficilmente accettati e pubblicati in letteratura (bias di pubblicazione). In assenza di bias di pubblicazione, invece, studi grandi e piccoli hanno la stessa probabilità di essere pubblicati e quindi inclusi nelle MA, indipendentemente dal risultato che riportano. Tra i metodi statistici utilizzabili ricordiamo il test di Egger ed il test di Begg. E' ancora possibile che siano gli stessi autori di un trial a riportare solo i risultati "positivi" emersi dal loro studio, omettendo quelli "negativi" (selective reporting bias). Altri possibili bias da considerare sono i bias riguardanti i tempi di pubblicazione (alcuni studi sono pubblicati in tempi più rapidi), quelli legati alla lingua (studi non scritti in inglese sono pubblicati più difficilmente), i bias di citazione (alcuni studi sono citati più frequentemente da alcuni autori) e i bias legati alla ricerca bibliografica (accesso alle banche-dati più o meno facile o costoso, riviste più facilmente indicizzate di altre, ecc).

La fase successiva prevede la descrizione dei metodi di eventuali **analisi aggiuntive** (16) effettuate (analisi di sensibilità, analisi per sottogruppi, ecc.), necessarie soprattutto per ricercare le cause dell'eventuale eterogeneità tra studi precedentemente riscontrata. In particolare, l'analisi di sensibilità permette di rilevare l'influenza di ogni singolo studio sulla misura di effetto globale ripetendo la combinazione dei dati dopo aver eliminato, ad esempio, studi troppo marginali o di più bassa qualità; l'analisi per sottogruppi permette di valutare se la diversità nelle stime ottenute dipenda da specifiche caratteristiche degli studi (disegno di studio, qualità, numerosità del campione, ecc.) attraverso il calcolo di misure di sintesi separate per ciascun sottogruppo.

Risultati

E' fondamentale fornire il numero degli **articoli individuati** (17) ad una prima ricerca bibliografica (a partire dalle "parole chiave" utilizzate), il numero di quelli successivamente esclusi sulla base della lettura preliminare di titoli ed abstract (con la motivazione), il numero dei rimanenti studi esclusi (sulla base di una lettura approfondita dei lavori "in extenso") e quello finale dei lavori inclusi nella RS o MA. Una sintetica ed immediata rappresentazione del processo di selezione degli studi è fornita dal diagramma di flusso di seguito riportato [Fig. 3].



La fase successiva prevede la presentazione in maniera discorsiva e per ogni studio esaminato (con rispettiva citazione) dei **parametri principali** (18) per i quali sono stati estratti i dati meglio se effettuata utilizzando una tabella riassuntiva. E' inoltre richiesta la presentazione dei dati sui **potenziali bias** di ogni studio (19).

Ai fini della MA è fondamentale la **combinazione statistica e rappresentazione grafica dei dati** (20). Bisogna, cioè, presentare, per ogni studio e per tutti gli "outcome" considerati, un semplice riassunto dei dati per ogni gruppo di trattamento o intervento (ad esempio mediante una tabella) e riportare le stime di effetto con i relativi intervalli di confidenza sia dei singoli studi che globali, possibilmente mediante la costruzione di un Forest plot (esempio in Fig. 4).

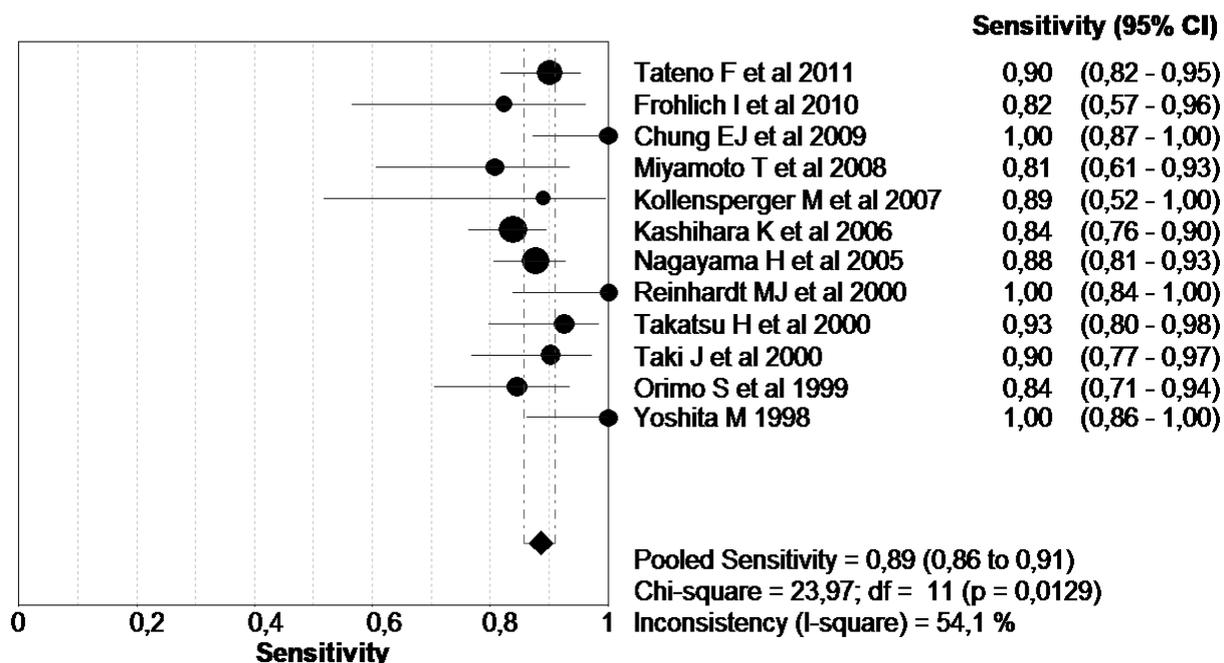


Fig.4

Le fasi successive prevedono una *presentazione* in maniera discorsiva dei principali **risultati della revisione effettuata** (21), includendo, nel caso di una MA, intervalli di confidenza e misure di consistenza e una descrizione dei risultati della valutazione dei **potenziali bias** (22) esistenti tra i vari studi. Se effettuate, possono infine essere presentati i risultati di eventuali **analisi aggiuntive** (23).

Discussione

Questa sezione prevede innanzitutto il riassunto dei principali risultati e la definizione della forza dell'evidenza per ogni "outcome" considerato (24); evidenziando la loro importanza ed applicabilità nell'ambito dei vari gruppi di interesse (classe politica, mercato dei fornitori di servizi sanitari, comunità scientifica, popolazione di pazienti, ecc.). E' utile sottolineare che non esistono metodi standard per stabilire l'applicabilità dei risultati di una RS o di una MA, ma che bisogna considerare specifici target o contesti ai quali rivolgere attenzione. Se non sempre ad un risultato statisticamente significativo corrisponde una effettiva rilevanza clinica o politica, allo stesso modo un risultato statisticamente non significativo non dimostra che un trattamento non sia efficace. E' quindi compito fondamentale degli autori chiarire ed evidenziare i punti di forza del loro lavoro.

Devono essere inoltre discussi **eventuali limiti** (25), siano essi dipendenti dagli studi selezionati (potenziali bias) o dalla RS o MA stessa (ricerca bibliografica incompleta, selective reporting bias, ecc.) che possono inficiare, anche solo in parte, la validità o la generalizzazione dei risultati del lavoro.

Conclusioni

In questa sezione deve essere fornita un'interpretazione generale dei **risultati** (26) alla luce di altre evidenze scientifiche e le implicazioni sulla pratica clinica e sulla ricerca. A volte, le conclusioni delle RS possono sembrare fin troppo ottimistiche, quando sarebbe necessario prendere in considerazione anche informazioni aggiuntive come il rapporto costo-beneficio di un intervento o confrontare i propri risultati con le prove a sostegno di interventi alternativi. Dall'altro lato, gli autori

dovrebbero fornire esplicite raccomandazioni su come sviluppare futuri progetti di ricerca a partire dai loro risultati, suggerendo specifici interventi, disegni di studio e ipotesi da testare.

Finanziamenti

Devono essere infine descritti eventuali **finanziamenti** (27) e il ruolo di finanziatori o supporter nella conduzione della RS o MA. La trasparenza, in questo senso, deve essere massima, soprattutto considerando il potenziale ruolo di questo tipo di lavori nell'indirizzare le decisioni di mercato.

*Giorgio Treglia e Silvia Taralli
Istituto di Medicina Nucleare, Policlinico Universitario "A.Gemelli", Roma
e-mail: giorgiomednuc@libero.it*

Riferimenti bibliografici

1. 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. *BMJ* 2009;339:b2700.
2. <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>.
3. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. Egger M, Davey Smith G, Altman DG (eds). BMJ Books: London, 2000.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther* 2009;89(9):873-80.