RECENTI
PROGRESSI
IN MEDICINA

Vol. 89, N. 6, Giugno 1998

Evidence-based Medicine.
3. Le revisioni sistematiche: uno strumento per la pratica clinica, la formazione permanente e le decisioni di politica sanitaria

Antonino Cartabellotta [1], Claudio Minella [2], Luciana Bevilacqua [2], Pietro Caltagirone [3], per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE®

Riassunto. I medici utilizzano frequentemente le revisioni tradizionali (o narrative), ma in questi strumenti editoriali la relazione tra studi originali e raccomandazioni cliniche è sfumata e spesso inconsistente perché le revisioni narrative non sono basate su una ricerca sistematica delle evidenze disponibili e costituiscono un mix inestricabile tra opinioni ed evidenze. Una revisione sistematica è una vera ricerca scientifica con un protocollo che definisce un preciso obiettivo e, descrivendo le fonti ed i metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare gli studi originali, consente di minimizzare numerosi bias. La scienza delle revisioni sistematiche viene oggi supportata anche dalla Cochrane Collaboration, un network internazionale nato per "preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria". Nella presente rassegna (la terza della serie EBM, le prime due essendo apparse sui fascicoli di marzo e maggio 1998), gli autori descrivono gli strumenti necessari per ricercare, valutare criticamente ed utilizzare le revisioni sistematiche, al fine di migliorare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica, un dovere che la limitazione delle risorse ha oggi imposto agli operatori di qualunque sistema sanitario.

Parole chiave. Assistenza sanitaria, Medicina basata sulle evidenze, metanalisi, revisioni della letteratura.

Summary. *Evidence-based Medicine. 3. Systematic reviews: a tool for clinical practice, medical education and policymaking.*

The reviews of research, summarizing a great amount of studies in a manageable format, are invaluable tools for physicians, inundated with enormous amount of biomedical information. However, narrative reviews are often misleading because, mixing together opinions of authors and results of research, the relation between clinical recommendation and evidence is partial and based on a biased citation of primary studies. In contrast to narrative reviews, the systematic reviews assemble, critically appraise, and synthesize the results of primary studies addressing a specific topic. Additionally their authors use strategies for minimizing bias and random error. The science of systematic reviews is now supported by the Cochrane Collaboration, an international network estabilished for "preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care". The authors provide tools for searching, critically appraising and using in practice the systematic reviews, which use can help physicians to improve the transfer of research in clinical practice, a task obliged by limitation of financial resources to physicians of any health service.

Key words. Evidence-based Medicine, health care, meta-analysis, narrative reviews of the literature.

[1] Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE®, Palermo.
[2] Ufficio di Verifica e Revisione di Qualità (VRQ), Azienda Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano.
[3] Direzione Generale, Azienda Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano.
Pervenuto il 18 Novembre 1997.

Introduzione

Ogni decisione clinica è unica ed irripetibile perché risulta dalla combinazione di elementi estremamente variabili: da una parte l'esperienza e le conoscenze del medico, dall'altra le caratteristiche socio-culturali e le preferenze del paziente. Inoltre, tali decisioni vengono influenzate dalla evoluzione dei sistemi sanitari, evoluzione che modifica continuamente disponibilità, accessibilità e costi di qualunque intervento diagnostico-terapeutico [2].

Accanto alla variabilità dei fattori legati a medico e paziente, esiste la consapevolezza che i risultati della ricerca dovrebbero costituire l'elemento costante di ogni decisione clinica, perché il progresso scientifico e tecnologico ha prodotto numerose certezze per migliorare la salute dei pazienti [3]. Inoltre esiste una grande attesa sociale nei confronti di un utilizzo appropriato della ricerca, vista come soluzione equa e razionale per fronteggiare la limitazione delle risorse [4]. Tutto ciò si concretizza nella continua ricerca ed applicazione delle evidenze scientifiche [5] sia al paziente individuale: Evidence-Based Medicine [6], sia alle decisioni di politica sanitaria: Evidence-Based Health Care [7].

Tuttavia, la consapevolezza che una migliore comunicazione tra ricerca e pratica clinica potrebbe migliorare la qualità dell'assistenza e favorire la distribuzione delle risorse affianca la certezza che il singolo medico manca di tempo, mezzi e competenze per ricercare, valutare ed utilizzare i migliori prodotti della ricerca.

In risposta a queste esigenze è andato progressivamente diffondendosi uno strumento in grado di risolvere alcuni dei problemi legati alla ricerca/interpretazione delle migliori evidenze (figura 1). Le revisioni sistematiche [8] (RS) rivestono infatti un ruolo sempre crescente per la pratica clinica [9], la formazione permanente [10] e le decisioni di politica sanitaria [11].

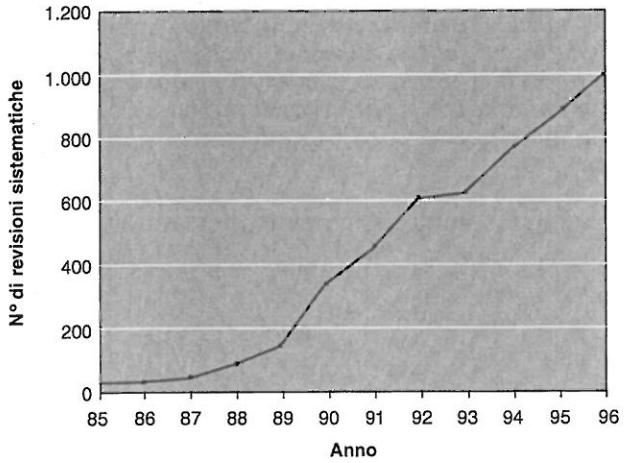

Figura 1. Revisioni sistematiche identificate utilizzando la strategia di ricerca MEDLINE elaborata da Hunt et al. [26].

Questa terza rassegna della serie dedicata alla Medicina basata sulle evidenze ha l'obiettivo di fornire al medico mezzi e competenze per ricercare, valutare criticamente ed utilizzare le RS, quale strumento per migliorare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica [12], un dovere che la limitazione delle risorse ha oggi imposto a tutti gli operatori sanitari.

Revisioni tradizionali e revisioni sistematiche

Il concetto di revisione non rappresenta un elemento nuovo dell'informazione biomedica. Infatti le rassegne tradizionali (RT), o narrative, costituiscono da sempre un tentativo informale di superare le difficoltà legate alla ricerca ed alla interpretazione degli studi originali.

Considerato che le revisioni della letteratura sono studi osservazionali e retrospettivi, e pertanto soggetti a numerosi *bias*, la fondamentale differenza risiede nella possibilità delle RS di ridurre tali *bias* attraverso l'applicazione di un protocollo scientifico.

Le revisioni tradizionali. Sommersi dall'enorme volume della letteratura, medici [13,14] e studenti [15] preferiscono le RT agli studi primari. In realtà, anche se pubblicate da riviste autorevoli [16], le RT hanno numerosi limiti che contribuiscono ad ostacolare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica.

- Costituiscono un *mix* inestricabile tra l'opinione dell'autore e gli studi originali, perché non sono basate su una ricerca sistematica delle evidenze disponibili ma su una loro selezione legata a diversi fattori: reperibilità, accessibilità linguistica, sintonia con le idee dell'autore (Slawson et al. sostengono che gli autori delle RT selezionano solo gli studi che supportano conclusioni predeterminate [17]).
- Hanno generalmente obiettivi molto ampi. Ad esempio, analogamente al capitolo di un trattato [18], una recente RT sull'encefalopatia epatica [19] discute di epidemiologia, eziologia, anatomia patologica, presentazione clinica, diagnosi, prognosi, prevenzione e trattamento.
- Il processo di selezione, interpretazione e sintesi delle evidenze, non essendo reso esplicito dagli autori, risulta poco riproducibile e non verificabile.

Pertanto, considerato che il rapporto tra risultati della ricerca e raccomandazioni cliniche è sfumato e spesso inconsistente, le RT contribuiscono sia a ritardare l'introduzione di interventi sanitari efficaci, sia al persistente impiego di procedure obsolete, inutili o addirittura dannose per il paziente [20]. In tal senso, rimane storico il lavoro di Antman e coll. [21] che ha dimostrato come le raccomandazioni delle RT – oltre che dei trattati – relative ad alcune terapie per l'infarto del miocardio, sono inadeguate rispetto ai risultati della ricerca progressivamente disponibili negli anni. Ad esempio, l'efficacia della trombolisi è stata ignorata dagli autori delle RT e dei trattati sino alla fine degli anni Ottanta.

D'altra parte, la lidocaina nel post-infarto è stata raccomandata dagli stessi autori per molti anni, anche se numerosi studi ne avevano dimostrato, oltre che l'inefficacia, anche un rischio maggiore nei pazienti trattati.

Pertanto, se le RT rimangono uno strumento utile per ottenere una conoscenza generica su un determinato argomento – specie al di fuori del proprio campo d'interesse – esse sono poco affidabili per fornire risposte quantitative a specifici quesiti clinici.

Le revisioni sistematiche ed il ruolo della Cochrane Collaboration. Lo scarso impatto che i risultati della ricerca hanno sulla pratica clinica era già stato intuito negli anni settanta da Archibald Cochrane, un epidemiologo inglese che scriveva: «È causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria» [22]. In risposta a tale esigenza, è stata fondata la Cochrane Collaboration [23], un network internazionale che ha l'obiettivo di "preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non sono disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti" [24], una sfida culturale che ambisce alla revisione di tutte le aree dell'assistenza sanitaria.

Una RS è una ricerca scientifica vera e propria – attività riconosciuta nel 1995 dal *Research Assessment Exercise* [7] – con un protocollo che definisce un preciso obiettivo e descrive le fonti ed i metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare gli studi originali. Quando i risultati dei singoli studi sono combinati statisticamente, si parla di RS quantitativa o metanalisi, altrimenti la RS viene definita qualitativa.

La ricerca delle revisioni sistematiche

Riviste biomediche

Le riviste biomediche pubblicano RS con diversa frequenza, ma la regolare sorveglianza di un certo numero di riviste, indispensabile per l'aggiornamento continuo [25], è di limitata utilità nella risoluzione di specifici quesiti clinici.

Banche dati biomediche

• MEDLINE. Circa il 10% delle citazioni è indicizzato come *review*, ma solo una piccola frazione di queste sono RS, per le quali non esiste uno specifico tipo di pubblicazione. Infatti, la strategia di ricerca elaborata da Hunt et al. [26] (riportata nell'articolo pubblicato nel numero di maggio 1998 di questa rivista) [27] combina testo libero, termini MeSH e tipo di pubblicazione.

• EMBASE. La strategia di Hunt et al. può essere utilizzata anche con EMBASE, quantunque questa banca dati non preveda il tipo di pubblicazione *meta-analysis*.

• Best Evidence. Tutte le revisioni sono RS, ma questa banca dati ha dimensioni contenute e tempestività modesta (aggiornamento annuale) [28].

• Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e Database of Abstract of Reviews of Effectiveness (DARE). Abbiamo già visto [27] che questi database, entrambi contenuti nella *Cochrane Library*, contengono solo revisioni sistematiche, per cui non è necessaria alcuna strategia di ricerca.

In definitiva, in attesa del progressivo completamento del CDSR, il MEDLINE costituisce la banca dati di riferimento per la ricerca delle RS. EMBASE può essere utile per le riviste non indicizzate nel MEDLINE, ma abbiamo già segnalato [27] che i costi di abbonamento sono proibitivi per il singolo utente. Infine, la presenza di una RS nel DARE e/o in *Best Evidence*, costituisce una garanzia di affidabilità, perché le RS incluse sono già state criticamente valutate.

In linea con questi concetti, Muir Gray [7] nella ricerca delle RS consiglia di verificare in sequenza CDSR, DARE, MEDLINE, EMBASE.

L'approccio critico alle revisioni sistematiche

La validità di una RS è strettamente legata sia alla qualità degli studi originali sia ai metodi utilizzati dagli autori. Pertanto le RS non sfuggono alla regola che caratterizza qualunque prodotto della ricerca clinica, cioè alla necessità di una valutazione critica prima di utilizzarne i risultati.

La check-list che segue prende spunto dall'articolo dedicato alle revisioni [29] della serie *User's guide to biomedical literature* [30].

I risultati dello studio sono validi?

• La revisione risponde ad un quesito definito? Questo risulta dalla combinazione di tre elementi [31]: la malattia/condizione del paziente (ad es. cirrosi epatica compensata con varici esofagee), l'intervento o l'esposizione (ad es. la somministrazione di β-bloccanti), ed uno o più outcome rilevanti (ad es. il sanguinamento da varici esofagee, la mortalità). "In un paziente con cirrosi epatica compensata con varici esofagee, la somministrazione di β-bloccanti è in grado di ridurre la mortalità e/o l'incidenza dell'emorragia da varici?". Se questa relazione non è evidente dalla lettura del titolo/abstract della revisione, verosimilmente non si tratta di una RS.

• Sono stati definiti chiaramente i criteri per l'inclusione/esclusione degli studi? Tali criteri possono variare, determinando conclusioni diverse in relazione a numerosi aspetti: il tipo di popolazione studiata, gli interventi e le esposizioni, gli outcome misurati, il disegno degli studi inclusi. Ad esempio, una RS sull'efficacia degli interventi ipocolesterole-

mizzanti per la prevenzione della malattia coronarica può includere: studi che hanno arruolato pazienti senza coronaropatia manifesta (prevenzione primaria) e/o già sintomatici (prevenzione secondaria); studi che hanno utilizzato interventi farmacologici e/o dietetici; che hanno misurato la mortalità totale e/o la mortalità coronarica e/o gli eventi coronarici non fatali; infine la RS può includere solo studi clinici controllati (RCTs) e/o studi osservazionali.

• È possibile che studi rilevanti non siano stati inclusi nella revisione? In una RS ben condotta gli autori devono specificare quali strumenti e metodi hanno utilizzato per ricercare gli studi primari. Banche dati (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Controlled Trial Register*, database specialistici) e strategie di ricerca; verifica delle voci bibliografiche negli articoli ritrovati; inclusione di studi pubblicati non in lingua inglese [32,33]; contatti personali con autori qualificati per identificare gli studi non ancora indicizzati, in corso di stampa o mai pubblicati. A tal proposito vogliamo sottolineare che, anche se l'inclusione di studi non pubblicati è stata oggetto di controverse polemiche [34], la loro omissione sovrastima gli effetti positivi di un trattamento, perché il publication bias riguarda prevalentemente gli studi con risultati negativi [35].

• È stata esaminata la qualità degli studi inclusi nella revisione? Anche se non esiste un metodo unico, un buon compromesso è accertare se gli autori hanno verificato gli studi inclusi, in termini di qualità metodologica, precisione dei risultati ed applicabilità clinica, utilizzando le guide disponibili per gli studi di eziologia [36], diagnosi [37,38], prognosi e terapia [40,41].

• La valutazione dei singoli studi è riproducibile? Considerato che gli autori di una RS devono esprimere numerosi giudizi soggettivi – quali studi includere, quali studi definire validi, quali dati estrarre – un criterio di qualità di una RS è che due o più autori effettuino ciascuna di queste tappe in maniera indipendente, risolvendo eventuali disaccordi con il consenso. Questo sottointende che una RS non può essere condotta da un solo autore.

• I risultati erano simili tra i diversi studi? Nonostante i rigidi criteri di inclusione definiti dagli autori, la maggior parte delle RS documenta importanti differenze tra i singoli studi. Compito arduo è decidere se gli studi originali sono talmente differenti – nel tipo di pazienti, nell'esposizione/intervento, negli outcome misurati, nel disegno dello studio – da rendere inappropriata una combinazione dei risultati [42]. In particolare bisogna diffidare dalle RS condotte su numerosi piccoli studi discordanti (ad esempio una RS che documenta un effetto positivo di un trattamento cumulando 5 RCTs con risultato negativo e 10 RCTs con risultato positivo). In queste situazioni è opportuno che gli autori si limitino ad una RS qualitativa, senza cumulare i risultati con tecniche di metanalisi che potrebbero fornire una stima inadeguata degli effetti del trattamento.

Quali sono e quanto sono precisi i risultati della RS?

Il metodo di riportare i risultati della ricerca influenza notevolmente la loro interpretazione. Infatti i clinici [43,44,45,46], gli amministratori sanitari [47] e gli stessi pazienti [48] sono molto più recettivi nei riguardi di un intervento terapeutico riportato con misure relative [49], le quali hanno la capacità di enfatizzarne l'efficacia. Questo fenomeno, noto agli psicologi come "effetto framing", viene spesso sfruttato dall'industria farmaceutica per presentare ai clinici i beneficî di un trattamento.

Analogamente ad un RCT, una RS può utilizzare diverse modalità per esprimere i beneficî di un trattamento [50]: il rischio relativo, la riduzione del rischio relativo, gli odds ratio, la riduzione del rischio assoluto ed il numero necessario di pazienti da trattare per prevenire un evento avverso [51] (tabella 1).

• Rischio Relativo (RR) e Riduzione del Rischio Relativo (RRR). Esprimono rispettivamente il rischio dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati rispetto ai controlli e la riduzione proporzionale della probabilità di eventi tra i due gruppi. Il limite principale di queste misure è che non forniscono alcuna stima del rischio basale dei pazienti, per cui l'efficacia di un trattamento viene sovrastimata se gli eventi nel gruppo di controllo sono molto rari, oppure sottostimata se invece sono molto frequenti.

• Odds-Ratio (OR). È la misura più frequentemente utilizzata nelle RS. Rispetto alle misure relative possiede numerosi vantaggi statistici, specie nella combinazione dei risultati da studi differenti, ma ha numerosi limiti che interferiscono con la sua applicazione clinica [52,53].

• Riduzione del Rischio Assoluto (RRA). È la differenza di probabilità di un evento tra il gruppo dei pazienti trattati e quello dei controlli. Fornisce la stima del rischio basale, ma viene espressa come frazione decimale, difficile da memorizzare ed utilizzare nella pratica clinica.

• Numero necessario da trattare (NNT). Indica il numero di pazienti che bisogna trattare per evitare un evento sfavorevole e corrisponde all'inverso della RRA. I promotori della EBM sottolineano continuamente la necessità di utilizzare il NNT, sia nei RCTs [54,55] che nelle RS [56], per diverse ragioni [51]:

a) è espresso in una misura concreta ed è trasferibile nella pratica clinica;

b) incorpora il rischio basale del paziente;

c) può essere utilizzato per esprimere l'entità degli effetti collaterali di un trattamento: il Number Needed to Harm è il numero di pazienti da trattare per rilevare un effetto collaterale;

d) consente di stimare i costi, diretti ed indiretti, di un intervento terapeutico, tanto che il NNT è stato recentemente proposto come misura ideale per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche [57];

e) permette di confrontare diversi interventi terapeutici per definire le priorità nella pianificazione della salute pubblica.

Il NNT, in relazione alle misure di efficacia conosciute, può essere calcolato con diversi strumenti:

a) quando si dispone dei dati complessivi (numero di pazienti, trattati e controlli, e numero di eventi in ciascun gruppo) è opportuno utilizzare la tabella 2 x 2 (tabella 1);

b) se si conosce solo la RRR si deve utilizzare il nomogramma di Chatellier [58];

c) quando la misura di efficacia nota sono gli OR, è possibile convertirli in NNT con un'apposita tabella [56].

Tabella 1. - *Misure di efficacia di un trattamento.*

	Evento presente	Evento assente	Rischio di sviluppare l'evento
Trattati	A	B	Y = A/(A+B)
Controlli	C	D	X = C/(C+D)

Rischio Relativo	RR = Y/X
Riduzione del Rischio Relativo	RRR = [(X-Y)/X] x 100
Odds Ratio	OR = (A/B)/(C/D)
Riduzione del Rischio Assoluto	RRA = X-Y
Numero Necessario da Trattare	NNT = 1/(X-Y)

L'efficacia di un intervento terapeutico, riportata con una delle misure sopra descritte, rappresenta solo una stima puntiforme: infatti, nell'impossibilità di studiare tutti gli individui con determinate caratteristiche, ogni sperimentazione clinica viene eseguita su un campione rappresentativo della popolazione, per cui i risultati potrebbero essere sensibilmente diversi se lo studio fosse ripetuto su un campione differente.

I limiti di confidenza forniscono una stima della precisione/incertezza dei risultati del singolo studio (o della RS) a causa di interferenze dovute al campione di popolazione studiato. I limiti di confidenza al 95%, quelli più utilizzati, indicano che esistono 95 probabilità su 100 che la stima del valore reale, ricavata dal campione studiato, si collochi tra i suoi due estremi. È ovvio che tanto più ristretti sono i limiti di confidenza, tanto più la RS riporta risultati consistenti e riproducibili.

I RISULTATI DELLA RS POSSONO ESSERE UTILI PER ASSISTERE IL MIO PAZIENTE?

• Posso applicare i risultati della RS al mio paziente? Considerato che una RS cumula studi differenti, i risultati dovrebbero essere applicabili ad un'ampia varietà di pazienti. Tuttavia, il medico deve sempre verificare se il paziente individuale è simile a quelli inclusi nella RS in termini di caratteristiche demografiche, comorbidità, fattori di rischio. In tal senso uno strumento affidabile è rappresentato dall'analisi dei sottogruppi [59], analisi che spesso dimostra come un intervento terapeutico è efficace solo in alcuni pazienti.

• Sono stati considerati tutti gli outcome clinicamente rilevanti? Considerato che per garantire una maggiore affidabilità dei risultati, una RS viene generalmente focalizzata su un numero di outcome limitato, la sua integrazione nella pratica clinica non può prescindere dalla valutazione anche di quelli che la RS non prende in considerazione. Ad esempio, nel valutare i beneficî di una terapia sostitutiva ormonale – ridotto rischio di fratture, prevenzione della cardiopatia ischemica – devono essere presi in considerazione anche l'incremento del rischio di carcinoma della mammella e dell'endometrio.

• I benefici dell'intervento sono superiori ai rischi/costi? La decisione di utilizzare un intervento terapeutico o preventivo deve essere guidata da un bilancio tra i suoi vantaggi (beneficio clinico per il paziente, vantaggio per la società) ed i suoi svantaggi (effetti collaterali, costi). Se questo risulta spesso ovvio per un provvedimento terapeutico, generalmente lo è meno per gli interventi preventivi, specie quando il rischio basale del paziente è molto basso [51,60] e soprattutto quando il medico deve fornire al paziente informazioni prognostiche o relative alla causa di malattia.

L'utilizzo delle revisioni sistematiche

PRATICA CLINICA

Abbiamo già visto [61] che durante l'incontro con il paziente emergono numerosi quesiti clinici: la selezione e l'interpretazione dei test diagnostici, il rischio associato con l'esposizione ad un determinato agente – ambientale o farmacologico –, il decorso di una malattia, l'efficacia di un trattamento. Tuttavia il medico, oltre a non reagire sempre in maniera adeguata a questo bisogno d'informazione, spesso preferisce alla letteratura originale fonti di aggiornamento più informali [62] – il collega esperto, i trattati, le RT– non sempre affidabili per risolvere specifici quesiti clinici [17].

Le RS costituiscono uno strumento insostituibile per fare emergere un consenso nella interpretazione degli studi originali, perché esse possono orientare i comportamenti clinici in maniera più uniforme di quanto non riescano a fare i risultati, spesso contraddittori, dei numerosissimi singoli studi clinici [63]. Tuttavia, anche se una RS può essere condotta per rispondere ad un quesito di eziologia [64], di prognosi [65], di diagnosi [66] o di terapia [67], la maggioranza delle RS riguarda quesiti terapeutici e ne esistono poche sui test diagnostici – la cui metodologia è stata definita solo recentemente [68] – e ancora meno sulla storia naturale delle malattie, settori in cui si avverte una forte necessità di RS.

FORMAZIONE PERMANENTE

L'approccio critico alla letteratura medica, attraverso l'organizzazione dei *journal club*, costituisce da diversi anni un'attività costante nella formazione permanente del medico. Tuttavia il *journal club* non riesce ad incrementare la quantità di articoli che il singolo individuo riesce a leggere [69,70,71], perché il tempo che il medico può dedicare all'aggiornamento è limitato.

Le RS forniscono un'interfaccia eccellente tra il medico e gli studi originali e consentono di aumentare il numero totale di articoli letti. Inoltre permettono l'identificazione degli studi originali in mancanza di mezzi e/o competenze per la ricerca bibliografica, o quando addirittura gli studi non sono stati pubblicati; infine possono migliorare, grazie alla valutazione di qualità degli studi inclusi, l'approccio critico agli studi originali.

POLITICA SANITARIA

Il grave squilibrio tra limitazione delle risorse e crescita della domanda e dei costi dell'assistenza, ha richiesto ai moderni sistemi sanitari di definire l'allocazione delle risorse utilizzando i migliori risultati della ricerca clinica. In altre parole, le decisioni opinion-based, fondate sul parere soggettivo degli esperti, devono diventare evidence-based: bisogna cioè ricercare sistematicamente, valutare e rendere disponibili le migliori evidenze scientifiche, quali prove di efficacia degli interventi sanitari per pianificare le decisioni che riguardano la salute di una popolazione [72]. Questo modello di lavoro è già operativo in numerosi paesi: ad esempio, nel Regno Unito il Ministero della Sanità ha stabilito che la Evidence-Based Health Care è una delle strategie che guideranno la politica sanitaria del 21° secolo [73].

Anche se l'utilizzo appropriato della ricerca è solo uno dei fattori che possono influenzare le decisioni di politica sanitaria, in un sistema evidence-based le RS costituiscono uno strumento di riferimento per diverse ragioni:

a) riassumendo in maniera esplicita e verificabile una quantità considerevole di dati provenienti dalla ricerca clinica, aiutano i decisori nel definire lo stato dell'arte e forniscono indicazioni per l'allocazione delle risorse anche a livello di singole realtà locali [74];

b) costituiscono la base scientifica per costruire altre pubblicazioni integrative indispensabili per le decisioni di politica sanitaria: linee-guida [75], analisi economiche, analisi decisionali;

c) delimitando le aree grigie [76] dove esiste incertezza sui reali benefici di un'intervento sanitario, forniscono un'agenda per pianificare la ricerca futura sulle reali necessità di salute della popolazione, nel tentativo di sganciarla dal monopolio dell'industria farmaceutica [77];

d) nell'ottica di una partecipazione sempre maggiore degli utenti alle decisioni cliniche [78], costituiscono uno strumento scientificamente affidabile per assistere le scelte dei pazienti.

I limiti delle revisioni sistematiche

Anche se le RS sono un potente strumento, non costituiscono la panacea per i mali della medicina moderna [79]: infatti non tutte le RS, come d'altronde non tutti gli studi originali, forniscono la verità assoluta.

La qualità degli studi originali. La qualità di una RS è strettamente legata a quella degli studi originali, perché se questi sono troppo limitati e/o metodologicamente poco affidabili, la RS produrrà generalmente una sovrastima degli effetti di un trattamento [80]. Ad esempio, una RS condotta da eccellenti ricercatori che aveva dimostrato l'efficacia del magnesio nell'infarto del miocardio [81], è stata clamorosamente smentita dai risultati dell'ISIS-4 [82], dimostrando che un RCT di adeguate dimensioni è sempre più affidabile di una RS di piccoli studi [83].

Recentemente, LeLorier et al. [84] hanno confrontato i risultati di alcune RS con RCTs pubblicati successivamente, rilevando una discordanza di risultati del 33%. Questo studio ha immediatamente sollevato un notevole polverone editoriale [86,85,86], perché molti di questi confronti sono assolutamente arbitrari. Ad esempio, è impensabile paragonare RS [87,88] che includono studi condotti con resine e/o fibrati per il trattamento dell'ipercolesterolemia con un megatrial [89] che ha utilizzato le statine. Oppure confrontare una RS [90] che raccoglie 394 pazienti da sei studi con un megatrial di oltre 9000 pazienti! [91].

Le revisioni sistematiche multiple. L'interesse di autori ed editori per le RS ha determinato la duplicazione, e talora la moltiplicazione, delle RS relative allo stesso argomento. Ad esempio, a distanza di pochi mesi sono state pubblicate tre RS sull'efficacia delle statine nella prevenzione dello stroke [92,93,94]. Tale fenomeno produce due inconvenienti: innanzitutto si verifica una inutile duplicazione di informazioni ed uno spreco di risorse umane ed economiche; in secondo luogo, se talora due o più RS raggiungono le stesse conclusioni, altre volte sono completamente discordanti [95].

Oggi, la Cochrane Collaboration sta attivamente adoperandosi per evitare questa duplicazione di sforzi, per uniformare la metodologia di conduzione delle RS e soprattutto per garantire un continuo e tempestivo aggiornamento di quelle già prodotte, non appena si rendono disponibili nuovi studi primari.

Conclusioni

Le RS rappresentano un consistente progresso metodologico per definire in maniera più scientifica lo stato dell'arte nei diversi settori della medicina [63]. Tale compito, tradizionalmente affidato all'autorevole ma soggettiva opinione degli esperti, oggi viene svolto mediante un approccio multidisciplinare in grado di offrire maggiori garanzie di oggettività e di sistematicità. Infatti, la descrizione esplicita dei metodi utilizzati per ricercare, valutare, selezionare e sintetizzare le evidenze scientifiche consente una maggiore verifica critica da parte di clinici, accademici, amministratori sanitari e pazienti. Pertanto, considerata la progressiva diffusione delle RS, tutti gli operatori sanitari sono chiamati ad acquisire rapidamente le competenze per identificarle e definirne validità ed applicabilità clinica.

Noi crediamo che il medico non debba "professare la religione" dei trial né quella delle RS, perché il ragionamento clinico e l'esperienza individuale non possono essere sostituiti dal rigido e sterile approccio di estremisti della ricerca metodologica [96], molto distanti dalla pratica clinica [97]. Oggi, tuttavia, motivazioni culturali, etiche, sociali ed economiche impongono al medico di essere indipendente nella ricerca e nell'approccio critico alla letteratura biomedica, per migliorare il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica e fornire al paziente in ogni circostanza «la migliore assistenza basata sulle migliori evidenze [98]».

Bibliografia

1. Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic Reviews: critical links in the great chain of evidence. Ann Intern Med 1997; 126: 389-391.
2. Sackett DL, Haynes RB. On the need for evidence-based medicine. Evidence-Based Medicine [EBM Notebook] 1995; 1: 5-6.
3. Larson EB, Sheffield JV. Evolution of clinically important advances in general internal medicine [Editorial]. ACP J Club 1996; 125 (suppl 2): A14-A16.
4. Wallace EZ, Leipzig RM. Doing the right thing right: is Evidence-Based Medicine the answer? Ann Intern Med 1997; 127: 91-4.
5. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. La medicina basata sulle evidenze: emerge un nuovo modello di pratica clinica. Ann It Med Int 1996; 11: 288-94.
6. Sackett DL, Richardson WS, Rosemberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone 1997.
7. Muir Gray JA. Evidence-Based Healthcare. How to make health-policy and management decisions. London: Churchill Livingstone 1997.
8. Chalmers I, Altmann DG. Systematic reviews. London: BMJ Publishing Group 1995.
9. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med 1997; 126: 364-71.
10. Badgett RG, ÒKeefe M, Henderson MC. Using Systematic Reviews in Clinical Education. Ann Intern Med 1997; 126: 886-91.
11. Bero LA, Jadad AR. How consumers and policymakers can Use systematic reviews for decision making. Ann Intern Med 1997; 127: 37-42.
12. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions [Editorial]. ACP J Club 1996; 125 (suppl 3): A14-A16.
13. Curley SP, Connelly DP, Rich EC. Physicians' use of medical knowledge resources: preliminary theoretical framework and findings. Med Decis Making 1990; 10: 231-41.
14. Williamson JW, German PS, Weiss R, Skinner EA, Bowes F. Health science information management and continuing education of physicians. A survey of U.S. primary care practitioners and their opinion leaders. Ann Intern Med 1989; 110: 151-60.
15. Landry FJ, Pangaro L, Kroenke K, Lucey C, Herbers J. A controlled trial of a seminar to improve medical student attitudes toward, knowledge about, and use of the medical literature. J Gen Intern Med 1994; 9: 436-9.
16. Mulrow CD. The medical review article: state of science. Ann Intern Med 1987; 106: 485-8.
17. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. BMJ 1997; 314: 947-9.
18. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford, New York: Oxford University Press 1991: 473-83.
19. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997; 337: 473-9.
20. Cartabellotta A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. La medicina basata sulle evidenze: la risposta culturale al nuovo sistema di finanziamento degli ospedali. Epidemiol Prev 1996; 20: 301-3.
21. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of experts. JAMA 1992; 268: 240-8.
22. Cochrane A. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health service. London: Nuffield Provincial Hospital Trust 1972.
23. Chalmers I, Dickersin K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane agenda. BMJ 1992; 305: 786-7.
24. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. JAMA 1995; 274: 1935-1938.
25. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed Boston: Little Brown 1991.
26. Hunt DL, McKibbon KA. Locating and appraising Systematic Reviews. Ann Intern Med 1997; 126: 532-8.
27. Cartabellotta A, per Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze – GIMBE. Evidence-based Medicine. 2. La ricerca dell'informazione biomedica clinicamente rlevante. Rec Prog Med 1998; 89: 265-74.
28. Sackett DL. ...So little time, and... Evidence-Based Medicine [EBM Notebook] 1997; 2: 39.
29. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guide to medical literature. VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272: 1367-71.

30. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA 1993; 270: 2093-5.
31. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions [Editorial]. ACP J Club 1995; 123 (suppl 3): A12-A13.
32. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J, Liberati A, Linde K, Penna A. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. Lancet 1996; 347: 363-6.
33. Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. Lancet 1997; 350: 326-9
34. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, McIlroy W, Oxman AD. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convinctions and controversies. JAMA 1993; 269: 2749-53.
35. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Mattews DR. Publication bias in medical research. Lancet 1991; 337: 867-72.
36. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V, for The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA 1994; 271: 1615-9.
37. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL, for The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? JAMA 1994; 271: 389-91.
38. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL, for The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 703-7.
39. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P, for The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA 1994; 272: 234-7.
40. Guyatt GH. Sackett DL. Cook DJ, for The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-601.
41. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63.
42. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated? BMJ 1994; 309: 1351-5.
43. Bobbio M, Demichelis B,Giustetto G. Completeness of reporting trial result: effect on physicians' willingness to prescribe. Lancet 1994; 343: 1209-11.
44. Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the methods of reporting trial result alter perception of therapeutic effectiveness? Ann Intern Med 1992; 117: 916-21.
45. Forrow L, Taylor W, Arnold R. Absolutely relative: how research results are summarised can affect treatment decision. Am J Med 1992; 92: 121-4.
46. Bucher HC, Weinbacher M, Gyr K. Influence of method of reporting study results on decision of physicians to prescribe drugs to lower cholesterol concentration. BMJ 1994; 309: 761-4.
47. Fahey T, Griffiths S, Peters TJ. Evidence based purchaising: understanding results of clinical trials and systematic reviews. BMJ 1995; 311: 1056-60.
48. Hux JE, Naylor CD. Communicating the benefits of chronic preventive therapy: does the format of efficacy data determine patients' acceptance of treatments ? Med Decis Making 1995; 15: 152-7.
49. Feinstein AR. Invidious comparisons and unmet clinical challenges. Am J Med 1992; 92: 117-20.
50. Laupacis A, Naylor Cd, Sackett DL. How should the results of clinical trials be presented to clinicians? [Editorial]. ACP J Club 1992 May-June: A12-14 (Ann Intern Med: 116, suppl 3).
51. Cartabellotta A, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. Come misurare l'efficacia degli interventi preventivi. Epidemiol Prev 1997; 21: 174-9.
52. Sackett DL. Down with odds ratio! [EBM Notebook]. Evidence-Based Medicine. 1996 Sept, Oct: 6.
53. Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ration mislead? BMJ 1998; 316: 989-91.
54. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R. How should clinicians use the results of randomized trials? [Editorial] ACP J Club 1995; Jan Feb: A12-13.
55. Guyatt GH, Jaeschke R, Cook DJ. Applying the findings of clinical trials to individual patients? [Editorial] ACP J Club 1995; March April: A12-13.
56. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. Ann Intern Med 1997; 126: 712-20.
57. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al. for the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA 1995; 274: 1800-4.
58. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number need to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. BMJ 1996; 312: 426-9.
59. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med 1992; 116: 78-84.
60. Huston P. The perils of prevention. Can Med Assoc J 1996; 154: 1463.
61 Cartabellotta A, per la Medicina Basata sulle Evidenze – GIMBE. Evidence-Based Medicine. 1. Il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica. Rec Prog Med 1998; 89: 140-150
62. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze – GIMBE. Evidence-Based Medicine: come usare la letteratura medica per risolvere i problemi clinici. Min Med 1998 (in corso di stampa).
63. Grilli R, Penna A, Liberati A. Migliorare la pratica clinica: come promuovere ed implementare linee guida. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1995: 13.
64. Kurata JK, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylory, and smoking. J Clin Gastroenterol 1997; 24: 217.
65. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. Ann Intern Med 1997; 126: 561-582.

66. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. Ann Intern Med 1995; 123: 925-32.
67. Giatras I, Lau J, Levey AS.Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. AngiotensinConverting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1997; 127: 337-45.
68. Irwig L Tosteson ANA, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic test. Ann Intern Med 1994; 120: 666-76.
69. Audet N, Gagnon R, Ladouceur R, Marcil M. How effective is the teaching of critical analysis of scientific publications? Review of studies and their methodological quality. Can Med Assoc J 1993; 148: 945-52.
70. Valentini RP, Daniels RS. The journal club. Postgrad Med J 1997; 73: 81-5.
71. Linzer M, Brown JT, Frazier LM, DeLong ER, Siegel WC. Impact of a medical journal club on house-staff reading habits, knowledge, and critical appraisal skills. A randomized controlled trial. JAMA 1988; 260: 2537-41.
72. Cartabellotta A per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. Verso un'assistenza sanitaria basata sulle evidenze scientifiche: strumenti, competenze, ostacoli. Rec Pr Med 1997; 88: 342-7.
73. NHS Executive. Promoting clinical effectiveness: a framework for action in and through the NHS. Leeds: Department of Health 1996.
74. Bero LA, Jadad AR. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. Ann Intern Med 1997; 127: 37-42.
75. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, SR Weingarten. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. Ann Intern Med 1997; 127: 210-6.
76. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. Lancet 1995; 345: 840-2.
77. Garattini S. Financial interests constrain drug development. Science 1997; 275: 287.
78. Liberati A. Consumer partecipation in research and health care. BMJ 1997; 315: 499.
79. Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. BMJ 1997; 315: 617-9.
80. Khan KS, Daya S, Jadad AR. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. Arch Intern Med 1996; 156: 661-6.
81. Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomized controlled trials. BMJ 1991; 303: 1499-503.
82. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-85.
83. Yusuf S, Flather M. Magnesium in acute myocardial infarction. ISIS-4 provides no grounds for its routine use. BMJ 1995; 310: 751-2.
84. LeLorier J, Grègoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997; 337: 536-42.
85. Meta-analysis under scrutiny [Editorial]. Lancet 1997; 350: 675.
86. Bailar JC III. The promise and problems of meta-analysis. N Engl J Med 1997; 337: 559-61.
87. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323: 112-9.
88. Ravnskow U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. BMJ 1991; 305: 15-9. [Erratum, BMJ 1992; 305: 505].
89. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
90. Imperiale TF, Petrulis AS. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. JAMA 1991; 266: 260-4.
91. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994; 343: 616-29.
92. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality.An overview of randomized trials. JAMA 1997; 278: 313-21.
93. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta- analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke 1997; 28: 946-50.
94. Bucher HC, Griffth LE, Guyatt GH. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled, trials. Ann Intern Med 1998.
95. Jadad AR, Cook DR, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. Can Med Ass J 1997; 156: 1411-8.
96. Kenny NP. Does good science make good medicine? Incorporating evidence into practice is complicated by the fact that clinical practice is as much art as science. Can Med Assoc J 1997; 157: 33-36.
97. Marwick C. Proponents gather to discuss practicing Evidence-Based Medicine. JAMA 1997; 278: 531-2.
98. Squires BP. Evidence-based care. Can Med Assoc J 1994; 150: 1191.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Antonino Cartabellotta c/o GIMBE®
Passaggio Leonardo da Vinci, 16
90145 Palermo
E-mail: editor@gimbe.org
Internet: http://www.gimbe.org