

Le **revisioni sistematiche** sono studi scientifici che valutano criticamente e riassumono gli studi sperimentali su un determinato intervento sanitario. Insieme alle linee guida, ai documenti di valutazione economica e agli studi sperimentali stessi, le revisioni sistematiche costituiscono il corpo di conoscenze atte ad integrare l'esperienza clinica con le prove di efficacia, in base ai criteri della medicina basata sulla evidenza (EBM). Esse si avvalgono di una metodologia in continua evoluzione volta a ridurre i rischi di distorsione. Aspetti centrali della metodologia delle revisioni sistematiche sono la definizione a priori dei criteri di inclusione, la ricerca esaustiva e riproducibile degli studi disponibili (pubblicati e non pubblicati), la valutazione metodologica degli studi inclusi, la sintesi quantitativa dei risultati attraverso la metanalisi, ove possibile, e l'interpretazione dei risultati.

Dai limiti all'accesso ai limiti dell'eccesso

Negli anni Ottanta la disponibilità di letteratura scientifica è andata aumentando progressivamente, modificando i problemi dell'informazione. Se, infatti, negli anni precedenti si erano riscontrati degli ostacoli soprattutto all'accesso alle informazioni, da allora il problema diventò l'eccesso di informazioni e la conseguente necessità di discriminare in base alla validità delle informazioni stesse. La disponibilità via Internet di vaste banche dati di letteratura scientifica fu l'occasione per cogliere lo spunto critico di Archibald Cochrane, che evidenziava nella mancanza di sistematizzazione delle informazioni un limite della medicina. Le conoscenze disponibili dovevano essere selezionate e diffuse fra i medici per metterli in grado di offrire ai pazienti i trattamenti più efficaci. Si era infatti osservato che trattamenti salva-vita erano stati introdotti nella pratica clinica con molto ritardo rispetto alla pubblicazione delle prove di efficacia, mentre altri trattamenti di provata inefficacia continuavano ad essere prescritti ai pazienti. Un esempio è il trattamento con le streptochinasi dell'infarto acuto del miocardio. Una metanalisi cumulativa ha mostrato che evidenze di efficacia erano disponibili già negli anni Settanta, venti anni prima che il trattamento fosse sottoposto al Food and Drug Administration per la registrazione.

In tale contesto nasceva la necessità di determinare i parametri per la valutazione della qualità delle pubblicazioni disponibili e la necessità di produrre dei documenti riassuntivi per aree tematiche. Nel 1981 i ricercatori della McMaster University, università canadese, pubblicarono una serie di articoli su come leggere criticamente la letteratura biomedica e successivamente su come utilizzarne i risultati per informare la pratica clinica. Nei primi anni Novanta un editoriale del *Journal of American Medical Association* introduceva il movimento della medicina basata sull'evidenza e in Inghilterra si costituiva la Collaborazione Cochrane con l'obiettivo di condurre, aggiornare e diffondere le revisioni sistematiche della letteratura scientifica.

Differenze fra revisioni narrative e revisioni sistematiche

La prima revisione sistematica fu pubblicata negli anni Trenta nell'ambito delle scienze sociali allo scopo di valutare l'efficacia dell'istruzione nel modificare il comportamento; il termine metanalisi fu invece introdotto nel 1976 da uno psicologo (GV Glass) ed è diventato successivamente popolare in medicina per riassumere i risultati degli studi sperimentali. Revisioni narrative della letteratura scientifica erano comuni, ma si differenziavano sostanzialmente dalle revisioni sistematiche nei metodi. Nella revisione narrativa, infatti, è l'autore che sceglie gli studi da includere e ne fornisce una descrizione riassuntiva. La revisione sistematica, invece, prevede un protocollo definito a priori nel quale sono stabiliti i criteri di inclusione degli studi. Questi criteri scaturiscono dal quesito clinico e si riferiscono al tipo di pazienti, alla condizione di salute, agli interventi da valutare, al disegno di studio appropriato per rispondere al quesito, agli esiti ed alle relative misure. Successivamente i criteri vengono tradotti in parole chiave per la strategia di ricerca. La strategia di ricerca serve ad interrogare le banche dati e descrive la modalità di consultazione di ogni altra possibile fonte informativa (dagli atti delle conferenze ai contatti con i ricercatori e le case farmaceutiche). Obiettivo della strategia di ricerca è l'identificazione di tutti gli studi pubblicati, non pubblicati o in corso di svolgimento che rientrino nei criteri di inclusione,

indipendentemente dalla data di conduzione, il paese e la lingua di pubblicazione. Una volta ottenuta la totalità degli studi su un determinato intervento, si procede alla estrazione dei dati relativi agli esiti specificati nel protocollo. In questo modo la sintesi non avviene a posteriori partendo dai risultati pubblicati, ma si attiene al protocollo ed evidenza, se necessario, la mancanza di informazioni su uno specifico esito. Eventuali omissioni di risultati sono discusse ed eventuali aree di interesse clinico non considerate vengono indicate per le ricerche future. Gli studi inclusi vengono sottoposti a verifiche di qualità metodologica sulla base dei metodi descritti ed in certi casi ulteriori informazioni vengono richieste agli autori degli studi. Infatti i limiti imposti dalle regole editoriali dei giornali possono talvolta ridurre lo spazio da dedicare alla descrizione dei metodi. Ove possibile, i risultati degli studi sono combinati attraverso la metanalisi. La metanalisi è una tecnica statistica che consente di comparare i risultati di diversi studi su un medesimo trattamento mantenendo i benefici della randomizzazione (ovvero l'assegnazione casuale dei pazienti all'intervento sperimentale e a quello di controllo). I risultati degli studi non sono semplicemente assommati, ma vengono piuttosto combinati assegnando loro un "peso" che tiene conto della numerosità dei pazienti inclusi e degli eventi osservati. La metanalisi fornisce un risultato unitario che indica la misura dell'effetto di un trattamento nei diversi contesti in cui gli studi sono stati condotti.

Il valore aggiunto delle revisioni sistematiche

Le revisioni sistematiche consentono di riassumere tutte le prove di efficacia circa un particolare intervento e di aggiornarle quando nuove informazioni sono disponibili. La maggior parte degli studi sperimentali include pochi pazienti per ragioni di costi e organizzazione. Il numero di pazienti inclusi è spesso insufficiente ad evidenziare differenze significative fra il gruppo trattato ed il gruppo di controllo. L'analisi combinata di diversi studi sulla stessa tipologia di pazienti consente di aumentare la precisione delle stime e di conseguenza di evidenziare meglio gli effetti di un trattamento. In questi termini, revisionare gli studi disponibili è il primo passo da compiere per valutare se sia necessario procedere ad altre indagini o se le prove disponibili sono sufficienti ad assumere decisioni in materia sanitaria. La

possibilità offerta dalle revisioni sistematiche di comparare il trattamento attraverso studi diversi condotti in contesti differenti consente inoltre di migliorare la generalizzabilità dei risultati, riducendo lo iato fra l'efficacia teorica di un trattamento offerto in condizioni sperimentali (efficacy) e l'efficacia pratica (effectiveness). Infatti qualora l'effetto di un intervento rimanga inalterato negli studi anche se condotti in contesti e periodi diversi, la generalizzabilità dei risultati sarebbe potenziata.

La comparazione di risultati di studi diversi offre spunti per la generazione di ipotesi in caso di incoerenza negli esiti. Si può, per esempio, ipotizzare l'influenza di un setting specifico o di un contesto geografico.

Studi *ad hoc* possono essere disegnati per sottogruppi di pazienti su cui gli esiti nei diversi studi siano stati simili. Se, per esempio, si analizzano studi su pazienti con problemi cardiaci fra i quali una piccola percentuale soffre anche di diabete mellito, sarà possibile osservare gli effetti del trattamento su quei pazienti attraverso i vari studi e conseguentemente stabilire se sia necessario o meno disegnare uno studio solo per i pazienti in quella specifica condizione di salute.

In sintesi le revisioni possono essere utilizzate per informare decisioni cliniche, di politica sanitaria e per progettare nuovi studi. Nei Paesi anglosassoni, in particolare in Inghilterra dove la Cochrane Collaboration è stata fondata e si è sviluppata, è consuetudine che revisioni sistematiche siano commissionate dagli organi preposti per basare le decisioni sulle prove di efficacia disponibili.

I criteri per la valutazione della qualità delle revisioni sistematiche

Considerato il ruolo che le revisioni sistematiche possono avere nell'assunzione di decisioni in materia sanitaria, appare evidente l'importanza che queste siano valide, ovvero che la metodologia adottata eviti o riduca potenziali distorsioni. Sono state sviluppate diverse checklist per la valutazione della qualità delle revisioni e tutte evidenziano alcuni punti critici. Innanzitutto la formulazione del quesito clinico di partenza che non deve essere una semplice speculazione teorica, ma deve avere un impatto sui pazienti ed essere clinicamente rilevante. Inoltre, devono essere valutati i successivi cinque punti:



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Il logo della Collaborazione Cochrane rappresenta il grafico di una metanalisi che mostrava l'effetto protettivo dei corticosteroidi sulla mortalità perinatale dei prematuri. La retta perpendicolare al piano rappresenta l'ipotesi nulla, cioè il rischio relativo = 1 ossia nessuna differenza fra i due interventi. I segmenti orizzontali rappresentano gli intervalli di confidenza dei risultati dei singoli studi: quando attraversano la retta verticale indicano l'assenza di effetto dell'intervento sperimentale. La losanga, invece, indica il valore del rischio relativo combinato e l'intervallo di confidenza.

1. quanto esplicitamente sono descritti i criteri di inclusione degli studi in termini di tipologia di pazienti, condizioni di salute, interventi da valutare, misure di esito e disegno di studio;
2. dove e con quale strategia sono stati ricercati gli studi da includere, se sia specificato che non sono stati applicati limiti temporali o linguistici alla ricerca e come è stata verificata l'esistenza di studi in corso e/o non pubblicati;
3. come è stata effettuata l'estrazione dei dati dagli studi. L'adozione di una scheda predefinita ed il lavoro svolto da almeno due revisori indipendenti è il metodo accreditato per ridurre gli errori;
4. in che modo si è proceduto alla valutazione della qualità degli studi e come questa valutazione è stata presa in considerazione in fase di analisi. Se, per esempio, è stata effettuata una analisi di sensibilità per valutare quanto uno studio di qualità metodologica incerta contribuisce alla direzione di un risultato e se sono state formulate ipotesi al riguardo; o se studi di simile qualità metodologica sono stati comparati fra loro in sottogruppi;
5. infine, in che modo gli autori della revisione interpretano e discutono i loro risultati. In particolare è importante che i

risultati derivino dai dati presentati e non si confondano le considerazioni degli autori con i risultati delle analisi. È necessario, per esempio, che la mancanza di prove di efficacia non sia confusa con le prove di inefficacia, ovvero che la carenza di studi non sia discussa come se esistessero studi con risultati negativi.

Dove si trovano le revisioni sistematiche

La base di dati che contiene il maggior numero di revisioni sistematiche è la Cochrane Library (www.cochrane.org). Oltre a contenere ad oggi (marzo 2004) circa 2000 revisioni sistematiche e 1400 protocolli di revisione (che diventeranno revisioni a loro volta) sviluppati dai gruppi editoriali Cochrane, la Library fornisce abstract delle revisioni sistematiche di buona qualità metodologica pubblicate in letteratura (la base dati DARE) e documenti di valutazione economica degli interventi sanitari. Informazioni sulla Cochrane Library sono disponibili anche nel sito del Centro Cochrane Italiano <http://www.cochrane.it>.

Marica Ferri

Coordinatrice del Gruppo Cochrane su Droga e Aleol, Roma

BIBLIOGRAFIA

- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC
A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatment for myocardial infarction
JAMA 1992; 268 (2): 240-248
- Chalmers I, Altman D
Systematic reviews
BMJ Publishing Group, London, 1995
- Cochrane AL
Effectiveness and efficacy. Random reflections on health services
Nuffield provincial hospital trust, 1972 (reprinted in 1989 in association with BMJ), London. Trad it: *Efficienza ed efficacia. Riflessioni sui servizi sanitari*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1999
- Cook D, Mulrow CD, Haynes B
Systematic reviews. Synthesis of best evidence for clinical decisions
Ann Int Med 1997; 126 (5): 376-380; 389-391
- Egger M, Smith GD, Altman D
Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context
BMJ Publishing Group (Second edition), London, 2001
- McKibbin A
Guida alla evidence-based medicine. Come ricercare le informazioni in medicina
Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2000
- Perucci CA, Davoli M
Efficacia sperimentale verso efficacia osservazionale
Epidemiologia e psichiatria sociale 2002; 11: 163-169

REVISIONI SISTEMATICHE E VALUTAZIONI ECONOMICHE IN AMBITO SANITARIO

A colloquio con **Tom Jefferson**

Health Reviews Ltd, Roma; Cochrane collaboration

Dottor Jefferson, quanto ritiene che le valutazioni economiche realizzate in ambito sanitario abbiano utilizzato opportunamente le revisioni sistematiche di letteratura disponibili?

Poco o niente è la risposta, per una serie di motivi. Il termine revisioni sistematiche è un po' generale. Bisogna distinguere tra revisioni sistematiche di buona e cattiva qualità, e occorre precisare che il parlare di revisioni sistematiche non sempre costituisce di per sé una garanzia di attendibilità.

Le revisioni sistematiche sono a disposizione dei ricercatori solo da una decina di anni perché prima si utilizzavano delle revisioni non standardizzate, eseguite con metodi non ancora evoluti. Questa preistoria predata la disponibilità della biblioteca Cochrane, che è la fonte maggiore di revisioni sistematiche in nostro possesso. In ogni caso il mondo dell'economia e dell'epidemiologia applicate non si sono mai guardati di buon occhio; l'economia sanitaria per molti anni ha risentito dell'"effetto serra" della medicina clinica e poi di quello delle industrie farmaceutiche. Si è comunque avviato un percorso grazie al quale è possibile avvalersi oggi anche di ottime revisioni sistematiche.

Quali potrebbero essere i vantaggi di un pieno utilizzo delle revisioni sistematiche nel momento in cui si effettuano delle valutazioni economiche?

I vantaggi fondamentali sono due, uno di natura prettamente tecnica e cioè che le stime di effetto sono le più attendibili possibile se la revisione sistematica viene condotta seguendo la metodologia esatta. Queste stime sono, dunque, la risposta alle problematiche dell'efficacia e della sicurezza.

Tecnicamente una buona valutazione economica deriva anche dall'utilizzo di stime di effetto di ottima qualità. Il secondo vantaggio sta nel fatto che, da un punto di vista logico-filosofico, il loro utilizzo vorrebbe dire che gli economisti si accostano al mondo delle revisioni sistematiche e viceversa.

Se invece provassimo a rovesciare i termini della questione, quanto sono praticabili e affidabili

delle revisioni sugli studi di valutazione economica in campo sanitario?

Nel 2002 con Demicheli e Vale abbiamo pubblicato su *JAMA* (Jefferson et al; 287: 2809-2812) una revisione di 40 lavori di valutazioni economiche. Alcuni di questi lavori erano stati condotti con metodi ottimi, altri con metodi scadenti, la maggior parte era una via di mezzo. Le conclusioni però erano sempre le stesse indipendentemente da chi aveva compiuto la revisione sistematica, dai metodi impiegati o dall'oggetto degli studi economici, cioè dall'argomento e da chi aveva finanziato la revisione. Le conclusioni erano che la maggior parte delle valutazioni economiche, di qualsiasi disegno, era di una qualità insufficiente per poter rispondere ai rispettivi quesiti di ricerca.

Le valutazioni economiche hanno sostanzialmente tre potenziali punti deboli: il primo è rappresentato dall'uso di dati epidemiologici scadenti o altamente selettivi (che esaltano cioè il peso epidemiologico della patologia in questione). Il secondo problema è costituito dal fatto che le stime dei risultati, cioè efficacia e sicurezza degli interventi, spesso si basano, anche in presenza di grossi trial, sullo studio piccolo, osservazionale, che generalmente non riesce a fornire risposte ai quesiti di ricerca. La terza pecca fondamentale è rappresentata dall'utilizzo di metodi di valutazione economica spesso inadeguati.

Quindi forse è giunto il momento di cercare un riallineamento tra questi due indirizzi di ricerca, di effettuare un confronto che passi anche per una condivisione di linguaggi, di background culturali. Sembra di capire che agli economisti farebbe bene avere delle basi più solide di tipo epidemiologico e agli epidemiologi delle basi più solide di tipo economico...

Senza dubbio, ma il problema veramente grande è quello generale della qualità della ricerca, della qualità della metodologia della ricerca e della sua onestà. Prendiamo come esempio l'applicazione di tecniche statistiche alle stime di costo-efficacia. Bisogna ricordare che si possono applicare tutti i test statistici che si vuole alle stime di costo-efficacia, ma se tali stime sono derivate da metodi inattendibili, l'analisi statistica che si ottiene non dice niente. Il problema è notevole, perché la valutazione economica è una tecnica di natura qualitativa, nata in Inghilterra dopo la seconda guerra mondiale, in un contesto ideologico e sociale molto particolare, quello del *welfare state*, che si è andata evolvendo



in
una
disciplina
economica,
neoparetiana, dai
cui principi si è poi
allontanata a causa di
motivi che poco hanno a che
fare con l'origine di questa
metodologia e che hanno creato
delle vere e proprie distorsioni,
cosicché alcune parti della

valutazione economica si sono evolute, mentre altre sono rimaste ipotrofiche. Gli esempi più lampanti sono il graduale abbandono dell'analisi costo-beneficio, che rappresenta un disegno di studio importante per prendere decisioni di sanità pubblica a tutto vantaggio di disegni di tipo costo-efficacia, che valutano costi e conseguenze di una o più alternative assumendo punti di vista ristretti, che riflettono gli interessi di una sola parte di decisori.

È possibile immaginare che la disciplina che va sotto il nome di Health Technology Assessment possa rappresentare il contenitore in cui ricomporre queste difficoltà e, se sì, come giudica lo stato della ricerca a livello internazionale e nazionale in questo ambito?

Il programma inglese del Technology Assessment è avviato da 10 anni, ha visto la pubblicazione di più di 200 volumi, con molte revisioni sistematiche delle valutazioni economiche. La procedura prevalentemente seguita consiste nel redigere una revisione delle valutazioni economiche ed elaborarla per poi creare dei modelli. Questo è il filone che ha dato più risultati. Gli americani ancora non hanno accettato la revisione sistematica come uno strumento decisionale, il che è veramente strano perché è una loro invenzione. I canadesi sono a metà strada, sebbene siano tra quelli che hanno sviluppato maggiormente sia la revisione sistematica sia la valutazione economica, mentre gli inglesi, gli olandesi e i norvegesi, in generale i nordeuropei (ad eccezione della Germania) ne sono i grandi promotori. Comunque l'Health Technology Assessment inglese è l'unico programma che seriamente cerca di riconciliare queste due tendenze. Bisogna ovviamente tenere presenti tutti i problemi della ricerca, sia

quelli connessi con la revisione sistematica e le valutazioni economiche, sia quelli più generali, che a mio avviso hanno superato ogni limite di guardia.

Immedesimandosi nell'operatore sanitario medio, nel professionista che ritiene di avere una scarsa disponibilità di tempo, ma che nutre un'ambizione di approfondimento relativa ad una determinata condizione sanitaria o ad una specifica patologia, è possibile fornire delle indicazioni pratiche in modo che questo operatore sia in grado di combinare le informazioni relative alle prove di efficacia dei diversi trattamenti praticabili con quelle relative alla migliore sostenibilità economica degli stessi?

Non esiste un ricettario immediato. Direi che tutti gli operatori sanitari dovrebbero fare un corso base di epidemiologia, o meglio, di lettura critica delle evidenze, anche breve (due o tre giorni): occorre semplicemente appropriarsi della mentalità corretta, che non viene mai istillata durante la formazione e quasi mai dopo la laurea. Premesso questo, bisogna ricordare che esistono delle fonti di informazione importanti e prioritarie. Il *BMJ* è una di queste. Il sito del *BMJ* è al momento gratuito, ma non è detto lo rimanga. Poi ci sono la Cochrane Library e il programma del Technology Assessment inglese. Questi strumenti dovrebbero essere resi pubblici e coloro che lavorano nel servizio sanitario italiano dovrebbero essere abbonati. Dovrebbe esserci un accesso unico o comunque un accesso gratuito. Sicuramente servirebbe anche un servizio di traduzione per facilitare l'approccio ai contenuti. In ogni caso non siamo ancora riusciti a fornire uno strumento di facile consultazione. Quelli appena citati presentano tutti limiti notevoli. Per esempio, Clinical Evidence è di qualità variabilissima, *BMJ* è una rivista e quindi non ha necessariamente risposte al quesito che stiamo cercando. La Cochrane Library è una banca dati di risposte, invece dovrebbe essere una banca dati di quesiti con risposte. La banca dati del programma di Health Technology Assessment è una banca dati di quesiti piuttosto lunghi e di risposte lunghissime, tratta di problemi più o meno complessi che sono di attualità in Inghilterra e che potrebbero non esserlo in Italia. Quindi l'auspicio è che qualcuno si metta dalla parte dell'utente, del destinatario delle informazioni, cercando di comporre una rete di referenze, di interlocuzioni scientifiche che possano fornire un'informazione di base e un aggiornamento continuo sulle tematiche che più interessano il professionista.