



# AALert

## settembre 2013

**QUALCOSA DI INTERESSANTE  
CHE MAGARI TI SEI PERSO...**

## Appropriato ma non sempre utile?

### Intervista a John A. Ioannidis

*Departments of Medicine and Health Research and Policy, Stanford Prevention Research Center, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; and Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, California*

*Nell'Invited Commentary pubblicato online first su JAMA Internal Medicine, ha affrontato la dialettica tra appropriatezza e utilità clinica di una pletora di esami diagnostici condotti ogni anno. Da quali considerazioni ha preso le mosse il suo articolo?*

A me sembra che ciò che sia appropriato sia spesso deciso sulla base dell'opinione di esperti e di evidenze aneddotiche che riguardano alcune specifiche caratteristiche dell'esame, come la sensibilità o la specificità. Laddove quello che conta realmente è cosa capita al malato che si sottopone al test. Quale altra indagine o procedura invasiva o terapia sarebbe prescritta sulla base dei risultati dell'esame? Che impatto può avere l'indagine diagnostica sugli eventi clinici più rilevanti o sulla qualità di vita o persino sulla sopravvivenza, nel caso di malattie gravi? Le tariffe applicate alla cura del malato sarebbero diverse (più o meno vantaggiose) nel caso il test fosse effettuato? Spesso, i dati utili per permettere di rispondere a queste domande sono poco robusti o non esistono.

*Commentando uno studio di Matulevicius uscito sullo stessa rivista, lei sostiene che almeno in un caso su cinque l'esame in questione (l'ecocardiografia trans toracica) è eseguito senza che ci siano vere ragioni ferma restando la teorica appropriatezza*

Sì. I concetti di appropriatezza e di utilità divergono non poco. Per molti esami, il produrre una lista di indicazioni appropriate non significa che il loro uso porta ad un beneficio per il malato. In più non sappiamo neanche se si possa prevedere una risposta normativa a queste linee-guida. Nel caso, possono semplicemente costruire una giustificazione appropriata per aver prescritto l'esame. E' una logica che può favorire un atteggiamento difensivo:



esser sicuri che sia appropriato e quindi rimborsabile piuttosto che utile al malato.

Non è semplice, però, produrre delle evidenze solide sull'utilità clinica dei test diagnostici.

Per gli esami più frequenti, il primo passo è disporre e analizzare i risultati di studi osservazionali per capire i modelli e le conseguenze della prescrizione. Chiaramente avendo ben presente il rischio di confondimento e di distorsioni. Dovrebbero essere incoraggiate delle sperimentazioni randomizzate, centrate su scenari clinici specifici che considerino con attenzione le domande reali che nascono nei diversi setting clinici. La domanda non dovrebbe essere se ricorrere o meno ad un esame, ma se quel determinato test è migliore di un altro. Lo stesso vale per le batterie di esami. Si tratta di una strategia di ricerca più costosa del raccogliere e osservare dati, ma alla fine il costo diventa un investimento. Fino a quando studi "conclusivi" di questo tipo non saranno ultimati, la distinzione tra appropriato e clinicamente utile resterà difficile.

Ioannidis JA. Appropriate vs Clinically Useful Diagnostic Tests. JAMA Intern Med.2013;():-. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6582.

## Sempre più “a rete”? Le promesse della network meta-analisi

In un recente articolo pubblicato sul BMJ (1) un gruppo di ricercatori francesi ha valutato il rigore metodologico di 121 Network Meta-Analisi (NMA) pubblicate in alcune importanti riviste scientifiche. Lo studio ha individuato delle inadeguatezze sia nelle modalità di conduzione sia nella presentazione dei risultati.

La NMA è una metodologia che riscuote una crescente attenzione nel mondo scientifico. Questo metodo, sotto particolari assunzioni, consente di riassumere tutta l'evidenza, sia diretta sia indiretta, sull'efficacia e la sicurezza degli interventi sanitari disponibili per una particolare patologia o condizione e inoltre sembra possa fornire delle risposte alla domanda: quali interventi, tra tutti quelli disponibili, sono più efficaci e sicuri? La metodologia della NMA si è sviluppata recentemente ed è considerata da alcuni metodologi come la naturale evoluzione del metodo tradizionale di meta-analisi. Vediamo molto brevemente alcune differenze tra le due metodiche.

La meta-analisi (MA) è una metodologia statistica che permette di **combinare i risultati ottenuti da studi randomizzati controllati** eseguiti da gruppi di ricerca indipendenti e che rispondono allo stesso quesito clinico. Ad esempio: il Bevacizumab differisce in termini di efficacia e sicurezza dal Ranibizumab nel trattamento della maculopatia degenerativa legata all'età? La risposta al quesito, in presenza di più studi randomizzati controllati, deve tenere in considerazione i vari risultati e la loro eventuale variabilità. La MA risponde a questa esigenza; infatti, attraverso il calcolo della media pesata dei vari risultati, consente di ottenere un'unica stima dell'efficacia comparativa dei due trattamenti messi a confronto.



**La NMA, rispetto alla MA, permette di considerare oltre all'evidenza diretta anche l'indiretta e la loro integrazione.** L'evidenza sull'efficacia comparativa di un trattamento sperimentale rispetto a un controllo può essere derivata indirettamente da studi che confrontano i due trattamenti singolarmente con un altro intervento. Ad esempio studi che comparano la terapia fotodinamica con il Bevacizumab o che la confrontano con il Ranibizumab. Il metodo sembra inoltre consentire, quando ci sono più interventi, come nel caso della maculopatia degenerativa legata all'età - si pensi alla presenza di altri farmaci come il Pegaptanib e all'Aflibercept - di stabilire una loro graduatoria per efficacia e sicurezza. La metodologia della NMA è complessa e richiede competenze statistiche avanzate. Il metodo si basa su assunzioni (omogeneità, similarità e consistenza) che spesso non sono semplici da verificare. Tuttavia, come sottolineato dagli

autori dello studio, l'affidabilità dei risultati provenienti dalle NMA, non dipende soltanto dalla quantità d'informazione considerata e dalla metodologia statistica utilizzata per la combinazione dei risultati, ma è fortemente associata al rigore metodologico posto nella conduzione dell'intero processo di revisione sistematica messo in atto per rispondere al quesito clinico d'interesse.



Lo studio ha messo in luce debolezze e lacune in questo processo di revisione sistematica. Ha evidenziato, infatti, che alcuni aspetti essenziali della procedura, che riguardano, ad esempio, la ricerca della letteratura e la valutazione del rischio di bias dei singoli studi, sono stati condotti in modo inadeguato e non sono stati riportati in maniera appropriata nel testo degli articoli pubblicati. Contrariamente al processo di revisione sistematica della letteratura alla base delle MA, che tende ad essere standardizzato in ogni sua componente, soprattutto se ci si riferisce alle revisioni sistematiche pubblicate sulla Cochrane Library, quello relativo alle NMA sembra essere ancora in una fase iniziale. Gli autori sollecitano la pubblicazione di linee guida per la corretta conduzione e presentazione dei risultati di NMA.

La metodologia della NMA non richiede solamente di essere ulteriormente sviluppata e perfezionata ma **nessita di essere discussa e divulgata anche fuori dal mondo dei metodologi.** Gli utilizzatori dei risultati delle NMA, ovvero, pazienti/cittadini, clinici, decisori e professionisti dell'informazione, dovrebbero sempre più diventare avvezzi a tale metodologia, sviluppando competenze per la sua valutazione critica e per l'interpretazione dei risultati da essa ottenuti, in modo da poterli utilizzare, ognuno nella propria sfera d'interesse, con la dovuta considerazione.

*Roberto D'Amico*

1. Bafeta A, Trinquart L, Seror R, Ravaud P. Analysis of the systematic reviews process in reports of network meta-analyses: methodological systematic review. *BMJ* 2013;347:f3675.

## Revisioni e meta-analisi multiple: servono sempre?

Le revisioni sistematiche (RS) e le meta-analisi (MA) sono generalmente considerate la migliore fonte di evidenze disponibili in campo biomedico. Negli ultimi anni la loro popolarità è cresciuta esponenzialmente e sono sempre più considerate strumenti necessari per poter prendere decisioni cliniche e di politica sanitaria, una fonte di informazione fondamentale per giustificare la richiesta di fondi e l'avvio di progetti di ricerca oltre che la base di partenza per la stesura di linee guida per la pratica clinica e rapporti di Health Technology Assessment. La grande forza delle RS sta nel loro essere una sintesi strutturata e critica ed esaustiva delle prove scientifiche disponibili su un determinato argomento, ma se di sintesi ne esistesse più di una? E se queste sintesi non fossero tutte uguali o peggio ancora dessero informazioni contrastanti? E' da queste domande che parte l'idea della ricerca pubblicata da Siontis, Hernandez-Brussard e Ioannidis sul BMJ [1] che li ha portati ad indagare il fenomeno delle RS e MA multiple cercando di analizzarne i pro e i contro.

Perché un ricercatore dovrebbe replicare sforzi e risorse nella conduzione di una RS su un argomento per cui ne è già disponibile una? Forse quella esistente non risponde propriamente al quesito che gli interessa o forse vuole riprodurre il processo per essere sicuro che tutto sia stato fatto col rigore metodologico necessario o più banalmente la revisione esistente non è aggiornata rispetto agli ultimi studi pubblicati. Tutte queste motivazioni vengono considerate dagli autori come valide per giustificare la replicazione della ricerca. Quello che però emerge dallo studio di Siontis et al. è che **molte delle RS multiple individuate non si differenziano per specificità dell'argomento, non forniscono aggiornamenti o novità rispetto a pubblicazioni precedenti** e soprattutto non citano pubblicazioni analoghe e di conseguenza non le usano come base di partenza o come confronto per confermare i propri risultati. Questi dati fanno nascere più di un sospetto sul fatto che, nella migliore delle ipotesi, i ricercatori si avventurino nella produzione di RS e MA su un argomento senza avere una panoramica completa delle pubblicazioni già disponibili sulla tematica specifica. Ancora peggio si potrebbe pensare che la decisione di produrre RS ridondanti sia guidata semplicemente dalla possibilità di aumentare il numero di pubblicazioni. In realtà l'argomento delle RS e MA multiple non è nuovo, già verso la fine degli anni '90 [2, 3], ma anche più di recente [4, 5], furono pubblicate ricerche,

forse non dotate della stessa sistematicità, che affrontavano questa tematica. In questo articolo però Siontis et al., oltre a mettere in evidenza un fenomeno, quello delle revisioni multiple, tutt'altro che marginale, si spingono in un'analisi di quelle che potrebbero essere le motivazioni, più o meno valide, che portano alla replicazione della ricerca e concludono suggerendo di introdurre nella checklist PRISMA [6] come criterio metodologico e di reporting la citazione di RS e MA già esistenti e la loro contestualizzazione rispetto alla nuova ricerca.

Nell'articolo si trovano inoltre interessanti informazioni su sistemi già esistenti di mappatura e controllo delle RS e MA in corso di produzione o già pubblicate; per esempio, la Cochrane Collaboration fin dall'inizio ha messo in piedi **un sistema di registrazione del titolo che impedisce la registrazione di titoli che replicano o sono molto simili a revisioni e protocolli di revisioni già esistenti** e questo di fatto impedisce che vi siano pubblicazioni multiple nella Cochrane Library. Più recente è invece la nascita di un vero e proprio registro dei protocolli delle RS **PROSPERO** che, sulla falsa riga dei registri dei trial, ha l'ambizione di fungere da traccia e fonte di informazione sulle RS passate e future.

Elena Parmelli

1. Siontis KC, Hernandez-Boussard T, Ioannidis JP. Overlapping meta-analyses on the same topic: survey of published studies. *BMJ*. 2013 Jul 19;347.
2. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-14.
3. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ* 1997;156:1411-6.
4. Poolman RW, Abouali JAK, Conter HJ, Bhandari M. Overlapping systematic reviews of anterior cruciate ligament reconstruction comparing hamstring autograft with bone-patellar tendon-bone autograft: Why are they different? *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1542-52.
5. Moja L, Fernandez del Rio MP, Banzi R, Cusi C, D'Amico R, Liberati A, Lodi G, Lucenteforte E, Minozzi S, Pecoraro V, Virgili G, Parmelli E. Multiple systematic reviews: methods for assessing discordances of results. *Intern Emerg Med*. 2012 Dec;7(6):563-8.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336-41.

dal 20 settembre in libreria



Il Pensiero Scientifico Editore **Numero Verde 800-259620**

## da **Alessandro Liberati**, sei lezioni per i prossimi

Contributi di

Antonio Addis Renato Balduzzi Luciana Ballini  
Michele Bellone Giovanni Bissoni Maurizio Bonati  
Alessandra Cerioli Iain Chalmers Roberto D'Amico  
Marina Davoli Giancarlo De Cataldo Luca De Fiore  
Gianfranco Domenighetti Silvio Garattini Roberto  
Grilli Carlo Lusenti Nicola Magrini Paola Mosconi  
Salvatore Panico Carlo Perucci Rodolfo Saracci  
Roberto Satolli Trevor Sheldon Richard Smith  
Angelo Stefanini Hazel Thornton Gianni Tognoni

# Network meta-analisi: opportunità per il ricercatore e per il clinico

## Intervista ad Andrea Cipriani

*Sezione di Psichiatria, Dipartimento di Sanità pubblica e Medicina di comunità, Università di Verona*

*Da cosa nasce l'interesse crescente per la network meta-analisi documentato anche nel vostro articolo uscito sugli *Annals of Internal Medicine*?*

L'interesse per le network meta-analisi è abbastanza recente (anche se non recentissimo) e rappresenta un aspetto importante sia per i ricercatori nel campo della evidence-based medicine che per i clinici. Per i ricercatori, il principale vantaggio è quello di **poter utilizzare tutte le evidenze possibili**, non solo quelle derivanti dal confronto diretto di due o più interventi terapeutici, ma anche le evidenze indirette, in modo da integrarle assieme, ove possibile, per formare la cosiddetta "mixed evidence", con stime più precise di effect size, riducendo al contempo l'ampiezza degli intervalli di confidenza. Per i clinici, invece, la network meta-analisi consente di avere in forma sinottica un **panorama completo di efficacia o tollerabilità** di tutti i trattamenti inclusi nella network meta-analisi, ottenendo stime comparative anche per interventi per i quali non esistono studi di confronto diretto.

*Quali sono i rischi maggiori che un ricercatore deve evitare/conoscere per massimizzare la qualità di uno studio di questo tipo?*

Per evitare errori grossolani bisogna porre estrema attenzione a quali studi vengono inseriti nel network. Come per tutte le meta-analisi, la qualità finale dei risultati della revisione dipende dal tipo di informazioni che vengono incluse (gli inglesi dicono: "garbage in, garbage out"); in altre parole, cruciali sono gli studi primari che vengono raccolti e sommati. Vi invito a leggere, in tal senso, una network meta-analisi pubblicata sul BMJ nel 2011 riguardo la terapia farmacologica del disturbo d'ansia generalizzata (Baldwin et al., 2010). E' molto didattico: l'inclusione di uno studio, che a mio avviso andava escluso, ha falsato completamente i risul-

tati. Il secondo consiglio è di lavorare gomito a gomito con gli statistici, possibilmente dedicando sufficiente tempo per stare "fisicamente" assieme, sia durante la costruzione del database, sia durante le analisi esplorative preliminari: mille sono i dubbi da chiarire e le limitature/aggiustamenti da apportare. Altrettanto importante è che gli statistici che conducono o supervisionano le analisi siano davvero esperti della metodica. Altrimenti, il rischio di commettere errori (e non poterli successivamente controllare o identificare) è altissimo.

*Un articolo uscito da poco sul NEJM mette in guardia dall'uso promozionale che potrebbe esser fatto dei dati della ricerca da parte dell'industria: qual è il suo parere?*

Purtroppo c'è tanta spazzatura tra le pubblicazioni cosiddette scientifiche, che ogni medico deve formarsi personalmente per acquisire gli strumenti necessari a discernere le informazioni corrette dalla disinformazione. Mi sembra però che l'articolo cui si fa riferimento discuta della eventuale opportunità/appropriatezza dell'uso di dati osservazionali per comunicare/promuovere risultati di efficacia comparativa. E' una questione che si inserisce in un dibattito internazionale che va avanti da almeno un paio d'anni, con implicazioni anche a livello regolatorio.

Le network meta-analisi di cui ci occupiamo noi, invece, si basano solo su studi randomizzati (i quali sicuramente hanno molti limiti metodologici, ma rimangono oggettivamente al top nella gerarchia delle evidenze per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia dei trattamenti). Rispetto alla domanda iniziale, quindi, è indubbio che l'industria farmaceutica tende ad usare in maniera promozionale le informazioni che può ricavare dalla letteratura. Proprio per questo ciascuno è responsabile della propria formazione/aggiornamento professionale e si dovrebbe tenere a debita distanza da tutte le occasioni spiccatamente "promozionali", come congressi o corsi di formazione sponsorizzati dall'industria. Ad ogni modo, a mio **avviso è ancora più grave da parte delle case farmaceutiche il continuare pervicacemente a rendere noti preferibilmente gli studi con risultati positivi**, lasciando non pubblicati (e quindi difficilmente accessibili) i trial con dati negativi.

Questa mancanza di trasparenza è dannosa per tutti, soprattutto per i pazienti. Vi sono oggi iniziative, anche autorevoli, per aumentare l'accessibilità ai dati degli studi, temo però che siamo ancora lontani dall'aver qualcosa di operativo e realmente utile. Ma non bisogna demordere: quella è la direzione in cui andare.



Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and Technical Challenges in Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.

Neumann PJ. Communicating and promoting comparative-effectiveness research findings. *N Engl J Med* 2013;369:209-11.

## Illuminiamo la salute

Laboratorio per la promozione della legalità nel sistema sanitario e sociale  
10-11 ottobre 2013 - Certosa 1515 - Avigliana (To)

L'obiettivo del corso organizzato da Libera, Avviso Pubblico e Coripe Piemonte è quello di elaborare gli strumenti per disegnare e costruire il **Piano per la trasparenza e la prevenzione della corruzione** che ogni azienda sanitaria deve iniziare ad applicare nei prossimi mesi. Il corso non è solo un momento di formazione, ma si propone come la nascita di un laboratorio che vuole contribuire - sui temi della legalità e trasparenza - a migliorare l'efficacia degli interventi nelle singole istituzioni e nei territori. Maggiore legalità che significa anche riuscire a trovare nuove risorse per i bisogni di salute dei cittadini.

I destinatari sono i responsabili della Prevenzione della Corruzione e della Trasparenza e dei settori a rischio delle singole amministrazioni, operatori sanitari, tecnici e amministrativi, amministratori, associazioni e cittadini interessati al tema.

Sui rapporti tra legalità, sanità e ricerca, si terrà anche a Napoli un workshop il 12 dicembre 2013, in occasione della Riunione annuale della Associazione Alessandro Liberati - Network Italiano Cochrane.

Per info Informazioni sul Laboratorio di Avigliana:

Università della Strada - tel. 011.3841073 -

[universtrada@gruppoabele.org](mailto:universtrada@gruppoabele.org)

[www.libera.it/salute](http://www.libera.it/salute)

[www.illuminiamolasalute.it](http://www.illuminiamolasalute.it)



## Come iscriversi alla Associazione Alessandro Liberati - NIC?

L'Associazione è formata da medici, infermieri, farmacisti, statistici, dirigenti sanitari ma anche da cittadini, enti, associazioni che desiderano sostenere in Italia la medicina e la sanità basata sulle evidenze.

**La quota annuale** per diventare socio ordinario è:  
euro 80.00: per i professionisti sanitari  
euro 40.00: per infermieri, documentalisti, studenti, specializzandi, cittadini, ovvero iscritti ad associazioni di tutela dei diritti dei cittadini e pazienti.

[www.associali.it/come-associarsi/](http://www.associali.it/come-associarsi/)



## OPEN

### Dalla condivisione dei risultati ad una ricerca trasparente per il bene comune

Napoli 13 dicembre 2013

Riunione Annuale della Associazione Alessandro Liberati - Network Italiano Cochrane

Sir Iain Chalmers aprirà il convegno parlando degli sprechi evitabili nella ricerca. A seguire David Healy che richiamerà l'attenzione sullo studio controllato randomizzato come atto di authorship del quale ogni ricercatore dovrebbe assumere responsabilità e paternità. Chi decide l'agenda della ricerca? Se lo chiederà Francesco Perrone discutendo della ricerca mai svolta. Dopo di lui, Paolo Bruzzi spiegherà come sia possibile fare della ricerca un esercizio di opacità semplicemente agendo sul disegno dello studio. Tom Jefferson: quanti studi mancano all'appello nella letteratura scientifica? Quali problemi crea questa "assenza" ai ricercatori onesti e ai decisori sanitari? La mattinata si chiuderà con la relazione di Fiona Godlee che, sulla base dell'esperienza del BMJ, indicherà le nuove linee di sviluppo del medical publishing.

Dopo una pausa pranzo all'insegna di pizza e supplì nelle migliori trattorie di Spaccanapoli, Giuseppe Traversa parlerà della dialettica tra condivisione e paternità del dato derivante dalla ricerca. David Tovey ci dirà come è cambiata e come cambierà la Cochrane Library per soddisfare le attese di "openness" e Alberto Tozzi spiegherà come imparare dal web e dai social network per lavorare ad una ricerca più trasparente e condivisa.

Il giorno prima, 12 dicembre, quattro workshop:

#### **DECIDE. Aggiornamenti e prospettive**

(a cura del Dipartimento di Epidemiologia - Regione Lazio)

#### **Legalità, sanità e ricerca**

(in collaborazione con il gruppo di lavoro CORIPE, Libera, Avviso Pubblico e Gruppo Abele)

#### **La ricerca pediatrica e la determinazione degli esiti**

(in collaborazione con la Associazione Culturale Pediatri)

#### **La network metanalisi: quando, come e perché**

(a cura del Centro Cochrane Italiano)

#### **Iscrizioni al Convegno:**

gratuito per gli iscritti alla Associazione

Non iscritti: 60,00

Workshop: ogni seminario € 30,00

Informazioni: [www.associali.it](http://www.associali.it)