

## PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione

Alessandro Liberati<sup>1</sup>, Douglas G. Altman<sup>2</sup>, Jennifer Tetzlaff<sup>3</sup>, Cynthia Mulrow<sup>4</sup>, Peter C. Gøtzsche<sup>5</sup>, John P.A. Ioannidis<sup>6</sup>, Mike Clarke<sup>7</sup>, P.J. Devereaux<sup>8</sup>, Jos Kleijnen<sup>9</sup>, David Moher<sup>10\*</sup>

<sup>1</sup>Università di Modena e Reggio Emilia, Centro Cochrane Italiano, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy, <sup>2</sup>Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, <sup>3</sup>Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, and University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada, <sup>4</sup>Annals of Internal Medicine, Philadelphia, Pennsylvania <sup>5</sup>The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark, <sup>6</sup>University of Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece, <sup>7</sup>School of Nursing and Midwifery, Trinity College, Dublin, Ireland, <sup>8</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, <sup>9</sup>Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, United Kingdom, <sup>10</sup>Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, The Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada

### ABSTRACT

Revisioni sistematiche e meta-analisi sono strumenti indispensabili per sintetizzare in modo accurato ed affidabile le evidenze sull'efficacia e sulla sicurezza degli interventi sanitari. Tuttavia, la loro chiarezza e trasparenza non è ancora ottimale. Un reporting inadeguato delle revisioni sistematiche ne diminuisce il valore per professionisti sanitari, policy-makers e altri utilizzatori. Dallo sviluppo del QUOROM (*Quality Of Reporting Of Meta-analysis*) statement – linea guida per il reporting pubblicata nel 1999 – sono emerse diverse novità concettuali, metodologiche e pratiche rispetto alla conduzione e al reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi. Inoltre, review di revisioni sistematiche pubblicate hanno rilevato che spesso le informazioni più importanti di questi studi vengono riportate in maniera inadeguata. Considerate queste problematiche, un gruppo internazionale di autori e metodologi esperti ha sviluppato il PRISMA (*Pre-*

*ferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), che costituisce una evoluzione del QUOROM, la linea guida originale per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi sulla valutazione degli interventi sanitari.

Il PRISMA statement include una checklist di 27 item e un diagramma di flusso in 4 step. La checklist include gli item essenziali per un reporting trasparente delle revisioni sistematiche. Questo articolo di spiegazione ed elaborazione descrive il significato e il rationale di ciascun item della checklist. Ogni item include un esempio di reporting ottimale e, dove possibile, riferimenti a studi rilevanti e letteratura metodologica.

Il PRISMA statement, questo documento e il sito web ([www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)) hanno l'obiettivo di migliorare il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi.

**Citazione.** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. PRISMA statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. Evidence 2015;7(6): e1000115.

**Pubblicato** 27 giugno 2015

**Copyright.** 2009 Liberati et al. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Canadian Institutes of Health Research; Università di Modena e Reggio Emilia, Italia; Cancer Research UK; Clinical Evidence BMJ Knowledge; The Cochrane Collaboration; GlaxoSmithKline, Canada. AL è parzialmente finanziato dal Ministero Italiano dell'Università e della Ricerca (COFIN-PRIN 2002 prot. 2002061749 e COFIN-PRIN 2006 prot. 2006062298. DGA è finanziato dalla Cancer Research UK. DM è finanziato da dall'Università di Ottawa. Gli sponsor non hanno avuto alcun coinvolgimento nella pianificazione, sviluppo o redazione dei documenti PRISMA, né alcun ruolo nella stesura del manoscritto.

**Conflitti di interesse:** MC lavora come direttore presso il Cochrane Centre UK. Lavora all'Oxford Radcliffe Hospitals Trust per conto del Department of Health e del National Institute for Health Research in Inghilterra, con un contratto a tempo determinato il cui rinnovo dipende dal valore del suo lavoro del Centro Cochrane, e della Cochrane Collaboration e ancor di più dal Department of Health. Il suo lavoro consiste nella conduzione di revisioni sistematiche e al supporto alla loro conduzione ed utilizzo. Per questa ragione, lavori – come questo manoscritto – relativi alle revisioni sistematiche potrebbero avere un impatto sulla sua occupazione.

**Provenienza.** Tradotto con permesso da: Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.

\* E-mail: [dmoher@ohri.ca](mailto:dmoher@ohri.ca)

**Abbreviazioni:** PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome, disegno dello Studio; PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*; QUOROM: *QUality Of Reporting Of Meta-analyses*. IC 95%: Intervallo di Confidenza al 95%.

**Nota dell'editore:** Questo articolo esplicativo del PRISMA, al fine favorirne la diffusione, è gratuitamente accessibile sui siti web di PLoS Medicine, Annals of Internal Medicine e BMJ. Gli autori detengono congiuntamente i diritti d'autore di questo articolo. Per dettagli su utilizzi ulteriori consultare il sito web del PRISMA: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

*La versione italiana del PRISMA è dedicata ad Alessandro Liberati, pioniere nella scienza delle revisioni sistematiche, fermo sostenitore dell'integrità e trasparenza della ricerca e paladino del coinvolgimento dei pazienti nel definire le priorità della ricerca. Alessandro Liberati ci ha lasciati il 1 gennaio 2012.*

### Introduzione

Revisioni sistematiche e meta-analisi sono strumenti indispensabili per sintetizzare le evidenze scientifiche in modo accurato ed affidabile. Aiutano i professionisti sanitari a mantenersi aggiornati; forniscono evidenze ai decisori per giudicare rischi, benefici ed effetti avversi degli interventi sanitari; raccolgono e sintetizzano le evidenze per pazienti e caregivers; forniscono una base scientifica per gli autori di linee guida per la pratica clinica; sintetizzano gli studi precedenti per i finanziatori che intendono sostenere nuove ricerche<sup>1</sup>; aiutano gli editori a giudicare la rilevanza dei nuovi studi da pubblicare<sup>2</sup>. Dati recenti suggeriscono che ogni anno vengono indicizzate in MEDLINE almeno 2500 revisioni sistematiche in lingua inglese<sup>3</sup>. Sfortunatamente, consistenti evidenze documentano che spesso le informazioni più importanti sono riportate in maniera inadeguata, diminuendo la potenziale utilità delle revisioni sistematiche<sup>3,4,5,6</sup>. Analogamente a ogni tipologia di ricerca, le revisioni siste-

### Box 1. Terminologia

La terminologia utilizzata per descrivere revisioni sistematiche e meta-analisi si è evoluta nel tempo e varia nei diversi ambiti: ad esempio, alcune categorie professionali, quali educatori e psicologi, utilizzano termini differenti. La conduzione di una revisione sistematica prevede una serie di step espliciti e riproducibili: identificare tutti gli studi potenzialmente rilevanti, selezionare quelli eleggibili, valutare il rischio di bias, estrarre i dati, effettuare una sintesi qualitativa degli studi inclusi e, se possibile, anche quantitativa (meta-analisi).

Inizialmente l'intero processo, anche nel QUOROM Statement<sup>8</sup>, veniva definito meta-analisi. Più recentemente, in particolare nella ricerca sanitaria, si è progressivamente affermato il termine di revisione sistematica, riservando il termine di meta-analisi all'eventuale sintesi quantitativa degli studi inclusi.

La Cochrane Collaboration utilizza questa terminologia<sup>9</sup>, secondo cui la meta-analisi è una componente opzionale di una revisione sistematica. Infatti, indipendentemente dal quesito di ricerca e dalle specifiche complessità, se è sempre possibile completare una revisione sistematica con dati esistenti, non sempre è possibile – o desiderabile, – effettuare una sintesi quantitativa dei risultati a causa delle differenze cliniche, metodologiche o statistiche degli studi inclusi, la cosiddetta eterogeneità. Viceversa, nei casi in cui la raccolta prospettica di studi e dataset è finalizzata a una loro eventuale combinazione, potrebbe essere più appropriato il termine “meta-analisi (prospettica)”, invece di “revisione sistematica”.

Per i lavori retrospettivi, una possibilità è usare il termine revisioni sistematiche per l'intero processo sino al momento in cui si decide se eseguire una sintesi quantitativa: se questa viene eseguita alcuni ricercatori la definiscono meta-analisi. Questa definizione è simile a quella riportata nell'ultima edizione del *Dictionary of Epidemiology*<sup>183</sup>.

Considerato che l'uso di questi termini non è univoco e che tra i membri del gruppo di lavoro del PRISMA non è stato raggiunto un accordo unanime, si è scelto di utilizzare le definizioni della Cochrane Collaboration<sup>9</sup>.

**Revisione sistematica.** Ha l'obiettivo di raccogliere tutte le evidenze scientifiche che soddisfano criteri di inclusione predefiniti per rispondere a specifici quesiti di ricerca, utilizzando metodi sistematici ed espliciti per minimizzare i bias, fornendo così risultati affidabili per trarre conclusioni e prendere decisioni<sup>184,185</sup>. Le caratteristiche fondamentali di una revisione sistematica sono: (a) obiettivi chiaramente definiti con metodologia esplicita e riproducibile; (b) ricerca sistematica che mira a identificare tutti gli studi potenzialmente eleggibili; (c) valutazione della qualità degli studi inclusi, esaminando il rischio di bias; (d) presentazione sistematica e sintesi delle caratteristiche e dei risultati degli studi inclusi.

**Meta-analisi.** Definisce l'utilizzo di tecniche statistiche per integrare e sintetizzare i risultati degli studi inclusi in una revisione sistematica. Rispetto ai singoli studi, le meta-analisi combinando le informazioni di tutti gli studi rilevanti possono fornire una stima più precisa degli effetti degli interventi sanitari. Molte revisioni sistematiche – ma non tutte – contengono meta-analisi.

matiche dovrebbero essere riportate integralmente e in maniera trasparente per consentire ai lettori di valutarne i punti di forza e di debolezza<sup>7</sup>. Questo rationale ha portato allo sviluppo del QUOROM (*Quality Of Reporting Of Meta-analysis*) statement, le cui raccomandazioni per il reporting sono state pubblicate nel 1999<sup>8</sup>. Il presente articolo descrive l'aggiornamento di queste raccomandazioni, finalizzate a garantire una chiara presentazione di quanto è stato pianificato, eseguito e trovato in una revisione sistematica.

La terminologia utilizzata per revisioni sistematiche e meta-analisi si è evoluta nel tempo e varia tra i differenti gruppi di ricercatori e autori (box 1). Questo articolo utilizza le definizioni della Cochrane Collaboration<sup>9</sup>. Una

revisione sistematica ha l'obiettivo di raccogliere tutte le evidenze scientifiche che soddisfano criteri di inclusione predefiniti per rispondere a specifici quesiti di ricerca, utilizzando metodi sistematici ed espliciti per minimizzare i bias, fornendo così risultati affidabili per trarre conclusioni e prendere decisioni. Per meta-analisi si intende l'utilizzo di metodi statistici per sintetizzare e combinare i risultati di studi differenti. Molte, ma non tutte, revisioni sistematiche includono anche meta-analisi.

**QUOROM statement e sua evoluzione verso il PRISMA**  
Il QUOROM statement, sviluppato nel 1996 e pubblicato nel 1999<sup>8</sup>, è stato concepito come guida per gli autori al fine di migliorare il reporting di meta-analisi di trial

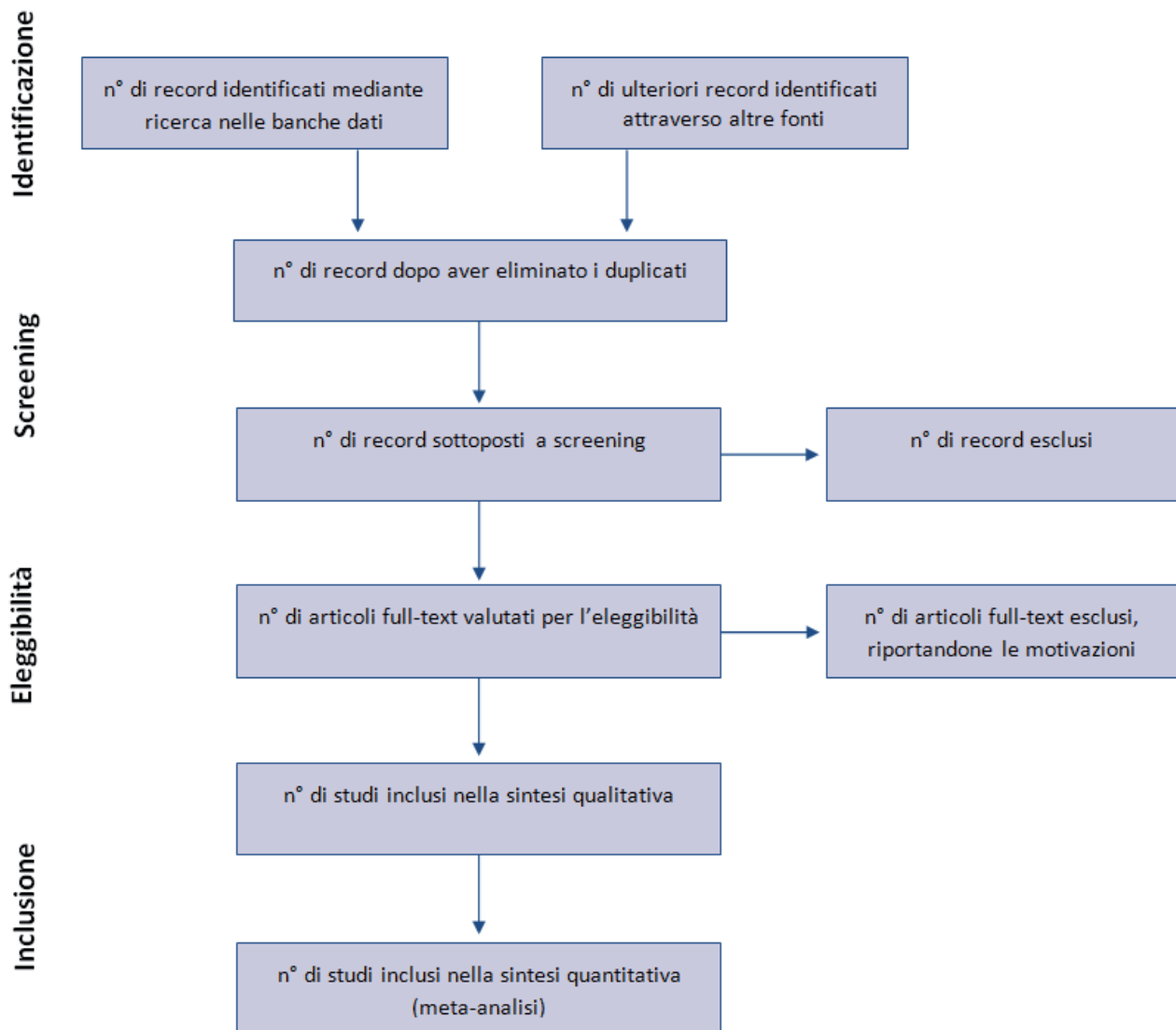


Figura 1. Diagramma di flusso relativo agli step di una revisione sistematica

**Tabella 1.** Checklist degli item da includere nel reporting di una revisione sistematica (con o senza meta-analisi)

Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist
<b>TITOLO</b>		
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe
<b>ABSTRACT</b>		
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica
<b>INTRODUZIONE</b>		
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note
Obiettivi	4	Esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio
<b>METODI</b>		
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità
Selezione degli studi	9	Rendere esplicito il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori
Caratteristiche dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata
Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. rischio relativo, differenza tra medie)
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I <sup>2</sup> ) per ciascuna meta-analisi
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite
<b>RISULTATI</b>		
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12)
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive se eseguite [es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni (item 16)]
<b>DISCUSSIONE</b>		
Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy-makers)
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura
<b>FINANZIAMENTO</b>		
Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica

randomizzati. Da allora abbiamo assistito a numerose evoluzioni. Innanzitutto, le conoscenze su conduzione e reporting delle revisioni sistematiche si sono ampliate in maniera considerevole. Ad esempio, il *Cochrane Methodology Register* (che include studi rilevanti sulla metodologia delle revisioni sistematiche), contiene oltre 11.000 voci (marzo 2009). In secondo luogo, sono emerse diverse novità concettuali, quali la valutazione del rischio di bias a "livello di outcome"<sup>10,11</sup>, che si applicano alle revisioni sistematiche. Infine, gli autori utilizzano sempre più frequentemente le revisioni sistematiche per sintetizzare le evidenze, integrando quelle già fornite dai trial randomizzati.

Nonostante questi progressi, la qualità della conduzione e del reporting delle revisioni sistematiche è ancora lontana da standard ottimali<sup>3,4,5,6</sup>. Tutte queste problematiche hanno suggerito la necessità di aggiornare ed espandere il QUOROM Statement. Considerato che l'aggiornamento dello statement affronta le problematiche concettuali e metodologiche sopra riportate e che può avere un'applicabilità più ampia rispetto al QUOROM Statement, abbiamo modificato il nome in PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

### Lo sviluppo del PRISMA

Il PRISMA statement è stato realizzato da un gruppo di 29 autori di revisioni sistematiche, metodologi, clinici, editori e cittadini<sup>12</sup>. I componenti del gruppo hanno partecipato a un meeting di tre giorni nel 2005 e, successivamente, hanno avviato un'intensa corrispondenza per e-mail. Per quanto possibile è stato utilizzato un processo di consenso informato da evidenze, per sviluppare una checklist di 27 item (tabella 1) e un diagramma di flusso di quattro step (figura 1). La checklist include gli item ritenuti essenziali per il reporting trasparente di una revisione sistematica. Anche il diagramma di flusso originale del QUOROM è stato modificato per documentare il numero di articoli identificati, quelli esclusi e quelli inclusi. Dopo 11 revisioni il gruppo ha approvato questo articolo di spiegazione ed elaborazione.

Il PRISMA Statement fornisce ulteriori dettagli relativi al suo background e sviluppo<sup>12</sup>, mentre questo articolo riporta il significato e il razionale di ogni item della checklist. Alcuni membri del gruppo PRISMA hanno volontariamente collaborato alla stesura della bozza di specifici item e quattro di loro (DGA, AL, DM e JT) si sono incontrati in diverse occasioni per rifinire ulteriormente il documento, successivamente fatto circolare e quindi approvato dal gruppo PRISMA.

### Scopo del PRISMA

Il PRISMA si focalizza sulle modalità con cui gli autori possono garantire un report trasparente e completo di revisioni sistematiche e meta-analisi. Il PRISMA non affronta

direttamente o dettagliatamente gli aspetti relativi alla conduzione delle revisioni sistematiche, per i quali si rimanda ad altre guide<sup>13,14,15,16</sup>. Il PRISMA statement e questo articolo esplicativo sono stati sviluppati per aiutare gli autori a riportare un'ampia gamma di revisioni sistematiche finalizzate a valutare benefici e rischi degli interventi sanitari. La maggior parte degli item della checklist sono rilevanti anche per i report di revisioni sistematiche di studi non randomizzati che valutano benefici e rischi degli interventi sanitari. Gli autori che, invece, affrontano quesiti di eziologia, diagnosi o prognosi, o conducono revisioni sistematiche di studi epidemiologici o di accuratezza diagnostica possono avere necessità di modificare o di inserire ulteriori item.

### Come usare questo documento

Questo articolo di spiegazione ed elaborazione è stato realizzato sul modello di altre linee guida per il reporting<sup>17,18,19</sup> e per massimizzarne l'utilità dovrebbe essere letto insieme al PRISMA statement<sup>11</sup>.

Ogni item della checklist è accompagnato da un esempio pubblicato di reporting adeguato (per alcuni esempi sono state eliminate le citazioni o gli indirizzi web, per altri sono state sciolte le abbreviazioni). Viene poi descritta la relativa problematica, il razionale per l'inclusione dell'item e, quando possibile, le evidenze rilevanti. Non è stata effettuata una ricerca sistematica per identificare modelli di riferimento ed evidenze. I box 1-7 forniscono spiegazioni esaustive relative alla metodologia e alla conduzione delle revisioni sistematiche.

Sebbene ci siamo concentrati su un elenco minimo di item da considerare per il reporting di una revisione sistematica, abbiamo indicato le sezioni dove è opportuno fornire ulteriori informazioni per migliorare la trasparenza del processo di revisione. Anche se gli item sono elencati in sequenza dal numero 1 al 27, gli autori non sono tenuti a seguire questo ordine specifico nella stesura dell'articolo, ma devono garantire che le informazioni per ciascun item siano riportate.

### LA CHECKLIST PRISMA

#### TITOLO e ABSTRACT

##### Item 1. Titolo

Identificare il report come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe.

**Esempio.** "Recidiva di pneumotorace dopo toracosopia video-assistita vs chirurgia a cielo aperto: una revisione sistematica di trial randomizzati e non randomizzati"<sup>20</sup>

**Esempio.** "Mortalità nei trial randomizzati sui supplementi antiossidanti nella prevenzione primaria e secondaria: revisione sistematica e meta-analisi"<sup>21</sup>

**Spiegazione.** Gli autori devono identificare il loro report come revisione sistematica o meta-analisi. Termini generici come "review" oppure "overview" non specificano

se si tratta di una revisione sistematica, né se è stata condotta una meta-analisi. Una recente survey ha evidenziato che il 50% di 300 autori non menzionavano i termini “revisione sistematica” o “meta-analisi” nel titolo o nell’abstract della loro revisione sistematica<sup>3</sup>. Anche se sono state sviluppate strategie di ricerca molto sensibili per identificare le revisioni sistematiche<sup>22</sup>, includere nel titolo “revisione sistematica” o “meta-analisi” può migliorarne l’indicizzazione e l’identificazione.

Consigliamo agli autori di utilizzare titoli informativi che rendano le informazioni principali facilmente accessibili ai lettori. Idealmente, un titolo che utilizza l’approccio PICOS – partecipanti, interventi, confronti, esiti e disegno dello studio (item 11 e box 2) può facilitare il lettore perché fornisce le informazioni principali sullo scopo della revisione. Specificare il disegno degli studi inclusi, come riportato nell’esempio, può essere utile ai lettori e a chi effettua ricerche bibliografiche.

Alcune riviste raccomandano “titoli indicativi” per individuare l’argomento della revisione, mentre altre richiedono titoli dichiarativi con le principali conclusioni della revisione. I professionisti molto impegnati potrebbero preferire le conclusioni nel titolo della revisione, ma i titoli dichiarativi rischiano di semplificare eccessivamente o di enfatizzare alcuni risultati. Per tale ragione molte riviste e metodologi preferiscono titoli indicativi come quello riportato nell’esempio precedente.

### Item 2: Abstract strutturato

Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica.

**Esempio.** “Background: Il ruolo e il dosaggio dei supple-

### Box 2. Aiutare a formulare il/i quesito/i di ricerca: l’approccio PICOS

Definire quesiti precisi e rilevanti che possono trovare risposta in una revisione sistematica può essere complesso e richiedere molto tempo. L’approccio PICOS, strutturato in 5 componenti, può facilitare la formulazione del quesito: ogni lettera identifica un elemento del quesito di ricerca: popolazione dei pazienti o malattia (P), intervento o esposizione (I), gruppo di confronto (C), outcome (O) e il disegno dello studio (S)<sup>186</sup>. Il PICOS è richiamato in diversi item del PRISMA (es: item 6, 8, 9, 10, 11, 18).

Fornire informazioni rispetto alla **popolazione** richiede una precisa definizione del gruppo dei partecipanti (spesso pazienti), come ad esempio uomini di età > 65 anni, le caratteristiche di interesse che li definiscono (spesso una malattia) e possibilmente il setting assistenziale considerato, come ad esempio un ospedale per acuti.

Gli **interventi** (o esposizioni) presi in considerazione in una revisione sistematica devono essere riportati in modo trasparente. Ad esempio, se i revisori rispondono a un quesito sull’associazione tra l’esposizione prenatale di una donna all’acido folico e i difetti conseguenti del tubo neurale dei bambini, per interpretare risultati e conclusioni della revisione è importante che vengano riportate dosi, frequenza e durata di somministrazione dell’acido folico nei diversi studi. Altri interventi (esposizioni) possono essere diagnostici, preventivi o terapeutici, specifici processi assistenziali, modifiche dello stile di vita, interventi psicosociali o educazionali, fattori di rischio. Riportare chiaramente il gruppo di **confronto** (controllo) dell’intervento, quali l’assistenza standard (*usual care*), farmaci o placebo è essenziale per comprendere adeguatamente i criteri di selezione degli studi primari inclusi nella revisione sistematica e potrebbe essere una fonte di eterogeneità che i ricercatori devono gestire. Gli interventi del gruppo di confronto spesso non sono adeguatamente descritti, mentre è molto importante riportarli nei dettagli in quanto influenzano l’inclusione di studi nella revisione: ad esempio, molte revisioni confrontano l’intervento con generiche “cure standard” che poi non definiscono.

Gli **outcome** (es. mortalità, morbilità, sintomi o miglioramento della qualità della vita) devono essere chiaramente specificati, in quanto fondamentali per interpretare validità e generalizzabilità di una revisione sistematica.

Infine, deve essere riportato il tipo di **disegno/i di studio** incluso/i nella revisione. Alcune revisioni includono solo trial randomizzati, mentre altre prevedono criteri più ampi rispetto al disegno, includendo studi randomizzati e alcuni tipi di studi osservazionali; altre ancora, come ad esempio quelle che rispondono a quesiti eziologici, possono includere un’ampia varietà di disegni che vanno dagli studi di coorte ai case report. Qualunque siano i disegni di studio inclusi nella revisione, questi devono essere riportati.

Indipendentemente dalla difficoltà di identificare gli elementi del quesito di ricerca, è sempre preferibile un approccio strutturato, non solo per le revisioni sistematiche che valutano l’efficacia degli interventi sanitari. Idealmente i criteri del PICOS dovrebbero essere definiti a priori nel protocollo della revisione sistematica, anche se potrebbero essere successivamente necessarie alcune modifiche per la natura dinamica del processo di revisione. Incoraggiamo gli autori a riportare gli elementi del PICOS e ogni modifica eventualmente apportata durante il processo di revisione. Un utile esempio è l’appendice della “*Systematic Reviews of Water Fluoridation*”, realizzata dal *Centre for Reviews and Dissemination*<sup>187</sup>.

menti di vitamina D per via orale per la prevenzione delle fratture non vertebrali non è stato ben stabilito.

**Obiettivo:** Valutare nei soggetti anziani l'efficacia dei supplementi di vitamina D per prevenire le fratture femorali e quelle non vertebrali.

**Fonti dei dati:** Revisione sistematica degli articoli pubblicati in lingua inglese e in altre lingue utilizzando MEDLINE, il *Cochrane Controlled Trials Register* (1960–2005) ed EMBASE (1991–2005). Ulteriori studi sono stati identificati contattando clinici esperti, attraverso il check delle voci bibliografiche e la ricerca sugli abstract presentati alla *American Society for Bone and Mineral Research* (1995–2004). Sono stati utilizzati i seguenti termini di ricerca: *randomized controlled trial* (RCT), *controlled clinical trial*, *random allocation*, *double-blind method*, *cholecalciferol*, *ergocalciferol*, *25-hydroxyvitamin D*, *fractures*, *humans*, *elderly*, *falls*, and *bone density*.

**Selezione degli studi:** sono stati inclusi solo i RCT in doppio cieco che i soggetti di età > 60 anni avevano valutato l'efficacia dei supplementi di vitamina D per via orale (colecalfiferolo, ergocalciferolo) – con o senza integrazione di calcio – vs supplementi di calcio o placebo, per prevenire le fratture femorali o quelle non vertebrali.

**Estrazione dei dati:** Selezione indipendente degli studi da parte di 2 autori, utilizzando campi predefiniti inclusi i criteri di qualità degli studi.

**Sintesi dei dati:** Tutte le analisi dei dati aggregati si basavano sul modello a effetti random. 5 RCT per fratture di femore (n = 9.294) e 7 RCT per il rischio di fratture non vertebrali (n = 9.820) soddisfacevano i criteri d'inclusione definiti. Tutti i trial utilizzavano il colecalfiferolo. È stata osservata eterogeneità tra gli studi per la prevenzione sia delle fratture di femore che per quelle non vertebrali: tale eterogeneità scompariva dopo avere aggregato, separatamente, i RCT che utilizzavano vitamina D a basso dosaggio di (400 IU/d) e ad alto dosaggio (700–800 IU/d). Una dose di vitamina D fra 700 e 800 IU/D, rispetto al calcio o al placebo, riduce il rischio relativo (RR) di fratture di femore del 26% (3 RCT con 5.572 partecipanti; RR cumulativo 0.74; IC 95%, 0.61-0.88) e tutte le fratture non vertebrali del 23% (5 RCT con 6.098 partecipanti; RR cumulativo 0.77; IC 95%, 0.68-0.87). Non sono stati osservati benefici significativi nei RCT con dosaggio di vitamina D 400 IU/d (2 RCT con 3722 partecipanti; per le fratture di femore RR cumulativo 1.15; IC 95%, 0.88-1.50; e per tutte le fratture non vertebrali RR cumulativo 1.03; IC 95%, 0.86-1.24).

**Conclusioni:** Nei soggetti anziani seguiti in ambulatorio o ospedalizzati, i supplementi orali di vitamina D a dosaggio compreso tra 700 e 800 UI/d sembrano ridurre il rischio di fratture di femore e di altre fratture non vertebrali. Una dose di vitamina D di 400 IU/d non è sufficiente per prevenire le fratture.<sup>23</sup>

**Spiegazione.** L'abstract contiene le informazioni princi-

pali che consentono al lettore di comprendere obiettivo, metodi e risultati di una revisione sistematica e decidere se leggere l'intero report. Considerato che può essere l'unica fonte accessibile al lettore (es. in un banca dati), l'abstract dovrebbe riportare una valutazione bilanciata e realistica dei risultati della revisione, rispecchiando in maniera sintetica il report integrale.

Concordiamo con altri autori che la qualità del reporting negli abstract presentati alle conferenze e nelle pubblicazioni delle riviste deve essere migliorato<sup>24,25</sup>. Raccomandiamo in generale di redigere abstract strutturati, senza esprimere alcuna preferenza per un formato specifico. Gli abstract strutturati forniscono alcune sezioni dedicate allo scopo, alla metodologia di conduzione, ai risultati e alle conclusioni della revisione sistematica<sup>26,27</sup>. Rispetto agli abstract non strutturati forniscono ai lettori informazioni più complete, facilitandone la ricerca<sup>28,29,30,31,32</sup>.

L'abstract strutturato ideale di una revisione sistematica può includere le seguenti voci: Contesto (o Background); Obiettivo (o Scopo); Fonti dei Dati; Selezione degli Studi (o Criteri di Eleggibilità); Valutazione degli Studi e Metodi di Sintesi (o Estrazione dei Dati e Sintesi dei Dati); Risultati; Limiti e Conclusioni (o Implicazioni). In alternativa, una struttura più semplice può raggruppare alcune delle voci di cui sopra (es. denominare la Selezione degli Studi e la Valutazione degli Studi come Metodi di Revisione) oppure omettere alcune voci come ad esempio Background e Limiti.

Nell'abstract strutturato di cui sopra, gli autori nel *Background* riportano il contesto e spiegano l'importanza del quesito della revisione. Sotto la voce *Obiettivi* utilizzano gli elementi del PICOS (vedi box 2) per dichiarare l'obiettivo primario della revisione. Alla voce *Fonti dei Dati* riassumono le fonti utilizzate per la ricerca, ogni restrizione linguistica o relativa al tipo di pubblicazione e l'intervallo temporale coperto dalla ricerca. Nella sezione *Selezione degli Studi* descrivono i criteri d'inclusione utilizzati. La voce *Estrazione dei Dati* descrive i metodi di valutazione utilizzati durante l'estrazione dei dati e quelli usati per integrarli e sintetizzarli. Nella sezione *Sintesi dei Dati* vengono riportati i principali risultati della revisione. Se la revisione include la meta-analisi, per gli esiti più importanti gli autori devono fornire le stime quantitative con i relativi intervalli di confidenza. Idealmente dovrebbero fornire dati quantitativi relativi alle evidenze analizzate (numero di studi e numero di partecipanti). Nella sezione *Limiti*, gli autori possono descrivere sia i principali punti di debolezza degli studi inclusi, sia i limiti del processo di revisione. Quindi, gli autori dovrebbero fornire *Conclusioni* chiare, bilanciate e strettamente collegate all'obiettivo e ai risultati della revisione, oltre a informazioni relative ai finanziamenti della revisione. Infine, anche se la registrazione dei protocolli delle revisioni sistematiche non

è ancora comune, raccomandiamo di riportare alla fine dell'abstract il numero di registrazione, nel caso in cui gli autori abbiano registrato la revisione sistematica.

In considerazione di quanto sopra riportato, una delle maggiori sfide consiste nel soddisfare l'obiettivo di completezza dell'abstract rispettando i limiti di spazio spesso imposti dagli editori delle riviste.

### INTRODUZIONE

#### Item 3. Razionale

Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note.

**Esempio.** "Nei bambini è stata rilevata la difficoltà a invertire la tendenza all'incremento dell'indice di massa corporea. È ampiamente riconosciuto che l'aumento del dispendio energetico e la riduzione dell'apporto calorico costituiscono le basi fisiopatologiche per ridurre il peso corporeo. Di conseguenza, gli interventi che mirano all'incremento dell'attività fisica e migliorano la dieta costituiscono la base per prevenire e trattare l'obesità infantile. Questi interventi sullo stile di vita sono stati supportati sia da recenti revisioni sistematiche sia da diverse società scientifiche quali la *Canadian Paediatric Society*, il *Royal College of Paediatrics and Child Health* e l'*American Academy of Pediatrics*. Considerato che la compliance per questi interventi è scarsa, quelli basati sull'educazione scolastica sono in teoria molto promettenti perché potrebbero migliorare la compliance. Di conseguenza, in molti paesi sono già state varate, o sono in corso di valutazione, policy finalizzate ad aumentare l'attività fisica nelle scuole, anche in assenza di prove di efficacia sulla riduzione del peso corporeo."<sup>33</sup>

**Spiegazione.** I lettori devono conoscere il razionale della revisione sistematica e cosa aggiunge a quanto è già conosciuto. Gli autori dovrebbero riportare se si tratta di una nuova revisione sistematica o dell'aggiornamento di una esistente. In tal caso, gli autori dovrebbero dichiarare le motivazioni dell'aggiornamento, riportando quali nuove evidenze sono state aggiunte rispetto alla versione precedente della revisione.

L'introduzione o background ideale che definisce il contesto per i lettori può includere diversi elementi. Innanzitutto l'importanza del quesito della revisione secondo diverse prospettive (es. sanità pubblica, singolo paziente o politiche sanitarie); in secondo luogo, lo stato delle conoscenze attuali e i relativi limiti: come nell'esempio sopra riportato, informazioni sull'efficacia di diversi interventi possono aiutare i lettori a comprendere perché potenziali benefici o rischi relativi a particolari interventi richiedono una revisione; infine gli autori possono stimolare l'interesse dei lettori riportando chiaramente cosa si prefigge di aggiungere la revisione, discutendo eventualmente in che misura può superare i limiti delle evidenze attualmente disponibili.

#### Item 4. Obiettivi

Esplicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio.

**Esempio.** "Per verificare se l'antibiotico per via topica o intraluminale riduce le infezioni catetere-correlate negli adulti emodializzati, abbiamo effettuato una revisione di trial controllati randomizzati che valutavano l'efficacia della terapia antibiotica, rispetto al non trattamento, nel prevenire le infezioni catetere-correlate e ridurre la mortalità."<sup>34</sup>

**Spiegazione.** Il quesito e il suo razionale sono uno degli aspetti più critici di una revisione sistematica. Dovrebbero essere dichiarati in modo preciso ed esplicito per consentire al lettore di comprendere rapidamente lo scopo della revisione e la sua potenziale applicabilità<sup>35</sup>. Strutturare il quesito della revisione includendo i cinque elementi PICOS può renderlo più chiaro: (1) popolazione dei pazienti o malattia (P), (2) interventi o esposizione d'interesse (I), (3) confronti, (4) outcome primario (O), (5) disegni di studi inclusi (S). Per maggiori dettagli relativi al PICOS si rimanda al Box 2. I quesiti adeguati per una revisione sistematica possono essere molto ristretti oppure ampi, in relazione agli obiettivi complessivi della revisione. Talvolta quesiti ampi possono aumentare l'applicabilità dei risultati e facilitare la rilevazione dei bias, le analisi esplorative e le analisi di sensibilità<sup>35,36</sup>. Indipendentemente dall'ampiezza del quesito, è fondamentale dichiarare esplicitamente gli obiettivi della revisione, perché aiutano a definire altre componenti del processo di revisione, quali i criteri di eleggibilità (item 6) e la ricerca della letteratura (item 7 e 8).

### METODI

#### Item 5. Protocollo e registrazione

Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazione.

**Esempio.** "Metodi delle analisi e criteri di inclusione sono stati predefiniti e documentati nel protocollo."<sup>37</sup>

**Spiegazione.** Il protocollo è importante perché specifica a priori obiettivi e metodi della revisione sistematica: gli outcome d'interesse, le modalità di estrazione dei dati e i metodi per la loro sintesi quantitativa (item 13). Disporre del protocollo riduce la probabilità di bias successivi alla revisione, come ad esempio il bias di reporting selettivo degli outcome. Diversi autori raccomandano gli elementi da includere nel protocollo di una revisione sistematica<sup>16,38,39</sup>. Per le meta-analisi di dati di pazienti individuali, consigliamo agli autori di descrivere se è stato esplicitamente previsto un protocollo e se, quando e come tutti i collaboratori lo hanno approvato<sup>40,41</sup>.

Gli autori possono legittimamente modificare il pro-



tocollo durante la conduzione della revisione sistematica senza per questo insinuare nei lettori il dubbio che si tratti di modifiche inappropriate. Ad esempio, modifiche opportune possono ampliare l'intervallo temporale della ricerca per includere vecchi o nuovi studi, estendere i criteri di eleggibilità che si sono dimostrati troppo restrittivi o aggiungere ulteriori analisi, qualora suggerite da quelle primarie. In ogni caso, gli autori dovrebbero sempre descrivere le modifiche e spiegarne il razionale.

Nonostante le modifiche apportate al protocollo siano frequenti, bisogna considerare gli effetti di tali modifiche sui risultati della revisione sistematica, in particolare quando viene modificato l'outcome primario. Nei trial randomizzati sono stati ampiamente documentati bias conseguenti al reporting selettivo degli outcome<sup>42,43</sup>. Un'analisi di 47 revisioni Cochrane ha rilevato prove indirette di possibili bias conseguenti al reporting selettivo degli outcome anche per le revisioni sistematiche. Quasi tutte (n= 43) contenevano modifiche maggiori, come l'aggiunta o l'eliminazione di outcome tra il protocollo e la pubblicazione finale<sup>44</sup>. Tuttavia, non era chiaro se (o in che misura) tali modifiche erano effettivamente fonti di bias. Ad esempio, era piuttosto comune non descrivere gli outcome che non erano presentati in nessuno degli studi inclusi.

La registrazione di una revisione sistematica, idealmente con un protocollo e un numero di registrazione, non è ancora prassi comune, ma offre diverse opportunità<sup>45,46</sup>. In particolare, la registrazione potrebbe limitare il rischio di condurre più revisioni sullo stesso quesito<sup>45,46,47,48</sup>, ridurre il bias di pubblicazione e fornire maggiore trasparenza quando si aggiornano le revisioni sistematiche. Degni di nota i risultati di una survey sulle revisioni sistematiche indicizzate in MEDLINE nel novembre 2004: il numero dei report che prevedevano un protocollo era del 46%<sup>3</sup> rispetto all'8% rilevato in un indagine precedente<sup>49</sup>. Tuttavia, il miglioramento era per lo più dovuto alle revisioni Cochrane, per le quali la pubblicazione del protocollo è obbligatoria<sup>3</sup>.

### Item 6. Criteri di eleggibilità

Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni.

**Esempio.** *Tipi di studi:* "Trial controllati randomizzati che hanno valutato la somministrazione del vaccino per l'epatite B nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), dializzati o meno. Non sono state imposte restrizioni di lingua, data di pubblicazione o status di pubblicazione..."

*Tipologie di partecipanti:* "Sono stati considerati partecipanti con IRC di tutte le età sottoposti a dialisi (emodialisi o dialisi peritoneale). L'IRC è definita da una

creatininemia superiore a 200 µmol/L per un periodo maggiore di 6 mesi o dall'essere sottoposto a dialisi [...] I pazienti sottoposti a trapianto renale sono stati esclusi in quanto trattati con immunosoppressori per prevenire il rigetto dell'organo trapiantato e perché la loro funzione renale è sostanzialmente normale [...]"

*Tipologia di interventi:* "Trial che hanno confrontato benefici ed effetti avversi del vaccino per l'epatite B con coadiuvante o con co-interventi con citochine [e] trial che hanno confrontato benefici ed effetti avversi della profilassi con immunoglobuline. Questa revisione è limitata a studi che hanno valutato l'immunizzazione attiva con vaccini per l'epatite B – plasma o derivati ricombinanti (fermenti) – di ogni tipo, dosaggio e regime in confronto al placebo, al vaccino di controllo, o a nessun vaccino [...]"

*Tipologia di outcome misurati:* "Outcome primari: siero-conversione, ovvero la percentuale di pazienti con adeguata risposta anti-HBs (>10 IU/L o *Sample Ration Units*). Infezioni da epatite B sia acuta che cronica, misurata come positività all'antigene core dell'epatite B (HBcAg) o persistente positività al HBsAg. Le infezioni acute (primarie) da virus dell'epatite B sono state definite come la sierconversione della positività da HBsAg o lo sviluppo di IgM anti-HBc. Le infezioni croniche da HBV sono state definite come la persistenza di HBsAg per oltre 6 mesi o la positività all'HBsAg e una biopsia epatica compatibile con la diagnosi di epatite B cronica. Outcome secondari: eventi avversi alla vaccinazione per epatite B ... [e] ... mortalità."<sup>50</sup>

**Spiegazione.** Conoscere i criteri di eleggibilità è indispensabile per valutare validità, applicabilità e completezza di una revisione sistematica. Per tale ragione gli autori dovrebbero specificare molto precisa i criteri di eleggibilità, in quanto una loro accurata definizione informa i vari step metodologici della revisione. In particolare, influenzano lo sviluppo delle strategie di ricerca e garantiscono una selezione sistematica e imparziale degli studi.

Considerato che possono esistere diversi report dello stesso studio e che un report può descrivere studi diversi, abbiamo separato i criteri di eleggibilità in due categorie, entrambe da riportare: le caratteristiche dello studio e quelle del report.

I criteri di eleggibilità degli studi devono includere gli elementi del PICOS: popolazione, interventi, confronti, outcome e i disegni degli studi d'interesse (box 2), oltre ad ulteriori caratteristiche specifiche degli studi, come la durata minima del follow-up. Al fine di aiutare i lettori ad accertare eventuali bias della revisione sistematica dovuti al reporting selettivo degli outcome, gli autori dovrebbero dichiarare se la mancata inclusione o report di specifici outcome è un criterio di esclusione degli studi<sup>42,43</sup>.

I criteri di eleggibilità del report possono includere la lingua di pubblicazione, lo status di pubblicazione (es. inclusione di materiale non pubblicato e abstract) e l'anno di pubblicazione. L'inclusione/esclusione della letteratura non in lingua inglese<sup>51,52,53,54,55</sup> e i dati non pubblicati o non recenti possono influenzare la stima degli effetti nelle meta-analisi<sup>56,57,58,59</sup>. Occorre prestare molta attenzione a includere tutti gli studi identificati a causa delle potenziali differenze nel rischio di bias come, ad esempio, un reporting selettivo negli abstract<sup>60,61,62</sup>.

### Item 7. Fonti di informazione

Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata.

**Esempio.** "Gli studi sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nelle banche dati elettroniche, esaminando la bibliografia di articoli e consultando gli esperti del settore e le aziende farmaceutiche [...] Non sono stati applicati limiti relativi alla lingua di pubblicazione e gli articoli in lingua straniera sono stati tradotti. La ricerca bibliografica è stata effettuata su MEDLINE (1966-presente), CancerLit (1975-presente) e adattata per EMBASE (1980-presente), Science Citation Index Expanded (1981-presente) e pre-MEDLINE. Sono state consultate le banche dati Cochrane e DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) [...] L'ultima ricerca bibliografica è stata condotta il 19 giugno 2001. Inoltre, abbiamo ricercato manualmente sugli indici del Journal of Clinical Oncology 2001, dell'European Journal of Cancer 2001 e di Bone 2001 e sugli abstract pubblicati in queste riviste tra il 1999-2001. È stato effettuato un aggiornamento parziale della ricerca bibliografica dal 19 giugno 2001 al 31 dicembre 2003."<sup>63</sup>

**Spiegazione.** MEDLINE, banca dati della National Library of Medicine, è una delle fonti di informazioni più complete al mondo in ambito sanitario. Tuttavia, analogamente a tutte le banche dati, la sua copertura non è completa e varia in relazione all'argomento. Considerato che il reperimento di voci bibliografiche da ciascuna banca dati, anche se eseguito da esperti, potrebbe essere incompleto, è fondamentale per una revisione sistematica un report dettagliato di tale processo.

Per ciascuna banca dati utilizzata gli autori dovrebbero riportare almeno il nome, la piattaforma o il provider (es. Ovid, Dialog, PubMed) e l'intervallo temporale della ricerca. Queste informazioni permettono al lettore di valutare il reale grado di aggiornamento della revisione, un dato fondamentale sia perché le successive pubblicazioni possono rendere obsoleti i risultati di alcune revisioni<sup>64</sup>, sia per rendere più efficiente un eventuale aggiornamento<sup>65</sup>. Gli autori dovrebbero anche indicare chi ha elaborato e condotto la ricerca<sup>66</sup>.

Oltre alla ricerca bibliografica nelle banche dati, gli autori dovrebbero riportare eventuali altri approcci per identificare gli studi come la ricerca manuale sulle riviste, l'analisi delle citazioni bibliografiche, la ricerca nei registri di trial o nei siti web delle agenzie regolatorie<sup>67</sup>, il contatto diretto con i ricercatori e l'industria. Gli autori dovrebbero anche riportare se hanno cercato di acquisire informazioni mancanti (es. sui metodi o sui risultati degli studi) da ricercatori e sponsor; è utile descrivere brevemente chi è stato contattato e quali informazioni non pubblicate sono state ottenute.

### Item 8. Ricerca

Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantirne la riproducibilità.

**Esempi.** Nel testo: "Abbiamo utilizzato i seguenti termini per ricercare in tutti i registri di trial e nelle banche dati: immunoglobulin\*, IVIG, sepsis, septic shock, septicemia and septicemia..."<sup>68</sup>

In appendice: "Strategia di ricerca: MEDLINE (OVID)

01. immunoglobulins/
02. immunoglobulin\$.tw.
03. ivig.tw.
04. 1 or 2 or 3
05. sepsis/
06. sepsis.tw.
07. septic shock/
08. septic shock.tw.
09. septicemia/
10. septicemia.tw.
11. septicemia.tw.
12. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13. 4 and 12
14. randomized controlled trials/
15. randomized-controlled-trial.pt.
16. controlled-clinical-trial.pt.
17. random allocation/
18. double-blind method/
19. single-blind method/
20. 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
21. exp clinical trials/
22. clinical-trial.pt.
23. (clin\$ adj trial\$).ti,ab.
24. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$)).ti,ab.
25. placebos/
26. placebo\$.ti,ab.
27. random\$.ti,ab.
28. 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29. research design/
30. comparative study/
31. exp evaluation studies/
32. follow-up studies/

- 33. prospective studies/
- 34. (control\$ or prospective\$ or volunteer\$).ti,ab.
- 35. 30 or 31 or 32 or 33 or 34
- 36. 20 or 28 or 29 or 35
- 37. 13 and 36<sup>68</sup>

**Spiegazione.** La strategia di ricerca bibliografica è una componente essenziale di ogni revisione sistematica, in quanto le ricerche potrebbero essere complesse e ripetute varie volte, in particolare quando i revisori utilizzano banche dati poco note o quando l'argomento affrontato dalla revisione è ampio, oppure nuovo. Esaminare attentamente la strategia di ricerca permette ai lettori interessati sia di valutare la sistematicità e la completezza della ricerca, sia di replicarla. Piuttosto che riportare la strategia di ricerca per tutte le banche dati utilizzate, consigliamo agli autori di farlo integralmente per almeno una delle principali banche dati e spiegare come questa strategia di ricerca è stata applicata agli altri da-

tabase, visto che i sistemi di parole chiave variano tra le diverse banche dati. Se sono state utilizzate ricerche differenti per scomporre un quesito più ampio (es. quesiti relativi ai benefici vs effetti avversi), raccomandiamo agli autori di fornire almeno un esempio di strategia per ogni elemento del quesito<sup>69</sup>. Consigliamo inoltre agli autori di dichiarare se era previsto una revisione esterna delle strategie di ricerca<sup>70</sup>. Nella consapevolezza che le restrizioni imposte dalle riviste sono variabili e che non sempre è possibile riportare la strategia di ricerca nel testo del report, consigliamo vivamente a tutte le riviste di trovare il modo di rendere disponibile ai lettori le strategie di ricerca, ad esempio in uno spazio web aggiuntivo, un'appendice o un link a un archivio elettronico. Consigliamo anche a tutti gli autori di archiviare le loro strategie di ricerca in modo che (1) altri ricercatori possano accedervi e verificarle (es. replicarle o capire perché la loro revisione di un argomento simile non ha

### Box 3. Identificazione dei report degli studi ed estrazione dei dati

Una ricerca bibliografica esaustiva restituisce solitamente un gran numero di citazioni bibliografiche; tuttavia solo un numero di gran lunga inferiore viene incluso nella revisione sistematica e un numero ancora minore in ogni eventuale meta-analisi. Le revisioni sistematiche spesso forniscono pochi dettagli sui metodi utilizzati dai revisori in questo processo, tanto che spesso i lettori si trovano di fronte al fenomeno noto come "X-files": ovvero quando non è chiaro cosa accade tra il primo set di citazioni bibliografiche identificate e gli articoli inclusi nella revisione.

A volte, gli autori delle revisioni sistematiche riportano semplicemente il numero degli studi inclusi o più frequentemente il numero di documenti inizialmente identificati e quello degli studi inclusi. Più raramente, anche se ottimale per i lettori, gli autori riportano il numero di citazioni identificate, il numero (inferiore) di studi potenzialmente rilevanti e quello (ancora più piccolo) degli studi inclusi. Gli autori delle revisioni sistematiche sono tenuti anche a distinguere tra numero dei report e numero degli studi perché spesso non sono in rapporto 1:1.

Idealmente, l'identificazione dei report degli studi dovrebbe essere citata in formato testuale e accompagnata dal diagramma di flusso del PRISMA, che potrebbe essere sostituito da un breve testo esplicativo nei rari casi in cui la revisione è particolarmente semplice. Più in generale, gli autori devono riportare il processo utilizzato a ogni step della revisione: lo screening degli articoli identificati, l'analisi del testo integrale degli studi potenzialmente rilevanti (riportando il numero di quelli che non è stato possibile reperire) e l'applicazione dei criteri di eleggibilità per selezionare gli studi inclusi. Tale descrizione dovrebbe anche specificare il modo in cui gli articoli potenzialmente eleggibili sono passati allo step successivo (es. analisi del testo completo) e, alla fine di questo processo, gli studi inclusi. I team di revisori spesso hanno tre opzioni di risposta per escludere o includere gli articoli allo step successivo di valutazione: "si", "no" e "forse".

Analogamente dovrebbero essere riportati alcuni dettagli su chi ha partecipato e come è stato completato il processo. Ad esempio, una singola persona può effettuare lo screening degli articoli identificati mentre una seconda ne esamina indipendentemente un piccolo campione. L'intero processo di analisi è analogo a un "buon registro contabile", che dovrebbe permettere ai lettori interessati di lavorare a ritroso partendo dagli studi inclusi e risalendo allo stesso numero di articoli identificati.

Le informazioni che descrivono il processo di estrazione dei dati nel report delle revisioni sistematiche sono spesso molto limitate e gli autori si limitano a riportare che da ogni studio incluso sono stati estratti i dati "rilevanti", fornendo poche informazioni sul processo di estrazione dei dati. Per i lettori, invece, può essere utile sapere se gli autori hanno sviluppato, a priori o meno, un format per l'estrazione dei dati; se sono stati usati più format; il numero di quesiti; se il format è stato testato e chi ha completato l'estrazione. Ad esempio, è importante per i lettori conoscere se l'estrazione dei dati è stata effettuata da una o più persone, in maniera indipendente o meno; se nell'analisi sono stati utilizzati dati per "consenso"; se per il team della revisione è stato previsto un training informale, oppure un più formale test di affidabilità.

identificato gli stessi articoli); (2) gli aggiornamenti della loro revisione siano facilitati.

Diversi autori forniscono indicazioni sullo sviluppo delle strategie di ricerca<sup>71,72,73</sup>. La maggior parte delle ricerche bibliografiche presentano alcuni limiti che gli autori dovrebbero descrivere chiaramente: limitazioni di tempo o di risorse finanziarie, report o banche dati inaccessibili o non adeguatamente indicizzati, indisponibilità di traduttori per lingue meno conosciute o di esperti per ricercare nelle banche dati, quesiti per i quali non è semplice reperire gli studi pertinenti. Oltre alle parole chiave utilizzate per identificare o escludere i documenti, dovrebbero riportare ogni limite ulteriore rilevante per la ricerca, come ad esempio le restrizioni di lingua e di date (vedi anche i criteri di eleggibilità, item 6)<sup>51</sup>.

### Item 9. Selezione degli studi

Rendere esplicito il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)

**Esempio.** “Valutazione di eleggibilità [...] eseguita con modalità standardizzate in aperto da 2 revisori indipendenti [...] I disaccordi tra i revisori sono stati risolti con metodi di consenso.”<sup>74</sup>

**Spiegazione.** Non esiste un processo standard per selezionare gli studi da includere in una revisione sistematica. Gli autori generalmente partono da un numero rilevante di citazioni identificate dalla ricerca bibliografica e successivamente li escludono in relazione ai criteri di eleggibilità definiti. Consigliamo agli autori di riportare come hanno effettuato lo screening delle citazioni identificate, (generalmente attraverso il titolo e l’abstract), quante volte è stato necessario esaminare il testo integrale e se una qualsiasi tipologia di citazione bibliografica (es. le lettere agli editori) è stata esclusa. Consigliamo anche di utilizzare il diagramma di flusso del PRISMA per riassumere il processo di selezione (vedi item 17; box 3).

Considerato che tutte le azioni volte a migliorare l’obiettività ed evitare errori nella selezione degli studi sono molto importanti, gli autori dovrebbero specificare se ogni step è stato effettuato da una o più persone, specificare il loro ruolo, se più ricercatori indipendenti hanno effettuato la selezione e quale metodo è stato utilizzato per risolvere i disaccordi. Ad esempio, il coinvolgimento di almeno due ricercatori può ridurre la possibilità di eliminare report rilevanti<sup>75</sup> e il beneficio può essere maggiore per gli argomenti in cui l’inclusione/esclusione di un articolo richiede decisioni difficili<sup>76</sup>. Per questi argomenti, gli autori dovrebbero idealmente informare i lettori sul livello di accordo tra i valutatori, quanto frequentemente è stato richiesto l’arbitrato sulla selezione e le eventuali azioni per risolvere le controversie (es. contatti con gli autori degli studi originali).

### Item 10. Processo di raccolta dati

Descrivere il metodo per l’estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori.

**Esempio.** “Abbiamo sviluppato una scheda per l’estrazione dei dati (basata sul modello del Cochrane Consumers e Communication Review Group’s), sperimentata su 10 studi inclusi selezionati in maniera random e perfezionata di conseguenza. Uno degli autori della revisione ha estratto i seguenti dati dagli studi inclusi ed un secondo autore ha verificato i dati estratti [...] I disaccordi sono stati risolti tramite discussioni tra i due autori e se non veniva raggiunto il consenso, la decisione veniva presa da un terzo autore. Abbiamo contattato cinque autori per ulteriori informazioni: tutti hanno risposto e uno di loro ha fornito dati numerici che nell’articolo pubblicato erano presentati con un grafico”.<sup>77</sup>

**Spiegazione.** I revisori estraggono i dati da ogni studio incluso nella revisione sistematica, così da valutare criticamente, presentare e sintetizzare le evidenze. Possono anche contattare gli autori degli studi inclusi per informazioni non riportate o poco chiare. Nelle meta-analisi su dati di pazienti individuali, questa fase prevede la raccolta e la verifica dei dati grezzi. Gli autori dovrebbero descrivere questi metodi, riportando tutte le azioni intraprese per ridurre errori e bias durante la raccolta e l’estrazione dei dati.<sup>78</sup> (box 3).

Alcuni revisori utilizzano una scheda per l’estrazione dei dati che dovrebbe essere allegata come appendice o “web extra”. Queste schede dovrebbero documentare le informazioni ricercate (item 11) e da dove sono state estratte. Gli autori dovrebbero esplicitare se hanno utilizzato moduli guidati. In ogni caso consigliamo agli autori di specificare chi ha estratto quali dati, se ogni estrazione è stata effettuata in doppio e, in tal caso, se l’estrazione è stata fatta in modo indipendente e come sono stati risolti eventuali disaccordi.

Considerato che i report pubblicati degli studi inclusi potrebbero non fornire tutte le informazioni necessarie per la revisione, gli autori dovrebbero descrivere ogni azione intrapresa per ottenere informazioni aggiuntive dai ricercatori (vedi item 7): modalità per contattarli, informazioni e dati richiesti e relativo successo nell’ottenerli. Gli autori dovrebbero anche riportare quando hanno reperito dai ricercatori originali i dati di pazienti individuali<sup>41</sup> (vedi item 11) e indicare gli studi per i quali tali dati sono stati utilizzati nelle analisi. I revisori, idealmente, dovrebbero anche dichiarare se hanno verificato l’accuratezza delle informazioni incluse nella loro revisione con i ricercatori originali, per esempio, inviando loro copia della bozza della revisione<sup>79</sup>.

Alcuni studi vengono pubblicati più volte: tali pubblicazioni duplicate possono essere difficili da individuare e

la loro inclusione nelle revisioni sistematiche può introdurre bias<sup>80,81</sup>. Consigliamo agli autori di descrivere ogni step utilizzato per evitare il doppio conteggio che mette insieme dati da più articoli di uno stesso studio (es. confrontando i nomi degli autori, i trattamenti confrontati, le dimensioni del campione o gli esiti). Consigliamo anche agli autori di indicare se sono stati considerati tutti i report di uno studio, poiché eventuali incongruenze possono indicare limiti rilevanti. Per esempio, una revisione di pubblicazioni multiple di trial farmacologici ha dimostrato che le caratteristiche degli studi riportati (descrizione del disegno, numero dei pazienti analizzati, livello di significatività scelto, esiti) possono variare tra i diversi articoli<sup>82</sup>. Gli autori, idealmente, dovrebbero presentare ogni algoritmo utilizzato per selezionare i dati degli articoli duplicati e ogni azione intrapresa per risolvere le incongruenze logiche tra i report.

### Item 11. Caratteristiche dei dati

Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata.

**Esempi.** “Da ciascuno degli studi inclusi sono state

estratte informazioni relative a: (1) caratteristiche dei partecipanti (età, stadio e severità della malattia e metodi diagnostici) e criteri di inclusione/esclusione dei trial; (2) intervento [tipo, dose, durata e frequenza di somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); vs placebo o vs tipo, dose, durata e frequenza di somministrazione di altro FANS; oppure vs altro farmaco analgesico; o vs nessun trattamento]; (3) outcome [livello di riduzione del dolore, eventuale miglioramento della qualità della vita (utilizzando una scala validata), effetto sulle attività quotidiane, assenze dal lavoro o dalla scuola, durata del follow-up, effetti indesiderati del trattamento, numero di donne che hanno richiesto un trattamento più invasivo].”<sup>83</sup>

**Spiegazione.** È importante per i lettori conoscere tutte le informazioni ricercate dagli autori della revisione, anche se alcune di queste non erano disponibili<sup>84</sup>. Se la revisione si limita a riportare solo le variabili ottenute, piuttosto che quelle ritenute importanti ma non acquisite, si rischia di introdurre bias e indurre in errore il lettore. Pertanto, sarebbe utile se gli autori rimandassero i lettori al protocollo (item 5) e archiviassero le schede utilizzate per l'estrazione dei dati (item 10), includen-

### Box 4. Qualità degli studi e rischio di bias

In questo e in altri articoli<sup>11</sup> per valutare ogni studio incluso in una revisione sistematica abbiamo utilizzato un termine nuovo per molti lettori: rischio di bias. Anche se studi precedenti<sup>89,188</sup> preferivano usare il termine “qualità”, riteniamo che quando si realizza una revisione sistematica è importante distinguere tra qualità e rischio di bias e focalizzarsi su valutazione e reporting dell'eventuale bias. La qualità spesso indica il massimo che gli autori sono stati in grado di fare: ad esempio, gli autori potrebbero riportare i risultati di trial in ambito chirurgico dove il blinding dei valutatori degli esiti non era previsto dallo studio. Anche se questo potrebbe essere il miglior metodo possibile, ci sono ancora presupposti teorici per ritenere che lo studio possa essere suscettibile di (o a rischio di) bias.

Considerato che la valutazione del rischio di bias dovrebbe essere parte integrante dei metodi di conduzione di ogni revisione sistematica, incoraggiamo gli autori a verificare attentamente in tutte le situazioni quali rischi di bias (metodologici e clinici) possano influenzare i risultati delle revisioni sistematiche.

Per gli autori spesso non è semplice identificare il rischio di bias dei risultati degli studi inclusi, perché il report rappresenta solo un surrogato della conduzione di ciascuno studio. Alcuni ricercatori<sup>189,190</sup> riportano che il report potrebbe non riflettere integralmente lo studio, anche se questa opinione non è condivisa da tutti<sup>88,191</sup>. Esistono tre modalità principali per valutare il rischio di bias: i singoli componenti, le checklist e le scale. Considerato che sono disponibili numerose scale<sup>192</sup>, consigliamo di utilizzarle sulla base di presupposti teorici<sup>193</sup> e di evidenze empiriche<sup>194</sup>. Le checklist sono utilizzate meno frequentemente e presentano, potenzialmente, le stesse problematiche delle scale.

Proponiamo l'utilizzo di un approccio combinato e di uno che si basi su domini per i quali esistono buone evidenze empiriche e, verosimilmente, rilevanti giustificazioni cliniche. Il nuovo strumento della Cochrane Collaboration per la rilevazione del rischio di bias<sup>11</sup> utilizza un approccio combinato di questo tipo. È costituito da cinque elementi che influenzano l'efficacia di un intervento nei trial randomizzati (generazione della sequenza, occultamento della lista di assegnazione, *blinding*, dati di outcome incompleti, reporting selettivo degli outcome) e di una voce generica denominata “altre fonti di bias”<sup>11</sup>. Esiste un certo consenso sul fatto che questi item possano essere usati per la valutazione di studi in diverse aree cliniche<sup>93</sup>. Altri item sul rischio di bias potrebbero essere specifici in relazione all'argomento valutato oppure allo specifico disegno di studio. Queste peculiarità devono essere studiate caso per caso, basandosi sull'intuito clinico e metodologico, ma non può essere definito alcun principio generale. In tutte le situazioni, gli autori di una revisione sistematica devono prestare particolare attenzione, per ciascuno studio, a quali aspetti della qualità possono avere un impatto sui risultati.

do le definizioni delle variabili. La revisione sistematica pubblicata dovrebbe includere una descrizione dei processi utilizzati e, se rilevante, specificare ai lettori come accedere ai materiali aggiuntivi.

Incoraggiamo gli autori a segnalare se alcune variabili sono state aggiunte dopo l'avvio della revisione. Tali variabili dovrebbero includere quelle reperite negli studi identificati dai revisori (es. outcome rilevanti inizialmente trascurati). Gli autori dovrebbero descrivere le motivazioni che li hanno indotti ad aggiungere tali variabili a quelle predefinite nel protocollo, per consentire ai lettori di comprendere il processo di revisione.

Si consiglia agli autori di segnalare ogni assunzione relativa a informazioni mancanti o poco chiare e di spiegare tali processi. Ad esempio, negli studi che arruolano donne di età  $\geq 50$  è ragionevole presumere che non ci siano donne gravide, anche se ciò non viene specificato. Analogamente, gli autori della revisione potrebbero dare per scontato le vie di somministrazione dei farmaci valutati.

In ogni modo, occorre estrema cautela nel fare assunzioni su informazioni qualitative. Ad esempio, il limite massimo di età per definire i "bambini" può variare da 15 a 21 anni; il termine "fisioterapia intensiva" potrebbe avere un significato molto diverso per ricercatori diversi in tempi diversi e per diverse tipologie di pazienti; il volume di sangue associato alla definizione di "perdita importante" può variare notevolmente nei differenti setting.

### Item 12. Rischio di bias nei singoli studi

Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati.

**Esempio.** "Per definire la validità dei trial randomizzati eleggibili, coppie di revisori indipendenti, determinavano l'adeguatezza della randomizzazione e l'occultamento dell'assegnazione, il blinding di pazienti, professionisti sanitari e valutatori dell'esito; la percentuale di persi al follow-up, ovvero i pazienti per i quali i ricercatori non sono stati in grado di accertare gli outcome".<sup>85</sup>

"Prima di condurre l'analisi, al fine di esplorare la variabilità dei risultati dello studio (eterogeneità), abbiamo ipotizzato che la dimensione dell'effetto può differire in relazione alla qualità metodologica degli studi".<sup>86</sup>

**Spiegazione.** La probabilità che gli effetti di un trattamento riportati in una revisione sistematica siano prossimi alla realtà dipende dalla validità degli studi inclusi, perché alcune caratteristiche metodologiche possono essere associate alla dimensione degli effetti<sup>87,88</sup>. Ad esempio, i trial che non occultano la sequenza di allocazione, rispetto a quelli con adeguato occultamento, tendono a enfatizzare gli effetti del trattamento in studio<sup>88</sup>.

Pertanto, è importante che gli autori descrivano tutti i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias negli studi inclusi e come hanno utilizzato le relative informazioni<sup>89</sup>. Nel caso in cui non viene effettuata alcuna valutazione del rischio di bias, gli autori dovrebbero riportare le motivazioni.

Spesso per descrivere le principali problematiche relative a questo item si usa il termine "qualità", ma per le motivazioni esposte nel box 4 preferiamo denominare l'item "valutazione del rischio di bias."

Per valutare il rischio di bias degli studi inclusi esistono diversi strumenti: scale, checklist e singoli componenti<sup>90,91</sup>. Come discusso nel box 4, le scale che sintetizzano numericamente diverse componenti sono fuorvianti e inutili<sup>92,93</sup>. Piuttosto gli autori dovrebbero specificare le componenti metodologiche valutate. Gli indicatori comunemente utilizzati per valutare il rischio di bias nei trial randomizzati includono: generazione appropriata della sequenza di assegnazione random<sup>94</sup>, occultamento della sequenza di assegnazione<sup>93</sup>, blinding di partecipanti, professionisti sanitari, soggetti che raccolgono i dati e valutatori degli outcome<sup>95,96,97,98</sup>, percentuale dei pazienti persi al follow up<sup>99,100</sup>, interruzione precoce del trial per evidenti benefici terapeutici<sup>101</sup>, analisi eseguite secondo il principio dell'*intention-to-treat*<sup>100,102</sup>. La decisione finale rispetto a quali caratteristiche metodologiche valutare deve considerare la robustezza dei dati empirici, i presupposti teorici e le specifiche caratteristiche degli studi inclusi. Gli autori dovrebbero riportare le procedure utilizzate per valutare il rischio di bias: in cieco, utilizzando uno o più osservatori e, in tal caso, in maniera indipendente o meno<sup>103,104</sup>. Analogamente, suggeriamo agli autori di riportare ogni eventuale test di calibrazione tra i revisori. Infine, gli autori devono riportare come è stata utilizzata la valutazione del rischio di bias nella sintesi dei dati (vedi Item 16). Infatti, a dispetto della difficile valutazione del rischio di bias negli studi inclusi, a volte gli autori non precisano nulla su come hanno utilizzato i risultati di tale valutazione<sup>89</sup>. Se in relazione al rischio di bias gli autori escludono uno o più studi dalla revisione o da qualsiasi analisi aggiuntiva, devono elencare gli studi esclusi riportandone le motivazioni (vedi item 6). Infine, gli autori dovrebbero descrivere le eventuali analisi di sensibilità o per sottogruppi pianificate, in relazione alla valutazione dei bias (vedi item 16).

### Item 13. Misure di sintesi

Indicare le principali misure di sintesi (es. rischio relativo, differenza tra medie).

**Esempio.** "L'outcome primario di efficacia del trattamento era la riduzione del rischio relativo di mortalità".<sup>105</sup>

"Le meta-analisi sono state effettuate calcolando i rischi relativi (RR) utilizzando il modello "effetti random". Sono state eseguite analisi secondo il principio dell'*in-*

*tention-to-treat* esclusivamente sui dati raccolti durante il follow-up. Sono stati calcolati rischi relativi (RR) e IC 95% per ciascun effetto collaterale (e per tutti gli effetti collaterali)".<sup>106</sup>

"L'outcome primario era la differenza media della carica virale HIV-1, espressa in log10, confrontando il supplemento di zinco con il placebo..."<sup>107</sup>

**Spiegazione.** Durante la pianificazione di una revisione sistematica gli autori dovrebbero predefinire sia gli outcome di interesse (item 5), sia la misura di sintesi per ciascun outcome, che può differire da quella utilizzata negli studi inclusi. Se possibile, dovrebbero anche spiegare la scelta delle misure di efficacia, anche se non è sempre facile prevedere quella più appropriata.

Per gli outcome binari, le misure di sintesi più comuni sono il rischio relativo, l'odds ratio e la riduzione del rischio assoluto (o differenza di rischio)<sup>108</sup>. Gli effetti relativi, rispetto a quelli assoluti, sono più consistenti tra gli studi<sup>109,110</sup>, ma le differenze assolute sono più importanti per interpretare i risultati (item 24).

Per gli outcome continui, la misura di effetto più utilizzata è la differenza tra medie<sup>108</sup>. Il suo uso è appropriato quando le misurazioni dell'outcome in tutti gli studi sono effettuate sulla stessa scala. Se invece gli studi non forniscono dati direttamente confrontabili si utilizza la differenza media standardizzata: solitamente questo accade quando tutti gli studi valutano lo stesso outcome ma lo misurano con differenti modalità (es. scale diverse per misurare la depressione).

Per gli outcome "tempo all'evento", la misura di sintesi più comune è l'*hazard ratio*. Gli autori della revisione necessitano del *log-hazard ratio* e del suo errore standard per poter includere uno studio in una meta-analisi<sup>111</sup>. Questa informazione potrebbe non essere

disponibile in tutti gli studi, ma esistono metodi per stimare le misure quantitative desiderate da altre informazioni riportate<sup>111</sup>. Rispetto agli eventi che si verificano in un tempo definito, rischio relativo e odds ratio non sono equivalenti all'*hazard ratio* e la sopravvivenza mediana non rappresenta una base affidabile per la meta-analisi<sup>112</sup>. Se gli autori utilizzano queste misure, dovrebbero descrivere i metodi.

### Item 14. Sintesi dei risultati

Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I<sup>2</sup>) per ciascuna meta-analisi.

**Esempi.** "Abbiamo valutato l'eterogeneità con il test di Breslow-Day e utilizzato il metodo proposto da Higgins et al. per misurare l'inconsistenza (% di variazione totale tra gli studi conseguente all'eterogeneità) degli effetti in tutti gli interventi ipolipemizzanti. Il vantaggio di questa misura di inconsistenza (denominata I<sup>2</sup>) consiste nel fatto che non dipende intrinsecamente dal numero di studi ed è riportata insieme ai margini di incertezza".<sup>113</sup>

"In pochissimi casi, le stime del valore basale medio o dello score medio di qualità di vita sono state ottenute senza le corrispondenti stime di varianza, ovvero deviazione standard (DS) o errore standard. In questi casi, è stata calcolata una DS dalla media delle DS note. Nei casi in cui i dati disponibili erano media e varianza prima dello studio e dopo il trattamento, non è stato possibile calcolare direttamente la varianza intra-paziente, che è stata approssimata assumendo indipendenza".<sup>114</sup>

**Spiegazione.** I dati estratti dagli studi inclusi in una revisione possono richiedere una trasformazione prima di essere utilizzati per l'analisi o per la presentazione nella tabella delle evidenze. Questa modalità di gestione dei

### Box 5. Aggregare o meno i dati

La decisione di aggregare o meno i dati richiede valutazioni statistiche, cliniche e metodologiche. Le **valutazioni statistiche**, discusse in dettaglio nel Box 6, sono più tecniche e basate sulle evidenze, mentre quelle cliniche e metodologiche derivano generalmente dal confronto tra i revisori e, pertanto, possono essere più soggettive.

Le **valutazioni cliniche** sono influenzate dal quesito della revisione. Quesiti ampi potrebbero fornire maggiore "libertà" di aggregare studi anche molto diversi tra loro, come ad esempio "Il ritalin è efficace nell'aumentare l'attenzione specifica nei pazienti con disturbo da deficit di attenzione e iperattività – *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD)?" In questo caso, gli autori possono decidere di aggregare i report di studi che coinvolgono bambini e adulti. Se il quesito clinico è più ristretto, come ad esempio "Il ritalin è efficace nell'aumentare l'attenzione in classe in bambini non precedentemente diagnosticati come ADHD senza comorbidità?", è probabile che gli autori prendano decisioni diverse rispetto alla sintesi degli studi. In ogni caso gli autori dovrebbero descrivere le loro valutazioni cliniche nel report della revisione sistematica.

Rispetto alle **valutazioni metodologiche**, ad esempio, i revisori possono decidere di non aggregare gli studi a basso rischio di bias con quelli ad alto rischio (item 12 e 19); oppure, per gli outcome soggettivi decidere di non aggregare le valutazioni *blinded* con quelle in aperto.

Per ogni determinato quesito non esiste una scelta "corretta" o "sbagliata" rispetto alla sintesi dei dati e si tratta comunque di una decisione complessa che può essere influenzata anche da valutazioni soggettive. Ecco perché gli autori dovrebbero essere sempre trasparenti sulle decisioni più rilevanti, descrivendole ai lettori.

### Box 6 . Meta-analisi e valutazione della consistenza (eterogeneità)

**Meta-analisi: combinazione statistica dei risultati di più studi.** Se si intende combinare statisticamente i risultati degli studi inclusi in una revisione sistematica, occorre considerare altre problematiche, perché esistono diverse modalità per condurre una meta-analisi. Innanzitutto per gli outcome dicotomici e continui possono essere usate diverse misure di effetto (item 13); inoltre, esistono due modelli statistici comunemente utilizzati per combinare i dati in una meta-analisi<sup>195</sup>. Il modello a effetti fissi (*fixed-effect model*) assume che l'effetto del trattamento sia comune in tutti gli studi inclusi<sup>196</sup> e che le differenze osservate nei risultati tra gli studi riflettano variazioni casuali<sup>196</sup>. Viceversa, il modello a effetti random (*random-effects model*) assume che l'effetto del trattamento negli studi inclusi non sia comune, ma piuttosto che la variazione degli effetti tra gli studi segua una particolare distribuzione<sup>197</sup>. In questo modello si ritiene che gli studi inclusi rappresentino un campione casuale proveniente da un pool più ampio di studi che rispondono al quesito di interesse<sup>198</sup>.

Entrambi i modelli sono ampiamente utilizzati e non esiste un "consenso" sul loro, anche se alcune differenze possono influenzare i ricercatori nella scelta. Il modello a effetti random assegna un peso maggiore ai risultati di studi di piccole dimensioni: questo non è desiderabile perché i piccoli trial potrebbero essere di qualità inferiore e maggiormente esposti al bias di pubblicazione. Il modello a effetti fissi considera solo la variabilità all'interno dei singoli studi, mentre quello a effetti random considera anche quella tra i diversi studi. Questo è il motivo per cui il modello a effetti fissi, rispetto a quello a effetti random, tende a fornire intervalli di confidenza più ristretti<sup>110,196,199</sup>. Ovviamente, in assenza di qualsiasi forma di eterogeneità tra gli studi, i due modelli statistici forniranno risultati identici.

Per eseguire la meta-analisi con entrambi i modelli statistici esistono diversi metodi<sup>200</sup>: con il modello a effetti fissi si utilizzano il metodo di Mantel-Haenszel e quello a varianza inversa, mentre con quello a effetti a effetti random gli approcci di DerSimonian e di Laird, anche se esistono altri metodi tra cui<sup>201</sup> la meta-analisi bayesiana.

In presenza di una documentata eterogeneità tra gli studi (vedi sotto), alcuni ritengono che l'uso di un modello a effetti fissi sia controproducente perché viola il loro presupposto principale. Altri sostengono che non è opportuno condurre una meta-analisi quando esiste una inspiegata variabilità tra i risultati dei trial. Se gli autori della revisione decidono di non aggregare quantitativamente i dati, il rischio è che i risultati per interpretare le evidenze siano delle regole "quasi-quantitative" di scarsa validità (es. votare quanti studi sono risultati nominalmente significativi). Per quasi tutte le situazioni complesse che possono emergere in una revisione sistematica esistono metodi statistici per aggregare i dati, ma occorre essere consapevoli dei loro presupposti e limiti per evitare di applicarli o interpretarli in maniera errata.

**La valutazione della consistenza (eterogeneità).** Nei risultati di diversi studi ci si può attendere qualche variazione (inconsistenza) assolutamente casuale. Una variabilità superiore a quella casuale riflette le vere differenze tra i risultati di vari studi e viene definita "eterogeneità". L'approccio statistico convenzionale per valutare l'eterogeneità è il test chi-quadro (Q di Cochran), che tuttavia ha una bassa potenza quando gli studi sono pochi ed eccessiva quando sono molti<sup>202</sup>. Al contrario, la statistica  $I^2$  è preferibile a Q perché quantifica l'entità di variazione nei risultati tra gli studi, oltre a quanto atteso per effetto del caso<sup>202,203</sup>.  $I^2$  rappresenta la percentuale della variabilità totale nei risultati stimati tra gli studi dovuta all'eterogeneità piuttosto che al caso: alcuni autori considerano basso un valore  $I^2 < 25\%$ <sup>202</sup>. Tuttavia, considerato che  $I^2$  soffre di grande incertezza quando sono disponibili pochi studi<sup>204</sup>, può essere utile segnalarla con l'intervallo di confidenza al 95%<sup>145</sup>. In ogni caso, quando gli studi sono pochi i giudizi sull'eterogeneità richiedono sempre una grande cautela.

In presenza di una notevole eterogeneità, si consiglia di prendere in considerazione le possibili motivazioni<sup>205</sup>. In particolare, l'eterogeneità può essere dovuta a differenze tra sottogruppi di studi (item 16); inoltre, gli errori di estrazione dei dati relativi ad outcome continui generano una sostanziale eterogeneità dei risultati<sup>139</sup>.

dati può facilitare le meta-analisi, ma talora è necessaria anche se non viene condotta alcuna meta-analisi. Ad esempio, in studi con più di due gruppi di intervento può essere necessario aggregare i risultati di due o più gruppi (es. che ricevono interventi simili, ma non identici) o può essere auspicabile includere un solo subset di dati per rientrare nei criteri di inclusione della revisione. Quando gli studi utilizzano scale di valutazione diverse (es. per la depressione), potrebbe essere necessario invertire alcune

scale per garantire l'allineamento degli score (es. in modo che valori bassi indichino uno status di salute buono in tutte le scale). Inoltre, potrebbe essere necessario ricostruire le DS da altre statistiche, quali i  $p$ -value e statistica  $t$ <sup>115,116</sup> o, occasionalmente, dedurle dalle DS osservate in altri studi<sup>117</sup>. Di norma anche i dati "tempo all'evento" necessitano di scrupolose conversioni in un formato coerente<sup>111</sup>. In ogni caso, gli autori dovrebbero sempre riportare i dettagli di qualsiasi trasformazione dei dati.



### Box 7 . Bias conseguenti alla pubblicazione selettiva degli studi o dei risultati all'interno degli studi

Considerato che le revisioni sistematiche hanno lo scopo di integrare dati provenienti da tutti gli studi rilevanti, l'eventuale assenza di dati da alcuni studi potrebbe comprometterne la validità. I dati potrebbero essere incompleti sia perché alcuni studi non sono mai stati pubblicati, sia perché nell'articolo pubblicato il report è incompleto o inadeguato. Queste problematiche sono genericamente definite come "bias di pubblicazione", anche se in realtà il bias consegue sia alla mancata pubblicazione di studi integrali, sia alla pubblicazione selettiva dei risultati. La mancata pubblicazione dei risultati effettivi della ricerca costituisce un rischio rilevante di bias per una revisione sistematica con meta-analisi.

**Studi mancanti.** Diversi studi hanno dimostrato che i trial clinici hanno maggiori probabilità di essere pubblicati se i risultati sono statisticamente significativi ( $p < 0.05$ ) rispetto a quelli che non lo sono<sup>125,206,207</sup>. Ad esempio, su 500 trial oncologici con oltre 200 partecipanti i cui risultati preliminari sono stati presentati al congresso dell'American Society of Clinical Oncology, l'81%, con  $p < 0.05$  sono stati pubblicati per esteso entro cinque anni, rispetto al 68 % di quelli con  $p > 0.05$ <sup>208</sup>. Inoltre, tra gli studi pubblicati quelli statisticamente significativi sono stati pubblicati più tempestivamente di quelli non significativi<sup>209</sup>. Gli studi mancanti determinano una distorsione dei risultati della revisione sistematica, enfatizzando gli effetti degli interventi sanitari.

**Outcome mancanti.** In molte revisioni sistematiche solo alcuni degli studi eleggibili (spesso una minoranza) possono essere inclusi in una meta-analisi per uno specifico outcome. Per alcuni studi, l'outcome potrebbe non essere misurato senza rischio di determinare alcun bias, oppure essere misurato ma non riportato, rischiando di generare bias.

Un numero sempre maggiore di studi dimostra la grande diffusione e la notevole rilevanza del bias di reporting selettivo degli outcome<sup>42,43</sup>. Inoltre, i dati relativi a ciascun outcome possono essere analizzati con diverse modalità e la decisione di presentarli o meno può essere influenzata dai risultati ottenuti. In uno studio su 102 trial randomizzati, il confronto tra i report pubblicati e i loro protocolli ha dimostrato che, in media, non erano disponibili per la meta-analisi il 38% di outcome di efficacia e il 50% degli outcome di sicurezza. Gli outcome statisticamente significativi, rispetto a quelli non significativi, avevano una maggiore probabilità di essere riportati integralmente nelle pubblicazioni, sia per l'efficacia (OR 2.4, IC 95% 1.4-4.0) che per la sicurezza (OR 4.7, IC 95% 1.8-12). Altri studi hanno riportato risultati simili<sup>210,211</sup>.

**Individuazione delle informazioni mancanti.** Grazie ai registri di trial è sempre più facile identificare gli studi mancanti. L'evidenza di outcome mancanti può emergere dal confronto tra il protocollo, se disponibile, o da un'analisi scrupolosa degli articoli pubblicati<sup>11</sup>. Tuttavia, il bias di pubblicazione e quello di reporting selettivo degli outcome sono difficili da escludere o da verificare utilizzando i risultati disponibili, soprattutto quando gli studi sono pochi.

Se i dati disponibili sono influenzati da uno, o entrambi i bias, gli studi più piccoli tenderanno a enfatizzare gli effetti dell'intervento. Di conseguenza, una possibilità è quella di studiare la relazione tra la dimensione dell'effetto e la dimensione del campione (più precisamente, la precisione della stima dell'effetto). A tal fine, vengono utilizzati metodi grafici, in particolare il *funnel plot*<sup>212</sup> e metodi analitici come il test di Egger<sup>213,214,215</sup>, anche se la loro interpretazione può essere problematica<sup>216,217</sup>. In senso stretto, questi metodi indagano "i bias di piccoli studi"; esistono varie ragioni per cui gli studi più piccoli hanno dimensioni dell'effetto sistematicamente differenti rispetto a quelli più grandi, di cui il reporting bias è solo una<sup>218</sup>. Anche se sono stati anche proposti diversi test per individuare i bias, oltre a quelli che valutano bias di piccoli studi<sup>215,219,220</sup>, nessuno può essere considerato un gold standard. A dispetto delle evidenze che i piccoli studi, rispetto a quelli di maggiori dimensioni, enfatizzano l'efficacia degli interventi sanitari, l'interpretazione non corretta di questi dati è comune<sup>123</sup>.

La combinazione statistica in una meta-analisi dei risultati di due o più studi potrebbe non essere necessaria né desiderabile (box 5 e Item 21). Indipendentemente dalla decisione di effettuare una meta-analisi, gli autori dovrebbero riportare le modalità definite per valutare la variabilità tra gli studi (eterogeneità o inconsistenza) (box 6), perché la consistenza dei risultati tra gli studi può influenzare la decisione se combinarli, o meno, con una meta-analisi.

Quando viene eseguita la meta-analisi, gli autori dovrebbero specificare la misura di associazione [es. rischio relativo o differenza di medie (item 13)], il metodo statistico (es. la varianza inversa), se è stato utilizzato un modello a effetti fissi o random oppure altri metodi,

come quello bayesiano (box 6), possibilmente riportando le motivazioni delle loro scelte.

#### Item 15. Rischio di bias tra gli studi

Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi).

**Esempi.** "Per ogni studio abbiamo tracciato l'effetto per l'inverso del suo errore standard. La simmetria di questo *funnel plot* è stata valutata sia visivamente che formalmente con il test di Egger, per vedere se l'effetto diminuiva all'aumentare del campione".<sup>118</sup>

"Abbiamo valutato la possibilità di bias di pubblicazione, valutando in un *funnel plot* l'assimmetria delle differenze

medie dei trial, che può verificarsi per la mancata pubblicazione di piccoli studi negativi [...] Poiché la valutazione grafica può essere soggettiva, abbiamo eseguito come test statistici formali per il bias di pubblicazione anche un test di correlazione aggiustato e un test di asimmetria di regressione [...] Riconosciamo che esistono altri fattori che potrebbero generare asimmetria nel funnel plot: ad esempio, le eventuali differenze nella qualità dei trial o la reale eterogeneità tra gli studi.”<sup>119</sup>

**Spiegazione.** I revisori dovrebbero valutare la possibilità che i dati disponibili siano affetti da bias, ricercando indizi di studi non pubblicati (bias di pubblicazione) o di dati mancanti negli studi inclusi (bias di reporting selettivo degli outcome) (box 7). Gli autori dovrebbero riportare in dettaglio tutti i metodi utilizzati per rilevare possibili bias tra gli studi.

È difficile valutare se in una revisione sistematica è presente un reporting selettivo intra-studio. Se è disponibile il protocollo, possono essere confrontati gli outcome definiti con quelli del report pubblicato. In assenza del protocollo, gli outcome elencati nella sezione “Metodi” del report pubblicato, possono essere confrontati con quelli per i quali sono disponibili i risultati<sup>120</sup>. Solo il 50% di 196 report di trial che confrontavano due farmaci per l’artrite, riportava tutte le variabili di efficacia nelle sezioni dei metodi e dei risultati<sup>82</sup>. In altri casi, le conoscenze cliniche potrebbero suggerire che l’outcome sia stato misurato e non riportato. Ad esempio, se per una certa malattia è riportato solo uno dei due outcome correlati, occorre chiedersi se quello non riportato sia stato selettivamente omissivo<sup>121,122</sup>.

Solo il 36% (76/212) delle revisioni sistematiche terapeutiche pubblicate nel novembre 2004 riportava che il bias di pubblicazione degli studi era stato considerato e solo un quarto di questi esplicitava una valutazione formale di tale bias<sup>3</sup>. Di 60 meta-analisi in 24 articoli pubblicati nel 2005 che riportavano valutazioni formali, la maggior parte si basavano su meno di dieci studi; molte mostravano una eterogeneità statisticamente significativa e molti revisori interpretavano erroneamente i risultati dei test utilizzati<sup>123</sup>. Una revisione di trial sugli antidepressivi ha rilevato che la meta-analisi condotta esclusivamente sui trial pubblicati ha prodotto una stima dell’effetto del trattamento superiore del 32%, rispetto all’analisi tutti i trial inviati all’agenzia regolatoria<sup>67</sup>.

### Item 16. Analisi aggiuntive

Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite.

**Esempio.** “Le analisi di sensibilità erano predefinite. Gli effetti del trattamento sono stati esaminati secondo indicatori di qualità (occultamento della sequenza di al-

locazione, blinding di pazienti, professionisti sanitari e valutatori degli outcome), il timing di inizio della terapia con statine e il tipo di statina. È stata condotta un’analisi di sensibilità post-hoc includendo i dati non pubblicati di un trial che ha utilizzato la cerivastatina”.<sup>124</sup>

**Spiegazione.** Gli autori possono eseguire analisi aggiuntive, ognuna delle quali deve essere riportata, per consentire di valutare la robustezza dei risultati della revisione. Tali analisi includono le analisi di sensibilità, le analisi per sottogruppi e la meta-regressione<sup>125</sup>.

Le analisi di sensibilità sono utilizzate per esplorare il grado in cui i risultati principali di una revisione sistematica sono influenzati dalle variazioni di metodi o dati utilizzati dai singoli studi (es. i criteri di inclusione, i risultati della valutazione del rischio di bias). L’analisi per sottogruppi indica se gli effetti sintetici variano in relazione a specifiche caratteristiche (solitamente cliniche) degli studi inclusi e dei loro partecipanti. La meta-regressione estende l’idea di analisi per sottogruppi per valutare l’influenza quantitativa delle caratteristiche degli studi sulla dimensione dell’effetto<sup>126</sup>. Inoltre, la meta-regressione permette agli autori di valutare il contributo delle diverse variabili per l’eterogeneità dei risultati dello studio. I lettori delle revisioni sistematiche devono essere consapevoli che la meta-regressione ha molti limiti, tra cui il rischio di sovrastimare l’interpretazione dei risultati<sup>127,128</sup>.

Anche con dati limitati possono essere effettuate numerose analisi aggiuntive, che dovranno essere scelte in relazione agli obiettivi della revisione. Considerato che le analisi aggiuntive possono produrre risultati fuorvianti, è importante informare i lettori se queste analisi sono state eseguite, qual era il loro rationale e quali erano predefinite.

## RISULTATI

### Item 17. Selezione degli studi

Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l’eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step.

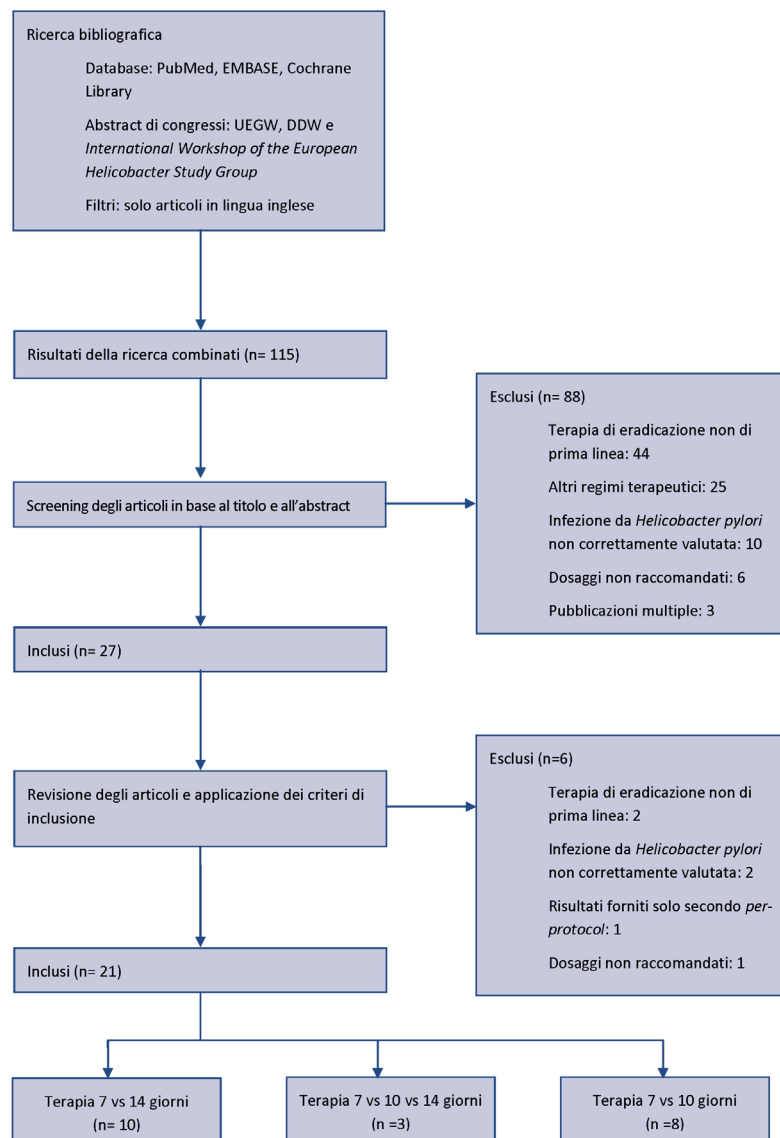
**Esempi.** Nel testo: “Sono stati identificati complessivamente 10 studi per un totale di 13 trial da includere nella revisione. La ricerca nei database Medline, PsycInfo e Cinahl ha fornito 584 citazioni bibliografiche. Dopo la rimozione dei duplicati ne sono rimaste 509: di queste, 479 sono stati escluse perché leggendo gli abstract è emerso che non soddisfacevano i criteri di eleggibilità. Altri 3 studi [...] sono stati esclusi perché il testo integrale dello studio non era disponibile o non era facilmente traducibile in inglese. Il testo integrale delle rimanenti 27 citazioni bibliografiche è stato esaminato nei dettagli: 22 studi non soddisfacevano i criteri di inclusione e 5 studi [...] che li soddisfacevano sono stati inclusi nella

revisione sistematica. Altri 5 studi [...] che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati identificati attraverso un check della bibliografia di articoli rilevanti e ricercando gli studi citati in questi articoli. Non sono stati identificati studi rilevanti non pubblicati”.<sup>129</sup>  
Nella figura: diagramma di flusso (figura 2).

**Spiegazione.** Gli autori dovrebbero riportare, idealmente utilizzando un diagramma di flusso, il numero totale di citazioni identificate da banche dati bibliografiche (compresi database specialistici o registri), da ricerche manuali utilizzando varie fonti, da elenchi di citazioni bibliografiche, indici di citazioni e da esperti. È utile riportare il numero di articoli identificati dalle varie fonti così

da specificare ai lettori, ad esempio, se la maggior parte sono stati identificati attraverso banche dati o da citazioni bibliografiche o da esperti. La letteratura identificata principalmente da citazioni bibliografiche o da esperti può essere infatti soggetta a bias di citazione e/o a bias di pubblicazione.<sup>131,132</sup>

Il diagramma di flusso e il testo dovrebbero descrivere chiaramente il processo di selezione dei record durante la revisione. Gli autori dovrebbero riportare: i record univoci individuati nelle ricerche; quelli esclusi dopo uno screening preliminare (es. lettura di titoli e abstract); i record identificati dopo una valutazione dettagliata; i record potenzialmente eleggibili che non sono stati repe-



**Figura 2.** Esempio di un diagramma di flusso di selezione degli studi. DDW= Digestive Disease Week; UEGW= United European Gastroenterology Week. Riprodotto con permesso<sup>130</sup>.

riti; i record reperiti che non hanno soddisfatto i criteri di inclusione e le ragioni principali dell'esclusione e gli studi inclusi nella revisione. Di fatto, il layout più appropriato può variare in relazione alle diverse revisioni. Gli autori dovrebbero specificare anche la presenza di report duplicati o aggiuntivi, in modo che ai lettori sia chiaro il numero dei singoli studi rispetto a quello dei report inclusi nella revisione. Gli autori dovrebbero essere sempre coerenti nell'utilizzo dei termini, specificando se i numeri riportati si riferiscono a citazioni, record, pubblicazioni o studi. Riteniamo che la cosa più rilevante è il reporting del numero di studi.

Un diagramma di flusso può essere molto utile: deve rappresentare tutti gli studi inclusi che rispettavano i criteri di eleggibilità, anche se i dati non sono stati combinati attraverso tecniche statistiche. Una recente review di 87 revisioni sistematiche ha rilevato che circa la metà includeva un diagramma di flusso QUOROM<sup>133</sup>. Gli autori dello studio hanno raccomandato alcune importanti modalità per migliorare l'utilizzo di un diagramma di flusso per descrivere le informazioni durante il processo di revisione, incluso un diagramma separato per ciascun outcome rilevante riportato<sup>133</sup>.

### Item 18. Caratteristiche degli studi

Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica.

**Esempi.** Nel testo: "Caratteristiche degli studi inclusi"

**Metodi.** I quattro studi selezionati per la revisione erano trial controllati randomizzati pubblicati in lingua inglese. La durata dell'intervento è stata di 24 mesi nel RIO-North America e 12 mesi nel RIO-Diabetes, RIO-Lipids

e RIO-Europe. Anche se gli ultimi due studi hanno descritto un periodo di 24 mesi, sono stati riportati solo i risultati dei primi 12 mesi. Prima della randomizzazione tutti i trial hanno previsto una fase di run-in e un periodo di singolo cieco.

**Partecipanti.** Gli studi inclusi hanno arruolato 6.625 partecipanti. I principali criteri di inclusione comprendevano: età  $\geq 18$  anni, indice di massa corporea  $> 27 \text{ kg/m}^2$  e una variazione del peso corporeo  $< 5 \text{ kg}$  di nei tre mesi prima dell'ingresso nello studio.

**Intervento.** Tutti i trial erano multicentrici. Il RIO-North America è stato condotto negli Stati Uniti e in Canada, il RIO-Europe in Europa e negli USA, il RIO-Diabetes negli USA e in altri 10 paesi non specificati, il RIO-Lipids in 8 paesi non specificati. L'intervento somministrato era placebo, 5 mg rimonabant o 20 mg rimonabant una volta al giorno, oltre a una dieta ipocalorica (deficit calorico di 600 kcal/die).

**Outcome primario.** In tutti gli studi era la modifica del peso corporeo basale dopo un anno di trattamento; lo studio RIO-North America ha valutato anche la prevenzione del recupero ponderale tra il primo e secondo anno. Tutti gli studi hanno valutato ogni tipologia di evento avverso, inclusi quelli severi. La qualità della vita è stata misurata solo nel RIO-Europe, ma i risultati non sono riportati.

**Outcome secondari e addizionali.** Prevalenza della sindrome metabolica a un anno e variazione dei fattori di rischio cardio-metabolici quali pressione arteriosa, profilo lipidico, etc. Nessuno studio ha valutato tra gli outcome la mortalità e i costi. La frequenza di valutazione degli outcome era variabile: mensile, trimestrale oppure una singola valutazione finale a un anno".<sup>134</sup>

In tabella: tabella 2

**Tabella 2.** Efficacia degli antiemetici nella gastroenterite acuta: sintesi degli studi inclusi (adattata da 135)

Studio	Setting	N° pazienti	Range età	Criteri di inclusione	Antiemetici	Via di somministrazione	Follow-up (giorni)
Freedman et al. 2006	PS	214	6 mesi–10 anni	GE con disidratazione e vomito lievi o moderati nelle precedenti 4 ore	Ondansetron	Orale	7–14
Reeves et al. 2002	PS	107	1 mese–22 anni	GE e vomito che hanno richiesto reidratazione endovenosa	Ondansetron	Endovenosa	5–7
Roslund et al. 2007	PS	106	1–10 anni	GE in cui è fallita la reidratazione orale in PS	Ondansetron	Orale	7
Stork et al. 2006	PS	137	6 mesi–12 anni	GE e vomito ricorrente, disidratazione lieve-moderata e fallimento della reidratazione orale	Ondansetron + desametasone	Endovenosa	1 e 2

GE: gastroenterite; PS: pronto soccorso.

**Spiegazione.** Per valutare validità e applicabilità dei risultati di una revisione sistematica, i lettori devono conoscere informazioni sugli studi inclusi, come il PICOS (box 2) e quelle specifiche e rilevanti per il quesito della revisione. Ad esempio, se la revisione sta esaminando gli effetti a lungo termine degli antidepressivi nei pazienti con disturbo depressivo di media gravità, gli autori dovrebbero riportare la durata del follow-up degli studi inclusi. Per tutti gli studi inclusi, gli autori dovrebbero citare la fonte delle loro informazioni, indipendentemente dal fatto che lo studio sia stato, o meno, pubblicato. Questa informazione permette ai lettori interessati di recuperare più facilmente pubblicazioni o documenti rilevanti.

Il reporting dei dati a livello di studio permette anche di confrontare le principali caratteristiche degli studi inclusi nella revisione. Gli autori dovrebbero presentare dettagli sufficienti per consentire ai lettori di effettuare le loro valutazioni sulla rilevanza degli studi inclusi e di condurre le proprie analisi per sottogruppi e di interpretarli in relazione alle caratteristiche dello studio.

Se possibile gli autori dovrebbero evitare di dedurre informazioni non riportate dallo studio (es. dimensione del campione, metodo di randomizzazione). I revisori possono contattare i ricercatori degli studi originali per ottenere informazioni mancanti o per confermare i dati estratti per la revisione sistematica. Se questo non è possibile occorre specificarlo nel report; se invece le informazioni vengono ottenute, occorre esplicitare le modalità e per quali item. Presentando i dati dei singoli studi si potranno identificare chiaramente le informazioni non pubblicate ottenute dai ricercatori degli studi originali e renderle disponibili nel report. Generalmente le caratteristiche dei singoli studi vengono presentate in formato tabellare, ideale per garantire che tutti gli item pertinenti siano trattati e che le informazioni mancanti o poco chiare siano chiaramente specificate (Tabella 2). Se è vero che le riviste cartacee generalmente non

pubblicano una quantità di informazioni analoga a quella delle riviste elettroniche o delle revisioni Cochrane, questo non giustifica l'omissione di aspetti rilevanti su metodi o risultati degli studi inclusi, che possono, se necessario, essere resi disponibili su un sito web.

Dopo la presentazione e la descrizione di ciascun studio incluso, come sopra riportato, gli autori della revisione forniscono solitamente una sintesi narrativa degli studi che fornisce ai lettori un quadro generale, ad esempio specificando la lingua di pubblicazione, gli anni di pubblicazione e il setting geografico degli studi inclusi. In queste sintesi è utile l'approccio PICOS perché indica, ad esempio, le caratteristiche cliniche e la gravità della malattia dei partecipanti, oltre che le principali caratteristiche dell'intervento e del confronto. Per gli interventi non farmacologici può essere utile precisare per ogni studio gli elementi principali dell'intervento ricevuto da ciascun gruppo. Glasziou et al. hanno rilevato che tutti i dettagli degli interventi degli studi inclusi erano riportati solo in 3/25 revisioni sistematiche rilevanti per la medicina generale<sup>84</sup>.

### Item 19. Rischio di bias negli studi

Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12).

**Esempio.** Tabella 3

**Spiegazione.** Si consiglia ai revisori di valutare il rischio di bias negli studi inclusi utilizzando un approccio standardizzato con criteri definiti (item 12), riportando i risultati di ogni valutazione<sup>89</sup>.

Riportare esclusivamente i dati di sintesi (es. "solo 2 degli 8 trial avevano una lista di assegnazione adeguatamente nascosta") non è sufficiente, perché non fornisce ai lettori informazioni esaurienti sugli studi che presentano precisi limiti metodologici. Un approccio molto più informativo consiste nell'indicare esplicitamente le caratteristiche metodologiche valutate per ciascuno studio.

**Tabella 3.** Validità interna dei trial controllati randomizzati (adattata da 96)

Trial	Occultamento della randomizzazione	Interruzione precoce	Blinding			
			Pazienti	Professionisti sanitari	Data collectors	Valutatori degli outcome
Liu	No	No	Sì	Sì	Sì	Sì
Stone	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì
Polderman	Sì	Sì	No	No	No	Sì
Zaugg	Sì	No	No	No	Sì	Sì
Urban	Sì	Sì	No	No, eccetto gli anestesisti	Sì	Sì

Il nuovo strumento della Cochrane Collaboration per la valutazione del rischio di bias richiede inoltre agli autori di sostanziare queste valutazioni con testo rilevante estratto dagli studi originali<sup>11</sup>. Anche se è più semplice fornire questi dati in formato tabellare, come nell'esempio, può essere utile ai lettori anche una sintesi descrittiva dei dati riportati nella tabella.

### Item 20. Risultati dei singoli studi

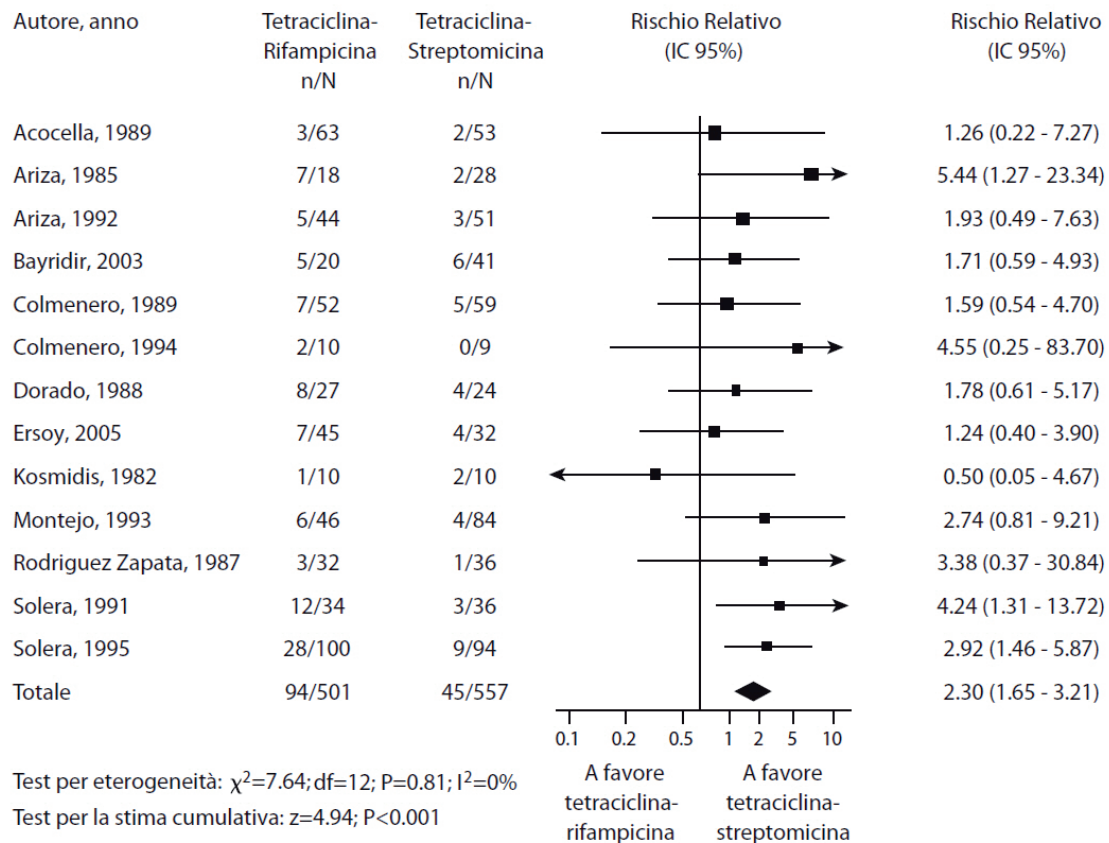
Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot.

**Esempi.** tabella 4, figura 3

**Spiegazione.** La pubblicazione della sintesi dei dati dei singoli studi consente di riprodurre le analisi effettuate, oltre che di eseguire ulteriori analisi e visualizzazioni grafiche. Altri lettori potrebbero voler valutare l'impatto dell'esclusione di specifici studi o considerare un'analisi per sottogruppi non riportata dagli autori. La presentazione, per gli studi inclusi, dei risultati di ciascun gruppo di trattamento consente inoltre la valutazione delle ca-

ratteristiche di ciascuno studio. Ad esempio, se vengono forniti solo gli odd ratio, i lettori non possono valutare la variazione dell'incidenza di eventi tra gli studi, rendendo l'odd ratio impossibile da interpretare<sup>138</sup>. Inoltre, considerato che gli errori di estrazione dei dati nella meta-analisi sono comuni e possono essere molto rilevanti<sup>139</sup>, la presentazione dei risultati dei singoli studi rende più facile la loro identificazione. Per quanto riguarda gli outcome continui, i lettori potrebbero essere interessati ad esaminare la consistenza delle deviazioni standard tra gli studi, ad esempio, per essere certi che deviazione standard ed errore standard non siano stati confusi<sup>138</sup>.

Per ogni studio, i dati di sintesi per gli outcome binari sono generalmente forniti, per ciascun gruppo di intervento, come frequenze con e senza l'evento (o come proporzioni, ad esempio 12/45). Non è sufficiente riportare in percentuale il numero di eventi per gruppo di intervento. I dati di sintesi richiesti per gli outcome continui per ciascun gruppo di intervento sono la media, la deviazione standard e la dimensione del campione. Nelle revisioni che esaminano i dati "tempo dall'evento", gli autori dovrebbero riportare, per ogni studio, l'hazard ratio e il suo errore standard (o intervallo di confidenza). A volte,



**Figura 3.** Inefficacia cumulativa (definita come fallimento terapeutico o recidiva) dell'associazione tetraciclina-rifampicina vs tetraciclina-streptomycina. Adattato con permesso da 137.

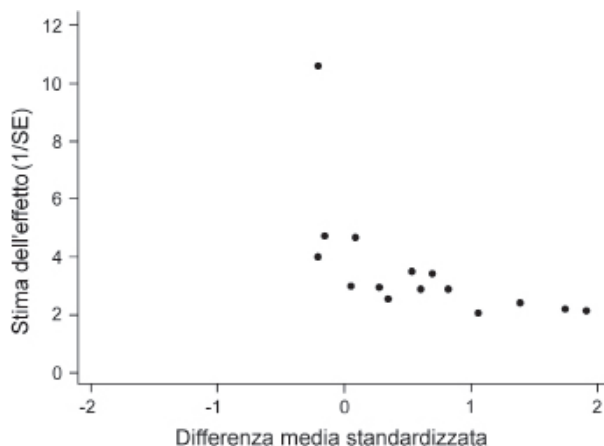
**Tabella 4.** Ossificazioni eterotopiche nei trial che confrontano radioterapia vs FANS dopo interventi di chirurgia maggiore e fratture di femore (adattata da 136)

Autore, anno	Radioterapia		FANS	
Kienapfel, 1999	12/49	24.5%	20/55	36.4%
Sell, 1998	2/77	2.6%	18/77	23.4%
Kolbl, 1997	39/188	20.7%	18/113	15.9%
Kolbl, 1998	22/46	47.8%	6/54	11.1%
Moore, 1998	9/33	27.3%	18/39	46.2%
Bremen-Kuhne, 1997	9/19	47.4%	11/31	35.5%
Knelles, 1997	5/101	5.0%	46/183	25.4%

FANS: farmaci anti-infiammatori non-steroidi

i dati essenziali sono omessi dai report degli studi inclusi e non possono essere calcolati partendo da altri dati, ma potrebbe essere necessario che vengano inseriti dai revisori. Ad esempio, la deviazione standard può essere calcolata utilizzando la deviazione standard tipica di altri trial<sup>116, 117</sup> (item 14). Se rilevante, gli autori dovrebbero indicare quali risultati non direttamente riportati sono stati stimati sulla base di altre informazioni (item 13), segnalando inoltre l'inclusione di dati non pubblicati.

Per tutti gli studi inclusi è importante presentare la stima dell'effetto e l'intervallo di confidenza, attraverso una tabella che mostra le caratteristiche degli studi o un *forest plot*<sup>140</sup>. Anche se gli elementi fondamentali del *forest plot* sono la stima dell'effetto e l'intervallo di confidenza mostrati graficamente per ogni studio, è preferibile includere per ogni studio: i dati numerici di sintesi del gruppo rappresentato, la dimensione dell'effetto, l'intervallo di confidenza e il peso percentuale di ogni studio (figura 3). Per la discussione dei risultati della meta-analisi si rimanda all'item 21.



**Figura 4.** Funnel plot che evidenzia una notevole asimmetria. SE= standard error. Adattata con permesso da 146.

In linea di principio, tutte queste informazioni devono essere fornite per ciascun outcome considerato nella revisione, inclusi benefici e rischi. Quando per l'elevato numero di outcome diventa impossibile includere informazioni complete, il report principale deve contenere i risultati per gli outcome più rilevanti, mentre le altre informazioni possono essere rese disponibili in un'appendice web. La scelta delle informazioni da presentare deve essere giustificata alla luce di quanto originariamente definito nel protocollo. Gli autori dovrebbero menzionare esplicitamente se gli outcome principali previsti non possono essere presentati per mancanza di informazioni. Alcune evidenze documentano che le informazioni sugli effetti avversi solo raramente vengono riportate nelle revisioni sistematiche, anche quando sono reperibili negli studi originali<sup>141</sup>. L'omissione selettiva degli effetti avversi in una revisione sistematica ne distorce i risultati diminuendo la sua capacità di contribuire ad un processo decisionale informato.

### Item 21. Sintesi dei risultati

Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza.

**Esempi.** "I dati sulla mortalità erano disponibili per tutti i 6 trial, per un totale di 311 pazienti randomizzati e 305 di cui erano disponibili i dati. Poiché nei 3 trial su virus respiratorio sinciziale/bronchiolite severa non è stato rilevato alcun decesso, la nostra stima si è basata sui rimanenti 3 trial per un totale di 232 pazienti randomizzati, di cui 64 deceduti.

Nell'analisi cumulativa il surfattante era associato a una riduzione significativa della mortalità (rischio relativo 0.7, IC 95% 0.4-0.97, P = 0.04). Non c'era alcuna evidenza di eterogeneità ( $I^2 = 0\%$ ).<sup>142</sup>

"Poiché i disegni di studio, i partecipanti, gli interventi e outcome erano molto variabili tra gli studi inclusi, ci siamo focalizzati sulla descrizione degli studi, dei loro risultati, della loro applicabilità e dei loro limiti, preferendo sintesi qualitative alle meta-analisi".<sup>143</sup>

"Abbiamo rilevato una significativa eterogeneità all'interno di questo confronto ( $I^2 = 46.6\%$ ;  $\chi^2 = 13.11$ ,  $df = 7$ ;  $P = 0.07$ ). Un'analisi retrospettiva della eterogeneità ha identificato un trial che sembrava differire dagli altri, includendo solo piccole ulcere (area della ferita <5 cm<sup>2</sup>). L'esclusione di questo trial ha consentito di rimuovere l'eterogeneità statisticamente significativa e non ha avuto effetti sui risultati finali, che non hanno evidenziato nessuna differenza nei tassi di guarigione tra idrocolloidi e medicazioni a bassa aderenza. (rischio relativo= 0.98; IC 95% 0.85-1.12;  $I^2 = 0\%$ )."<sup>144</sup>

**Spiegazione.** I risultati di una revisione sistematica dovrebbero essere presentati secondo un ordine preciso. Una descrizione iniziale delle evidenze discusse nella revisione (item 18) fornisce ai lettori elementi rilevanti

sulle popolazioni in studio, sul disegno e la conduzione degli studi, rendendo più agevole l'analisi di tali elementi tra i diversi studi. Inoltre, queste descrizioni possono fornire informazioni rilevanti sull'applicabilità delle evidenze, suggerire gli effetti dei bias rilevanti e permettere considerazioni sistematiche sulle spiegazioni delle eventuali differenze di risultati tra gli studi.

Se gli autori hanno condotto una o più meta-analisi, dovrebbero presentare i risultati come una stima dell'effetto tra gli studi riportando l'intervallo di confidenza. Spesso è più semplice mostrare i risultati sintetici di ogni meta-analisi attraverso i risultati effettivi degli studi inclusi in un forest plot (item 20)<sup>140</sup>. Dovrebbe essere sempre chiaro quale degli studi inclusi contribuisce a ciascuna meta-analisi. Inoltre, per ciascuna meta-analisi gli autori dovrebbero fornire una misura della consistenza dei risultati degli studi, come  $I^2$  (eterogeneità; box 6), riportando anche l'intervallo di confidenza<sup>145</sup>.

Se non è stata effettuata nessuna meta-analisi, le inferenze qualitative dovrebbero essere presentate in maniera sistematica e integrate da una spiegazione sul motivo per cui la meta-analisi non è stata eseguita, come nell'esempio sopra riportato<sup>143</sup>. In alcuni casi i lettori potrebbero trovare utile un forest plot senza la stima cumulativa. In generale, gli autori dovrebbero riportare una sintesi di tutti gli outcome che intendevano valutare (es. quelli descritti nel protocollo; item 4) in modo da permettere al lettore di giungere alla sua personale conclusione sulle implicazioni dei risultati. Considerato che i lettori dovrebbero essere resi consapevoli di eventuali variazioni dalle analisi pianificate, gli autori dovrebbero riportare se la meta-analisi inizialmente pianificata non è stata successivamente ritenuta opportuna o fattibile per alcuni degli outcome, specificando le motivazioni. Non sempre è ragionevole fornire per ogni outcome i risultati della meta-analisi e il forest plot. Ad esempio, se la revisione è stata condotta per rispondere ad un quesito molto ampio, il numero di outcome potrebbe essere molto elevato. Oppure, se alcuni outcome sono stati utilizzati solo in uno o due studi, un forest plot avrebbe un valore molto limitato e un elevato rischio di bias.

Delle 300 revisioni sistematiche indicizzate sino al 2004, poco più della metà (54%) includeva una meta-analisi di cui la maggior parte (91%) riportavano valutazioni dell'inconsistenza dei risultati.

### Item 22. Rischio di bias tra gli studi

Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15).

**Esempi.** "Utilizzando un funnel plot è stata osservata una notevole eterogeneità ( $I^2 = 79\%$ ,  $P < 0.001$ ). Quello della figura 4 evidenzia una notevole asimmetria".<sup>146</sup>

"È stato segnalato specificatamente che quattro studi sulla sertralina che includevano 486 partecipanti

e uno studio sul citalopram che includeva 274 partecipanti non hanno ottenuto un effetto farmacologico statisticamente significativo, senza riportare la media dello score di Hamilton per la depressione. I dati di questi studi non erano reperibili sui siti internet delle case farmaceutiche, né siamo riusciti a trovarli nella letteratura pubblicata. Queste omissioni rappresentano il 38% dei pazienti dei trial sulla sertralina e il 23% di quelli sul citalopram. Tra le analisi che includevano questi trial e quelle che non li includevano non sono state trovate differenze nei risultati; analogamente i pattern rilevati non interagiscono con il tipo di farmaco. Abbiamo scelto di utilizzare i dati ottenuti dalla FDA per evitare il bias di pubblicazione, includendo sia studi pubblicati che non pubblicati. Includere solo gli studi su sertralina e citalopram le cui medie erano riportate alla FDA avrebbe costituito una forma di reporting bias simile al bias di pubblicazione, sovrastimando la differenza tra questi farmaci e il placebo. Di conseguenza abbiamo presentato analisi basate solo sui dati di trial clinici le cui modifiche erano riportate in modo completo."<sup>147</sup>

**Spiegazione.** Gli autori dovrebbero presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi. Se viene utilizzato un funnel plot, gli autori dovrebbero specificare la stima dell'effetto e la misura di precisione utilizzata, in genere presentate rispettivamente sugli assi x e y. Gli autori dovrebbero descrivere se e come hanno valutato la significatività statistica di ogni possibile asimmetria (item 15). Dovrebbero essere riportati anche i risultati di ogni valutazione di reporting selettivo degli outcome all'interno degli studi (come descritto nell'item 15). Sugeriamo inoltre agli autori di spiegare ai lettori se eventuali analisi predefinite per la valutazione dei rischi di bias tra gli studi non sono state completate e per quali motivazioni (es. numero troppo basso di studi inclusi).

### Item 23: Analisi aggiuntive

Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive se eseguite [es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni (item 16)].

**Esempi.** "[...] i benefici del condroitin erano minori nei trial con adeguato occultamento della lista di assegnazione, rispetto ai quelli con occultamento non chiaro ( $P$  di interazione = 0.05), nei trial analizzati secondo *intention-to-treat* rispetto a quelli che avevano escluso i pazienti dall'analisi ( $P$  di interazione = 0.017) e in quelli di maggiori dimensioni rispetto ai piccoli trial ( $P$  di interazione = 0.022)."<sup>148</sup>

"Le analisi per sottogruppi rispetto a stato anticorpale, farmaci antivirali, trapianto d'organo, durata del trattamento, terapie antinfocitarie, timing di valutazione dell'outcome, qualità e altri aspetti del disegno degli studi non dimostravano nessuna differenza nell'efficacia



del trattamento. La meta-regressione multivariata non ha dimostrato differenze statisticamente significative nella malattia da citomegalovirus (CMV) dopo aver aggiustato per fattori confondenti o modificatori di effetto (farmaci per la profilassi, trapianti d'organo, livello sierologico nei pazienti CMV-positivi e nei riceventi CMV-negativi da donatori CMV-positivi).<sup>149</sup>

**Spiegazione.** Gli autori dovrebbero riportare tutte le analisi per sottogruppi o di sensibilità, specificando se erano predefinite o meno (item 5 e 16). Per le analisi che confrontano sottogruppi di studi (es. separando gli studi che hanno usato dosi di aspirina basse o alte), gli autori dovrebbero riportare sia ogni test per le interazioni, sia le stime e gli intervalli di confidenza delle meta-analisi all'interno di ogni sottogruppo. Analogamente, i risultati delle meta-regressioni (item 16), oltre ai valori di P, dovrebbero includere la dimensione dell'effetto e gli intervalli di confidenza<sup>150</sup>. La quantità di dati inclusi in ogni analisi aggiuntiva dovrebbe essere specificata se diversa da quella dei dati utilizzati nell'analisi principale. Questa informazione è rilevante specialmente per le analisi di sensibilità che escludono alcuni studi, come quelli ad elevato rischio di bias.

È fondamentale che vengano riportate tutte le analisi aggiuntive condotte e non solo quelle statisticamente significative. Questa informazione aiuterà a evitare il bias del reporting selettivo degli outcome all'interno della revisione, come dimostrato nei report dei trial randomizzati e controllati<sup>42,44,121,151,152</sup>. I risultati da sottogruppi esplorativi o da analisi di sensibilità dovrebbero essere interpretati con cautela, tenendo presente che le analisi multiple sono potenzialmente fuorvianti.

## DISCUSSIONE

### Item 24. Sintesi delle evidenze

Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy-makers).

**Esempio.** "Complessivamente, le evidenze non sono sufficientemente robuste per dimostrare l'efficacia comparativa dell'angioplastica (con o senza stent) rispetto al trattamento medico. Solo 2 trial randomizzati con outcome a lungo termine e un terzo nel quale si osservava una elevata percentuale di cross-over dopo 3 mesi, confrontavano direttamente l'angioplastica con la terapia medica [...] i trial randomizzati non valutavano abbastanza pazienti o il follow-up era troppo breve per giungere a conclusioni definitive su outcome clinici quali mortalità, eventi cardiovascolari o insufficienza renale.

Alcune accettabili evidenze dal confronto tra terapia medica e angioplastica non suggeriscono differenze nella funzionalità renale a lungo termine, ma l'angioplastica garantisce un miglior controllo pressorio, effetto che

potrebbe essere limitato ai pazienti con stenosi aterosclerotica bilaterale delle arterie renali. Le evidenze su altri outcome sono deboli. Poiché gli studi valutati non esaminavano specificatamente pazienti con rapido deterioramento clinico che potrebbero necessitare di un intervento urgente, le nostre conclusioni non si applicano a questo rilevante sottogruppo di pazienti."<sup>143</sup>

**Spiegazione.** Gli autori dovrebbero fornire una sintesi breve ed equilibrata della tipologia e dei risultati della revisione. Talora occorre segnalare gli outcome per cui sono stati trovati pochi dati, o addirittura nessuno, per la loro potenziale rilevanza per decisioni di politica sanitaria e per pianificare la ricerca futura. Ad esempio, dovrebbe essere riportata l'applicabilità dei risultati della revisione a differenti tipologie di pazienti, popolazioni e setting. Benché non ci siano modalità standardizzate per valutare l'applicabilità su popolazioni diverse, esistono alcuni riferimenti<sup>153</sup>. A volte gli autori assegnano formalmente dei punteggi, oppure valutano l'insieme delle evidenze inserite nella revisione e possono presentare la forza delle raccomandazioni correlata alla qualità delle evidenze (es. metodo GRADE)<sup>10</sup>.

È necessario che gli autori tengano presente che la significatività statistica dell'effetto non sempre indica la rilevanza clinica o per le politiche sanitarie. Analogamente, un risultato statisticamente non significativo non dimostra sempre l'inefficacia di un trattamento. Gli autori, oltre ai trade-off, dovrebbero idealmente definire come i risultati relativi all'outcome principale potrebbero portare differenti stakeholders a prendere decisioni diverse. Ad esempio, pazienti e professionisti sanitari potrebbero essere interessati soprattutto a interventi sanitari che hanno la maggiore probabilità di arrecare un beneficio con effetti avversi accettabili, mentre decisori e amministratori potrebbero dare valore all'impatto organizzativo e all'uso delle risorse. Infine, autori accorti considerano sia i fattori rilevanti per trasferire le evidenze in setting differenti, sia quelli che possono modificare la stima dell'effetto riportato nella revisione<sup>153</sup>.

### Item 25. Limiti

Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias).

**Esempi.** *A livello di outcome:* "La meta-analisi riportata aggrega i dati di diversi studi per stimare gli effetti del trattamento con maggiore precisione rispetto al singolo studio. Il suo limite principale, come in tutte le meta-analisi, è che la popolazione dei pazienti, il regime di trattamento antibiotico e la definizione degli outcome non sono uguali tra i diversi studi."<sup>154</sup>

*A livello di studio e di revisione:* "Il nostro studio ha diversi limiti. La qualità degli studi inclusi era variabile. La randomizzazione era adeguata in tutti i trial; tuttavia in

7 studi non si affermava esplicitamente che l'analisi dei dati era effettuata secondo il principio dell'*intention-to-treat*, con potenziale sovrastima dell'effetto del trattamento; inoltre, non possiamo valutare la qualità di 4/5 trial riportati come abstract. Le analisi non identificavano un'associazione tra i criteri di qualità dei trial e il rischio di risanguinamento e la dimensione dell'effetto rimaneva statisticamente significativa anche quando i trial riportati come abstract venivano esclusi.

Il bias di pubblicazione potrebbe essere una causa dell'effetto osservato. I trial più piccoli sono, in genere, analizzati con minor rigore metodologico rispetto a studi di dimensioni maggiori e un funnel plot asimmetrico suggerisce che i reporting selettivi potrebbero aver sovrastimato la dimensione dell'effetto nei piccoli trial.<sup>155</sup>

**Spiegazione.** La discussione sui limiti della revisione dovrebbe affrontare la validità (es. rischio di bias), il reporting (informatività) degli studi inclusi, i limiti del processo di revisione e la sua generalizzabilità (applicabilità). È utile ai lettori sapere se gli studi erano influenzati da elevato rischio di bias, se le stime dell'effetto dell'intervento erano troppo imprecise o se c'erano dati mancanti su numerosi partecipanti o su outcome rilevanti. I limiti del processo di revisione possono includere restrizioni nella ricerca bibliografica (es. solo in lingua inglese) e qualsiasi difficoltà nella selezione e valutazione critica degli studi e nel processo di meta-analisi. Ad esempio, report scadenti o incompleti nel disegno dello studio, nella popolazione dei pazienti e nell'intervento possono influenzare negativamente interpretazione e sintesi degli studi inclusi<sup>84</sup>. L'applicabilità della revisione può essere compromessa se: esistono dati limitati per alcune popolazioni o sottogruppi specifici nei quali gli interventi valutati possono avere effetti diversi; solo pochi studi valutano gli outcome principali; numerosi dati si riferiscono a un intervento o un confronto obsoleto; esiste una forte dipendenza dal *data entry* dei valori mancanti, al fine di realizzare le stime di sintesi (item 14).

### Item 26. Conclusioni

Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura.

**Esempio.** *Implicazioni per la pratica:* "Tra il 1995 e il 1997 sono state pubblicate 5 differenti meta-analisi sull'effetto della profilassi antibiotica su infezioni e mortalità. Tutte hanno confermato una significativa riduzione delle infezioni, ma l'entità dell'effetto è variabile tra le diverse revisioni. L'impatto stimato sulla mortalità totale era meno evidente e ha generato molte controversie sulla costo-efficacia della profilassi antibiotica. Tuttavia, solo una tra le 5 revisioni disponibili suggeriva una debole associazione tra infezioni respiratorie e mortalità, verosimilmente per insufficiente potenza statistica."

*Implicazioni per la ricerca:* "Un prossimo step logico per i trial futuri potrebbe essere il confronto di questo protocollo con un regime antibiotico per via sistemica, per verificare se il farmaco topico può essere eliminato. Abbiamo già identificato 6 di questi trial, ma il numero totale di pazienti arruolati (n=1056) è troppo basso per poter essere ragionevolmente certi che i due trattamenti siano egualmente efficaci. Pertanto, se l'ipotesi è meritevole di essere valutata sono necessari trial controllati randomizzati di maggiori dimensioni che, tuttavia, potrebbero non risolvere i rilevanti problemi di resistenza antibiotica conseguenti al trattamento. Per fornire una risposta soddisfacente, potrebbero essere necessari studi con disegno differente. Anche se una discussione dettagliata esula dagli scopi di questo articolo, sarebbe utile pianificare trial dove l'unità di randomizzazione sia costituita dalle terapie intensive, e non dal paziente, monitorando per lungo tempo gli episodi di antibiotico-resistenza."<sup>156</sup>

**Spiegazione.** Talvolta le revisioni sistematiche riportano conclusioni troppo ottimistiche<sup>157</sup> o non considerano gli effetti avversi così attentamente come i benefici, sebbene alcune evidenze documentano che queste criticità stanno diminuendo<sup>158</sup>. Se non è possibile trarre conclusioni perché ci sono pochi studi affidabili o poche certezze, gli autori devono dichiararlo esplicitamente: un risultato del genere è altrettanto rilevante che scoprire effetti consistenti in diversi grandi studi.

Gli autori dovrebbero correlare i risultati della revisione con altre evidenze perché questo aiuta i lettori a interpretare meglio i risultati: ad esempio, sullo stesso argomento possono esserci altre revisioni sistematiche che hanno utilizzato metodi differenti o che hanno affrontato quesiti leggermente diversi<sup>159,160</sup>. Analogamente possono essere disponibili rilevanti informazioni aggiuntive per i decisori, quali la costo-efficacia degli interventi (es. health technology assessment). Gli autori possono discutere i risultati delle loro revisioni nel contesto delle evidenze disponibili rispetto ad altri interventi.

Consigliamo agli autori anche di formulare esplicite raccomandazioni per la ricerca futura. In un campione di 2.535 revisioni Cochrane, l'82% includeva raccomandazioni per la ricerca futura con interventi specifici, il 30% suggeriva il tipo appropriato dei partecipanti e il 52% nuove misure di outcome<sup>161</sup>. Anche se non esistono simili valutazioni nelle revisioni sistematiche pubblicate nelle riviste biomediche, è verosimile che le raccomandazioni per la ricerca siano molto meno frequenti.

La ricerca clinica non dovrebbe essere pianificata senza conoscere tutte le ricerche simili già condotte<sup>162</sup>: tuttavia le evidenze dimostrano che non è ancora così, perché molti autori non prevedono una revisione sistematica quando disegnano i loro studi primari<sup>163</sup>. Noi ribadiamo il grande potenziale delle revisioni sistematiche per guidare la futura ricerca clinica.

### FINANZIAMENTO

#### Item 27: Fonti di finanziamento

Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica.

**Esempi.** “La sintesi delle evidenze su cui si basa questo articolo è stata finanziata dal *Centers for Disease Control and Prevention for the Agency for Healthcare Research and Quality* e dall’*U.S. Prevention Services Task Force*.”<sup>164</sup>

“Ruolo dei finanziatori: i finanziatori non hanno avuto nessun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati, nella stesura del report o nella decisione di sottomettere il lavoro per la pubblicazione, né hanno alcuna responsabilità dei contenuti.”<sup>165</sup>

**Spiegazione.** Analogamente ad altri studi, gli autori delle revisioni sistematiche devono dichiarare tutti i finanziamenti ottenuti per realizzare la revisione, oppure dichiarare che non è stata finanziata. Lexchin et coll.<sup>166</sup> hanno osservato che gli outcome di trial randomizzati e meta-analisi finanziati dall’industria farmaceutica, rispetto agli studi che hanno altre fonti di finanziamento, favoriscono più frequentemente il prodotto dello sponsor. Altri studi hanno riportato risultati simili<sup>167,168</sup>. Dati analoghi suggeriscono che simili bias possono influenzare le conclusioni delle revisioni sistematiche.<sup>169</sup>

Considerato il ruolo potenziale delle revisioni sistematiche nel processo decisionale, riteniamo che gli autori debbano garantire la massima trasparenza su eventuali finanziamenti, se presenti, e sul ruolo dei finanziatori. Talvolta i finanziatori forniscono specifici servizi (es. un bibliotecario per completare la ricerca bibliografica o l’accesso a database commerciali non disponibili ai revisori). Qualsiasi livello di finanziamento o di servizi forniti deve essere dichiarato. Gli autori devono anche riportare se i finanziatori hanno avuto un ruolo, di qualsiasi genere, nella conduzione o nel reporting della revisione. Oltre agli aspetti relativi al finanziamento, gli autori devono riportare qualsiasi conflitto di interesse reale o percepito relativo al loro ruolo o a quello dei finanziatori<sup>170</sup>.

In una survey condotta su 300 revisioni sistematiche pubblicate nel novembre 2004, la fonte di finanziamento non era riportata nel 41% dei casi<sup>3</sup>. Solo una piccola percentuale di revisioni (2%) riportavano finanziamenti da organizzazioni commerciali, ma la percentuale potrebbe essere più alta<sup>171</sup>.

#### Considerazioni aggiuntive per le revisioni sistematiche di studi sperimentali non randomizzati o di altre tipologie di revisioni sistematiche

Il PRISMA Statement e questo documento di spiegazione ed elaborazione riguardano principalmente le revisioni sistematiche di trial randomizzati. Altri disegni di studio, inclusi i trial non randomizzati, gli studi quasi sperimentali e le *interrupted time series* vengono inclusi in alcune

revisioni sistematiche che valutano l’efficacia degli interventi sanitari<sup>172,173</sup>. Le metodologie di queste revisioni possono differire notevolmente rispetto alla ricerca bibliografica, all’estrazione dei dati, alla valutazione del rischio di bias e ai metodi di analisi. Pertanto i requisiti del loro reporting possono essere differenti da quanto descritto. Un principio utile per gli autori di revisioni sistematiche è quello di garantire un reporting chiaro e trasparente, per consentire ai lettori sia di giudicare criticamente le evidenze disponibili, sia di riprodurre o aggiornare la ricerca.

In alcune revisioni sistematiche gli autori accedono ai dati grezzi dai ricercatori originali per calcolare le statistiche cumulative: si tratta delle cosiddette revisioni sistematiche dei dati di pazienti/partecipanti individuali<sup>40,41</sup>. Queste meta-analisi possono anche essere condotte raccogliendo prospettivamente i dati, piuttosto che recuperando retrospettivamente quelli esistenti. Anche in questi casi sono necessarie informazioni aggiuntive sui metodi. Esistono altre tipologie di revisioni sistematiche: le revisioni realistiche hanno lo scopo di determinare come programmi complessi funzionano in specifici contesti e setting<sup>174</sup>; le meta-revisioni narrative si prefiggono di spiegare evidenze complesse tramite mappatura e confronto di diverse trame/racconti omnicomprensive<sup>175</sup>. Le *network meta-analyses*, note anche come meta-analisi di trattamenti multipli, possono essere utilizzate per analizzare i dati da confronti di numerosi trattamenti diversi<sup>176,177</sup>. Utilizzano confronti diretti e indiretti e possono essere usate per confrontare interventi sanitari non comparati direttamente negli studi primari.

Riteniamo che i problemi evidenziati in questo articolo siano rilevanti per assicurare trasparenza e comprensibilità sia dei metodi utilizzati, sia dei limiti delle informazioni presentate in revisioni sistematiche di tipologia differente. Ci auguriamo che il PRISMA possa costituire la base per elaborare linee guida più dettagliate per revisioni sistematiche di altri tipi di ricerca, inclusi gli studi di accuratezza diagnostica e quelli epidemiologici.

#### Discussione

Il PRISMA Statement è stato sviluppato secondo un approccio per sviluppare le linee guida per il reporting che si è evoluto nel corso degli anni<sup>178</sup>. L’obiettivo complessivo del PRISMA è di garantire maggiore chiarezza e trasparenza del reporting delle revisioni sistematiche e i dati più recenti indicano un’assoluta necessità di questa guida<sup>3</sup>. Il PRISMA non è uno strumento per valutare la qualità delle revisioni sistematiche e non deve essere usato con questo scopo. Questo documento di spiegazione e elaborazione è stato sviluppato per facilitare la comprensione, l’adozione e la disseminazione del PRISMA Statement, fornendo a chi è interessato a condurre e riportare le revisioni sistematiche un modello di riferi-

mento e un format simile a quello utilizzato da analoghi documenti esplicativi<sup>17,18,19</sup>. Indubbiamente, seguire la checklist del PRISMA può aumentare il numero di parole di una revisione sistematica; tuttavia, riteniamo che il beneficio per i lettori di potere valutare criticamente un report chiaro, completo e trasparente di una revisione sistematica sia superiore all'eventuale aumento di lunghezza del report.

Se il PRISMA ha l'obiettivo di ridurre il rischio di un reporting inadeguato delle revisioni sistematiche, migliorando chiarezza e trasparenza del loro metodo di conduzione, abbiamo pochi dati per affermare in maniera definitiva se questo "intervento" raggiungerà l'obiettivo dichiarato. Un precedente tentativo di valutare QUOROM statement non è stato completato con successo<sup>178</sup>: infatti, la sua pubblicazione è stata ritardata per due anni mentre un gruppo di ricerca cercava di valutarne l'efficacia con un trial randomizzato e controllato che prevedeva la partecipazione di 8 riviste maggiori. Sfortunatamente il trial non è stato completato per un problema di reclutamento (David Moher, comunicazione personale). Altri metodi di valutazione dovrebbero essere più semplici da condurre: una survey su 139 revisioni sistematiche in area critica<sup>179</sup> suggerisce che la loro qualità è migliorata dopo la pubblicazione del QUOROM.

Se il PRISMA Statement sarà supportato e adottato dalle riviste, analogamente ad altre linee guida<sup>17,18,19,180</sup>, il reporting delle revisioni sistematiche dovrebbe migliorare. Ad esempio, numerosi studi hanno valutato se l'uso del CONSORT migliora realmente il reporting dei trial controllati randomizzati e una loro revisione sistematica<sup>181</sup> dimostra che l'uso del CONSORT si associa al miglioramento del reporting di alcuni item, quali l'occultamento dell'assegnazione. Ci proponiamo di valutare il beneficio (es. migliorare il reporting) e i possibili effetti avversi (es. aumento della lunghezza del testo) del PRISMA e incoraggiamo altri ricercatori a fare altrettanto.

Anche se non abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura per realizzare la checklist del PRISMA – e questo rappresenta sicuramente un limite del nostro sforzo – il PRISMA è stato sviluppato utilizzando un approccio il più possibile *evidence-based*. Nella checklist sono stati inclusi gli item per i quali c'era evidenza che la mancata inclusione avrebbe aumentato il rischio di bias o che erano necessari per valutare l'affidabilità di una revisione. Mantenere il PRISMA aggiornato e il più possibile basato sulle evidenze richiede una regolare sorveglianza della letteratura che aumenta rapidamente. A oggi, il Cochrane Methodology Register contiene oltre 11.000 record relativi alla conduzione e al reporting delle revisioni sistematiche e di altre valutazioni di assistenza sanitaria e sociale. Per alcuni item della checklist quali il riportare l'abstract (item 2), ab-

biamo utilizzato evidenze da altre fonti, ritenendo che questi aspetti siano generalizzabili alle revisioni sistematiche. Questo anche per altri item dove mancano le evidenze (es. se un esercizio di addestramento migliora accuratezza e affidabilità dell'estrazione dei dati). Speriamo che il PRISMA agisca come "catalizzatore" per aiutare a generare ulteriori evidenze da utilizzare nelle future revisioni della checklist.

Sono trascorsi oltre 10 anni tra lo sviluppo del QUOROM e il suo aggiornamento, il PRISMA Statement: ci proponiamo di aggiornare il PRISMA più frequentemente. Speriamo che l'implementazione del PRISMA sia più efficace rispetto al QUOROM. Ci sono almeno due ragioni per essere ottimisti: innanzitutto, le revisioni sistematiche sono sempre più utilizzate sia dai professionisti sanitari per informare la loro pratica clinica, sia dai decisori per informare le strategie di politica sanitaria e gli indirizzi della ricerca futura. In secondo luogo, ci aspettiamo i benefici dallo sviluppo dell'EQUATOR Network, di seguito descritto.

Sviluppare qualsiasi linea guida per il reporting richiede considerevoli sforzi, esperienza e competenza. Alcune linee guida per il reporting hanno avuto successo grazie a sforzi individuali<sup>17,18,19</sup>, ma è verosimile che altri professionisti siano interessati a svilupparne di nuove ma hanno poco tempo, esperienza o conoscenze per farlo in maniera adeguata. L'EQUATOR (*Enhancing the Quality and Transparency Of health Research*) Network ha l'obiettivo di aiutare individui e gruppi come punto di riferimento internazionale per sviluppare linee guida, a prescindere dall'argomento<sup>7,180,182</sup>. L'obiettivo generale dell'EQUATOR Network è di migliorare la qualità del reporting di tutta la ricerca sanitaria attraverso lo sviluppo e la traduzione delle linee guida per il reporting. Il network, inoltre, vuole implementare una vasta presenza sul web sviluppando e mantenendo un centro di risorse di strumenti e informazioni per il reporting della ricerca ([www.equator-network.org](http://www.equator-network.org)). Incoraggiamo le riviste biomediche e i gruppi editoriali, quali la *World Association of Medical Editors* e l'*International Committee of Medical Journal Editors*, ad approvare il PRISMA Statement, analogamente ad altre linee guida per il reporting quali il CONSORT Statement. Incoraggiamo altresì gli editori delle riviste biomediche a supportare il PRISMA aggiornando le istruzioni per gli autori, inserendo l'indirizzo web del PRISMA e aumentando la consapevolezza attraverso specifiche azioni editoriali.

### MATERIALE SUPPLEMENTARE

**Figura S1.** Diagramma di flusso per una revisione sistematica

**Testo S1.** Checklist per il reporting di una revisione sistematica o una meta analisi

### Ringraziamenti

Hanno contribuito a questo lavoro: Doug Altman, DSc, Centre for Statistics in Medicine (Oxford, UK); Gerd Antes, PhD, University Hospital Freiburg (Friburgo, Germania); David Atkins, MD, MPH, Health Services Research and Development Service, Veterans Health Administration (Washington, D. C., USA); Virginia Barbour, MRCP, DPhil, PLoS Medicine (Cambridge, UK); Nick Barrowman, PhD, Children's Hospital of Eastern Ontario (Ottawa, Canada); Jesse A. Berlin, ScD, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development (Titusville, New Jersey, USA); Jocalyn Clark, PhD, PLoS Medicine (al momento della stesura, BMJ, London, UK); Mike Clarke, PhD, UK Cochrane Centre (Oxford, UK) and School of Nursing and Midwifery, Trinity College (Dublino, Irlanda); Deborah Cook, MD, Departments of Medicine, Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University (Hamilton, Canada); Roberto D'Amico, PhD, Università di Modena e Reggio Emilia (Modena, Italia) and Centro Cochrane Italiano, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Milano, Italia); Jonathan J. Deeks, PhD, University of Birmingham (Birmingham, UK); P. J. Devereaux, MD, PhD, Departments of Medicine, Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University (Hamilton, Canada); Kay Dickersin, PhD, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (Baltimora, Maryland, USA); Matthias Egger, MD, Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern (Berna, Svizzera); Edzard Ernst, MD, PhD, FRCP, FRCP(Edin), Peninsula Medical School (Exeter, UK); Peter C. Gøtzsche, MD, MSc, The Nordic Cochrane Centre (Copenaghen, Danimarca); Jeremy Grimshaw, MBChB, PhD, FRCFP, Ottawa Hospital Research Institute (Ottawa, Canada); Gordon Guyatt, MD, Departments of Medicine, Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University (Hamilton, Canada); Julian Higgins, PhD, MRC Biostatistics Unit (Cambridge, UK); John P. A. Ioannidis, MD, University of Ioannina Campus (Ioannina, Grecia); Jos Kleijnen, MD, PhD, Kleijnen Systematic Reviews Ltd (York, UK) and School for Public Health and Primary Care (CAPHRI), University of Maastricht (Maastricht, Paesi Bassi); Tom Lang, MA, Tom Lang Communications and Training (Davis, California, USA); Alessandro Liberati, MD, Università di Modena e Reggio Emilia (Modena, Italia) e Centro Cochrane Italiano, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Milano, Italia); Nicola Magrini, MD, NHS Centre for the Evaluation of the Effectiveness of Health Care – CeVEAS (Modena, Italia); David McNamee, PhD, The Lancet (Londra, UK); Lorenzo Moja, MD, MSc, Centro Cochrane Italiano, Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Milano, Italia); David Moher, PhD, Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute (Ottawa, Canada); Cynthia Mulrow, MD, MSc, Annals of Internal Medicine (Philadelphia, Penn-

sylvania, USA); Maryann Napoli, Center for Medical Consumers (New York, New York, USA); Andy Oxman, MD, Norwegian Health Services Research Centre (Oslo, Norvegia); Ba' Pham, MMath, Toronto Health Economics and Technology Assessment Collaborative (Toronto, Canada) (al momento del primo meeting del gruppo, GlaxoSmithKline Canada, Mississauga, Canada); Drummond Rennie, MD, FRCP, FACP, University of California San Francisco (San Francisco, California, USA); Margaret Sampson, MLIS, Children's Hospital of Eastern Ontario (Ottawa, Canada); Kenneth F. Schulz, PhD, MBA, Family Health International (Durham, North Carolina, USA); Paul G. Shekelle, MD, PhD, Southern California Evidence Based Practice Center (Santa Monica, California, USA); Jennifer Tetzlaff, BSc, Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute (Ottawa, Canada); David Tovey, FRCGP, The Cochrane Library, Cochrane Collaboration (Oxford, UK) (at the time of the first meeting of the group, BMJ, Londra, UK); Peter Tugwell, MD, MSc, FR-CPC, Institute of Population Health, University of Ottawa (Ottawa, Canada). Lorenzo Moja ha contribuito alla preparazione e ai diversi aggiornamenti del manoscritto e assistito alla preparazione della bibliografia. Alessandro Liberati è il garante del manoscritto.

### CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Hanno letto e soddisfano i criteri ICMJE per l'authorship: AL DGA JT CM PCG JPAI MC PJD JK DM. Hanno redatto la prima bozza dell'articolo: AL DGA JT JPAI DM. Hanno contribuito alla stesura dell'articolo: AL DGA JT CM PCG JPAI MC PJD JK DM. Ideazione e disegno del documento di spiegazione ed elaborazione: AL DGA JT DM. Concordano con le raccomandazioni: AL DGA JT CM PCG JPAI MC PJD JK DM.

### NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha sostenuto la traduzione italiana dell'articolo senza alcun supporto istituzionale o commerciale.

### TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

#### Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta, Fondazione GIMBE

#### Coordinamento editoriale

Marco Mosti, Fondazione GIMBE

#### Traduzione

Elena Cottafava, Fondazione GIMBE

Fabio D'Alessandro, Istituto Ortopedico Rizzoli

Cristiana Forni, Istituto Ortopedico Rizzoli

#### Revisione editoriale

Roberto Luceri, Fondazione GIMBE

Manuela Sola, Fondazione GIMBE

### BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Institutes of Health Research. Randomized controlled trials registration/application checklist. December 2006.
2. Young C, Horton R. Putting clinical trials into context. *Lancet*. 2005;366:107-8.
3. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4:e78.
4. Dixon E, Hameed M, Sutherland F, Cook DJ, Doig C. Evaluating metaanalyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg*. 2005;241:450-9.
5. Hemels ME, Vicente C, Sadri H, Masson MJ, Einarson TR. Quality assessment of meta-analyses of RCTs of pharmacotherapy in major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:477-84.
6. Wen J, Ren Y, Wang L, Li Y, Liu Y, Zhou M, et al. The reporting quality of meta-analyses improves: a random sampling study. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:770-5.
7. Moher D, Simera I, Schulz KF, Hoey J, Altman DG. Helping editors, peer reviewers and authors improve the clarity, completeness and transparency of reporting health research [Editorial]. *BMC Med*. 2008;6:13.
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354:1896-900.
9. Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. Chapter 1: What is a systematic review? In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile a: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
11. Higgins JPT, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.0.0. The Cochrane Collaboration; updated February 2008. Disponibile a: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; the PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264-9.
13. Atkins D, Fink K, Slutsky J; Agency for Healthcare Research and Quality. Better information for better health care: the Evidence-based Practice Center program and the Agency for Healthcare Research and Quality. *Ann Intern Med*. 2005;142:1035-41.
14. Helfand M, Balshem H. Principles for developing guidance: AHRQ and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:484-90.
15. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile a: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
16. Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care*. York, UK: University of York; 2009. Disponibile a: [www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
17. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al; CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-94.
18. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2003;138:W1-12.
19. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007;147:W163-94.
20. Barker A, Maratos EC, Edmonds L, Lim E. Recurrence rates of videoassisted thoracoscopic versus open surgery in the prevention of recurrent pneumothoraces: a systematic review of randomised and non-randomised trials. *Lancet*. 2007;370:329-35.
21. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842-57.
22. Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:68.
23. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
24. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet*. 2008;371:281-3.
25. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5:e20.
26. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med*. 1990;113:69-76.
27. Mulrow CD, Thacker SB, Pugh JA. A proposal for more informative abstracts of review articles. *Ann Intern Med*. 1988;108:613-5.
28. Froom P, Froom J. Deficiencies in structured medical abstracts. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:591-4.
29. Hartley J. Clarifying the abstracts of systematic literature reviews. *Bull Med Libr Assoc*. 2000;88:332-7.
30. Hartley J, Sydes M, Blurton A. Obtaining information accurately and quickly: are structured abstract more efficient? *Journal of Information Science*. 1996;22:349-56.
31. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the

- reporting of clinical trials. A survey of three medical journals. *N Engl J Med.* 1987;317:426-32.
32. Taddio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Ilersich AL, Einarson TR. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the *British Medical Journal*, the *Canadian Medical Association Journal* and the *Journal of the American Medical Association*. *CMAJ.* 1994;150:1611-5.
33. Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:719-26.
34. James MT, Conley J, Tonelli M, Manns BJ, MacRae J, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med.* 2008;148:596-605.
35. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997;127:380-7.
36. Gøtzsche PC. Why we need a broad perspective on meta-analysis. It may be crucially important for patients [Editorial]. *BMJ.* 2000;321:585-6.
37. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2004;57:35-43.
38. Brunton G, Green S, Higgins JPT, Kjeldstrøm M, Jackson N, Oliver JS. Chapter 2: Preparing a Cochrane review. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile a: Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
39. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Systematic reviews of trials and other studies. *Health Technol Assess.* 1998;2:1-276.
40. Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, O'Brien TR; International Metaanalysis of HIV Host Genetics. Commentary: meta-analysis of individual participants' data in genetic epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2002;156:204-10.
41. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med.* 1995;14:2057-79.
42. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291:2457-65.
43. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS ONE.* 2008;3:e3081.
44. Silagy CA, Middleton P, Hopewell S. Publishing protocols of systematic reviews: comparing what was done to what was planned. *JAMA.* 2002;287:2831-4.
45. Centre for Reviews and Dissemination research projects. York, UK: University of York; 2009. Disponibile a: [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
46. The Joanna Briggs Institute protocols & work in progress. 2009. Disponibile a: <http://joannabriggs.org>. Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
47. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med.* 2006;166:161-6.
48. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Abbate A, Testa L, Remigi E, Burzotta F, et al. Compliance with QUOROM and quality of reporting of overlapping meta-analyses on the role of acetylcysteine in the prevention of contrast associated nephropathy: case study. *BMJ.* 2006;332:202-9.
49. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Metaanalyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med.* 1987;316:450-5.
50. Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, Noreddin A, Taback SP, Moffatt ME, et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003775.
51. Egger M, Zellweger-Zähner 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.
52. Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol.* 1995;48:159-63.
53. Ju'ni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol.* 2002;31:115-23.
54. Moher D, Pham B, Klassen TP, Schulz KF, Berlin JA, Jadad AR, et al. What contributions do languages other than English make on the results of meta-analyses? *J Clin Epidemiol.* 2000;53:964-72.
55. Pan Z, Trikalinos TA, Kavvoura FK, Lau J, Ioannidis JP. Local literature bias in genetic epidemiology: an empirical evaluation of the Chinese literature. *PLoS Med.* 2005;2:e334.
56. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in metaanalyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:MR000010.
57. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ.* 2003;326:1171-3.
58. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ.* 2000;320:1574-7.
59. Gøtzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross sectional study. *BMJ.* 2006;333:231-4.
60. Bhandari M, Devereaux PJ, Guyatt GH, Cook DJ, Swiontkowski MF, Sprague S, et al. An observational study of orthopaedic abstracts and subsequent full-text publications. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A:615-21.
61. Rosmarakis ES, Soteriades ES, Vergidis PI, Kasiakou SK, Falagas ME. From conference abstract to full paper: differences between data presented in conferences and journals. *FASEB J.* 2005;19:673-80.
62. Toma M, McAlister FA, Bialy L, Adams D, Vandermeer B, Armstrong PW. Transition from meeting abstract to full-length journal article for randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:1281-7.
63. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S; Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med.* 2004;18:418-31.
64. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A

- survival analysis. *Ann Intern Med.* 2007;147:224-33.
65. Bergerhoff K, Ebrahim S, Paletta G. Do we need to consider 'in process citations' for search strategies? [Abstract]. 12th Cochrane Colloquium, Ottawa, Ontario, Canada, 2-6 October 2004. Disponibile a: [www.cochrane.org/colloquia/abstracts/ottawa/P-039.htm](http://www.cochrane.org/colloquia/abstracts/ottawa/P-039.htm). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
66. Zhang L, Sampson M, McGowan J. Reporting of the role of expert searcher in Cochrane reviews. *Evidence Based Library and Information Practice.* 2006;1:3-16.
67. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008;358:252-60.
68. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD001090.
69. Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J; Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Info Libr J.* 2006;23:3-12.
70. Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol.* 2009.
71. Flores-Mir C, Major MP, Major PW. Search and selection methodology of systematic reviews in orthodontics (2000-2004). *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130:214-7.
72. Major MP, Major PW, Flores-Mir C. An evaluation of search and selection methods used in dental systematic reviews published in English. *J Am Dent Assoc.* 2006;137:1252-7.
73. Major MP, Major PW, Flores-Mir C. Benchmarking of reported search and selection methods of systematic reviews by dental speciality. *Evid Based Dent.* 2007;8:66-70.
74. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2005;294:1664-70.
75. Edwards P, Clarke M, DiGiuseppi C, Pratap S, Roberts I, Wentz R. Identification of randomized controlled trials in systematic reviews: accuracy and reliability of screening records. *Stat Med.* 2002;21:1635-40.
76. Cooper HM, Ribble RG. Influences on the outcome of literature searches for integrative research reviews. *Science Communication.* 1989;10:179-201.
77. Mistiaen P, Poot E. Telephone follow-up, initiated by a hospital-based health professional, for postdischarge problems in patients discharged from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004510.
78. Jones AP, Remington T, Williamson PR, Ashby D, Smyth RL. High prevalence but low impact of data extraction and reporting errors were found in Cochrane systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:741-2.
79. Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrøm M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004002.
80. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ.* 1997;315:635-40.
81. von Elm E, Poglia G, Walder B, Tramer MR. Different patterns of duplicate publication: an analysis of articles used in systematic reviews. *JAMA.* 2004;291: 974-80.
82. Gøtzsche PC. Multiple publication of reports of drug trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36:429-32.
83. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004753.
84. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ.* 2008;336:1472-4.
85. Tracz MJ, Sideras K, Bolonča ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2011-6.
86. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2000;321:73-7.
87. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol.* 2006;163: 493-501.
88. Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gøtzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol.* 2007;36:847-57.
89. Moja LP, Telaro E, D'Amico R, Moschetti I, Coe L, Liberati A. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ.* 2005;330:1053.
90. Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Technol Assess Health Care.* 1996;12:195-208.
91. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol.* 2007;36:666-76.
92. Greenland S. Invited commentary: a critical look at some popular metaanalytic methods. *Am J Epidemiol.* 1994;140:290-6.
93. Ju'ni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ.* 2001;323:42-6.
94. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ.* 1998;317: 1185-90.
95. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, Schmid CH, Ioannidis JP, Wang C, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in metaanalyses of randomized controlled trials. *JAMA.* 2002;287:2973-82.
96. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;331:313-21.
97. Devereaux PJ, Bhandari M, Montori VM, Manns BJ, Ghali WA, Guyatt GH. Double blind, you are the weakest link—good-bye! [Editorial]. *ACP J Club.* 2002;136:A11.
98. van Nieuwenhoven CA, Buskens E, van Tiel FH, Bonten MJ.



- Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2001; 286:335-40.
99. Guyatt GH, Cook D, Devereaux PJ, Meade M, Straus S. Therapy. In: Rennie D, Guyatt G, eds. *Users' Guides to the Medical Literature*. Chicago: AMA Pr; 2002:55-79.
100. Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. *N Engl J Med*. 1979;301:1410-2.
101. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:2203-9.
102. Guyatt GH, Devereaux PJ. Therapy and validity: the principle of intention-to-treat. In: Guyatt GH, Rennie DR, eds. *Users' Guides to the Medical Literature*. Chicago: AMA Press; 2002:267-73.
103. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group [Letter]. *Lancet*. 1997;350:185-6.
104. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
105. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2005-11.
106. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14:181-8.
107. Bobat R, Coovadia H, Stephen C, Naidoo KL, McKerrow N, Black RE, et al. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1862-7.
108. Deeks JJ, Altman DG. Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic Reviews in Healthcare: Meta-Analysis in Context*. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 2001.
109. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med*. 2002;21:1575-600.
110. Engels EA, Schmid CH, Terrin N, Olkin I, Lau J. Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis: an empirical study of 125 meta-analyses. *Stat Med*. 2000;19:1707-28.
111. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007;8:16.
112. Michiels S, Piedbois P, Burdett S, Syz N, Stewart L, Pignon JP. Metaanalysis when only the median survival times are known: a comparison with individual patient data results. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21:119-25.
113. Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;117:596-606.
114. Jones M, Schenkel B, Just J, Fallowfield L. Epoetin alfa improves quality of life in patients with cancer: results of metaanalysis. *Cancer*. 2004;101:1720-32.
115. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002;31:140-9.
116. Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:769-73.
117. Wiebe N, Vandermeer B, Platt RW, Klassen TP, Moher D, Barrowman NJ. A systematic review identifies a lack of standardization in methods for handling missing variance data. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:342-53.
118. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD003974.
119. Shekelle PG, Morton SC, Maglione M, Suttrop M, Tu W, Li Z, et al. Pharmacological and surgical treatment of obesity. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004:1-6.
120. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomized trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ*. 2005;330: 753.
121. Williamson PR, Gamble C. Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Med*. 2005;24:1547-61.
122. Williamson PR, Gamble C, Altman DG, Hutton JL. Outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 2005;14:515-24.
123. Ioannidis JP, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ*. 2007;176:1091-6.
124. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2046-56.
125. Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. Publication and related biases. *Health Technol Assess*. 2000;4:1-115.
126. Schmid CH, Stark PC, Berlin JA, Landais P, Lau J. Meta-regression detected associations between heterogeneous treatment effects and study-level, but not patient-level, factors. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:683-97.
127. Higgins JP, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat Med*. 2004;23:1663-82.
128. Thompson SG, Higgins JP. Treating individuals 4: can meta-analysis help target interventions at individuals most likely to benefit? *Lancet*. 2005;365:341-6.
129. Uitterhoeve RJ, Vernooij M, Litjens M, Potting K, Bensing J, De Mulder P, et al. Psychosocial interventions for patients with advanced cancer – a systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2004;91:1050-62.
130. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med*. 2007;147:553-62.
131. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998; 316:61-6.
132. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ*. 1992;305:15-9.
133. Hind D, Booth A. Do health technology assessments

comply with QUOROM diagram guidance? An empirical study. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:49.

134. Curioni C, Andre' C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD006162.

135. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:858-65.

136. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:888-95.

137. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701-4.

138. Altman DG, Cates C. The need for individual trial results in reports of systematic reviews [Rapid Response]. *BMJ.* Published 25 October 2001. Disponibile a: [www.bmj.com/rapid-response/2011/10/28/need-individual-trial-results-reports-systematic-reviews](http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/28/need-individual-trial-results-reports-systematic-reviews). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.

139. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Maric K, Tendal B. Data extraction errors in meta-analyses that use standardized mean differences. *JAMA.* 2007;298:430-7.

140. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ.* 2001;322:1479-80.

141. Papanikolaou PN, Ioannidis JP. Availability of large-scale evidence on specific harms from systematic reviews of randomized trials. *Am J Med.* 2004;117: 582-9.

142. Duffett M, Choong K, Ng V, Randolph A, Cook DJ. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2007;11:R66.

143. Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2006;145:901-12.

144. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:244.

145. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ.* 2007;335:914-6.

146. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, et al. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:1308-16.

147. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008;5:e45.

148. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bu'rgi E, Bu'rgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007;146:580-90.

149. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD003774.

150. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med.* 2002;21:1559-73.

151. Chan AW, Krolez-Jeric' K, Schmid I, Altman DG. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian

Institutes of Health Research. *CMAJ.* 2004;171:735-40.

152. Hahn S, Williamson PR, Hutton JL, Garner P, Flynn EV. Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. *Stat Med.* 2000;19:3325-36.

153. Green LW, Glasgow RE. Evaluating the relevance, generalization, and applicability of research: issues in external validation and translation methodology. *Eval Health Prof.* 2006;29:126-53.

154. Liberati A, D'Amico R, Pifferi, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD000022.

155. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Ban˜ares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:109-22.

156. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;316:1275-85.

157. Olsen O, Middleton P, Ezzo J, Gøtzsche PC, Hadhazy V, Herxheimer A, et al. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ.* 2001; 323:829-32.

158. Hopewell S, Wolfenden L, Clarke M. Reporting of adverse events in systematic reviews can be improved: survey results. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:597-602.

159. 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.

160. Jadad AR, Cook DJ, Browman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *CMAJ.* 1997;156:1411-6.

161. Clarke L, Clarke M, Clarke T. How useful are Cochrane reviews in identifying research needs? *J Health Serv Res Policy.* 2007;12:101-3.

162. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2000;284:3043-5.

163. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Reports of clinical trials should begin and end with up-to-date systematic reviews of other relevant evidence: a status report. *J R Soc Med.* 2007;100:187-90.

164. Dube' C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D; U.S. Preventive Services Task Force. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2007;146:365-75.

165. Critchley J, Bates I. Haemoglobin colour scale for anaemia diagnosis where there is no laboratory: a systematic review. *Int J Epidemiol.* 2005;34:1425-34.

166. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003; 326:1167-70.

167. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA.* 2003;290:921-8.

168. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A. Association

- between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer*. 2007;109:1239-46.
169. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007; 335:1202-5.
170. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;333:782.
171. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*. 2007;4:e19.
172. Akbari A, Mayhew A, Al-Alawi MA, Grimshaw J, Winkens R, Glidewell E, et al. Interventions to improve outpatient referrals from primary care to secondary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD005471.
173. Davies P, Boruch R. The Campbell Collaboration. Does for public policy what cochrane does for health [Editorial]. *BMJ*. 2001;323:294-5.
174. Pawson R, Greenhalgh T, Harvey G, Walshe K. Realist review—a new method of systematic review designed for complex policy interventions. *J Health Serv Res Policy*. 2005;10 Suppl 1:21-34.
175. Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O, Peacock R. Storylines of research in diffusion of innovation: a meta-narrative approach to systematic review. *Soc Sci Med*. 2005;61:417-30.
176. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21:2313-24.
177. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17:279-301.
178. Altman DG, Moher D. [Developing guidelines for reporting healthcare research: scientific rationale and procedures.]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Suppl 1:8-13.
179. Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Manns B, Laupland KB, Doig CJ. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Crit Care*. 2005;9:R575-82.
180. Altman DG, Simera I, Hoey J, Moher D, Schulz K. EQUATOR: reporting guidelines for health research. *Lancet*. 2008;371:1149-50.
181. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, et al. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomized controlled trials? A systematic review. *Med J Aust*. 2006;185:263-7.
182. Simera I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Hoey J. Guidelines for reporting health research: the EQUATOR network's survey of guideline authors. *PLoS Med*. 2008;5:e139.
183. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford: Oxford Univ Pr and International Epidemiological Assoc; 2001.
184. 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. *Treatments for myocardial infarction*. *JAMA*. 1992;268:240-8.
185. Oxman AD, Guyatt GH. The science of reviewing research. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;703:125-33; discussion 133-4.
186. O'Connor D, Green S, Higgins JPT. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile a: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
187. McDonagh M, Whiting P, Bradley M, Cooper J, Sutton A, Chestnutt I, et al. A systematic review of public water fluoridation. Protocol changes (Appendix M). NHS Centre for Reviews and Dissemination. York: Univ of York; 2000. Disponibile a: [www.nhs.uk/conditions/fluoride/documents/crdreport18.pdf](http://www.nhs.uk/conditions/fluoride/documents/crdreport18.pdf). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.
188. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess*. 1999;3:i-iv, 1-98.
189. Devereaux PJ, Choi PT, El-Dika S, Bhandari M, Montori VM, Schunemann HJ, et al. An observational study found that authors of randomized controlled trials frequently use concealment of randomization and blinding, despite the failure to report these methods. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:1232-6.
190. Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, Swann S, et al; Radiation Therapy Oncology Group. Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ*. 2004;328:22-4.
191. Liberati A, Himel HN, Chalmers TC. A quality assessment of randomized control trials of primary treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4:942-51.
192. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials*. 1995;16:62-73.
193. Greenland S, O'Rourke K. On the bias produced by quality scores in meta-analysis, and a hierarchical view of proposed solutions. *Biostatistics*. 2001;2:463-71.
194. Ju'ni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA*. 1999;282:1054-60.
195. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res*. 1993;2:121-45.
196. Villar J, Mackey ME, Carroli G, Donner A. Meta-analyses in systematic reviews of randomized controlled trials in perinatal medicine: comparison of fixed and random effects models. *Stat Med*. 2001;20:3635-47.
197. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet*. 1998;351:123-7.
198. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
199. Hunter JE, Schmidt FL. Fixed effects vs. random effects meta-analysis models: Implications for cumulative research knowledge. *International Journal of Selection and Assessment*. 2000;8:275-92.
200. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, eds. *Systematic Reviews in Healthcare: Meta-Analysis in Context*. London: BMJ Publishing Group; 2001:285-312. 201. Warn DE, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. *Stat*

- Med. 2002;21:1601-23.
201. Warn DE, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. *Stat Med.* 2002;21:1601-23.
202. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
203. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539-58.
204. Huedo-Medina TB, Sa´nchez-Meca J, Mari´n-Marti´nez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I<sup>2</sup> index? *Psychol Methods.* 2006;11:193-206.
205. Thompson SG, Turner RM, Warn DE. Multilevel models for metaanalysis, and their application to absolute risk differences. *Stat Methods Med Res.* 2001;10:375-92.
206. Dickersin K. Publication bias: recognising the problem, understanding its origin and scope, and preventing harm. In: Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M, eds. *Publication Bias in Meta-Analysis—Prevention, Assessment and Adjustments.* West Sussex, UK: J Wiley; 2005:356.
207. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:MR000005.
208. Krzyzanowska MK, Pintilie M, Tannock IF. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA.* 2003;290:495-501.
209. Hopewell S, Clarke M. Methodologists and their methods. Do methodologists write up their conference presentations or is it just 15 minutes of fame? *Int J Technol Assess Health Care.* 2001;17:601-3.
210. Ghersi D. Issues in the design, conduct and reporting of clinical trials that impact on the quality of decision making [PhD thesis]. Sydney, Australia: School of Public Health, Faculty of Medicine, Univ of Sydney; 2006.
211. von Elm E, Ro¨llin A, Blu¨mle A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:197-203.
212. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:1046-55.
213. Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med.* 2006;25: 3443-57.
214. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:676-80.
215. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M, eds. *Publication Bias in Meta- Analysis—Prevention, Assessment and Adjustments.* West Sussex, UK: J Wiley; 2005.
216. Lau J, Ioannidis JP, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ.* 2006;333:597-600.
217. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2005;58:894-901.
218. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629-34.
219. Ioannidis JP, Trikalinos TA. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials.* 2007;4:245-53.
220. Sterne JAC, Egger M, Moher D. Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile a: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Ultimo accesso: 27 giugno 2015.