

## Comprendere e interpretare i risultati di una revisione sistematica con metanalisi

Laurea magistrale 2018-19

Michela Bozzolan  
michela.bozzolan@unife.it

M.Bozzolan

1

## In questa presentazione

Vedremo l'interpretazione dei risultati

- dei singoli trial della revisione sistematica (SR)
- della sintesi dei dati (metanalisi)
- della omogeneità/eterogeneità degli studi della SR
- delle analisi di sensibilità e di sottogruppo
- alcuni riferimenti per la valutazione critica delle revisioni sistematiche

M.Bozzolan

2

## Anatomia dell'informazione biomedica



\* inestricabile mix di opinioni ed evidenze

Modificata da: Cartabellotta A. Rec Prog Med 1998

## Revisioni narrative vs Revisioni sistematiche

- Le **revisioni tradizionali**, oltre ad avere **obiettivi molto ampi**, **non** sono basate su una **ricerca sistematica** delle evidenze disponibili, ma su una loro selezione legata a diversi fattori: reperibilità, accessibilità linguistica, sintonia con le idee dell'autore
- Nelle **revisioni sistematiche** esiste un **protocollo** che definisce un preciso obiettivo e descrive fonti e metodi utilizzati per ricercare, selezionare e sintetizzare gli studi primari.

Cartabellotta A. Rec Prog Med 1998

**REVISIONE SISTEMATICA:** "Una revisione che si basa su una **domanda chiaramente formulata**, che usa **metodi sistematici ed espliciti** per identificare, selezionare e valutare criticamente la **ricerca rilevante**, e per raccogliere ed analizzare i **dati degli studi** che sono inclusi nella revisione. Per analizzare e riassumere i risultati **possono o meno** essere utilizzati metodi statistici (**meta-analisi**)"

Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm>

## Revisione sistematica (systematic review → SR)

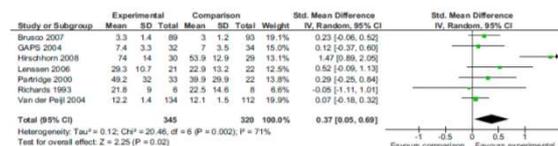
- È una **ricerca scientifica vera e propria**
- Viene esplicitato il **protocollo metodologico**
- Viene effettuata una **valutazione critica** (definizione di obiettivi, fonti, criteri ...) degli studi individuali inclusi
- Si giunge ad una **sintesi dei risultati**, condotta **ove possibile** con metodo meta-analitico (**metanalisi**)

M.Bozzolan

5

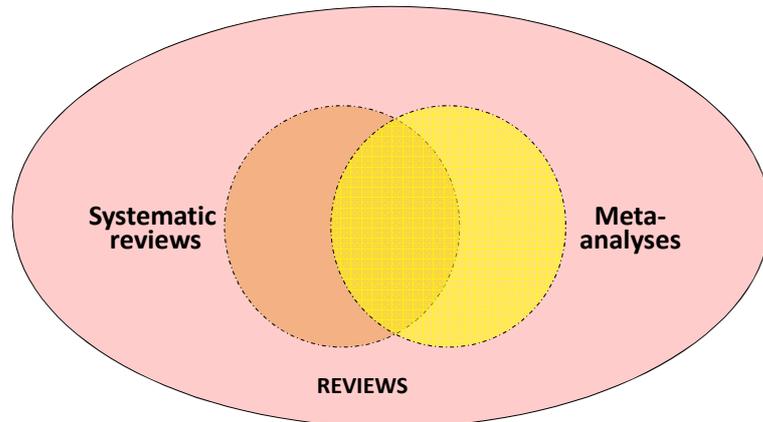
## Come possono essere espressi i risultati?

- Sintesi **qualitativa**
  - I vari risultati possono essere riportati in tabelle o nel testo, per gruppi di affinità. E' l'unica che si può fare quando gli studi sono eterogenei tra loro
- Sintesi **quantitativa**
  - I dati vengono elaborati statisticamente attraverso una **meta-analisi** (la metanalisi perciò è un'operazione di tipo statistico)



M.Bozzolan

6

**ATTENZIONE!**

- non tutte le revisioni sono sistematiche
- non tutte le revisioni sistematiche contengono meta-analisi
- possono esservi meta-analisi al di fuori delle revisioni sistematiche: sono potenzialmente fuorvianti in quanto non garantiscono di comprendere tutti i lavori rilevanti

M.Bozzolan

7

## Differenza tra revisioni sistematiche e linee guida cliniche (evidence based)

- Le Linee Guida (LG) di pratica clinica sono uno **strumento di supporto decisionale** finalizzato a consentire che, fra opzioni alternative, sia adottata quella che offre un **migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati**, tenendo conto della **esplicita e sistematica valutazione delle prove disponibili**, commisurandola alle **circostanze peculiari del caso concreto** e condividendola-laddove possibile- con il paziente o i *caregivers*.
- Per LG potenzialmente pubblicabile nell'SNLG si intende qualsiasi documento contenente **raccomandazioni** a contenuto clinico o clinico organizzativo per la pratica professionale connessa all'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale **sviluppate attraverso un processo sistematico di revisione critica delle evidenze disponibili e che offrano una valutazione chiara dei rischi e dei benefici delle differenti opzioni**.

<https://snlg.iss.it/>

M.Bozzolan

8

# Come si conduce una revisione sistematica (SR)?



Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions



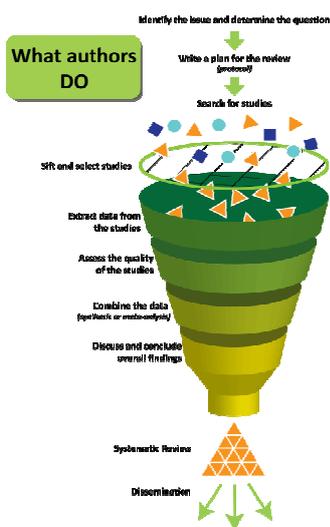
Version 5.1.0  
(updated March 2011)

Editors: Julian PT Higgins and Sally Green

<http://handbook.cochrane.org>

Versione aggiornata al 2018 solo con login

## Il processo di creazione di una SR



Definizione del quesito  
Redazione del protocollo  
Reperimento degli studi

Selezione degli studi

Estrazione dei dati dai singoli studi

Valutazione della qualità

Combinazione dei dati

Discussione e conclusioni

Disseminazione

## Il PRISMA statement

<https://www.equator-network.org/>

- Affinchè un clinico possa valutare e comprendere un articolo, questo dovrebbe descrivere in modo esaustivo quanto svolto (= buon reporting)
- Per migliorare il **reporting** delle SR → **PRISMA STATEMENT**
  - Guidare gli autori
  - Guidare i lettori
  - Verificare la presenza delle informazioni rilevanti ai fini della valutazione critica della validità interna (*bontà del metodo con cui è stata condotta la revisione*) e di quella esterna (*applicabilità dei risultati al proprio contesto*)
- *Checklist da usare insieme al documento di explanation and elaboration*

M.Bozzolan

11

11

evidence

open access journal published by the GIMBE Foundation

Standards & Guidelines

OPEN ACCESS

### 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, Copent Ioannina School of Medicine, Ioannina, Greece, <sup>6</sup>School of Nursing and Midwifery, Trinity College, Dublin, Ireland, <sup>7</sup>Clinistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, <sup>8</sup>Kleijnen Systematic Reviews Ltd, York, United Kingdom, <sup>9</sup>Ottawa Hospital Research Institute, The Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada

equator network

Enhancing the QUALITY and Transparency Of health Research

Home About us Library Toolkits Courses & events News Blog

Home > Library > Reporting guideline > Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-

#### Search for reporting guidelines

Use your browser's Back button to return to your search results



Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement

Reporting guideline provided for? (i.e. exactly what the authors state in the paper)

Systematic review and meta-analysis protocols

M.Bozzolan

PRISMA-P checklist (Word)

12

<https://www.equator-network.org/>

## ATTENZIONE

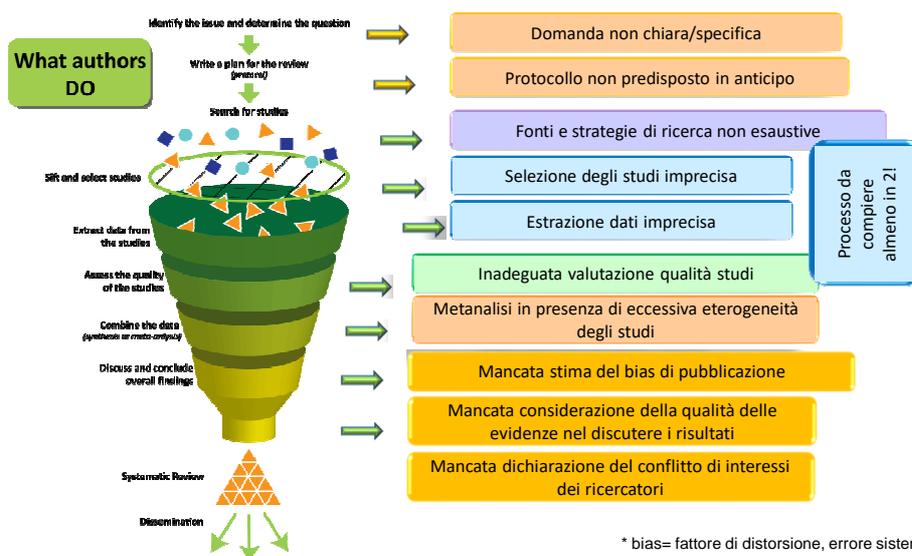


- Per ritenere **attendibili i risultati** di un revisione sistematica (con eventuale metanalisi) è necessario che la revisione sistematica (e gli studi in essa inclusi) siano stati **ben condotti dal punto di vista metodologico (basso rischio di bias)**
- In genere le revisioni Cochrane vengono condotte secondo un rigoroso processo (vedi manuale revisori Cochrane) **ma...**
- Inoltre attenzione alle revisioni sistematiche «non Cochrane»

M.Bozzolan

13

## I possibili bias\* nel processo SR



M.Bozzolan

14

## Valutare la qualità di un SR

- Più di 24 strumenti disponibili per valutare la qualità delle revisioni sistematiche (Shea et al. 2001)
  - **AMSTAR**
- **Oggi sostituito da**
  - **AMSTAR-2 (2017)**
  - **ROBIS**
- Per condurle o per capirle (ma non solo!):
  - **Guidelines Cochrane**
  - **PRISMA (2009)** (che però è uno strumento per la guida al reporting di una SR) e **PRISMA-P** (per reporting del protocollo)

## AMSTAR-2: uno strumento validato per la valutazione della bontà metodologica di una SR

BMJ 2017;358:j4008 doi: 10.1136/bmj.j4008 (Published 2017 September 21)

Page 1 of 8



### RESEARCH METHODS & REPORTING

#### AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

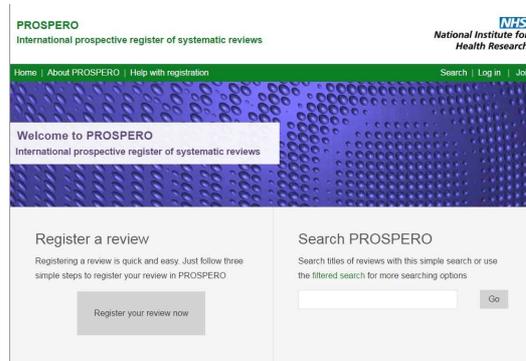
The number of published systematic reviews of studies of healthcare interventions has increased rapidly and these are used extensively for clinical and policy decisions. Systematic reviews are subject to a range of biases and increasingly include non-randomised studies of interventions. It is important that users can distinguish high quality reviews. Many instruments have been designed to evaluate different aspects of reviews, but there are few comprehensive critical appraisal instruments. AMSTAR was developed to evaluate systematic reviews of randomised trials. In this paper, we report on the updating of AMSTAR and its adaptation to enable more detailed assessment of systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. With moves to base more decisions on real world observational evidence we believe that AMSTAR 2 will assist decision makers in the identification of high quality systematic reviews, including those b

Beverley J Shea senior methodologist, clinical investigator, and adjunct professor<sup>1, 2, 3</sup>, Barnaby C Reeves professor<sup>4</sup>, George Wells director and professor<sup>5</sup>, Micere Thuku research associate<sup>1, 2</sup>, Candyce Hamel senior clinical research associate<sup>1</sup>, Julian Moran research student<sup>6</sup>, David Moher senior scientist, associate professor, and university research chair<sup>3</sup>, Peter Tugwell senior scientist and professor<sup>2, 3, 7</sup>, Vivian Welch clinical investigator and assistant professor<sup>3, 8</sup>, Elizabeth Kristjansson professor<sup>9</sup>, David A Henry professor and senior scientist<sup>10</sup>

Vedi approfondimenti a fine presentazione

Anche i protocolli delle revisioni sistematiche dovrebbero **essere registrati e resi pubblici** (prima dell'avvio della revisione).  
Garantisce trasparenza e possibilità di conoscere su quali argomenti ci sono revisioni in corso

<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>



- **PROSPERO**, the first open access online facility to **prospectively register systematic reviews** reports a successful first year with researchers from 27 countries around the world registering reviews.
- È un database dove è possibile **registrare i protocolli delle SR** che si intende svolgere
- E' consultabile da tutti ed è una delle risorse del CRD dell'Università di York e del NHS

M.Bozzolan

17

## Comprendere ed interpretare i risultati di una SR

Comprendere ed interpretare...

- **1° passo:** l'ampiezza dell'effetto di ogni singolo trial, compreso **l'intervallo di confidenza**
  - Outcome di tipo **continuo**
  - Outcome di tipo **dicotomico**
- **2° passo:** la sintesi dei dati

M.Bozzolan

18

## 1° passo: comprendere l'ampiezza dell'effetto di ogni singolo trial

Per outcome **continui**:

- **Differenza media (MD, mean difference) tra gruppi**

La stima della differenza media tra il risultato del gruppo sperimentale e quello di controllo

Per outcome **dicotomici**:

- **Rischio relativo (o risk ratio=RR)**
- **Odds ratio (OR)**
- **(NNT)**

RR= rischio del gruppo sperimentale/rischio del gruppo di controllo

Se  $RR < 1$  favore gruppo intervento

> 1 favore gruppo controllo

= 1.0 stesso rischio= no effetto intervento

## Differenza tra Rischio e Odds

- Il **rischio** è una **percentuale** (es.  $56/256 \rightarrow 0.22 \rightarrow 22\%$ )
- L'**odds** è una **proporzione** (es.  $56/200$  ovvero  $56:200 \rightarrow 0.28$ )

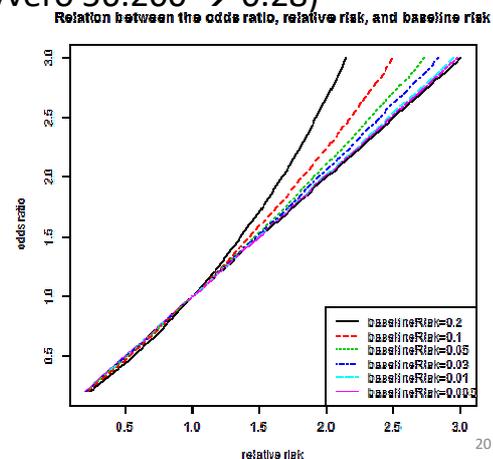
### Odds ratio →

odds gruppo sperimentale/odds gruppo controllo

E' simile nel significato al rischio relativo

Per valori bassi di rischi basale, rischio e odds sono simili, ma divergono man mano che i valori di rischio basale aumentano

Purtroppo RR e OR sono difficili da interpretare!



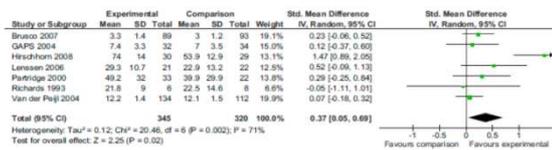
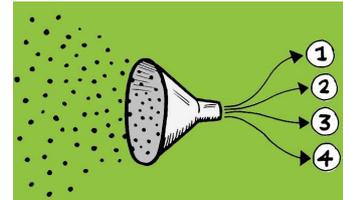
## 2° passo: comprendere la sintesi dei dati

- Sintesi **qualitativa**

- I vari risultati possono essere riportati in tabelle o nel testo, per gruppi di affinità

- Sintesi **quantitativa**

- I dati vengono elaborati statisticamente attraverso una **meta-analisi**



M.Bozzolan

21

## Sintesi qualitativa

Le SR di buone qualità forniscono ampie informazioni riguardo ciascuno degli studi inclusi e anche report riassuntivi (SINTESI **DESCRITTIVA DEI DATI**) o le conclusioni degli autori della SR sul significato di quanto gli studi dicono nel loro complesso.

Ma come interpretare i dati presenti nelle SR?

M.Bozzolan

22

## Sintesi qualitativa

### Approcci storici ormai superati

✳ **efficace/non efficace**: modo semplicistico

✓ Se non c'è stima della dimensione dell'effetto è davvero poco utile!

✳ **"vote counting"**: si assegna un punto a ciascun trial e si sommano efficace/non efficace: vince chi ha più voti! Alcuni definivano un % minima da raggiungere

✳ Questo metodo ha bassa potenza statistica e non fornisce alcuna informazione su "quanto" è efficace"

✳ **"level of evidence approach"**

✳ Esempio: forte evidenza, moderata evidenza, debole evidenza...(di solito ci si basa su quantità, qualità e consistenza dell'evidenza)

✳ Ma esistono diverse classificazioni e i **diversi criteri** usati per definire il livello di evidenza **possono profondamente influenzare le conclusioni** della SR! Ferreri et al (2003) hanno applicato 4 diversi modelli a 6 SR Cochrane: solo lieve accordo (agreement) nelle conclusioni ( $\kappa=0.33$ )!

Anche in questo caso c'è bassa potenza statistica: non vedo un effetto perché davvero non c'è o perché il test statistico non riesce a rilevarlo?

## • APPROCCIO GRADE

<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>

### BMJ GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations

Gordon H Guyatt, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, Holger J Schünemann and for the GRADE Working Group

BMJ 2008;336:924-926  
doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD

VEDI PRESENTAZIONE RELATIVA AL SUMMARY OF FINDINGS!

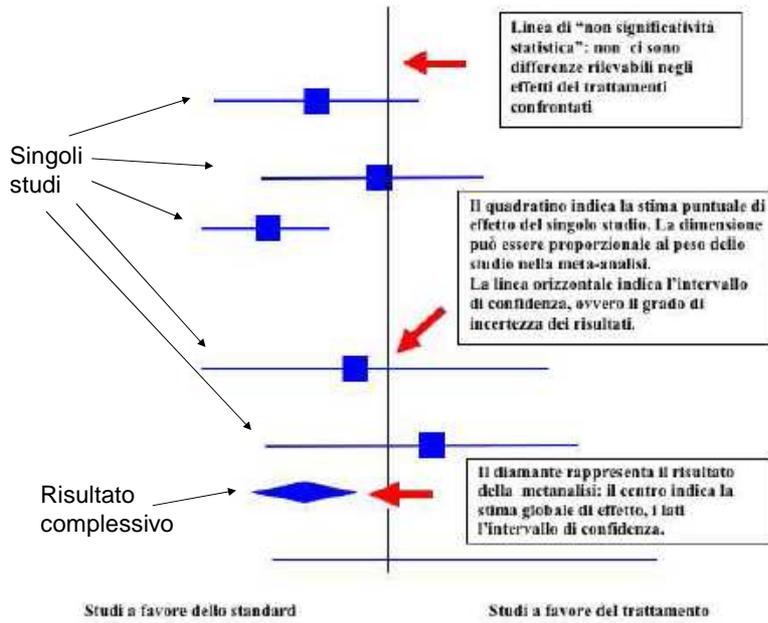
## Sintesi quantitativa: le metanalisi

- Con molta semplificazione, è come se si mettessero tutti insieme i pazienti dei diversi studi, a formare un unico grande campione.
  - L'aumento della numerosità campionaria consente usualmente ai test statistici di stimare con più precisione l'effetto sulla popolazione (intervallo di confidenza stretto)
- Per la rappresentazione grafica di usa il **forest plot** con la sintesi cumulata ("pooled" o "overall") → diamante ◀

## Sintesi quantitativa: le metanalisi

- La **meta-analisi** è la **combinazione e l'analisi statistica (ponderata) dei dati** provenienti da studi tra loro indipendenti che studiano lo stesso problema
- La sintesi è possibile avendo una scala o una misura comune, applicando quindi procedure analisi statistica
- Prevede l'estrazione delle stime della dimensione dell'effetto dell'intervento dai trial e la **combinazione statistica** (pooling) dei dati per ottenere una **singola stima basata su tutti i trial**
- È utile anche quando gli studi sono **troppo piccoli e non hanno potenza** nell'evidenziare l'effetto dei trattamenti
- **Somma/riassume QUANTITATIVAMENTE gli effetti** dell'intervento ma di solito **non** incorpora informazione sulla **qualità** dell'evidenza (per questo sarà importante avere il GRADE!)

# Sintesi quantitativa: le metanalisi

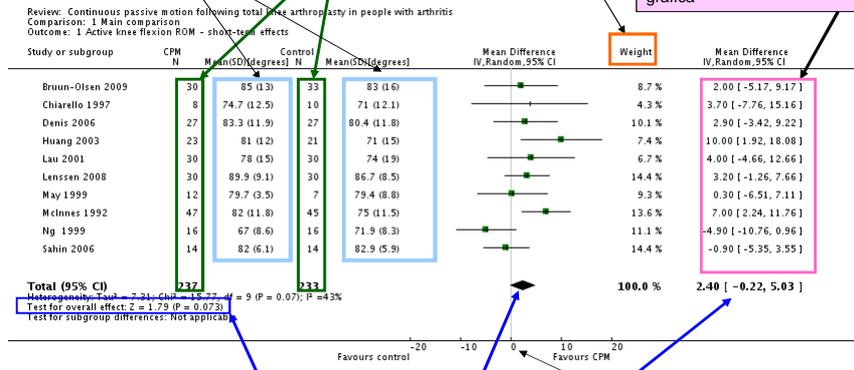


Risultati dei gruppi

Numerosità dei pazienti

Weight = "peso" percentuale attribuito ai vari studi nel computo della metanalisi

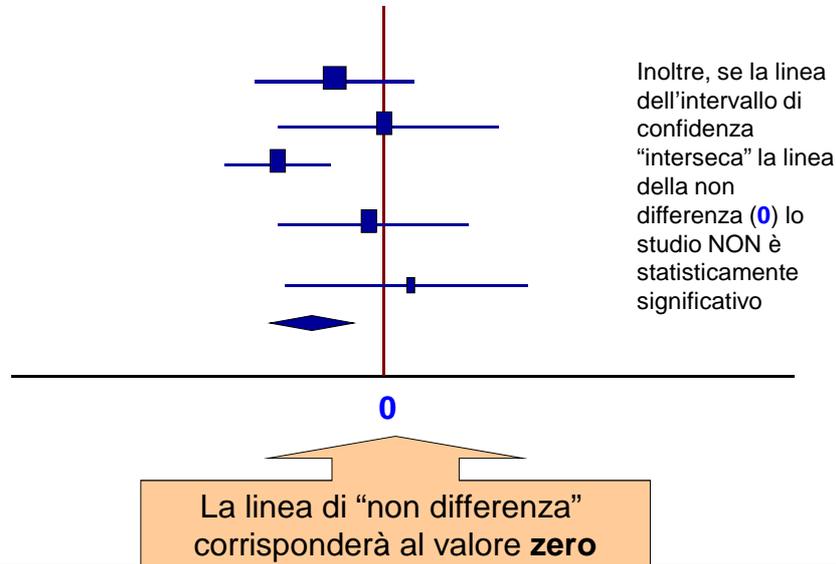
Valori numerici di MD e CI, corrispondenti alla rappresentazione grafica



Questa P si riferisce al diamante, cioè alla significatività statistica della metanalisi (test for overall effect)

Poiché si tratta di outcome continuo (differenza tra medie di gradi di movimento) la "linea della non differenza" corrisponde a zero

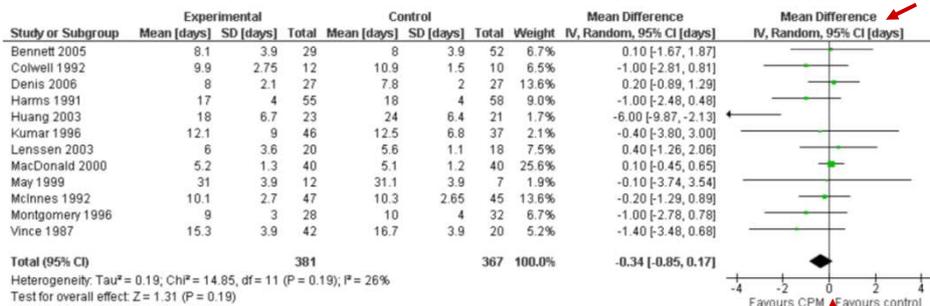
## Se outcome continui (uso della differenza tra medie)



29

Esempio: effetto della CPM (movimento passivo continuo) sulla durata della degenza in ospedale in operati di protesi di ginocchio

Figure 6. Forest plot of primary comparison. Outcome: **7.6 Length of hospital stay [days]**.



Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis (Review)  
Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

30

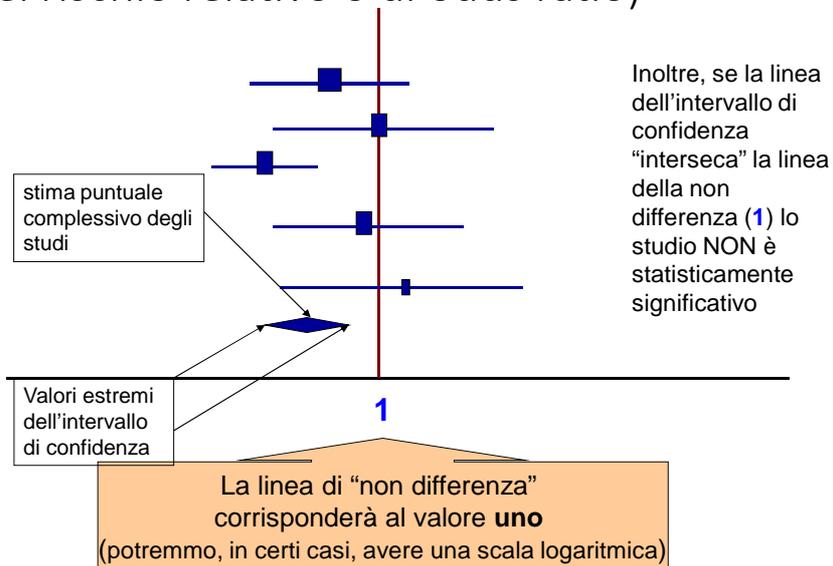
## Nota bene!

- Nelle metanalisi con outcome di tipo continuo spesso si trova, invece che la differenza media, la **Differenza media standardizzata (SMD)** tra gruppi
- Infatti, si **usa nelle metanalisi** quando uno **stesso outcome** sia stato **misurato con scale diverse**.
- Corrisponde alla Differenza tra le medie dei gruppi divisa per la stima cumulata (pooled estimate) della deviazione standard (SD)
- **consente di confrontare studi che riportano i risultati su scale differenti**
- ma è abbastanza difficile da interpretare (quanto grande deve essere lo standardized effect size per essere clinicamente degno di nota?)

## Nel caso il risultato sia espresso in termini di differenza media standardizzata (SMD)

- Esistono regole grossolane per interpretare le differenze medie standardizzate (o “**effect size**”).
  - Un esempio è il seguente: **0.2** è un **piccolo** effetto, **0.5** effetto **moderato**, **0.8** **grande** effetto (Cohen 1988)
  - Esistono **varianti** (per esempio **<0.40= piccolo**, **0.40-0.70=moderato**, **>0.70 grande**)
- Alcuni metodologi ritengono che queste interpretazioni presentino problemi perchè l'importanza di un risultato per il paziente è contesto dipendente e non riducibile ad affermazioni generiche.

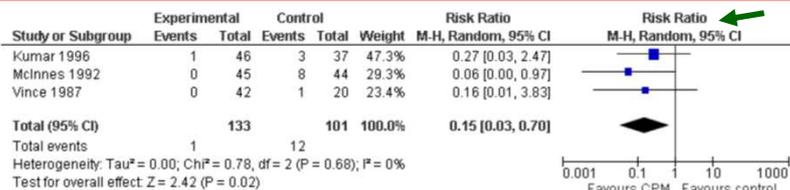
## Se outcome dicotomici (uso del rischio relativo o di odds ratio)



33

## Esempio: effetto della CPM (movimento passivo continuo) sulla necessità di ricorrere a manipolazione sotto anestesia

**Figure 8. Forest plot of primary comparison. Outcome: 7.7 Manipulation under anaesthesia [number].**

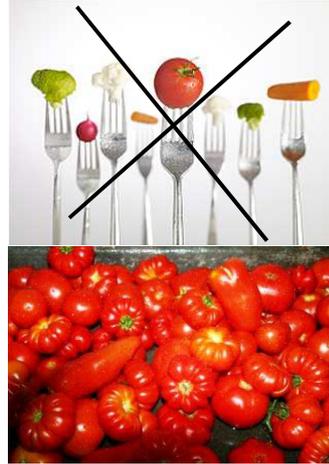


Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis (Review)  
Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

15

## Quando si possono combinare i risultati

- Quando non c'è evidente eterogeneità
  - Clinica
  - Statistica

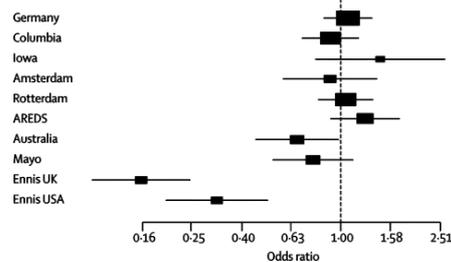


## Omogeneità o Eterogeneità degli studi?

- È normale che esista, casualmente, una diversità tra gli studi
- Ma una variabilità che ecceda quella dovuta al caso è indice di reale **eterogeneità** tra gli studi
  - **Clinica:** Può essere dovuta a diversi criteri inclusione/esclusione o al modo in cui vengono somministrati gli interventi. Si può identificare **prima** dell'analisi dei dati. *È il clinico che valuta.*
  - **Statistica:** quando le stime degli effetti dell'intervento variano tra i trial. Diviene apparente solo dopo che si sono ottenute stime degli effetti.

## Eterogeneità statistica: come stimarla?

- **“A occhio”**:
  - guardando il forest-plot

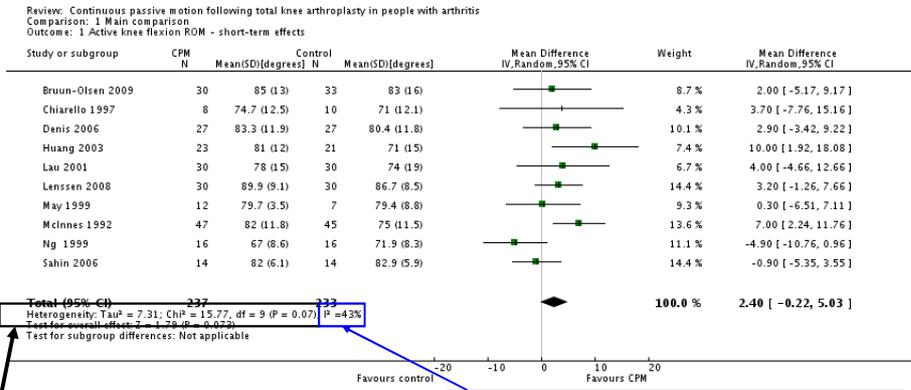


- Con  $I^2$
- Con **test di eterogeneità**
- (Meta-regressioni bivariate)

## Eterogeneità statistica: come stimarla?

- con  $I^2$  (assimilabile alla percentuale di variabilità totale, in un set di dimensioni di effetto, dovuta a vera eterogeneità tra gli studi). Secondo il manuale Cochrane
  - 0% to 40%: potrebbe non essere di rilievo
  - 30% to 60%: potrebbe rappresentare eterogeneità moderata\*;
  - 50% to 90%: potrebbe rappresentare eterogeneità sostanziale/considerevole\*;
  - 75% to 100%: eterogeneità considerevole\*
- si può guardare la **“P”** relativa al **test di eterogeneità** (auspicabile che il test **NON sia statisticamente significativo** -meglio >0.10 - altrimenti significa che probabilmente esiste eterogeneità!). Ricordare che però questo test spesso ha bassa potenza statistica se gli studi sono pochi
- In ogni caso, in presenza di eterogeneità i revisori devono usare un **“random effect model”**

# Come capire se c'è eterogeneità



**Test di eterogeneità**  
 La P in questa riga si riferisce al **test di eterogeneità**: è desiderabile NON sia significativa (anzi >0.10)!

I<sup>2</sup> : guardare le % → desiderabile bassa percentuale

zolan

39

# Esercitiamoci

Citation: Cockar T, Foster A, Young J, Brown L, Ozer S, Smith J, Green J, Hardy J, Burns E, Gledhill E, Greenwood DC. Physical rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No: CD004294. DOI: 10.1002/14651858.CD004294.pub3.

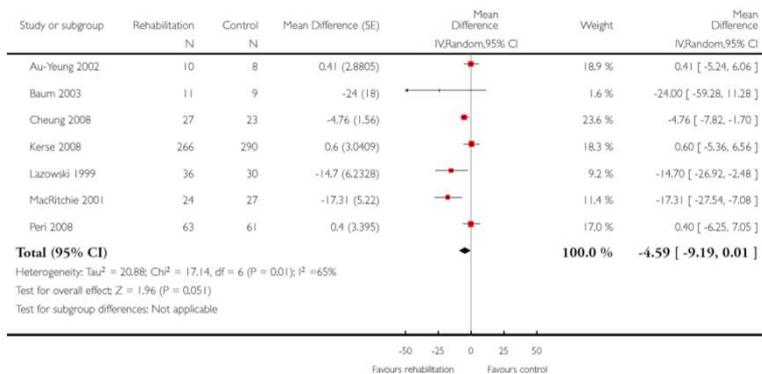


## Analysis 1.4. Comparison 1 Rehabilitation versus control, Outcome 4 Timed Up and Go (TUG) Test.

Review: Physical rehabilitation for older people in long-term care

Comparison: 1 Rehabilitation versus control

Outcome: 4 Timed Up and Go (TUG) Test



Metanalisi tratta da **una revisione sistematica sulla riabilitazione degli anziani nelle strutture di lungodegenza**: L'outcome in oggetto è l'esito al **Timed Up and Go (TUG) test**, che valuta la mobilità della persona misurando il tempo, in secondi, che la persona impiega per mettersi in piedi da seduto su una sedia con braccioli, poi camminare per tre metri, e tornare indietro alla sedia e sedersi nuovamente. Pertanto un punteggio più basso indica una migliore performance. Il confronto è tra persone che hanno avuto un trattamento riabilitativo e controlli.

M.Bozzolan

40

Quando si sospetta eterogeneità (clinica) e in altre diverse situazioni...

- Possono essere utili sotto-analisi...

## Sensitivity analysis

- I dati degli studi possono essere **selezionati, inclusi o aggregati in modi svariati e diversi** (anche basandosi **su criteri stabiliti dei revisori**, in assenza di indicazioni univoche) e questo **può influire** sui risultati principali. Altre volte possono mancare dati rilevanti. In queste condizioni di solito viene effettuata **un'analisi di sensibilità (sensitivity analysis)** per dimostrare che i risultati non sono condizionati da queste scelte.

- Tale analisi vaglia il modo in cui i principali risultati cambiano al variare dell'approccio di aggregazione dei dati. Una buona analisi di sensibilità vaglierà, tra le altre cose, **l'effetto dell'esclusione di alcune categorie di studi**, per esempio quelli **non pubblicati** o quelli di **scarsa qualità**.

## Subgroup analysis

- Può inoltre esaminare quanto i risultati sono **consistenti tra i vari sottogruppi** (per esempio suddivisi per **gruppi** di pazienti, tipo di intervento o di setting; oppure per sottogruppi di studi: es diverse aree geografiche).
- L'analisi per sottogruppi può essere fatta come un mezzo per indagare **risultati eterogenei**, o per **rispondere a domande specifiche** su particolari gruppi di pazienti, i tipi di interventi o tipi di studio.
- Nelle meta-analisi senza analisi di sensibilità o di sottogruppo il lettore deve fare delle supposizioni sull'impatto di questi importanti fattori sui risultati chiave

## Per la metanalisi sul TUG (esercitazione precedente)

- Effettuate analisi di sensibilità, per es
  - escludendo gli studi per cluster
  - includendo uno studio che aveva uno sbilanciamento al baseline
- Effettuate analisi per sottogruppo, per es
  - Età
  - Genere
  - Durata e modalità (singolo o di gruppo) dell'intervento

**Citation:** Crocker T, Forster A, Young J, Brown L, Ozer S, Smith J, Green J, Hardy J, Burns E, Glidewell E, Greenwood DC. Physical rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD004294. DOI: 10.1002/14651858.CD004294.pub3.

## Subgroup analysis: attenzione



- I risultati di **analisi multiple** per sottogruppi **possono essere fuorvianti**. Le analisi per sottogruppi sono di natura osservazionale\* e non si basano su confronti randomizzati.
- Le probabilità di avere test di significatività **falsi negativi e falsi positivi aumentano** rapidamente quante più analisi per sottogruppi vengono eseguite.
- Se risultati delle analisi per sottogruppo sono presentate come conclusioni definitive vi è chiaramente un rischio che ai pazienti venga negato un intervento efficace o che invece vengano trattati con un intervento inefficace (o addirittura dannoso).
- Le analisi dei sottogruppi possono anche generare raccomandazioni fuorvianti circa le direzioni per la ricerca futura che, se seguite, potrebbero sprecare le scarse risorse disponibili.

\*Quindi l'analisi dei sottogruppi soffre delle limitazioni di qualsiasi indagine osservazionale, tra cui le possibili distorsioni attraverso il confondimento da altre caratteristiche a livello dello studio.

M.Bozzolan

Fonte: manuale Cochrane

45

## Differenza tra sensitivity e subgroup analysis

- Le analisi di sensibilità sono a volte confuse con le analisi per sottogruppi.
- Sebbene alcune analisi di sensibilità prevedono il limitare l'analisi ad un sottoinsieme della totalità degli studi, i due metodi differiscono in due modi.
  - Innanzitutto, l'analisi di sensibilità non tenta di stimare l'effetto dell'intervento nel gruppo di studi rimossi dall'analisi, mentre nell'analisi per sottogruppo, sono prodotte le stime per ciascun sottogruppo.
  - In secondo luogo, nell'analisi di sensibilità, vengono fatti confronti informali tra i diversi modi di valutare la stessa cosa, mentre nell'analisi per sottogruppi, vengono effettuati confronti statistici formali in tutti i sottogruppi.

Fonte: manuale Cochrane

M.Bozzolan

46

## Errori comuni nel giungere alle conclusioni in una SR

- Un errore comune quando ci sono evidenze inconclusive è quello di confondere 'alcuna evidenza di un effetto' con 'evidenza di alcun effetto'.
- Quando le evidenze sono **inconclusive**, è **errato sostenere che dimostrano che un intervento non ha 'alcun effetto' o non è 'diverso'** dall'intervento di controllo.
- È più sicuro riportare i **dati**, con un **intervallo di confidenza**, come **compatibili con** una riduzione o un aumento dell'outcome.
- Quando c'è un risultato 'positivo', ma statisticamente non significativo gli autori comunemente descrivono questo come '**promettente**', mentre un effetto 'negativo' della stessa entità non è comunemente descritto come un '**segnale di attenzione**'; questa diverso modo di procedere può essere dannoso.
- Altri errori comuni:
  - Farsi influenzare da ciò che si desidererebbe
  - Raggiungere conclusioni che vanno oltre le evidenze (e dare raccomandazioni)



*\*Take  
home message*

- Le revisioni sistematiche consentono, se ben condotte, di avere un quadro complessivo delle evidenze e della loro consistenza, rispetto ad un quesito
- I risultati possono essere presentati in modo qualitativo oppure, ove gli studi siano sufficientemente omogenei, quantitativo (METANALISI)(utilizzo della statistica)
- Le metanalisi offrono il vantaggio di «cumulare» i dati di più studi (*forest plot*) e usualmente ottenere una stima più precisa dell'esito potenzialmente ottenibile nella popolazione (CI «stretti»)(*diamante*)
- Possono essere condotte analisi per sottogruppi o di sensibilità (che però hanno dei limiti)
- Le revisioni Cochrane sintetizzano le evidenze usando il summary of findings con l'approccio GRADE

## Approfondimenti

## Il bias di pubblicazione

- Tendenza a non proporre per la pubblicazione o a non pubblicare (o ritardare la pubblicazione) lavori che non abbiano trovato risultati significativi (Cooper et al., 1997; Begg & Berlin, 1988)
- L'esclusione di studi negativi può condurre ad una sovrastima dell'effetto del trattamento
- Uno dei metodi più comuni per verificare la possibile presenza di un bias di pubblicazione è l'utilizzo di un **"funnel plot"** (Light & Pillemer, 1984) (indicativamente dovremmo avere almeno 10 studi)
  - Se il funnel plot è asimmetrico si può sospettare un bias di pubblicazione in cui siano stati esclusi gli studi non significativi
- Altra modalità: metodi statistici (es test di Egger)

## Notare che...

- Alcuni studi possono **NON essere stati pubblicati o pubblicati su riviste minori** (studi con risultati negativi o in lingue diverse dall'inglese): **bias di pubblicazione** e **bias di lingua**
- Spesso questi studi tendono ad avere conclusioni diverse da quelle degli studi più facilmente reperibili
- Le revisioni sistematiche che ricercano solo studi pubblicati sono esposte a **bias di pubblicazione**
  - Il **bias di pubblicazione** può essere stimato
- Le revisioni sistematiche che cercano solo studi in lingua inglese e/o la madrelingua degli autori sono esposte al **bias di lingua**
- Notare però che spesso gli studi più difficili da cercare sono in media di qualità più bassa (si toglie un bias e se ne introduce un altro!)

M.Bozzolan

51

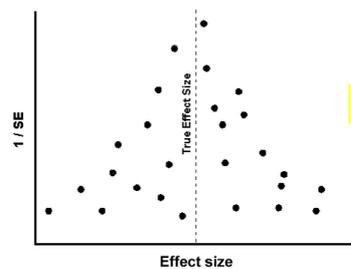


Figure 1.  
A fictitious funnel plot with no publication bias

### Funnel plot Simmetrico

Spiegazione:

- i punti corrispondono alla stima di effetto dei singoli studi
- se il numero di studi è sufficiente (una decina) i puntini dovrebbero distribuirsi secondo la gaussiana
- se rimangono "spazi vuoti" in modo asimmetrico si può sospettare un bias di pubblicazione

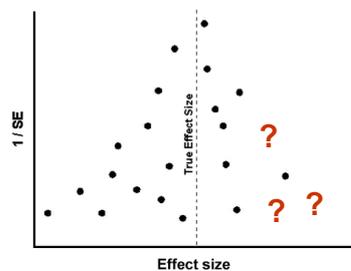


Figure 2  
The same plot showing publication bias.

### Funnel plot asimmetrico

M.Bozzolan

52

## Il conflitto di interesse

- Le SR non danno raccomandazioni di comportamento clinico ma...
- Le SR vengono considerate da chi redige le linee guida cliniche e da chi determina le politiche sanitarie...
  - *Dovrebbero essere chiaramente riconosciute potenziali fonti di supporto (finanziamento) e potenziali conflitti di interesse sia per quanto riguarda la revisione sistematica che gli studi inclusi.*

## AMSTAR- 2

## item 1

1. I quesiti della ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono i componenti del PICO?

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		

## AMSTAR- 2

## item 2

2. Il report della revisione contiene una specifica dichiarazione che i metodi della revisione sono stati stabiliti precedentemente alla effettiva realizzazione della revisione e il report giustifica tutte le deviazioni significative rispetto al protocollo?

**2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?**

<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> review question(s)</li> <li><input type="checkbox"/> a search strategy</li> <li><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</li> <li><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</li> </ul>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></li> <li><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</li> <li><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> Partial Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
---	--	---

M.Bozzolan

55

55

## AMSTAR- 2

## item 3

3. Gli autori della revisione hanno spiegato le scelta dei disegni di studio da includere nella revisione?

**3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?**

<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs</li> <li><input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for</i> including only NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> <i>OR Explanation for</i> including both RCTs and NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
--	---

Legenda  
RCT= studio randomizzato controllato  
NRSI= studio non randomizzato di intervento

M.Bozzolan

56

56

## AMSTAR- 2

## item 4

4. Gli autori hanno usato una strategia esaustiva per la ricerca della letteratura?

**4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?**

For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	

## AMSTAR- 2

## item 5

5. Gli autori della revisione hanno eseguito la selezione degli studi in doppio?

**5. Did the review authors perform study selection in duplicate?**

For Yes, either ONE of the following:	
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	<input type="checkbox"/> No

## AMSTAR- 2                      item 6

6. Gli autori della revisione hanno eseguito l'estrazione dei dati in doppio?

### 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies  | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No  |

## AMSTAR- 2                      item 7

7. Gli autori della revisione hanno fornito una lista degli studi esclusi ed hanno giustificato le esclusioni?

### 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

- |  |   |                                      |
|--|---|--------------------------------------|
| For Partial Yes:   | For Yes, must also have:  |                                      |
| <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review | <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study | <input type="checkbox"/> Yes         |
|  |   | <input type="checkbox"/> Partial Yes |
|  |   | <input type="checkbox"/> No          |

## AMSTAR- 2

## item 8

8. Gli autori della revisione descrivono gli studi inclusi con sufficiente dettaglio?

**8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?**

For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	

## AMSTAR- 2

## item 9

9. Gli autori della revisione hanno utilizzato tecniche soddisfacenti per valutare il rischio di bias (RoB) nei singoli studi che sono stati inclusi nella revisione?

**9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?**

<b>RCTs</b>		
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<b>NRSI</b>		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only RCTs

## AMSTAR- 2

## item 10

10. Gli autori della revisione hanno riportato le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?

**10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?**

For Yes

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | <input type="checkbox"/> Yes |
|   | <input type="checkbox"/> No  |

## AMSTAR- 2

## item 11

11. Se è stata eseguita una metanalisi, gli autori della revisione hanno usato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?

**11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?**

**RCTs**

For Yes:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis   | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input type="checkbox"/> No                         |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity  | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

**For NRSI**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis  | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present   | <input type="checkbox"/> No                         |
| <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review  |   |

## AMSTAR- 2

## item 12

12. Se è stata effettuata una metanalisi, gli autori della revisione hanno valutato il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi sui risultati della metanalisi o sulle altre sintesi delle evidenze?

**12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs  | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. | <input type="checkbox"/> No                         |
|   | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

## AMSTAR- 2

## item 13

13. Gli autori della revisione tengono conto del rischio di bias dei singoli studi nell'interpretare/discutere i risultati della revisione?

**13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?**

For Yes:

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs  | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results | <input type="checkbox"/> No  |

## AMSTAR- 2

## item 14

14. Gli autori della revisione hanno fornito una spiegazione soddisfacente e discutono dell'eventuale eterogeneità osservata nei risultati della revisione?

**14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?**

For Yes:

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review | <input type="checkbox"/> No  |

## AMSTAR- 2

## item 15

15. Nel caso abbiano eseguito una sintesi quantitativa, gli autori della revisione hanno condotto un'adeguata indagine relativamente al bias di pubblicazione (small study bias) e hanno discusso il suo probabile impatto sui risultati della revisione?

**15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes                        |
|   | <input type="checkbox"/> No                         |
|   | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

## AMSTAR- 2

## item 16

16. Gli autori della revisione riportano le potenziali fonti di conflitto di interesse, compreso qualsiasi finanziamento abbiano ricevuto per condurre la revisione?

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?**

For Yes:

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No  |

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA.  
AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.  
BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.